

Stärkt tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd – till långsiktigt hållbara läkemedelskostnader

Rapport från regeringsuppdrag

September 2023

Citera gärna Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets rapporter, men glöm inte att uppge källa: Rapportens namn, år och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, september 2023

Kontaktperson: Sofie Alverlind

Diarienummer: 02039/2022

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Förord

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, är en statlig myndighet som ska verka för en ändamålsenlig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning och tandvård, god tillgänglighet till läkemedel i samhället och en väl fungerande apoteksmarknad. TLV beslutar om pris och subvention av läkemedel och förbrukningsartiklar inom läkemedelsförmånerna, regler för apoteksmarknaden och apotekens handelsmarginal samt högkostnadsskydd och referenspriser för tandvård. Vi tar också fram hälsoekonomiska bedömningar av slutenvårdsläkemedel och medicinteknik. Att utöva tillsyn enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ingår också i myndighetens uppdrag.

TLV fick i juni 2022 i uppdrag av regeringen att analysera och föreslå hur patienters tillgång till läkemedel vid sällsynta sjukdomar kan stärkas. Vi lämnade en delrapport för uppdraget i mars 2023. Uppdraget slutredovisas i och med denna rapport, den 29 september 2023.

Viktiga framsteg inom forskning och utveckling leder till att allt fler läkemedel tas fram för patienter med sjukdomar som tidigare saknat behandling, en mycket positiv utveckling. En del av dessa läkemedel har en betydande effekt på den sjukdom de ska behandla, för andra är effekten mer blygsam eller osäker. I vissa fall kan TLV bifalla att läkemedlet ska ingå i läkemedelsförmånerna och därmed bekostas av det offentliga. I andra fall är det pris som företaget har ansökt om alltför högt i förhållande till läkemedlets nytta och ansökan blir därför avslagen.

I detta regeringsuppdrag har TLV bland annat tittat tillbaka på beslut som myndigheten fattat de senaste åren, analyserat dessa och utrett vilka förändringar som kan och behöver göras för att patienter med sällsynta sjukdomar och stora behov i större utsträckning ska få tillgång till effektiv behandling. I rapporten föreslås ett antal förändringar, varav vissa kan genomföras på relativt kort sikt medan andra kräver ytterligare analys och skulle innebära en större förändring av systemet. En central komponent i förslagen är att läkemedlets försäljningsvolym mer systematiskt ska beaktas i beslut om pris och subvention av läkemedel.

TLV ska verka för ett system med långsiktigt hållbara kostnader, där effektiva läkemedel är tillgängliga för patienter med såväl vanliga som ovanliga hälsotillstånd, efter behov. Eller med andra ord – mesta möjliga hälsa för skattepengarna.

Agneta Karlsson
Generaldirektör, TLV

Innehåll

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Termer och begrepp	14
1 Uppdraget och dess kontext	17
1.1 TLV har i uppdrag att föreslå hur tillgång till läkemedel vid sällsynta sjukdomar kan stärkas	17
1.2 Olika aktörer i dagens system för värdering av läkemedel.....	20
1.3 Antalet sällsynta läkemedel ökar kontinuerligt	24
1.4 Tidigare utredningar har undersökt hur läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd bör hanteras.....	26
2 Dagens förutsättningar för tillgång till sällsynta läkemedel	29
2.1 En genomgång av tidigare ärenden visade att många sällsynta läkemedel tillgängliggörs	29
2.2 Osäkerheterna i de hälsoekonomiska utvärderingarna av sällsynta läkemedel är ofta stora	32
2.3 En kvalitativ analys av tidigare beslut visar hur TLV tidigare tagit hänsyn till sällsynta läkemedel	34
2.4 En stor andel sällsynta läkemedel tillgängliggörs, men det finns utrymme för förbättring	35
3 TLV:s förslag på handlingsvägar	38
3.1 Två handlingsvägar föreslås för att utveckla dagens system.....	38
3.2 Flera aktörer behöver bidra till uppdragets målsättning	41
3.3 TLV har övervägt ytterligare tillvägagångssätt för stärkt tillgång och lägre kostnader.....	42
4 Volym bör spela större roll för hur högt pris som accepteras	44
4.1 Samhällsekonomiska skäl till att ta hänsyn till volym i TLV:s beslutsfattande.....	44
4.2 Det är förenligt med den etiska plattformen och nuvarande regelverk att ta hänsyn till volym.....	49
5 Tillvägagångssätt för att ta hänsyn till volym	51
5.1 Vid sällsynta tillstånd tillämpas en trappa med högre accepterad ICER ju lägre patientantalet är	51
5.2 Två sätt att korrigera för när faktisk användning är större än förväntat.....	54
5.3 Kriterier för identifiering av angelägna läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd	59
5.4 Priset bör påverkas av stor försäljningsvolym	60
6 En starkt process för förhandling för angelägna läkemedel	64

6.1	Dagens processer för ärendehandläggning och förhandling kan förbättras 64	
6.2	Den stärkta processen bygger på befintliga arbetssätt	64
6.3	Flera aktörer har viktiga roller att spela.....	67
7	Konsekvenser för kostnader och tillgänglighet.....	71
7.1	Förslagen har effekt på kostnader för och tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd	71
7.2	Förslag om storvolymprodukter syftar till att minska kostnaderna	75
8	Handlingsväg på lång sikt	77
8.1	Systemförändringar skulle ge större effekter på tillgänglighet och kostnader 77	
8.2	Danmark och Norge har skapat effektiva nationella förhandlingsorganisationer	78
8.3	En utveckling av systemet – på vilket sätt?	81
9	Fortsatt arbete behövs för jämlik tillgång till angelägna läkemedel.....	84
	Referenser	86
	Projektorganisation	90
	Bilagor.....	91
	Bilaga 1: TLV:s metod.....	91
	Bilaga 2: Redogörelse för tidigare beslut om förhöjd betalningsvilja	94
	Bilaga 3: Justerade metoder för hälsoekonomisk värdering.....	98
	Bilaga 4: Beräkning av vilken nivå av accepterad ICER som behövs vid olika prevalens.....	107

Sammanfattning

TLV har regeringens uppdrag att analysera och föreslå hur tillgången till läkemedel för patienter med sällsynta sjukdomar kan stärkas

Det utvecklas allt fler effektiva läkemedel mot sällsynta och svåra hälsotillstånd som det tidigare inte funnits någon behandling mot. Nya läkemedel kan innebära stora livskvalitetsförbättringar och förlängt liv, och det är angeläget att patienter får tillgång till behandlingar. Men en förutsättning för det är att kostnaderna är rimliga så att inte andra offentligt finansierade insatser med lika stor eller större nytta trängs undan.

TLV ska enligt uppdraget analysera och föreslå hur patienternas tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kan stärkas. De förslag som TLV lämnar får inte ge staten ökade läkemedelskostnader jämfört med dagens system. TLV ska i sin utredning ta hänsyn till den etiska plattformens principer för prioritering i hälso- och sjukvården och patienters tillgång till jämlik vård över hela landet.

TLV tar redan idag särskild hänsyn till flera av de aspekter som karakteriserar läkemedel för sällsynta hälsotillstånd. Den modell för värdebaserad prissättning som används innebär att ju större nytta en behandling ger, desto mer får den kosta. I enlighet med den etiska plattformens behovs- och solidaritetsprincip, att mer resurser ska riktas till dem som behöver det mest, tar TLV hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Ju svårare tillstånd, desto högre kostnad per behandlingsnytta accepteras. För läkemedel riktade till mycket sällsynta sjukdomar accepterar TLV dessutom en ännu högre kostnad än för läkemedel för lika svåra, men vanligare, sjukdomar.

I denna rapport ger vi förslag som kan bidra till en stärkt och jämlik tillgång till läkemedel för patienter med sällsynta sjukdomar och till en långsiktigt hållbar prissättning av läkemedel i Sverige. Flera av åtgärderna ligger inom myndighetens ansvarsområde. För att nå längre i målsättningen krävs dock insatser från regioner, företag och regeringen, vilket också beskrivs i rapporten.

Antalet läkemedel för sällsynta sjukdomar har ökat och förväntas fortsätta öka, men kostnaderna har ökat mer

EU:s regelverk om sär läkemedel har funnits i drygt 20 år och ska stimulera utveckling av läkemedel till små patientgrupper. I slutet av år 2022 fanns totalt 140 läkemedel som klassats som sär läkemedel och som hade försäljning i Sverige. Det är dubbelt så många som tio år tidigare. Under samma tid har försäljningsvärdet för läkemedel som har eller har haft sär läkemedelsstatus mer än fyrfaldigats. Utvecklingen väntas fortsätta; omkring 150 sär läkemedel kan få marknads godkännande i EU under perioden 2024 till första kvartalet 2026. Det kan innebära många viktiga behandlingsmöjligheter för patienter.

Marknaden för sär läkemedel bedöms ha blivit mer kommersiellt attraktiv sedan lagstiftningen trädde i kraft. Samtidigt har många av EU:s medlemsstater ökande svårigheter att tillhandhålla läkemedel till rimliga priser och företrädare för HTA-myndigheter och betalare i EU uttrycker oro över att höga priser hindrar patienters tillgång till behandling och jämlik vård.

TLV har genomfört en kartläggning av de senaste årens sär läkemedelsärenden
Kartläggningen omfattar alla sär läkemedel som TLV har handlagt under perioden 2015–2022. Den syftar till att ge en förståelse för hur dagens system kring hälsoekonomisk värdering, pris och beslut om subvention fungerar när det gäller att tillgängliggöra sär läkemedel, och har legat till grund för de fortsatta analyserna inom regeringsuppdraget. Många av dessa sär läkemedel, omkring 40 procent, är så kallade klinikläkemedel som ges på sjukhus, och omfattas därmed inte av en förmånsprocess hos TLV. I stället är det den regiongemensamma expertgruppen Rådet för nya terapier (NT-rådet), som bedömer nyttan i relation till kostnaden och ger rekommendationer om användning av sådana läkemedel.

En övergripande slutsats från kartläggningen är att dagens system har inneburit att många sär läkemedel kunnat tillgängliggöras både via förmånssystemet och via sjukhus, men att det finns behov av förbättringar för att stärka patienters tillgång till behandling. Det finns stora variationer mellan läkemedlen, bland annat när det gäller behandlingsnytta och kostnad. Många har höga priser i relation till nyttan.

För förmånsärenden hos TLV visar kartläggningen att:

- TLV har bifallit förmån för knappt två tredjedelar av ansökningarna för sär läkemedel.
- Läkemedel för riktigt små patientgrupper förefaller ha fått avslag i högre utsträckning än läkemedel för större patientgrupper.
- TLV har avslagit förmånsansökan för vissa läkemedel för behandling av svåra sjukdomstillstånd, trots potentiellt god patientnytta. Vissa läkemedel som TLV avslagit förmånsansökan för, har ändå använts efter beslut i enskilda regioner.
- TLV har vid flera tillfällen tagit hänsyn till sällsynthet genom att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (ICER) än för vanligare, lika svåra tillstånd.
- TLV accepterar i sina förmånsbeslut ofta en hög osäkerhet i den hälsoekonomiska värderingen av läkemedlet.

Andra viktiga observationer är att:

- Avtalsförhandlingar mellan regionerna och företag om ett lägre pris för läkemedlet, har många gånger möjliggjort att läkemedel kunnat bedömas kostnadseffektiva och därmed bli tillgängliga för patienter.
- Drygt två tredjedelar av de klinikläkemedel som omfattas av kartläggningen har en positiv rekommendation från NT-rådet.
- Förutsättningarna skiljer sig mellan förmåns- och klinikläkemedel avseende exempelvis möjlighet till förhandling och hur lång tid det tar för hälsoekonomiska värderingar att genomföras.

Mot bakgrund av de behov som identifierats föreslår TLV åtgärder som kan genomföras såväl inom dagens system som på längre sikt

Inom dagens system, utan behov av ändringar i regelverk och med nuvarande roller för TLV, regioner och företag, kan en stärkt tillgång till läkemedel för sällsynta hälsotillstånd och hållbara läkemedelskostnader åstadkommas genom att:

1. TLV accepterar högre kostnad i relation till nyttan för vissa läkemedel vid mycket sällsynta hälsotillstånd
2. Kostnaden i relation till nyttan ska vara lägre, om läkemedlet används vid ett mycket vanligt tillstånd och/eller har stort försäljningsvärde
3. Processen för ärendehandläggning och förhandlingar för förmånsläkemedel utvecklas

TLV ser också behov av att det parallellt med att ovanstående åtgärder genomförs, görs en översyn av om ett förändrat system på längre sikt med högre grad av nationell samordning kring bland annat prissättning och förhandling om läkemedel.

Volym bör spela roll i beslut om pris och subvention

För att stärka tillgången till läkemedel vid sällsynta tillstånd utan att statens kostnader ökar, anser vi att "volym" – hur stor patientgruppen och försäljningsvärdet är – ska beaktas i större utsträckning vid bedömning av vad som är en rimlig kostnad.

Det finns flera samhällsekonomiska argument för att ta hänsyn till volym i förmånsbeslutet. Det första är att utveckling och produktion av läkemedel kännetecknas av stora fasta kostnader och låga marginalkostnader. När läkemedlet är utvecklat och godkänt och produktionsanläggningen är byggd, är den rörliga kostnaden låg för att producera ytterligare förpackningar. Det innebär att läkemedel som säljs i små volymer måste ha högre marginaler (pris över produktionskostnad) än läkemedel som säljs i stora kvantiteter, för att de fasta kostnaderna ska kunna täckas.

Ett annat samhällsekonomiskt skäl till att lägga vikt vid volym, är att många andra länder gör det. Om Sverige avviker alltför mycket från prissättningsmönstret i andra länder, riskerar det att dels påverka tillgång till vissa läkemedel, dels leda till att vi betalar för mycket för vissa läkemedel.

Ett prioriteringsetiskt argument för att ta hänsyn till volym, är att patienter med mycket sällsynta hälsotillstånd bör få samma möjlighet till behandling som andra patienter med lika svåra, men vanligare hälsotillstånd. Människovärdesprincipen innebär att samma möjlighet till hälsoutfall för alla bör eftersträvas.

TLV bedömer att det går att genomföra förslagen om att ta hänsyn till volym i TLV:s beslut utan författningsändringar.

TLV kan acceptera högre kostnad i relation till nyttan för vissa läkemedel vid mycket sällsynta hälsotillstånd

Vi bedömer att en högre kostnad i relation till nyttan av en behandling (ICER) än idag kan accepteras i vissa situationer. Det gäller läkemedel som är avsedda för färre än 100 patienter, baserat på prevalens i Sverige och läkemedlets totala användningsområde, och som är avsedda för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. En långvarig livskvalitetsförlust och många förlorade levnadsår ska viktas högt i bedömningen av svårighetsgrad. Effekten av behandlingen ska vara kliniskt relevant. TLV vill så tidigt som möjligt i ärendehandläggningen göra en preliminär bedömning om ett läkemedel uppfyller kriterierna och därmed skulle kunna bli aktuellt för en högre accepterad ICER.

Vi har tagit fram en ”trappmodell” som innebär att nivån för hur hög ICER TLV accepterar sjunker stegvis ju högre prevalensen av tillståndet är. ICER kan då vara betydligt högre om läkemedlet är avsett för 5 patienter än för 50 patienter. Detta motiveras av de beräkningar vi gjort och som visar att den nivå på accepterad ICER som behövs för att FoU-kostnaderna för ett genomsnittligt läkemedel ska täckas, sjunker snabbt med ett ökande antal patienter.

En förutsättning för att vi ska kunna tillämpa ”trappan” är att det går att hantera risken för att patientantalet visar sig bli större än vad som antogs när beslutet fattades. Ett sätt att hantera risken är att det finns ett avtal mellan regioner och företag om en betalningsmodell som innebär att rätt pris betalas givet det faktiska antalet patienter som använder läkemedlet. Ett annat sätt är att TLV i sitt beslut reglerar att en viss sänkning av priset ska göras om patientantalet eller försäljningsvärdet överstiger en viss nivå.

Sammanfattningsvis kommer detta innebära en förändring av praxis. Förändringen består för det första i hur kriterierna är utformade, för det andra i att TLV kan acceptera en högre ICER i flera steg beroende på sällsynthet och, för det tredje, i att de högsta nivåerna för vilken ICER som accepteras är högre än tidigare.

Kostnaden i relation till nyttan bör vara lägre, om läkemedlet används vid ett mycket vanligt tillstånd eller har stort försäljningsvärde

TLV anser också att volym också bör tas hänsyn till vid bedömning av vad som är en rimlig kostnad för läkemedel vid vanliga tillstånd. Det kan göras på olika sätt och sannolikt behöver olika sätt kombineras. Ett sätt är att vid det första beslutstillfället för pris och subvention kräva en lägre ICER för läkemedel riktade mot vanligare sjukdomstillstånd. Ett annat är att göra prissänkningar när försäljningsvärdet överstiger vissa nivåer. I nuläget har vi inte tagit ställning till exakt hur detta ska göras. I rapporten beskrivs vad som behöver utredas i det fortsatta arbetet.

Nuvarande process för ärendehandläggning och förhandlingar för förmånläkemedel utvecklas

Att regioner och företag sluter avtal om sekretessbelagd återbäring som innebär att det faktiskt betalade priset är lägre än det offentliga priset, är många gånger avgörande för att kunna ge tillgång till ett läkemedel. Det beror på att den internationella läkemedelsmarknaden har utvecklats mot att de offentliga priserna

är höga samtidigt som företagen ofta är beredda att ge rabatter. Det finns därför behov av att förstärka förutsättningarna för avtalsförhandlingar, särskilt för angelägna läkemedel.

Den utvecklade processen utgår från dagens process för trepartsöverläggningar och samverkan mellan TLV och regionerna kring nya läkemedel. En viktig förändring jämfört med dagens process är att TLV i ett så tidigt skede som möjligt förmedlar till regionerna att läkemedlet kan bli aktuellt för en högre accepterad ICER och delar information som motiverar det. TLV kan stötta parterna under en förhandling genom att utvärdera effekten av betalningsmodeller.

Regionerna och företagen behöver också bidra till den utvecklade processen. Regionerna kan använda sina processer för samverkan för att gemensamt ta ställning till om ett kommande läkemedel väntas innebära stor patientnytta och därmed om det behövs samverkan genom förhandling och eventuellt andra regiongemensamma insatser. Både regionerna och företagen behöver ha en öppenhet för att diskutera den mest ändamålsenliga avtalskonstruktionen eller betalningsmodellen för det aktuella fallet. Företagen ansvarar för att erbjuda rimliga priser och att i god tid ansöka om förmån med fullständiga underlag med gedigen dokumentation till TLV:s utvärdering.

Konsekvenser av TLV:s förslag

Tillämpningen av en högre accepterad ICER för läkemedel för mycket sällsynta hälsotillstånd med hög svårighetsgrad skulle innebära att statens kostnader för läkemedel inom förmånerna ökar. Kostnadsökningarna beror delvis på att fler läkemedel för sällsynta sjukdomar skulle inkluderas i förmånerna, delvis på att det offentliga skulle betala mer för läkemedel som redan idag skulle ha ingått i förmånerna. Kostnaderna förväntas öka för varje år i takt med att nya läkemedel når marknaden.

Vi har gjort en uppskattning av hur stor besparing som prissänkningar av storsäljande läkemedel leder till. Beräkningarna visar att en relativt liten sänkning skulle kunna innebära en betydelsefull kostnadsbesparing för läkemedel inom förmånerna.

Regeringen kan påskynda och förstärka förslagen och regioner och företag behöver bidra inom sina ansvarsområden

Många av de åtgärder som utretts inom regeringsuppdraget är sådana som TLV själv förfogar över. Myndigheten kan dock inte åstadkomma alla förändringar som krävs för att stärka tillgängligheten till angelägna läkemedel. Företagen har ett stort ansvar genom sin prissättning och den dokumentation som enligt dagens system ligger till grund för TLV:s bedömningar. Regionernas samverkan är av central betydelse för jämlik tillgång till läkemedel: dels genom hanteringen av klinikläkemedel via NT-rådet, dels genom att genomföra förhandlingar om avtal med företagen då detta behövs.

Enligt vår bedömning har regeringen redan idag tillgång till verktyg som skulle kunna underlätta genomförandet av de föreslagna förändringarna. Som beskrivits

är förutsättningarna för förhandling av stor betydelse, både för att stärka tillgängligheten till nya angelägna läkemedel och för att åstadkomma priskonkurrens för patentskyddade läkemedel och därmed hållbara läkemedelskostnader. Ett sätt att uppnå bättre förhandlingsmöjligheter kan vara att i överenskommelsen mellan regeringen och Sveriges Kommuner och Regioner om statsbidraget för läkemedel stärka incitamenten och möjligheterna för regionerna att förhandla.

En annan åtgärd som kan bidra till att stärka förhandlingsförutsättningarna är att se över förordningen om läkemedelsförmåner m.m. med avseende på möjlighet till förlängd handläggningstid. Detta skulle syfta till att ge bättre utrymme både för hälsoekonomiska värderingar av komplexa ärenden och förhandling och därmed en mer effektiv och ändamålsenlig handlägningsprocess för nya läkemedel.

Ytterligare ett sätt för regeringen att stödja tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd är att säkerställa att TLV har långsiktiga resurser för att genomföra sitt klinikläkemedelsuppdrag med hälsoekonomiska värderingar av klinikläkemedel, eftersom en stor andel läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd är klinikläkemedel.

Det krävs fortsatt arbete och resurser för att genomföra förslagen

Det krävs fortsatt arbete för att skapa ett hållbart system där patienter med sällsynta och vanliga sjukdomar får stärkt tillgång till läkemedel efter behov. TLV behöver fortsätta utreda hur förslagen om patientstorlek och försäljningsvolym kan påverka den accepterade kostnaden för ett läkemedel skulle kunna fungera i praktiken. Först när detta är genomfört kan de föreslagna förändringarna genomföras i praktiken.

Det fortsatta arbetet med att utreda och vidareutveckla de förslag som presenteras i rapporten kommer ställa betydande krav på TLV de närmaste åren. Såväl det fortsatta utredningsarbetet som de tillkommande arbetsuppgifterna inom ramen för myndighetens ärendehandläggning, förutsätter att regeringen tillför myndigheten ytterligare resurser.

TLV föreslår en utredning av en mer genomgripande förändring av systemet för prissättning och subvention av läkemedel

De förslag som presenterats ovan är genomförbara inom dagens system och med dagens rättsliga förutsättningar. Vi bedömer dock att det finns begränsningar i dagens strukturer för prissättning och förhandling av läkemedel som gör det svårt att nå ända fram när det gäller god och jämlik tillgång till läkemedel för såväl sällsynta som vanliga tillstånd till långsiktigt hållbara kostnader. TLV föreslår därför en översyn för att åstadkomma en större förändring av systemet för prissättning och förhandling om läkemedel.

Danmark och Norge är exempel på länder som utvecklat starka nationella förhandlingsfunktioner, vilket fått positiva effekter på tillgänglighet och kostnader.

Svåra prioriteringsbeslut kommer att kvarstå

Trots de åtgärder vi föreslår inom detta regeringsuppdrag kommer beslut om att tillgängliggöra vissa läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd kräva prioriteringar som kan innebära att alla läkemedel inte blir tillgängliga, på grund av företagens prissättning och osäker evidens för läkemedlens nytta.

Det finns flera målkonflikter vid beslutsfattande om tillgängliggörande av nya läkemedel med höga kostnader. Mellan patienters tillgänglighet å ena sidan och att Sverige inte ska betala orimligt höga priser å andra sidan. Mellan snabb introduktion å ena sidan och risken att läkemedlet senare inte kan kvarstå inom förmånerna för att det inte uppfyller förutsättningarna för detta. Vid våra möten med representanter för andra länders myndigheter är bilden som ges att trots inrättande av särskild hantering för läkemedel vid sällsynta tillstånd, har inget land en hantering som de anser fungerar helt tillfredställande.

Våra förslag väntas leda till att patienter med svåra sällsynta hälsotillstånd får bättre tillgång till effektiva läkemedel, men det kommer att krävas ett fortsatt arbete, samverkan och ansvarstagande från aktörer för att skapa mesta möjliga patientnytta för våra gemensamma resurser.

Termer och begrepp

Accepterad ICER – Hur hög kostnad per vunnen QALY som TLV accepterar för att bifalla en ansökan om subvention – se också Kostnad per vunnen QALY.

Alternativkostnad – den alternativa användning av en resurs som man går miste om genom att välja ett visst handlingsalternativ.

ATMP – avancerade terapier eller avancerade terapiläkemedel/terapiprodukter (engelska: "advanced therapy medicinal products") innefattar genterapier, somatiska cellterapier och vävnadstekniska produkter.

AUP – apotekens utförsäljningspris. AUP återspeglar generellt priset för ett läkemedel utan den kostnadsminskning som återbäring från eventuellt avtal ger.

Förmånsbegränsning – subvention för endast ett visst användningsområde eller en viss patientgrupp.

Betalningsmodell – i denna rapport innebär detta en överenskommelse mellan köparen och företaget om att göra behandlingen tillgänglig under bestämda villkor. Överenskommelsen, som regleras i ett avtal, kan innebära att betalningen för ett läkemedel inte är en konstant summa per förpackning utan kan variera beroende på patient, indikation, köpt volym, hälsoutfall eller något annat.

EMA (European Medicines Agency) – Europeiska läkemedelsmyndigheten, vars uppgift är att godkänna och övervaka läkemedel i EU.

Generell subvention – läkemedel som är subventionerat för hela dess användningsområde.

Grundscenario – utfallet av en hälsoekonomisk värdering (vunna QALY, kostnader, kostnad per QALY) baserat på de parametervärden som anses som troligast

ICER (Incremental cost effectiveness ratio) – Kostnad per vunnen QALY, ett mått som ställer skillnaden i kostnad mellan två behandlingsalternativ i relation till skillnaden i hälsa (mätt i termer av kvalitetsjusterade levnadsår, QALY).

Incidens – antal personer som insjuknar i en sjukdom under en tidsperiod, exempelvis ett år.

Indikation – det symptom, sjukdomstillstånd eller liknande där en specifik behandling används. Med godkänd indikation menas det sjukdomstillstånd som får behandlas med ett läkemedel enligt godkännande av Läkemedelsverket eller den europeiska motsvarigheten, EMA.

Klinikläkemedel – läkemedel som ges till patienten på sjukhus eller annan hälso- och sjukvårdsinrättning och därför upphandlas eller på annat sätt köps in av regionerna.

Klinikläkemedelsuppdraget – på uppdrag av regeringen genomför TLV hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel. NT-rådet väljer vilka läkemedel TLV ska bedöma. De hälsoekonomiska bedömningarna är avsedda att användas som stöd till NT-rådets rekommendationer till regionerna rörande användning av läkemedlet.

Kostnad per vunnen QALY – ett mått som ställer skillnaden i kostnad mellan två behandlingsalternativ i relation till skillnaden i hälsa (mätt i termer av kvalitetsjusterade levnadsår, QALY). En engelsk förkortning för detta mått är ICER, incremental cost effectiveness ratio.

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) – ett mått på hälsa som fångar både livslängd och hälsorelaterad livskvalitet.

Läkemedelsförmån – ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet, vilket begränsar hur mycket en kund behöver betala för sina läkemedel.

Marknadsfunktionen – regiongemensam funktion inom samverkansmodellen för läkemedel som ansvarar bland annat för koordinering av trepartsöverläggningar, marknadsbevakning och regiongemensam förhandling och upphandling

NT-rådet – Rådet för nya terapier, en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner. NT-rådet utser de klinikläkemedel TLV ska utvärdera och har mandat att ge rekommendationer till landets regioner om användning av vissa nya läkemedel.

Prevalens – den andel individer i en population som har en sjukdom vid ett givet tills.

Receptläkemedel – läkemedel som förskrivs på recept och hämtas ut på öppenvårdsapotek.

Regionernas samverkansmodell för läkemedel – samarbete mellan regionerna i syfte att åstadkomma samordnad, jämlik och kostnadseffektiv tillgång till läkemedel. Innefattar bland annat NT-rådet och funktioner för marknadsbevakning och förhandling, horisontspaning och uppföljning.

Sidoöverenskommelse – ett avtal mellan läkemedelsföretag och enskilda regioner som tas fram inom ramen för eller som en följd av TLV:s ärendehandläggning. Sidoöverenskommelsen reglerar en eller flera omständigheter

som rör användningen av ett läkemedel och kan exempelvis innebära att kostnaden för behandlingen sänks så att den hälsoekonomiska osäkerheten minskar.

Subvention – den del av kostnaden för ett läkemedel, en tandvårdsåtgärd eller en förbrukningsartikel som det offentliga betalar.

Sällsynt hälsotillstånd – ett tillstånd med låg prevalens – som vägledning kan förekomst hos färre än 5 av 10 000 invånare anses som låg prevalens.

Särläkemedel – läkemedel som uppfyller kraven i EU:s regelverk om särläkemedel (Förordning (EG) nr 141/2000 om särläkemedel), vilket bland annat innebär att de ska vara avsedda för att behandla livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd som förekommer hos högst 5 av 10 000 invånare i EU.

Särläkemedelsstatus – läkemedel som enligt beslut av EMA uppfyller kraven som anges av särläkemedelsregelverket (Förordning (EG) nr 141/2000 om särläkemedel).

Trepartsöverläggning – en gemensam dialog där regionerna, företag och TLV träffas tillsammans och diskuterar ett ärende. Dessa kan resultera i en sidoöverenskommelse mellan regioner och företag, som kan innebära att kostnaden för behandlingen sänks eller den hälsoekonomiska osäkerheten minskar.

Volym (försäljningsvolym) – används i denna rapport för att beskriva omfattningen av användning av ett läkemedel och avser då antingen patientantal (prevalens) eller försäljningsvärde.

QALY (Quality adjusted life years) – se kvalitetsjusterade levnadsår.

Återbäring – en form av ersättning som betalas ut i efterhand. I Sverige betalar läkemedelsföretagen återbäring till regionerna utifrån vad som anges i sidoöverenskommelserna. Benämns internationellt ofta som rabatt.

1 Uppdraget och dess kontext

1.1 TLV har i uppdrag att föreslå hur tillgång till läkemedel vid sällsynta sjukdomar kan stärkas

Regeringen har gett TLV i uppdrag att analysera olika handlingsvägar som utvecklar tillgången till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar, samt utreda och identifiera eventuella områden inom vilka det finns behov av författningsändringar (1). Utgångspunkten för arbetet ska bygga på en analys av patienternas tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar.

I regeringsbeslutet anges att TLV ska:

- systematiskt kartlägga och följa upp subventionsbesluten för läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar under de senaste åren för att få en heltäckande kartläggning av hur dessa läkemedel hanteras,
- analysera förutsättningarna och konsekvenserna av ett delvis förändrat förhållningssätt i subventionsbeslut om läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar i syfte att utveckla tillgången,
- se över nuvarande regelverk för beslutsfattande kring läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar,
- utreda hur kriterier såsom försäljningsvolym eller patientantal generellt bör påverka vilket pris, vilken osäkerhet och vilken behandlingkostnad som accepteras för ett läkemedel, samt
- se över hur förutsättningarna för användning av betalningsmodeller kan utvecklas.

TLV ska, i likhet med övrigt arbete på området, bland annat beakta patienternas tillgång till behandling och jämlik vård över hela landet och den etiska plattformen för prioriteringar som gäller inom hälso- och sjukvården, det vill säga människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. En förutsättning för uppdraget är att TLV:s samlade förslag till handlingsvägar inte ska ge staten ökade kostnader för läkemedel jämfört med dagens system.

1.1.1 TLV:s tolkning av uppdraget

TLV har tolkat uppdraget som att det kan finnas skäl att göra skillnad mellan olika situationer eller läkemedel i utredning av och beslut om pris och subvention. En noggrann analys av konsekvenserna av ett sådant tillvägagångssätt har krävts, bland annat med avseende på etiska och juridiska aspekter.

Att läkemedel bekostas av det offentliga är en viktig förutsättning för jämlik tillgång för patienter. ”Tillgång till läkemedel” har TLV därför tolkat som att det finns ett beslut om subvention eller motsvarande. Utredningen har fokuserat på läkemedel som hanteras genom förmånsansökan och de åtgärder som TLV förfogar över. Läkemedel som rekvireras till sjukvården har dock ingått i kartläggning och

konsekvensanalys, eftersom dessa utgör en stor andel av alla läkemedel för sällsynta hälsotillstånd.

TLV har inte tolkat uppdraget som att tillgängligheten till *alla* läkemedel för behandling av sällsynta hälsotillstånd bör stärkas eller utvecklas. Det finns variationer mellan läkemedlen gällande tillgång, behov, behandlingsnytta och behandlingsalternativ. En viktig del i TLV:s utredning har därför varit att så tydligt som möjligt identifiera och beskriva för vilka läkemedel eller vid vilka situationer tillgängligheten bör utvecklas.

Ökad tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd kan komma att leda till högre läkemedelskostnader. Enligt förutsättningarna för uppdraget har TLV därför analyserat och föreslagit åtgärder för att minska läkemedelskostnaderna inom andra områden i en sådan grad att statens kostnader för läkemedel inte ökar.

Under arbetet med detta regeringsuppdrag har TLV fokuserat på läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd ur ett behovsperspektiv, oavsett om läkemedlet har sär läkemedelsstatus eller inte. Enligt Socialstyrelsens termbank (2) är ett sällsynt hälsotillstånd ett tillstånd med låg prevalens. Där framgår att "sällsynta hälsotillstånd medför vanligen varaktiga konsekvenser för livsvillkoren och särskilda problem som betingas av sällsyntheten. De kräver speciell kompetens och ofta samordnade insatser från hälso- och sjukvården och övriga samhället. Som vägledning kan förekomst hos färre än 5 av 10 000 invånare anses som låg prevalens." EU:s regelverk om sär läkemedel, se faktaruta, innefattar en definition av läkemedel som omfattas av särskilda incitament. I rapporten används generellt benämningen "läkemedel för sällsynta hälsotillstånd". Begreppet sär läkemedel används fortsättningsvis specifikt när vi hänvisar till läkemedel som har sär läkemedelsstatus enligt EU:s regelverk och är godkända för försäljning i EU.

1.1.2 TLV har flera angränsande regeringsuppdrag

Inom TLV:s pågående regeringsuppdrag Långsiktigt hållbar finansiering av läkemedel ska myndigheten genomföra kostnadsdämpande åtgärder på läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna och samtidigt säkerställa prisdynamik och fortsatt god tillgång till läkemedel i Sverige. Regeringsuppdraget, som löper under fyra år, ska slutredovisas i juni 2025 (3). Utredning av åtgärder som kan kompensera för eventuellt ökade kostnader för en stärkt tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd överlappar i stor utsträckning arbetet inom regeringsuppdraget om långsiktigt hållbar finansiering. Vissa av dessa åtgärder beskrivs därför översiktligt i denna rapport, men en fördjupad utredning av dem kommer att ske inom ramen för uppdraget om långsiktigt hållbar finansiering.

Många behandlingar som klassas som avancerade terapier (ATMP) är riktade mot sällsynta hälsotillstånd. TLV redovisade den 29 september 2023 sitt regeringsuppdrag om att fortsätta utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för avancerade terapiläkemedel (4). Detta uppdrag är en fortsättning på utredningar som TLV har gjort inom två tidigare regeringsuppdrag om precisionsmedicin och ATMP. Inom dessa regeringsuppdrag har TLV utrett frågeställningar specifikt förknippade med

potentiellt botande engångsbehandlingar, till exempel hur man kan hantera höga engångskostnader för ATMP när det saknas kunskap om den långvariga effekten av behandlingarna.

1.1.3 TLV har haft en dialog med olika aktörer under genomförandet av uppdraget

TLV under genomförandet av uppdraget haft bred dialog med olika aktörer. Vi har inhämtat förslag på åtgärder och rådgjort kring behov och konsekvenser med patientföreträdare, regionerna genom bland annat NT-rådet och regionernas Marknads- och förhandlingsfunktion samt branschorganisationen för de forskande läkemedelsföretagen, Lif. Vi har också undersökt hur andra länder värderar läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd och fört dialog med representanter för myndigheter från länder som har andra arbetssätt än Sverige för att inhämta idéer och lärdomar.

En beskrivning av TLV:s metoder för genomförandet av uppdraget finns i Bilaga 1.

EU:s regelverk för säräkemedel

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 om säräkemedel syftar till att stimulera utvecklingen av läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd, genom att minska kostnaderna för läkemedelsutvecklingen och att öka möjligheterna till intäkt för företagen (5). Ett säräkemedel, enligt denna förordning, är ett läkemedel som uppfyller vissa villkor och därmed omfattas av särskilda stimulansåtgärder (6). Det är EU-kommissionen som fattar beslut om att ett läkemedel ska få status som säräkemedel efter att företaget har ansökt till en särskild kommitté vid Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

För att ett läkemedel ska uppnå säräkemedelsstatus enligt EU-lagstiftningen krävs att läkemedlet är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande tillstånd eller tillstånd med allvarlig funktionsnedsättning och som förekommer hos högst 5 av 10 000 personer inom EU. Det ska inte finnas någon annan godkänd metod för att diagnostisera, förebygga eller behandla det aktuella tillståndet som ger likvärdig nytta. Företagen ansöker om säräkemedelsklassning i ett tidigt skede av läkemedelsutvecklingen. Om detta beviljas, får det företag som utvecklar substansen bland annat tillgång till rådgivning i samband med utformning av kliniska prövningar och sänkta avgifter hos EMA för vetenskaplig rådgivning och ansökan om godkännande för försäljning.

När utvecklingsfasen för ett läkemedel med säräkemedelsstatus är färdig och läkemedlet blir godkänt för försäljning i EU, får läkemedlet marknadsexklusivitet i 10 år efter godkännandedatum, förutsatt att villkoren för att få säräkemedelsstatus fortfarande är uppfyllda. Det innebär att liknande läkemedel för samma indikation inte får marknadsföras i EU. När de tio åren förflutit, är läkemedlet inte längre klassat som säräkemedel och därmed inte skyddat från konkurrens från liknande produkter. Säräkemedelsstatus kan också upphöra tidigare på företagets begäran eller om EMA bedömer att kraven inte längre är uppfyllda.

EU-kommissionen lämnade våren 2023 förslag till förändringar i regelverket.

1.2 Olika aktörer i dagens system för värdering av läkemedel

1.2.1 TLV beslutar om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna.

De läkemedel som ingår i förmånerna subventioneras för alla patienter som får dem utskrivna på recept, förutsatt att det sker inom ramen för eventuella förmånsbegränsningar. Det innebär att förmånsbeslut är en viktig förutsättning för jämlik tillgång till läkemedel för patienter i hela landet.

TLV:s beslut utgår från de tre grundläggande principerna i den etiska plattformen för prioritering i hälso- och sjukvården (7). Dessa är människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper och kostnadseffektivitets-principen – att kostnaderna för en vårdinsats ska vara rimliga utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

För att bedöma om kostnaden är rimlig tillämpar TLV hälsoekonomiska metoder. Grunden för den bedömningen är 15 § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Förmånslagen anger att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna ”under förutsättning att kostnaderna för användning av läkemedlet framstår som rimliga utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter”. Bedömningar av kostnad per hälsovinst görs relativt den behandling som patienten annars skulle få. Ett samhällsekonomiskt perspektiv, med vissa begränsningar, appliceras. Det betyder att även vissa kostnader och besparingar som inte faller på hälso- och sjukvården beaktas, till exempel för kommunen eller staten.

Om det efter TLV:s uppföljning av ett tidigare beslut finns anledning att anta att kriterierna i 15 § förmånslagen inte längre är uppfyllda kan TLV ompröva beslutet. I enlighet med 10 och 13 §§ förmånslagen får TLV besluta att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna eller ändra ett tidigare fastställt pris.

Regionerna och läkemedelsföretagen har rätt till överläggningar med TLV i ärenden som gäller nyansökan eller prisändringar. En trepartsöverläggning är en gemensam dialog där regionerna, företag och TLV träffas tillsammans och diskuterar ett ärende. Överläggningen kan resultera i att regionerna och företaget tecknar ett avtal. Avtalet kan exempelvis innebära en återbäring till staten och regionerna på en andel av läkemedelskostnaden, vilket sänker de faktiska kostnaderna och minskar osäkerheten för om läkemedlet är kostnadseffektivt. En trepartsöverläggning kan efterfrågas av antingen företag eller regionerna och äger rum om dessa båda parter samtidigt är överens om att ingå i en sådan. Alla regioner fattar gemensamt beslut om man ska delta i en trepartsöverläggning. Besluten tas av den så kallade fullmaktgruppen, där varje region är representerad. TLV gör inte något urval beträffande vilka ärenden som är aktuella för en trepartsöverläggning.

1.2.2 NT-rådet ger rekommendationer till regionerna om nya läkemedel som rekvireras till sjukvården

Sveriges regioner samverkar för att uppnå en jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel, inom regionernas samverkansmodell för läkemedel. I samverkansmodellen ingår Rådet för nya terapier, NT-rådet, som är en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner. NT-rådet beslutar om vilka läkemedel som ska omfattas av nationell samverkan och ger rekommendationer om huruvida dessa läkemedel ska användas. Precis som TLV utgår NT-rådet i sina bedömningar från den etiska plattformen för prioritering i hälso- och sjukvården (8). De flesta läkemedel som omfattas av nationell samverkan genom NT-rådet är läkemedel som rekvireras till sjukvården. För dessa läkemedel ansöker företagen normalt inte om subvention hos TLV och de omfattas därmed inte av läkemedelsförmånerna. För de rekvisitionsläkemedel som omfattas av nationell samverkan tar TLV i regel fram hälsoekonomiska underlag på beställning av NT-rådet. Utvärderingarna görs inom ramen för TLV:s så kallade klinikläkemedelsuppdrag.

Vid behov kan NT-rådet initiera förhandlingar med företag. Målsättningen är då att nå överenskommelser i ett avtal som gör att behandlingen kan bedömas kostnadseffektiv, baserat på den hälsoekonomiska bedömningen från TLV. Om förhandlingen resulterar i en överenskommelse om villkor för ett avtal, får alla regioner möjlighet att teckna ett sådant avtal. För läkemedel som hanteras via NT-rådet har enskilda regioner inga egna förhandlingar eller tecknar andra avtal än de som förhandlats gemensamt.

1.2.3 Det finns skillnader mellan förmåns- och klinikläkemedel i processerna för förhandlingar.

Skillnader mellan processerna för förhandling mellan förmån- och klinikläkemedel påverkar förutsättningarna att åstadkomma avtal om prissänkningar på flera sätt. Exempel på sådana skillnader är att företag ansöker om förmån hos TLV, medan NT-rådet utser vilka klinikläkemedel som ska omfattas av nationell samverkan mellan regionerna, mot bakgrund av en rad kriterier, bland annat att jämlik användning av läkemedel bedöms viktigt. För förmånsläkemedel påverkas tiden och upplägget för förhandlingen av att TLV behöver fatta förmånsbeslut inom 180 dagar från det att förmånsansökan inkommit, enligt Förordningen om läkemedelsförmåner m.m. Detta medför att det finns en begränsad tid för en eventuell förhandling, som behöver göras parallellt med den hälsoekonomiska värderingen. Regionerna behöver ta ställning till om de vill förhandla för ett förmånsärende i ett tidigt skede, innan den hälsoekonomiska värderingen är klar, vilket kan göra ställningstagandet svårt. För klinikläkemedel behöver inte någon tidsgräns beaktas, utan NT-rådet beslutar i regel om att inleda förhandling efter att man tagit del av den hälsoekonomiska bedömningen. Det finns inte heller någon formell begränsning för hur länge en förhandling som NT-rådet initierat kan pågå.

1.2.4 Beslut om vilka patienter som ska få vilka läkemedel fattas inom regionerna

Förmånsbeslut från TLV och rekommendationer från NT-rådet har betydelse för hur läkemedel används i hälso- och sjukvården. Beslut om vilka patienter som ska

få vilka läkemedel, om behandling ska erbjudas och i vilket skede, görs dock i respektive region. Hur sådana beslut fattas varierar mellan regioner och mellan behandlingar. Ofta har enskilda kliniker eller vårdverksamheter budgetansvar för den behandling som ordinerar och beslut om att starta behandling fattas i samråd med patienten efter bedömning av ansvarig läkare, efter ett övergripande prioriteringsbeslut av verksamhetschef om det rör sig om en kostsam behandling. I vissa fall finns samordning genom regionala eller nationella behandlingsriktlinjer från expertgrupper. I vissa regioner fattas beslut om att introducera en ny läkemedelsbehandling efter ett beslut på regionnivå, exempelvis genom regionens läkemedelskommitté.

Regionerna har möjlighet att i undantagsfall subventionera läkemedel som TLV bedömt inte ska ingå i förmånerna för att de inte bedömts kostnadseffektiva. Förutsättningar för sådan regional undantagshandling är att det rör sig om behandling till enskilda patienter, att behandlingen bedöms kostnadseffektiv på individnivå, att det rör sig om synnerligen angelägna behov och att behandlingsalternativ saknas.

Hälsoekonomiska begrepp

QALY – kvalitetsjusterade levnadsår (Quality Adjusted Life Years”) är ett generiskt mått som kombinerar två dimensioner av hälsa: livslängd och hälsorelaterad livskvalitet. QALY möjliggör jämförelser mellan olika terapiområden eftersom det inte är sjukdomsspecifikt, och, som namnet antyder, justerar måttet återstående livslängd för en patient för den livskvalitet som patienten har under livslängden.

QALY beräknas genom att multiplicera livslängd med livskvalitet (på en skala mellan 0 och 1). Ett år levt med perfekt hälsa motsvarar 1 QALY, medan 0 QALY motsvarar död. Detta innebär att 1 vunnen QALY från ett läkemedel kan uppnås antingen genom att livslängden förlängs när läkemedlet ges eller genom att livskvaliteten ökar vid behandling, eller bådadera. Nedan visas tre räkneexempel som alla motsvarar 1 vunnen QALY:

Exempel 1: 2 vunna levnadsår*0,5 i livskvalitetsnivå=1 QALY

Exempel 2: 5 vunna levnadsår*0,2 i livskvalitetsnivå=1 QALY

Exempel 3: 10 års livstid*0,1 ökning i livskvalitet=1 QALY

Exemplen illustrerar att 1 vunnen QALY kan uppnås genom väldigt olika effekter på livskvaliteten och livslängd och att patientnyttan i form av ökad livskvalitet och förlängt liv kan variera kraftigt trots att samma QALY-effekt uppnås.

Antal vunna QALY har i TLV:s kartläggning valts som riktmärke för patientnytta, eftersom det är ett mått som kan användas för att göra jämförelser mellan olika behandlingar. Måttet ska dock tolkas med försiktighet. Det finns alltid osäkerheter förknippade med den skattade QALY-vinsten för ett enskilt läkemedel. Det kan bero på olika saker, till exempel hur väl validerat utfallsmåttet i de kliniska studierna är, hur väl man har skattat patienternas livskvalitet i olika stadier av sjukdomen och hur bra överlevnadsvinsten går att förutsäga från resultaten i en kortvarig klinisk studie. Sådana osäkerheter kan vara särskilt stora för sällsynta läkemedel, eftersom det kan vara svårare att genomföra kliniska studier i små patientpopulationer.

Val av jämförelsealternativ

I TLV:s riktlinjer till ansökande företag anges att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen ska utgöra jämförelsealternativ. I det specifika fallet är det många gånger inte givet vad som är den kostnadseffektiva och samtidigt kliniskt relevanta behandlingen, och därför utreder TLV noga vad som ska vara jämförelsealternativ.

ICER – inkrementell kostnadseffektivitetskvot (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), är en kvot mellan skillnaden i kostnad för en ny behandling jämfört med jämförelsealternativet och skillnaden i antalet vunna QALY för en ny behandling jämfört med jämförelsealternativet.

ICER beräknas enligt ekvation 1 nedan. Eftersom kostnaden för det nya läkemedlet eller behandlingen sätts i relation till hur stor patientnytta det ger upphov till, där patientnyttan kan mätas som antalet vunna QALY:s, innebär det att läkemedel som ger upphov till stor patientnytta också tillåts att kosta mer.

$$\text{Ekvation 1: } ICER = \frac{\text{Kostnad}_{\text{nytt}} - \text{Kostnad}_{\text{jämförelse}}}{\text{QALY}_{\text{nytt}} - \text{QALY}_{\text{jämförelse}}}$$

1.3 Antalet säräkemedel ökar kontinuerligt

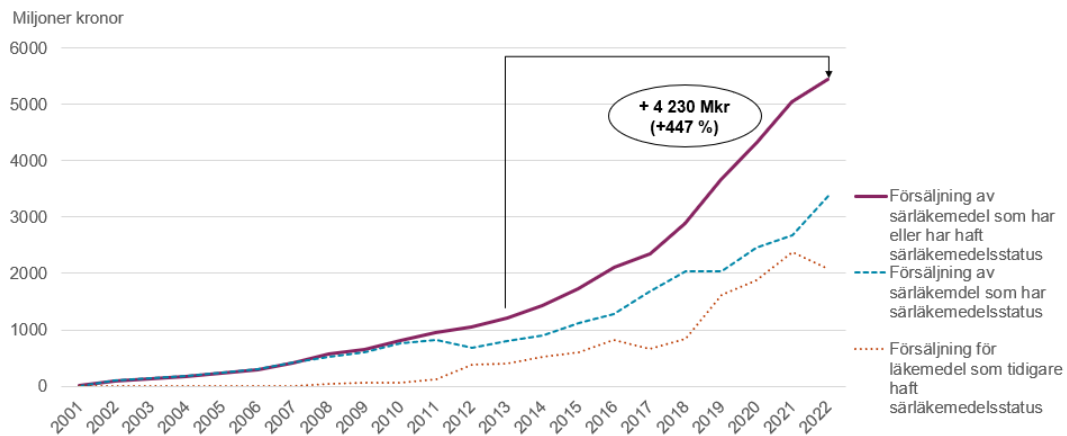
1.3.1 EU:s säräkemedelslagstiftning har stärkt utvecklingen av säräkemedel men prissättningen av dessa utmanar

EU:s regelverk om säräkemedel innebär en rad incitament som ska stimulera utveckling av läkemedel till små patientgrupper. Europeiska kommissionen presenterade ett nytt förslag till förordning våren 2023. I den utvärdering av säräkemedelslagstiftningen som Kommissionen lät göra 2020, som ett led i utvecklingen av ett nytt regelverk, konstateras att sedan säräkemedelslagstiftningen trädde i kraft 2000 har antalet läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd ökat kraftigt (9). Ökningen har varit betydligt snabbare än för andra läkemedel. I utvärderingen bedömde kommissionen att marknaden för säräkemedel blivit mer kommersiellt attraktiv sedan lagstiftningen trädde i kraft.

Kommissionen konstaterar i En läkemedelsstrategi för Europa (10) att trots lagstiftningen riktas innovation inte nödvändigtvis mot de största ouppfyllda behoven och att det för många sällsynta diagnoser saknas behandlingsalternativ. Kommissionen framför vidare att det finns svårigheter att tillhandhålla läkemedel till rimliga priser, vilket är ett ökande problem för de flesta medlemsstater. Man noterar att affärsmodellerna riktas mot mer nischade produkter, som prissätts högt, vilket riskerar hälso- och sjukvårdssystemens långsiktiga hållbarhet och minskar patienters möjlighet att få tillgång till sådana läkemedel. Denna utmaning lyfts av företrädare för myndigheter som granskar och utvärderar medicinska metoder (health technology assessment, HTA) och betalare i EU, som framför oro över att höga priser hindrar patienters tillgång till behandling och jämlik vård (11).

1.3.2 Antalet tillgängliga säräkemedel i Sverige har ökat

De senaste tio åren har tillgängligheten till läkemedel för behandling av sällsynta hälsotillstånd ökat på den svenska marknaden. Ett sätt att studera detta är genom att analysera utvecklingen av antal och försäljning av säräkemedelsklassade läkemedel, vilket TLV presenterade i delrapporten (12). Vid slutet av år 2022 fanns totalt 140 läkemedel som vid denna tidpunkt eller tidigare hade klassats som säräkemedel och hade försäljning i Sverige. Det är dubbelt så många som vid slutet av år 2012. Samtidigt har försäljningsvärdet för läkemedel som har eller har haft säräkemedelsstatus mer än fyrfaldigats, se Figur 1.



Figur 1 Försäljning i kronor för läkemedel som har eller tidigare haft säräkemedelsstatus

TLV har inte analyserat skälen till ökningen i försäljningsvärde, men tänkbara förklaringar är fler läkemedel, allt högre priser för nya läkemedel eller att fler patienter fått tillgång till läkemedlen. Att fler patienter fått tillgång till läkemedel kan bero på att flera indikationer godkänts för samma läkemedel. Kostnaden för de 140 läkemedel som har eller har haft säräkemedelsstatus var år 2022 omkring 5,5 miljarder kr, vilket motsvarar knappt 10 procent av de totala läkemedelskostnaderna i Sverige under detta år. Detta innefattar både läkemedel som förskrivs på recept och som rekvireras direkt till sjukvården.

1.3.3 Ny teknik möjliggör fler läkemedel och bättre diagnostik

Ny teknik, exempelvis gensekvensering, möjliggör utveckling av nya läkemedel och bättre förutsättningar att diagnosticera patienter. Användningen av gensekvensering för diagnostik av sällsynta hälsotillstånd väntas öka, vilket kommer att möjliggöra att fler patienter får vård och behandling (13).

Regionerna har en gemensam funktion för horisontspaning, det vill säga en systematisk kartläggning av kommande läkemedel som är under utveckling och som kan få en inverkan på hälso- och sjukvården. Enligt muntlig information från funktionen har regionerna identifierat omkring 150 säräkemedel under utveckling som kan bli godkända i EU under perioden 2024 till första kvartalet 2026, men för vilka företagen ännu inte ansökt om försäljningsgodkännande. Omkring en tredjedel är avsedda för olika cancersjukdomar. Även om det kan antas att alla dessa läkemedelskandidater inte kommer att få försäljningsgodkännande i EU, tyder detta på att det de närmaste åren kan uppstå många nya behandlingsmöjligheter för patienter. Dessa kan samtidigt innebära höga kostnader.

1.4 Tidigare utredningar har undersökt hur läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd bör hanteras

1.4.1 Prioriteringsprinciper för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd analyserades i Läkemedels- och apoteksutredningen

Uppdraget för Läkemedels- och apoteksutredningen, som tillsattes år 2012, var att göra en översyn av vissa frågor som rör prissättning, tillgång och marknadsförutsättningar inom läkemedels- och apoteksområdet. Inom ramen för uppdraget genomfördes en analys av vilka principer som bör vägleda vid prioritering av läkemedel för behandling av sällsynta hälsotillstånd och formerna för beslut och uppföljning.

I en bilaga till utredningen presenterades den fullständiga analysen, som genomfördes av Prioriteringscentrum (14). Författarna drog bland annat slutsatsen att samhället bör kunna betala mer per hälsovinst (kostnad per kvalitetsjusterade levnadsår, QALY) och acceptera lägre krav på vetenskapligt underlag vid behandling av sällsynta sjukdomar. Detta baserades på litteratur och erfarenheter från ett urval av andra länder som formulerat kriterier för en särskild hantering av läkemedel vid sällsynta sjukdomar. Slutsatserna prövades mot den svenska etiska plattformens principer.

Tillämpning av ett annat förfarande förutsätter, enligt rapporten i bilagan, att ett antal villkor är uppfyllda:

1. Att behandlingen har en hög kostnad per hälsovinst som en konsekvens av att den omfattar endast få patienter
2. Att det rör sig om ett tillstånd med mycket stor svårighetsgrad
3. Att det behandlingsalternativ som övervägs på goda grunder ska antas ha en väsentlig effekt
4. Att det inte finns någon alternativ behandling med en väsentlig effekt som förväntas förebygga, bota, fördröja försämring eller lindra det aktuella tillståndet.

Varken författarna av bilagan eller utredningen tog ställning till hur hög kostnad per QALY som ska accepteras, men båda betonade att det måste finnas en övre gräns för detta tröskelvärde.

Prioriteringscentrums analys låg till grund för att TLV började väga in sällsynthet i sina beslut om pris och subvention, vilket beskrivs i avsnitt 2.3 i denna rapport. Det ledde också till att NT-rådet tar hänsyn till sällsynthet i bedömningen av vad som är en rimlig kostnad i relation till behandlingsnytta (15).

1.4.2 Läkemedels- och apoteksutredningen föreslog en särskild hantering av läkemedel vid sällsynta sjukdomar

I ett tilläggsdirektiv uppdrog regeringen till Läkemedels- och apoteksutredningen att belysa hur sär läkemedel bör prissättas och vid behov föreslå en separat prissättningsmodell. Utredningen föreslog en förändring i lagen om läkemedelsförmåner som innebar att för vissa sär läkemedel skulle det finnas möjlighet till subvention i särskild ordning, som skulle innebära att företag och

landsting tillsammans med TLV kunde överlägga om villkoren för subvention (16). Beslutet skulle kunna förenas med särskilda villkor, exempelvis uppföljning och tidsbegränsning. Utredningen föreslog att kriterier för denna särskilda hantering skulle vara ett patientantal under 200 patienter i Sverige, i enlighet med definitionen av ett ultra-sällsynt tillstånd, att tillståndet skulle ha hög svårighetsgrad, att det skulle saknas behandlingsalternativ och röra sig om långvarig behandling.

1.4.3 Läkemedelsutredningen från 2018 utredde frågan om tillgänglighet för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd

I direktiven för Läkemedelsutredningen från år 2018 angav regeringen två mål vad gäller läkemedel för sällsynta tillstånd: att hitta finansierings- och prissättningslösningar som möjliggör god tillgång till och användning av läkemedel vid sällsynta tillstånd och att kostnaderna för sådana läkemedel hålls på en rimlig nivå.

Utredningen föreslog att statens särskilda bidrag till landstingen för läkemedel inom förmånerna skulle överföras till det generella statsbidraget men också att det fanns behov av att staten stödjer delar av landstingens läkemedelsanvändning för att åstadkomma en jämlik och bred tillgång (17). Därför föreslogs en överenskommelse om ett särskilt bidrag för vissa nya läkemedel med hög kostnad. Vidare föreslogs ett särskilt statligt stöd för läkemedel vid sällsynta tillstånd, med syfte att hantera oförutsett höga kostnader för en begränsad grupp läkemedel i vissa landsting. Detta beskrevs som en vidareutveckling av den solidariska finansieringen, som innebär en omfördelning av kostnader för vissa läkemedel vid sjukdomar som är geografiskt ojämnt fördelade. Kostnadsposten för det föreslagna stödet för läkemedel vid sällsynta sjukdomar skulle vara fast. Flera kriterier presenterades för att läkemedel skulle komma i fråga för detta stöd; bland annat skulle de bedömas vara kostnadseffektiva på nationell nivå för minst en aktuell patientgrupp.

I sitt betänkande betonade utredningen att läkemedel för sällsynta tillstånd bör hanteras inom samma ramar som andra läkemedel vad gäller prissättning. Men utredningen menade att det är rimligt med ett annat förhållningssätt vid bedömning av vilka osäkerheter kring kostnadseffektiviteten som kan accepteras för läkemedel för behandling vid sällsynta tillstånd och efterlyste ett förtydligande kring detta i samband med en översyn av prioriteringsplattformen.

1.4.4 Riksrevisionen har framfört att det behövs utvecklade kriterier för beslut om pris och subvention av nya dyra läkemedel

Riksrevisionen gjorde en granskning av statens subventionering av läkemedel 2021 (18). Inom ramen för den granskningen gjorde Riksrevisionen bedömningen att det är svårt att för TLV att med nuvarande modell prissätta och subventionera vissa läkemedel, exempelvis vid svåra sällsynta kroniska tillstånd, eftersom priset för sådana kan vara så högt att det inte finns någon möjlighet att uppnå kostnadseffektivitet enligt de kriterier som TLV använder. Riksrevisionen menade att TLV kan behöva acceptera högre kostnader och större osäkerhet för vissa typer

av läkemedel, men att kriterier för detta behöver utredas vidare och utformas på ett väl avvägt sätt.

Riksrevisionen underströk att bedömningen av sjukdomens svårighetsgrad är vägledande när TLV ska bedöma betalningsviljan för ett läkemedel enligt den etiska plattformens behovsprincip. Detta kan få stor betydelse, då det utvecklas alltmer läkemedel vid svåra och sällsynta sjukdomstillstånd. Riksrevisionen framförde att det i TLV:s beslut är svårt att följa hur TLV:s svårighetsgradsbedömningar gjorts och rekommenderade att TLV fortsätter sitt interna arbete med att utveckla tydligare ramar för bedömning av sjukdomens svårighetsgrad.

Regeringen överlämnade en skrivelse till riksdagen (19) med anledning av Riksrevisionens rapport och beskrev att den kommer att följa upp Riksrevisionens iakttagelser och rekommendationer genom myndighetsdialog med TLV. Regeringen hänvisade också till regeringsuppdrag till TLV som adresserar flera av de frågor som Riksrevisionen lyfte sin rapport.

2 Dagens förutsättningar för tillgång till sär läkemedel

I TLV:s uppdrag ingick att kartlägga de senaste årens förmånsbeslut för läkemedel för sällsynta sjukdomar. I detta kapitel sammanfattas resultaten från denna kartläggning och de lärdomar om utvecklingsbehov som vi dragit.

Kartläggningen utgjordes av en genomgång av de sär läkemedelsärenden¹ som handlades av TLV mellan år 2015 och 2022. Genomgången har omfattat både läkemedel som varit föremål för förmånsansökning hos TLV och klinikläkemedel som TLV utvärderat på uppdrag av NT-rådet. Syftet var att få en förståelse för hur dagens system avseende hälsoekonomiska värderingar och beslut om pris och subvention förmår tillgängliggöra angelägna sär läkemedel. TLV har redovisat resultaten i en delrapport som lämnades till regeringen i mars 2023 (12).

För ett urval av de läkemedel som ingick i kartläggningen har TLV genomfört ytterligare analyser, dels av vilken typ av osäkerhet som förekommer i TLV:s utvärderingar av sär läkemedel, dels av hur TLV tidigare har tagit hänsyn till sällsynthet i sina beslut.

2.1 En genomgång av tidigare ärenden visade att många sär läkemedel tillgängliggörs

2.1.1 Under perioden för kartläggningen genomförde TLV drygt hundra hälsoekonomiska bedömningar för sär läkemedel

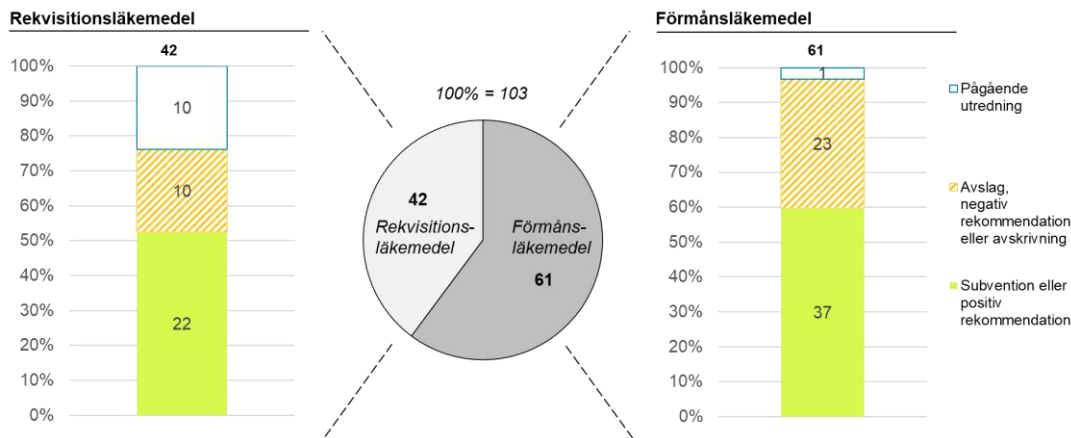
Mellan januari 2015 och december 2022 genomförde eller påbörjade TLV hälsoekonomiska utredningar och bedömningar för 103 sär läkemedel, Figur 2se Figur 2.

Sextioen av dessa genomfördes efter att företaget ansökt hos TLV om förmån. TLV biföll cirka 60 procent av dessa ansökningar, vilket innebär att dessa läkemedel ingår i förmånerna och att kostnaderna för dem subventioneras. Andelen bifall för läkemedel som inte är sär läkemedelsklassade under samma period var högre, omkring 80 procent. För 16 av de 37 läkemedel TLV biföll förmånsansökan för, hade företaget ansökt om förmån mer än en gång.

För de resterande 42 läkemedlen genomförde TLV hälsoekonomiska bedömningar inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget, efter förfrågan från NT-rådet. Av dessa har 32 hittills utgjort underlag till rekommendationer från NT-rådet. Två tredjedelar var positiva rekommendationer (rekommendation till regionerna att använda läkemedlet) och en tredjedel var negativa rekommendationer (rekommendation att *inte* använda läkemedlet). Vid tidpunkten för kartläggningen

¹ Urvalet begränsades till läkemedel som klassades som sär läkemedel enligt EU:s regelverk

var tio ärenden inom klinisläkemedelsluppdraget inte avslutade, vilket i åtta fall berodde på att TLV:s hälsoekonomiska bedömning inte var klar.



Figur 2 Fördelning av TLV:s särsläkemedelsärenden 2015–2022. Beslut och rekommendationer visas som det senaste beslutet för respektive läkemedel. Urval: Särsläkemedelsärenden hos TLV 2015–2022.

2.1.2 TLV har gjort ett antal observationer från genomgången av tidigare särsläkemedelsärenden

Nedan redogörs för ett antal observationer som TLV gjorde i kartläggningen. För en fullständig beskrivning av kartläggningen hänvisar vi till vår delrapport (12).

TLV har beviljat subvention för många särsläkemedel med potentiellt stor patientnytta vid svåra tillstånd

Inom ramen för kartläggningen önskade vi analysera utfallet av förmånsansökningar för de särsläkemedel som skulle kunna innebära en betydande patientnytta. För att kunna göra detta urval valde TLV ut de ärenden där TLV gjort en kostnadsnyttoanalys och där läkemedlet var avsett för tillstånd med hög eller mycket hög svårighetsgrad samt gav mer än ett vunnet QALY. Detta är inte en avgränsning TLV använder i praktiken men valdes för den här analysen.

Av dessa läkemedel beslutade TLV om bifall för två tredjedelar (10 av 15). Detta är ungefär samma andel som bifallits för hela gruppen särsläkemedel. Bland de fem som inte hade bifallits, hade alla utom en beräknad ICER som var över de nivåer som TLV normalt accepterar för att kostnaden ska vara rimlig i relation till nyttan. Två av dessa hade en beräknad ICER över 5 miljoner kronor.

Vissa läkemedel som inte omfattas av förmånerna används ändå

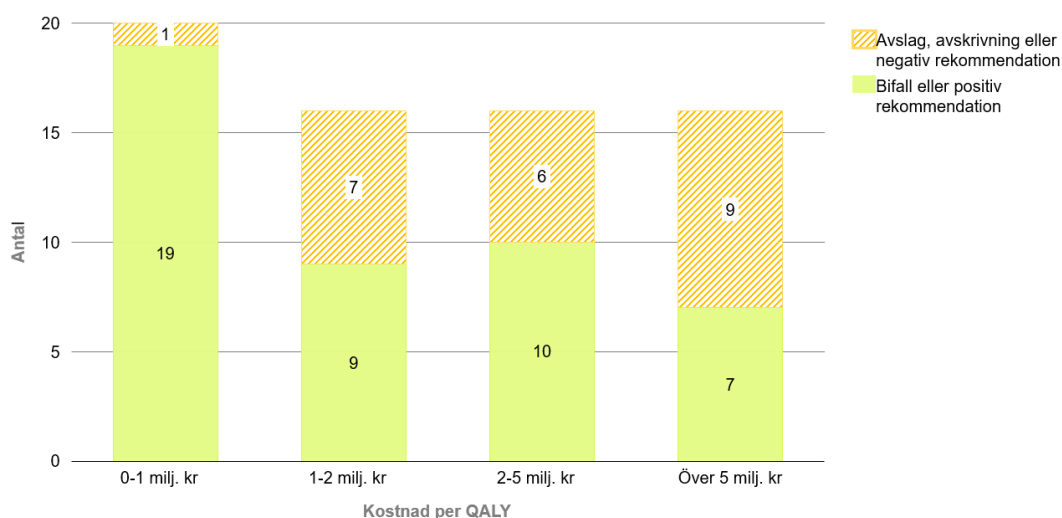
Av de 23 läkemedel för vilka TLV avslag förmånsansökan, se Figur 2, har det ändå förekommit försäljning för 15 läkemedel någon gång under perioden. Det beror på att enskilda regioner använt möjligheten att tillämpa undantagshantering för läkemedel som inte ingår i förmånerna. Denna hantering innebär att regionen bekostar ett läkemedel för en enskild patient, utifrån en bedömning att läkemedlet uppfyller ett angeläget medicinskt behov, att behandlingsalternativ saknas och läkemedlet bedöms kostnadseffektivt i det enskilda fallet.

För riktigt små patientgrupper har en mindre andel läkemedel fått ett positivt beslut
 Av de drygt hundra sär läkemedel som TLV handlade under perioden var 23 avsedda för behandling av en patientgrupp om färre än 20 patienter i landet. Av dessa fick 10, det vill säga färre än hälften, bifall till förmånsansökan av TLV eller positiv rekommendation av NT-rådet. Det kan jämföras med hela den analyserade gruppen sär läkemedel, oavsett patientgruppens storlek, för vilka omkring två tredjedelar av ansökningarna bifölls eller fick en positiv rekommendation.

Många sär läkemedel har höga eller mycket höga priser i relation till nyttan

TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar baseras i många fall på en kostnadsnyttoanalys. Under perioden 2015 – 2022 gjorde TLV kostnadsnyttoanalyser för 68 sär läkemedel. För 32 läkemedel hade företagen ansökt till ett mycket högt pris i förhållande till nyttan, vilket resulterade i en ICER över 2 miljoner kronor. Av dessa hade 16 läkemedel en ICER över 5 miljoner kronor, se Figur 3. Figur 3

En genomgång av tidigare beslut visar att TLV vanligen accepterar en ICER på omkring 1 miljon kronor för ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Under vissa förutsättningar, med hänsyn till att ett tillstånd är mycket sällsynt, kan TLV och NT-rådet överväga att acceptera en högre kostnad. Den högsta ICER som accepterats av TLV vid ett mycket sällsynt tillstånd är 2,1 miljoner kronor. NT-rådet accepterar liknande nivåer som TLV.



Figur 3 Fördelning av kostnad per QALY (ICER) före eventuell förhandling för 68 sär läkemedel som utvärderats av TLV genom kostnadsnyttoanalys. Beräkningen av ICER är baserad på TLV:s grundscenario och företagets ansökta pris (AUP), det vill säga priset utan eventuell avtalad återbäring. Bifall till förmånsansökan eller positiva rekommendationer från NT-rådet har i många fall åstadkommit genom förhandling till ett sekretessbelagt pris som resulterat i att ICER minskat till en lägre nivå än den som syns i diagrammet och som av TLV/NT bedömts vara rimlig, givet tillståndets svårighetsgrad. Urval: Sär läkemedelsärenden hos TLV 2015–2022. När TLV i sin utvärdering beräknat ICER genom scenarioanalyser eller endast gjort en känslighetsanalys, har medelvärde för ICER använts.

Förhandlingar som leder till avtal är ett viktigt verktyg för att kunna tillgängliggöra angelägna läkemedel

Som framgår av Figur 3, finns exempel på fall där TLV biföll förmånsansökan eller NT-rådet rekommenderade användning av läkemedel som till företagets ansökta pris har en betydligt högre ICER än TLV och NT-rådet normalt accepterar. Det berodde på att företag och regionerna förhandlade om avtal om en sekretessbelagd återbäring, som innebar att den faktiska kostnaden för läkemedlet minskade. Detta resulterade i sin tur i att TLV eller NT-rådet bedömde att kostnaden stod i rimlig relation till nyttan. Det finns flera skillnader mellan förmåns- och klinikläkemedel i processerna för förhandlingar, som påverkar förutsättningarna för att åstadkomma avtal om prissänkningar, se avsnitt 1.2.3.

2.2 Osäkerheterna i de hälsoekonomiska utvärderingarna av särlekemedel är ofta stora

2.2.1 TLV har undersökt källor till osäkerhet i den hälsoekonomiska värderingen för särlekemedel

Att i kliniska studier utvärdera effekten av läkemedel riktade till små patientpopulationer kan vara utmanande, på grund av att det ofta bara finns ett litet patientunderlag att basera studierna på. Detta påverkar i sin tur tillförlitligheten i den dokumentation av läkemedlets patientnytta som TLV baserar sin hälsoekonomiska bedömning på. En otillräcklig dokumentation om läkemedlets nytta innebär osäkerheter i bedömningen och en risk att TLV fattar beslut som gör att resurser inte används där de gör mest nytta.

För att förstå mer om källor till osäkerhet i TLV:s hälsoekonomiska värderingar av särlekemedel och hur dessa har påverkat TLV:s bedömning, har vi gjort en fördjupad analys för ett urval av de ärenden som ingick i genomgången som beskrivs i avsnitt 2.1.

Underlaget till analysen utgjordes av ärenden där företaget har ansökt om förmån för läkemedel som var avsedda för tillstånd av hög eller mycket hög svårighetsgrad och för vilka TLV:s hälsoekonomiska bedömning baserades på kostnadsnyttoanalyser. Detta var totalt 28 läkemedel. Kartläggningen är deskriptiv och TLV har inte gjort någon jämförelse med motsvarande läkemedel som inte klassas som särlekemedel. Viktigt att betona är att de osäkerheter som nämns som exempel inte ska ses som den enda förklaringsfaktorn till TLV:s beslut i de aktuella ärendena.

2.2.2 Det finns flera olika källor till osäkerheter i det underlag som TLV baserar sin hälsoekonomiska bedömning på

Tabell 1 ger en översikt av resultaten från TLV:s fördjupade analys av källor till osäkerheter i TLV:s beslut.

Hur den kliniska studien som utvärderar läkemedlets effekt och säkerhet är utformad påverkar vilka slutsatser som man kan dra från av studiens resultat. En randomiserad dubbelblind studie innebär att deltagarna slumpmässigt fördelas till

att få det studerade läkemedlet eller ett jämförelsealternativ, utan att någon har kännedom om vilken behandling som givits. Detta anses generellt vara den mest tillförlitliga studieformen. Bland de ärenden vi analyserat hade 18 läkemedel utvärderats i en randomiserad dubbelblind studie. För fem av de 28 läkemedlen var dokumentationen baserad på enarmade studier, det vill säga utan kontrollgrupp som inte får den aktuella behandlingen. För tre av dessa fem avslog TLV förmånsansökan. Av de 18 läkemedel som utvärderades i randomiserade dubbelblindade studier, avslogs förmånsansökan för två.

Tabell 1: Källor till hälsoekonomisk osäkerhet i 28 förmånsärenden gällande läkemedel utvärderade med kostnadsnyttovärdering, för tillstånd med hög till mycket hög svårighetsgrad. Källa: TLV

Källa till osäkerhet	Observation
Läkemedlet är inte studerat i randomiserade dubbelblindade studier	<ul style="list-style-type: none"> • 5 ärenden baserades på dokumentation från enarmad studie (utan kontrollgrupp) • 5 ärenden baserades på öppna randomiserade studier • 18 ärenden baserades på randomiserade, dubbelblindade studier
Annat utfallsmått används för att uppskatta överlevnadsvinst	<ul style="list-style-type: none"> • I 23 ärenden antogs överlevnadsvinst. För 14 av dessa användes andra utfallsmått än överlevnad för att påvisa effekten på överlevnad.
Indirekt jämförelse	<ul style="list-style-type: none"> • 7 ärenden baserades på indirekta jämförelser • I 20 ärenden var jämförelsealternativet inget tillägg till bästa understödande vård, dvs inget behandlingsalternativ fanns tillgängligt.
Extrapolering av effekt över tid	<ul style="list-style-type: none"> • I 11 ärenden beskrivs osäkerheten vara kopplad till extrapolering av den kliniska effekten över tid

Det finns en rad andra faktorer i hur en studie är utformad som kan påverka tillförlitligheten. En sådan faktor är valet av utfallsmått i den kliniska studien, vilket påverkar hur tillförlitliga resultaten om läkemedlets effekt är. Många gånger används så kallade surrogatmått, som innebär att man mäter kliniska förbättringar i ett annat utfallsmått än det som behandlingen syftar till att påverka, men som förväntas vara kopplat till detta. Ett sådant antagande för in osäkerheter i resultaten på utfallet och därmed osäkerheter i TLV:s bedömning. För de flesta av de analyserade läkemedlen (23 stycken) antogs effekter på överlevnad. I över hälften av dessa fallen hade dock överlevnadsvinsten uppskattats med hjälp av ett surrogatmått för att påvisa behandlingseffekten.

TLV baserar sina bedömningar på den relativa effekten mellan det utvärderade läkemedlet och det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen i Sverige. De underlag som ligger till grund för utredningen består därför ofta av indirekta jämförelser, det vill säga att den hälsoekonomiska värderingen inte baseras på jämförelser inom en klinisk studie, utan på en kombination av studiedata och registerdata eller litteraturdata. Sådana har generellt inte samma bevisgrad som kliniska studier där de två behandlingsalternativen

jämförs direkt med varandra. I en fjärdedel av de analyserade ärendena baserades TLV:s utredning på indirekta jämförelser. För en stor andel ärenden var jämförelsealternativet inget tillägg till bästa understödjande vård, vilket betyder att inget behandlingsalternativ var tillgängligt.

I kostnadsnyttoanalyser tillämpas ofta ett livstidsperspektiv, vilket innebär att effekten som observerats under tidsbegränsade studieperioder extrapoleras över tid. Detta innebär stor osäkerhet, särskilt när behandlingar antas leda till relativt stora överlevnadsvinster trots att långtidsdata saknas. I knappt hälften av de analyserade ärendena beskrev TLV att osäkerheten i underlaget för beslut var kopplad till extrapolering av den kliniska effekten över tid.

2.2.3 TLV accepterar hög hälsoekonomisk osäkerhet för sär läkemedel

En slutsats av analysen är att TLV i många av sina beslut har tillåtit en hög osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen av sär läkemedel för tillstånd med hög eller mycket hög svårighetsgrad. Av de analyserade ärendena biföll TLV förmånsansökan för 22 läkemedel, vilket motsvarar cirka 80 procent. Analysen visar att minst en av ovanstående källor till osäkerhet fanns i 17 av dessa 22 ärenden.

Det är viktigt att påpeka att även om osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög, kan osäkerheten i TLV:s beslut om huruvida kostnaden för läkemedlet är rimlig i relation till nyttan vara låg. Om den ICER som är resultatet av kostnadsnyttoanalysen ligger långt över eller under den nivå myndigheten accepterar för den aktuella svårighetsgraden av sjukdomen, är risken låg att TLV fattar fel beslut. När ICER i en hälsoekonomisk värdering med hög osäkerhet ligger nära den ICER-nivå som TLV bedömer som rimlig, är det däremot större risk att TLV:s beslut blir felaktigt, i det att TLV antingen accepterar en för hög kostnad i förhållande till nyttan eller beslutar om avslag för ett läkemedel som har en högre nytta än vad som kunnat visas.

2.3 En kvalitativ analys av tidigare beslut visar hur TLV tidigare tagit hänsyn till sällsynthet

TLV tar redan idag hänsyn till svårighetsgrad, patientnytta och sällsynthet i sina beslut. TLV:s nuvarande praxis kring hur myndigheten tar hänsyn till sällsynthet etablerades 2016 i ärendena Cerezyme och Vpriv vid Gauchers sjukdom. Sedan dess har denna praxis utvecklats över tid. I syfte att förstå utvecklingen och på vilka grunder TLV fattat beslut har vi gjort en kartläggning av de beslut där vi tagit ställning till om en högre ICER ska accepteras, med hänvisning till att tillståndet är mycket sällsynt.

I Bilaga 2 följer en kortfattad redogörelse av de juridiska överväganden som myndigheten har gjort avseende dessa läkemedel.

2.3.1 Det står inte helt klart vilka kriterier som tillämpats för att bedöma om en högre kostnad i relation till nyttan kan accepteras

Analysen visar att det inte alltid står helt klart i TLV:s praxis vilka kriterier och verktyg som TLV har tillämpat för att bedöma om en högre kostnad i relation till nyttan kan accepteras, med hänvisning till sällsynthet. Samtidigt framträder ett mönster av hur TLV:s praxis har utvecklats, framför allt genom tydliga beskrivningar av dessa kriterier i de första besluten och därefter genom referenser till tidigare ärenden med liknande bedömningar.

TLV har hittills accepterat en ICER på upp till 2,1 miljoner kronor. TLV har varit konsekventa med att motivera beslut om en förhöjd accepterad ICER med hänvisning till 15 § i förmånslagen och till den etiska plattformen.

Avseende vilka kriterier som ska vara uppfyllda för beslut om en högre accepterad ICER har TLV ibland, men inte i alla ärenden, hänvisat till följande fyra kriterier:

- mycket sällsynta tillstånd (få patienter)
- sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad
- läkemedel med mycket god behandlingseffekt eller läkemedel som kan fördröja sjukdomsförloppet vid progredierande sjukdomstillstånd med måttlig effekt eller bättre
- andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ saknas

Dessa kriterier motiveras utifrån de slutsatser som Prioriteringscentrum lyfte fram i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:8) (14).

I de ärenden som lett till avslag noteras olika skäl, till exempel att företagen har begärt mycket höga priser (upp till 11,5 miljoner kronor per QALY), i kombination med att osäkerheten kring behandlingseffekt har varit stor eller att andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ har funnits.

2.4 En stor andel sÄrläkemedel tillgängliggörs, men det finns utrymme för förbättring

Dagens system för värdebaserad prissättning och det arbetssätt TLV använder i bedömning av vad som är en rimlig kostnad i relation till nyttan av ett läkemedel är grundat på en strävan att i största möjliga mån uppnå jämlik vård och att insatser ges i relation till patienters behov. Ett viktigt skäl till att TLV hittills inte har tagit ännu mer hänsyn till sällsynthet, är att inte riskera att behov – svårighetsgrad – viktas lägre än sällsynthet.

Att fler behandlingsmöjligheter för sällsynta hälsotillstånd utvecklas är positivt och angeläget. Men det innebär också att statens och regionernas läkemedelskostnader kommer att öka om inte besparingar görs på andra områden. Det finns därför behov av att utveckla den värdebaserade prissättningen för att både kunna införa nya effektiva läkemedel som uppfyller viktiga behov hos patienter och för att åstadkomma besparingar och ett långsiktigt hållbart system som ger utrymme för denna utveckling utan att andra viktiga samhällsnyttor trängs undan.

TLV:s kartläggning har bidragit till en förståelse för vilka delar av dagens system för prissättning och subvention av läkemedel som behöver utvecklas för att stärka tillgången till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd utan att de totala läkemedelskostnaderna ökar. Nedan sammanfattar vi de behov som vi identifierat i kartläggningen av sär läkemedelsärenden.

Dagens arbetssätt behöver utvecklas för att stärka tillgängligheten till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar till rimliga kostnader

I vissa situationer har det inte funnits förutsättningar för TLV att bifalla förmånsansökan för läkemedel som är avsedda för tillstånd med hög svårighetsgrad, med potentiellt stor patientnytta. Det beror på att kostnaden per hälsovinst, till följd av ett mycket högt pris, har varit betydligt högre än vad TLV kan acceptera. Flera sär läkemedel som får avslag på förmånsansökan har ändå använts genom regionernas undantagshantering, vilket kan tolkas som att det funnits behov av dessa läkemedel. I dessa situationer finns en risk för ojämlig tillgång för patienter i landet, men också att sjukvårdens resurser inte används där de gör mest nytta. Utifrån detta bedömer TLV att dagens arbetssätt för pris och subvention behöver ses över för att i högre utsträckning än idag kunna inkludera angelägna läkemedel i förmåner, så att sådana blir tillgängliga på ett jämlikt sätt och till rimliga kostnader för samhället.

Patientantal eller försäljningsvolym behöver få större betydelse i TLV:s utredningar och beslut

Läkemedel för behandling av mycket sällsynta tillstånd har i lägre utsträckning fått ett positivt förmånsbeslut jämfört med de som riktar sig till en något större patientpopulation. Det tyder på att det kan finnas risk att patienter med mycket sällsynta hälsotillstånd har sämre förutsättningar att få tillgång till angelägen läkemedelsbehandling och att det finns skäl att se över om den aktuella patientgruppens storlek i högre utsträckning ska vägas in i beslut om läkemedel för små patientpopulationer. TLV har tidigare påpekat att en utvecklad modell för kostnadskontroll för läkemedel eller läkemedelsområden med en hög försäljningsvolym bör utredas. Det kan vara ett sätt att åstadkomma hållbara läkemedelskostnader samtidigt som tillgången till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd stärks. En analys av möjliga tillvägagångssätt för att väga in förväntad försäljningsvolym i subventionsbeslut, både vad gäller läkemedel som riktar sig till små populationer och läkemedel med stor försäljningsvolym är därför motiverad.

Det behöver tydliggöras vad som kännetecknar angelägna läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd genom kriterier och principer

Gruppen sär läkemedel är heterogen med en stor variation avseende patientgruppens storlek, tillståndets svårighetsgrad, potentiell behandlingsnytta och kostnad. Vår analys visar att det har varierat hur TLV i förmånsbeslut har hänvisat till kriterier för när en högre kostnad i relation till nyttan accepterats. Genom att definiera vad som kännetecknar angelägna läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd kan det tydliggöras vilken hantering som kan bli aktuell för ett nytt läkemedel och vilka förväntningar som bör finnas på TLV, regioner och företag.

Möjligheterna till förhandlingar behöver stärkas för att kunna tillgängliggöra fler läkemedel till rimliga kostnader

Genom förhandlingar lyckas i många fall regioner och företag komma överens om avtal om återbäring som gör att högt prissatta läkemedel kan bedömas kostnadseffektiva, och detta är därför ett viktigt verktyg för att stärka tillgängligheten till angelägna läkemedel. Förhandlingar kan alltså vara avgörande på en marknad där företagen till följd av referensprissystemet sätter priset på läkemedlet mycket högt, men kan erbjuda en lägre kostnad genom ett avtal så länge detta är belagt med sekretess. Det är också viktigt att den mest ändamålsenliga avtalskonstruktionen eller betalningsmodellen används när avtal tecknas, som behöver vara praktiskt genomförbar och kunna hantera osäkerheter i kostnad och behandlingsnytta.

Processen för förmånsärenden och trepartsöverläggning bör ses över, bland annat så att onödiga dröjsmål i tillgängliggörande undviks

I många fall när förmånsansökan lett till avslag har företaget ansökt igen och senare fått bifall, vilket ofta beror på ett alltför högt pris i den initiala ansökan i relation till nyttan. När en ny ansökan senare bifalls beror det ofta på att kostnaden har minskat, genom att företaget justerat priset eller genom förhandlingar mellan företag och regionerna som lett till avtal om återbäring. Detta innebär att kan ta tid innan läkemedel blir tillgängliga för patienter. Detta pekar på behovet av att se över om processen för förmånsärenden och trepartsöverläggning kan utvecklas så att det blir tydligare hur företag, TLV och regionerna kan ta ansvar för att underlätta att förmånsansökan kan bifallas vid första ansökan, genom exempelvis rimliga priser, gedigen dokumentation och genomförande av förhandlingar.

Det är önskvärt att förmånsläkemedel och klinikläkemedel hanteras mer likvärdigt

Det finns skillnader i handläggningen av förmånsläkemedel och klinikläkemedel som i praktiken kan påverka patienters möjlighet att få tillgång till behandling. En skillnad är tillgång till hälsoekonomiska värderingar. Eftersom TLV:s handläggning av förmånsärenden behöver prioriteras och myndighetens kapacitet för hälsoekonomiska värderingar av klinikläkemedel är begränsad, kan det ibland uppstå väntetid för klinikläkemedel. Det finns därför viktigt att TLV har långsiktiga resurser för att genomföra sitt klinikläkemedelsuppdrag med hälsoekonomiska värderingar av klinikläkemedel. En annan skillnad är att förutsättningarna för att genomföra förhandlingar med företag skiljer sig åt mellan förmåns- och klinikläkemedel på grund av olika processer, se avsnitt 1.2.3. TLV bedömer att det finns behov av att se över om det går att åstadkomma mer effektiva och likvärdiga förhandlingsförutsättningar som bidrar till att sättet läkemedlet administreras på inte påverkar om patienten får tillgång till läkemedlet eller inte.

3 TLV:s förslag på handlingsvägar

I detta kapitel presenterar vi översiktligt två handlingsvägar som kan åstadkomma en stärkt tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta hälsotillstånd med en bibehållen långsiktigt hållbar prissättning av läkemedel. Därefter beskriver vi vad regioner, företag och regeringen kan göra för att underlätta genomförandet av dessa åtgärder. Slutligen redogör vi för några åtgärder vi analyserat men som av olika skäl inte omfattas av de handlingsvägar vi föreslår.

3.1 Två handlingsvägar föreslås för att utveckla dagens system

3.1.1 Det finns skäl att utveckla tillämpning av den värdebaserade prissättningsmodellen för att uppnå uppdragets målsättning

Utgångspunkten för TLV:s arbete med detta uppdrag är att processerna för subvention och tillgängliggörande av läkemedel inte ska missgynna behandlingar som riktas till patienter med sällsynta sjukdomar i förhållande till läkemedel för större patientgrupper. Samtidigt behöver undanträngningseffekter och nya grunder till ojämlikhet undvikas.

En värdebaserad prissättning behöver fortsatt tillämpas för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd. Dessa läkemedel behöver – precis som andra läkemedel – bedömas utifrån vad som är en rimlig kostnad i relation till nyttan och priset ska avspegla läkemedlets värde. Enligt den värdebaserade prissättningsmodellen tar TLV och NT-rådet dessutom hänsyn till tillståndets svårighetsgrad och sällsynthet i sina beslut och rekommendationer.

Samtidigt behöver Sverige förhålla sig till en global kontext, där de officiella läkemedelspriserna jämförs mellan länder (referensprissättning). I många länder avspeglar prissättningen av läkemedel försäljningsvolymen, vilket innebär att högre priser tillåts för läkemedel som säljs i små volymer, medan priserna för läkemedel som säljs i stora volymer pressas ner. TLV menar därför att det är nödvändigt att utveckla den värdebaserade prissättningen så att det finns möjlighet att ta hänsyn till försäljningsvolym i större utsträckning. Resultaten från den genomförda kartläggningen, se kapitel 2, bekräftar också att det finns skäl att utveckla och förbättra dagens hantering av hur läkemedel för sällsynta hälsotillstånd tillgängliggörs och våra förslag på åtgärder utgår från de behov som har identifierats i denna översyn.

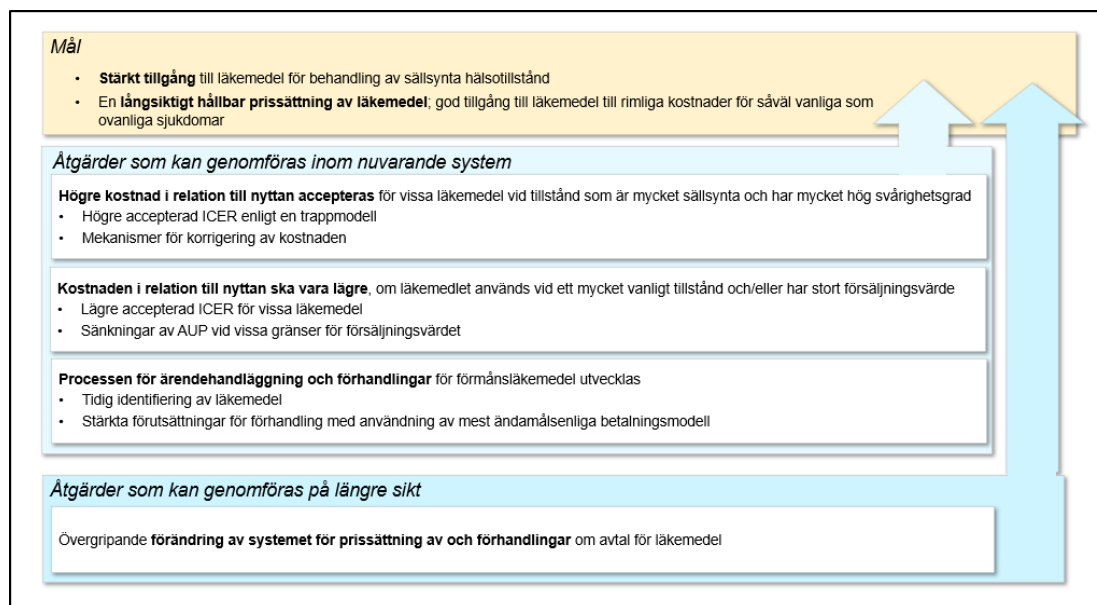
3.1.2 TLV föreslår två övergripande handlingsvägar

Vår slutsats är att det krävs utveckling och vissa förändringar för att uppnå en långsiktigt hållbar läkemedelstillgång, inklusive en stärkt tillgång till läkemedel för patienter med sällsynta hälsotillstånd.

Vi bedömer att det finns två möjliga handlingsvägar:

1. Att utveckla verktygen genom förändringar inom dagens system (kort sikt)
2. Att göra en övergripande förändring av systemet för läkemedel på längre sikt.

Vi föreslår att parallellt utveckla verktygen inom dagens system och att utreda en övergripande förändring som genomförs på längre sikt. Dessa handlingsvägar sammanfattas i Figur 4 och beskrivs övergripande nedan.



Figur 4 Sammanfattning av handlingsvägar för stärkt tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd till långsiktigt hållbara läkemedelskostnader

3.1.3 Den ena handlingsvägen innehåller åtgärder som kan genomföras inom dagens system

Denna handlingsväg innebär att utveckla den värdebaserade prissättningen och de verktyg som kan användas inom ramen för dagens system för att på relativt kort sikt kunna stärka tillgängligheten till angelägna läkemedel för sällsynta hälsotillstånd utan att statens läkemedelskostnader ökar. TLV, regionerna och företagen har i stort samma roller och ansvar som idag, och inga större systemförändringar görs. Förändringarna går att genomföra inom dagens regelverk. För att kunna förslagen ska kunna tillämpas kommer det dock att krävas ett utvecklingsarbete hos TLV, vilket i sin tur förutsätter att TLV får ekonomiska resurser för detta ändamål.

Ett bärande element i vårt förslag är att förväntat antal patienter i behov av läkemedlet tillåts påverka den fortsatta hanteringen –både när läkemedlet är avsett för mycket små patientgrupper och när läkemedlet har mycket stor försäljningsvolym. Argumenten för detta beskrivs i kapitel 4. Komponenterna i handlingsvägen beskrivs utförligt i kapitel 5 och 6. En konsekvensanalys för genomförande av TLV:s förslag beskrivs i kapitel 7.

För att stärka tillgången till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd föreslås att en högre kostnad i relation till nyttan accepteras för vissa läkemedel

TLV anser att nuvarande arbetssätt och praxis behöver utvecklas mot en ökad tydlighet gällande dels vilka läkemedel som bedöms vara aktuella för en högre accepterad kostnad i relation till nyttan (ICER), dels vilka ICER-nivåer som kan accepteras. Det innebär att acceptera en högre ICER för läkemedel som riktar sig till mycket små patientpopulationer, under vissa förutsättningar. Accepterad ICER tillåts variera med patientantal i en trappa, där högst ICER accepteras för läkemedel avsedda för riktigt små patientgrupper. Modellen behöver innehålla mekanismer som hanterar att det faktiska patientantalet blir större än det förväntade.

Kostnaden i relation till nyttan ska vara lägre om läkemedlet har en stor försäljningsvolym; kan bidra till långsiktigt hållbar prissättning av läkemedel

Att låta patientantal, eller försäljningsvolym, påverka vilken kostnad som accepteras för ett läkemedel, innebär också att kostnaderna behöver sänkas för läkemedel som är avsedda för mycket stora patientantal och därmed har stor försäljningsvolym. Detta syftar till att åstadkomma kostnadsdämpande effekter på läkemedel inom förmånerna och ska leda till att kostnaderna blir hållbara över tid.

Processen för ärendehandläggning och förhandlingar för förmånsläkemedel ska utvecklas för att stärka tillgången till läkemedel till rimliga kostnader

Ytterligare en åtgärd som kan stärka tillgängligheten till läkemedel för sällsynta hälsotillstånd är att stärka förutsättningarna för förhandlingar mellan regioner och företag vid förmånsärenden genom att utveckla processen för ärendehandläggning för förmånsläkemedel tillsammans med regioner och företag. I en sådan process ingår att tidigt identifiera läkemedel som kan vara aktuella för en högre accepterad ICER eller behöver en stärkt förhandlingsprocess där den mest ändamålsenliga avtalskonstruktionen används.

3.1.4 Den andra handlingsvägen är en övergripande förändring av systemet på längre sikt

TLV:s bedömning är att de åtgärder som föreslås genomföras inom dagens system för pris och subvention av läkemedel kan stärka tillgängligheten för patienter till läkemedel för sällsynta hälsotillstånd på relativt kort sikt. Åtgärderna riskerar dock att inte nå ända fram när det gäller ett långsiktigt hållbart system med avseende på jämlik tillgång till läkemedel för såväl sällsynta som vanliga tillstånd till rimliga kostnader för samhället.

TLV bedömer därför att det behövs en översyn som skulle syfta till en större systemförändring med högre grad av nationell samordning. Detta beskrivs i kapitel 8.

3.2 Flera aktörer behöver bidra till uppdragets målsättning

3.2.1 Företagens och regionernas ansvarsområden har stor betydelse TLV har i uppdraget haft fokus på de åtgärder som myndigheten förfogar över och ger förslag som myndigheten själv kan besluta om genomförandet av. TLV kan dock inte, utifrån dagens förutsättningar, själva åstadkomma förändringar i alla delar som behövs för en stärkt tillgänglighet till värdeskapande läkemedel för patienter med sällsynta hälsotillstånd.

Företagen har ett viktigt ansvar för tillgängliggörande av sådana läkemedel till patienter, bland annat genom en ansvarsfull prissättning. Läkemedel för sällsynta hälsotillstånd är ofta mycket högt prissatta, även när hänsyn tagits till behov och behandlingseffekt.

Regionernas och företagens dialog med TLV inom ramen för trepartsöverläggningar om förmånsläkemedel är ett viktigt verktyg då det kan leda till avtal om återbäring för att tillgängliggöra läkemedel till rimliga kostnader. När detta är nödvändigt för att tillgängliggöra angelägna läkemedel, är det ett viktigt ansvar hos både regionerna och företagen att delta i sådana överläggningar.

Regionerna är genom NT-rådet en viktig aktör i införandet av läkemedel för sällsynta hälsotillstånd. Nära hälften av de sär läkemedel som ingick i TLV:s kartläggning är klinikläkemedel, som alltså inte hanteras genom förmånsansökan hos TLV. Vi har under uppdragets genomförande fört dialog med regionerna för att diskutera handlingsvägar och förstå konsekvenserna för klinikläkemedel av de förslag som utarbetats inom detta regeringsuppdrag. För jämlik tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd – både de som förskrivs inom förmånen och de som rekvireras – är regionernas samverkan kring nationellt ordnat införande av klinikläkemedel centralt. Det finns också många faktorer inom hälso- och sjukvården som påverkar förutsättningarna för patienters tillgång till behandling: kunskapsläget kring sällsynta sjukdomar, möjlighet till diagnostik, nationell samordning kring behandlingsriktlinjer och samordning av diagnostik, vård och behandling mellan olika vårdinstanser (20).

3.2.2 Regeringen kan underlätta och påskynda genomförandet av åtgärderna Ett sätt för regeringen att stärka förutsättningar för hållbara läkemedelskostnader är att stödja regionerna i att skapa bättre möjligheter och kapacitet för förhandlingar. Avtal om återbäring mellan regionerna och företag kan bidra till att tillgängliggöra nya läkemedel och stärka priskonkurrens för patentskyddade läkemedel, vilket i sin tur leder till lägre priser över ett läkemedels livslängd. Det senare gäller både läkemedel som har stor försäljningsvolym, och läkemedel för sällsynta hälsotillstånd där möjlighet att åstadkomma priskonkurrens skulle kunna stärka förutsättningarna för tillgängliggörande till patienter. En sådan utveckling skulle exempelvis kunna åstadkommas genom en förstärkt regiongemensam förhandlingsorganisation och bättre förutsättningar för uppföljning. Ett möjligt sätt att uppnå detta är att i överenskommelsen mellan regeringen och regionerna om

statsbidraget för läkemedel stärka incitamenten för regionerna att utöka denna struktur.

Läkemedel för sällsynta sjukdomar kan innebära en betydande budgetpåverkan för de regioner där de berörda patienterna är bosatta. Vissa sällsynta sjukdomar är även geografiskt ojämnt fördelade. I överenskommelsen mellan staten och regionerna om läkemedel ingår en modell för solidarisk finansiering, vilken innebär att en del av läkemedelsbidraget kan omfördelas mellan regionerna för att täcka skillnader i behov för de läkemedel som ingår i modellen (idag tre olika diagnosgrupper). Regionerna har tidigare påpekat att det finns behov av utveckling av modellen, exempelvis genom att inkludera även klinikläkemedel i denna (21). Eftersom många läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd är just klinikläkemedel, kan en utveckling av modellen vara ett sätt att underlätta ett jämlikt införande av nya effektiva läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd.

Hälsoekonomiska värderingar och förhandlingar för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd kan vara komplexa till sin karaktär och ta tid att genomföra. TLV ser ett behov av regeringen gör en översyn av bestämmelsen i 9 § förordningen (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m., eftersom denna är otydlig vad gäller förutsättningarna för förlängd handläggningstid. Syftet är att ge bättre förutsättningar för en effektiv och ändamålsenlig handläggningsprocess för angelägna läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd, men också för andra typer av förmånsärenden.

Ytterligare sätt för regeringen att stödja tillgång till läkemedel vid sällsynta sjukdomar är att säkerställa att TLV har långsiktiga resurser för att genomföra sitt klinikläkemedelsuppdrag med hälsoekonomiska värderingar av klinikläkemedel, eftersom en stor andel läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd är klinikläkemedel.

3.3 TLV har övervägt ytterligare tillvägagångssätt för stärkt tillgång och lägre kostnader

TLV har övervägt och analyserat en rad verktyg och åtgärder utöver ovanstående med avseende på möjlighet att bidra till stärkt tillgänglighet för läkemedel för sällsynta sjukdomar inom dagens förutsättningar. Några av dessa sammanfattas nedan.

Verktyg som valts bort har antingen inte bedömts som ändamålsenliga eller har prioriterats ner i förhållande till andra verktyg. Andra planerar vi att fortsätta utreda för att eventuellt införliva som nya arbetssätt, men eftersom de inte bedömts ha någon betydande påverkan på tillgången till läkemedel för sällsynta hälsotillstånd redovisas de inte i som en del av någon av handlingsvägarna. Några av dessa, som handlar om utveckling av metoder för den hälsoekonomiska bedömningar, är utförligt beskrivna i Bilaga 3.

TLV vill fortsätta undersöka om en lägre diskonteringsränta för hälsa ska tillämpas, samt om och hur värdeaspekter som anhörigas livskvalitet ska vägas in i TLV:s beslut. Sådana förändringar skulle i så fall kunna tillämpas på alla läkemedel, det

vill säga inte bara vissa läkemedel för vissa patientgrupper. Våra analyser visar att förändringarna inte skulle ha någon betydande effekt på tillgänglighet till läkemedel för sällsynta hälsotillstånd och de framförs i denna rapport därför inte som ett förslag på lösning avseende detta.

Små patientpopulationer kan innebära svårigheter att genomföra kliniska studier och på ett tillförlitligt sätt demonstrera nyttan av ett läkemedel för ett sällsynt hälsotillstånd. Patientföreträdare framför ofta att det finns behov av att inhämta patienters och anhörigas perspektiv på nyttan av en ny behandling så att detta kan bli en del av TLV:s beslutsunderlag. Sådana rutiner finns i vissa andra länder, som Skottland och Norge. TLV använder idag patientrapporterade livskvalitetsmått inom de hälsoekonomiska underlag som företagen tillhandahåller. Vår bedömning är att det idag inte finns möjlighet att fånga upp patientrapporterade nyttor på andra sätt, eftersom detta måste uppfylla myndighetens krav på objektivitet, likabehandling och transparens. Vi föreslår därför att patienters kunskap hämtas in i andra faser i utvärderingsprocessen, exempelvis genom att företag samlar in patientrapporterade utfallsmått av god kvalitet i kliniska studier.

TLV har undersökt ett tillvägagångssätt där läkemedel med liten budgetpåverkan, på grund av att de är avsedda för mycket små patientgrupper, skulle subventioneras utan att en hälsoekonomisk värdering genomförts. Detta påminner i delar om förslaget i Läkemedels- och apoteksutredningens betänkande 2014, som innebar en särskild ordning för prissättning av läkemedel avsedda för små patientgrupper som uppfyller vissa kriterier. I sitt remissvar till betänkandet avstyrkte TLV utredningens förslag och menade att dessa läkemedel bör hanteras inom det ordinarie förmånssystemet för att undvika undanträngningseffekter och inte riskera att olika patientgrupper ställs mot varandra. Vi menade också att förslaget skulle riskera att driva prissättningen av läkemedel mot högre nivåer. Denna typ av hantering skulle inte vara förenlig med värdebaserad prissättning. TLV har i denna utredning gjort samma bedömning.

4 Volym bör spela större roll för hur högt pris som accepteras

TLV har i en tidigare rapport (22) diskuterat om volym – omfattningen av användningen av ett läkemedel – bör spela större roll i myndighetens beslutsfattande än vad det gör idag. TLV drog då slutsatsen att det finns skäl att utreda om en tydligare koppling mellan volym och accepterad ICER ska göras.

Slutsatsen i detta kapitel är att det finns samhällsekonomiska skäl att ta större hänsyn till volym, att läkemedel riktade mot sällsynta tillstånd bör tillåtas kosta mer i relation till nyttan än den nivå som TLV tillämpar idag och att läkemedel riktade mot stora patientpopulationer inte bör tillåtas kosta lika mycket som idag. Det huvudsakliga argumentet är att ju lägre patientantalet är desto högre behöver priset vara för att utvecklingskostnaderna för läkemedlet ska täckas.

TLV drar även slutsatsen att den etiska plattformen ger principiellt stöd för detta om det krävs för att patienter med svåra sällsynta hälsotillstånd ska ha jämlika förutsättningar för vård och hälsa som patienter med vanligare hälsotillstånd.

4.1 Samhällsekonomiska skäl till att ta hänsyn till volym i TLV:s beslutsfattande

4.1.1 Det är rimligt att acceptera högre priser vid sällsynta hälsotillstånd för att ge företagen bättre möjlighet att täcka utvecklingskostnader

Särläkemedelslagstiftningen tillkom för att stärka incitament för forskning och utveckling (FoU) av läkemedel till små patientpopulationer. Problemet som skulle lösas var att läkemedelsindustrin tvekade att investera i utveckling av läkemedel för sällsynta hälsotillstånd, på grund av att risken att inte uppnå lönsamhet var för stor (23). Det berodde på att det ansågs svårt att få ut ett tillräckligt högt pris per behandlad patient för att försäljningsintäkten ska räcka för att täcka FoU-kostnaderna.

Nästan all tillverkningsindustri kännetecknas av stordriftsfördelar – att genomsnittliga produktionskostnader sjunker ju fler enheter som tillverkas. Men för läkemedelsbranschen är stordriftsfördelarna större än i de flesta andra branscher. Det beror på att fasta kostnader i form av FoU och uppbyggnad av produktion utgör en så stor del av de totala kostnaderna, samtidigt som marginalkostnaderna för att producera ytterligare förpackningar är låga.

Många menar därför att när patientpopulationen för ett läkemedel är mycket liten kan det innebära att de gränser för hur högt pris som reglerande myndigheter tillåter blir för låga för att FoU-kostnaderna ska kunna täckas. I en artikel om prissättning av särläkemedel vid mycket små patientpopulationer (*ultra-orphans*) konstaterar författarna att:

“At the same time, many drugs for rare disorders do not meet conventional standards for cost-effectiveness or ‘value for money’. Owing to the fixed (volume-independent) cost of research and development, ...” (24)

FoU-kostnaderna är ofta lägre för sällsynta läkemedel än för andra läkemedel eftersom det ofta krävs mindre evidens för att få ett sällsynt läkemedel godkänt än andra läkemedel och ibland för att de kliniska effekterna är större och det då inte behövs ett lika stort patientmaterial för att evidensen ska vara övertygande. Den lägre kostnaden kompenserar dock oftast inte för det låga antalet patienter som dessa fasta kostnader ska slås ut på, vilket gör att den genomsnittliga FoU-kostnaden per patient blir högre för dessa läkemedel. I en artikel angående prissättning av sällsynta läkemedel skriver författarna att:

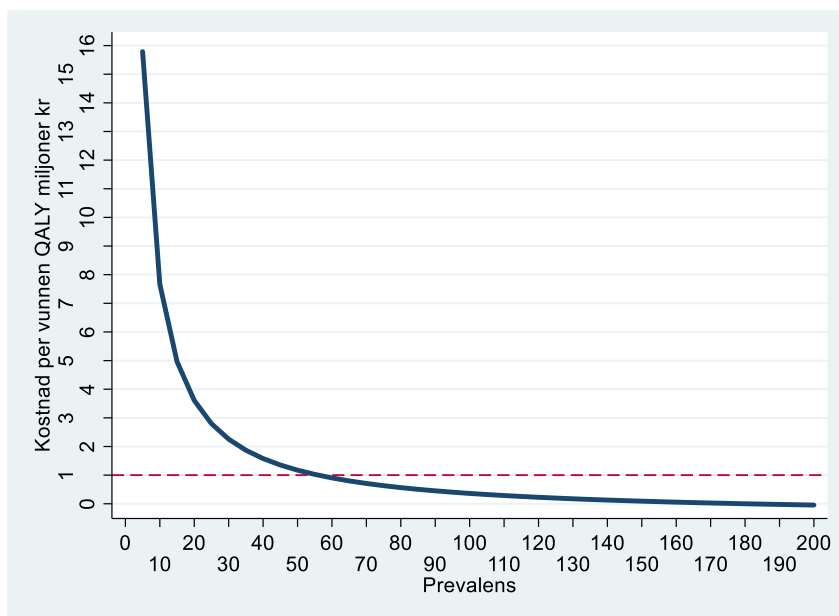
“The two major differences between orphan and nonorphan drugs are that (i) the costs of research and development are likely to be lower for orphan drugs, as the clinical development programme is less extensive and (ii) the treatment populations for orphan drugs are likely to be smaller, given the rarity of disease.” (25)

En förutsättning för att ett läkemedel ska få sällsynt läkemedelsstatus enligt EU-lagstiftningen är att tillståndet förekommer hos högst 5 av 10 000 personer inom EU, vilket motsvarar en prevalens på cirka 5 000 patienter i Sverige. Antalet patienter kan dock variera mycket kraftigt även inom gruppen sällsynta läkemedel, och det är stor skillnad om ett läkemedel används av 5 eller 5 000 patienter för företagets möjligheterna att täcka FoU-kostnader.

En beräkning för att uppskatta vid vilken grad av sällsynt högre ICER än normalt behöver accepteras

TLV har gjort en beräkning för att förstå giltigheten i argumentet att läkemedel riktade mot sällsynta tillstånd måste tillåtas kosta mer för att det ska finnas tillräckliga incitament för att utveckla dem. Beräkningen visar hur hög kostnad per vunnet QALY (ICER) som måste tillåtas vid olika patientantal i Sverige för att kostnaderna för ett genomsnittligt läkemedel ska kunna täckas, se Figur 5. Figur 5.

Kort sammanfattat utgår beräkningen från antaganden om vad kostnaderna för FoU och produktion är för ett genomsnittligt läkemedel vid ett sällsynt tillstånd. Även de så kallade kapitalkostnaderna är inkluderade vilket innebär att beräkningen tar höjd för att företagets investeringar inte bara behöver täcka kostnader utan också generera vinst. Sedan görs en beräkning av hur stora intäkter per år och patient som företaget behöver ha för att täcka dessa kostnader, och hur stor andel av denna kostnad som Sverige bör täcka givet vår andel av OECD-ländernas BNP. Givet intäktbehov och QALY-vinst per patient och år, beräknar vi sedan hur hög ICER som behöver accepteras för att generera tillräcklig total intäkt till företaget. I bilaga 4 redovisas detaljerna i hur beräkningen är gjord.



Figur 5 Nivå för accepterad kostnad per QALY som leder till att kostnader täcks, inklusive normal vinst. Antaganden: Andel av fasta kostnader Sverige bör betala, baserat på Sveriges andel av BNP i OECD-länder: 0,9 procent. Fasta kostnader: 10 miljarder kronor. Fast årlig kostnad specifikt för att hålla produkten på svenska marknaden: 2 miljoner kronor. Rörlig kostnad per patient och år: 10 000 kronor. År för företagets intjäning: 15. QALY-vinst per patient och år: 0,2. Kostnad för jämförelsealternativ: 100 000 kronor per år.

Syftet med beräkningen är inte att fastställa vad TLV:s faktiska nivå för accepterad ICER vid olika patientantal ska vara. Det finns inte tillräcklig konsensus kring vad genomsnittliga FoU-kostnader och andra antaganden är, för att man med precision ska kunna beräkna detta. Att följa kurvan helt och hållet skulle också innebära att intäkten för företaget skulle vara i stort sett oberoende av patientantal. Det är inte rimligt, utan intäkten bör öka med ökande patientantal.

Syftet med beräkningen är i stället att få en uppskattning av ungefär hur sällsynt ett tillstånd måste vara för att en högre nivå ska behövas för accepterad ICER än vad TLV tillämpar idag – om denna gräns går vid 5, 50, 500 eller 5 000 patienter. Nivån visar sig i grundberäkningen samt i de flesta känslighetsanalyser ligga under 100 patienter i Sverige. Trots att skattningen av nivå för accepterad ICER är känslig för vilka antaganden som görs, är alltså inte skattningen av patientantal där högre accepterad ICER behövs särskilt känslig.

En slutsats är då att argumentet om att högre kostnad per QALY måste accepteras vid sällsynta tillstånd för att företagets kostnader ska täckas, har viss giltighet för riktigt ovanliga tillstånd. Men att denna gräns går långt under nivån för sär läkemedelsstatus enligt definitionen i EU:s regelverk, vilken är cirka 5 000 patienter i Sverige.

Ett annat syfte med beräkningen är att se hur kurvan lutar vid olika patientantal. Figuren visar att kurvan är väldigt brant vid små patientpopulationer men sedan flack. Det innebär att det är stor skillnad på vilken ICER som behövs för 5 jämfört med 10 patienter, men inte så stor skillnad mellan till exempel 55 och 60 patienter.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis konstaterar TLV därför att det finns samhällsekonomiska argument som motiverar att myndigheten accepterar högre ICER än den idag gängse nivån, för tillstånd som är mycket sällsynta. Utveckling och produktion av läkemedel kännetecknas av starka stordriftsfördelar, så att kostnaderna per behandlad patient för forskning och utveckling (FoU) och produktion faller med ökande volym. Det behövs därför generellt ett högre pris i förhållande till nyttan för ett läkemedel vid ett mycket sällsynt tillstånd än för ett läkemedel vid ett vanligare tillstånd, för att utvecklingskostnaderna ska täckas. Det gäller inte alltid men är det allmänna mönstret.

Gränsen för när TLV behöver acceptera en högre ICER går ungefär vid en prevalens i Sverige på 100 patienter. Beräkningar visar dock att det även är stor skillnad inom denna grupp. Detta motiverar en trappa med allt lägre accepterad ICER ju större patientantalet är. Modellen med en trappa beskrivs närmare i kapitel 5.

I avsnitt 4.2. diskuteras om det även finns etiska argument för att TLV ska acceptera högre ICER än idag vid sällsynta hälsotillstånd.

4.1.2 Det är rimligt med åtgärder för att minska kostnaderna för storvolym-läkemedel

Av regeringsuppdraget framgår att myndighetens samlade förslag till handlingsvägar inte ska ge staten ökade kostnader för läkemedel. En högre accepterad ICER för läkemedel vid mycket sällsynta hälsotillstånd innebär ökade kostnader. Därför behöver TLV också föreslå hur kostnaderna för andra läkemedel ska minska. TLV anser att detta bör ske genom lägre priser snarare än genom mindre användning.

När TLV överväger vilka produkter som bör ha ett lägre pris än idag är det viktigt att överväga både vilka produkter som kan bära lägre priser, det vill säga vilka som har god lönsamhet, och vilka signaler den nya praxisen skickar till den forskande läkemedelsindustrin. Vi anser att båda dessa aspekter pekar mot att det är för produkter som säljer i stora volymer och har priser högt över produktionskostnaderna som hårdare prisreglering bör tillämpas.² Prissänkningarna bör däremot inte ske på äldre basläkemedel med redan idag låga priser, trots ofta stora volymer.

Det huvudsakliga ekonomiska argumentet för att inte acceptera lika höga priser för storvolymprodukter som för "normalläkemedlet" är en spegelbild av argumentet för

² Det finns definitivt ett behov från det internationella samfundets sida att fundera på hur man kan nå större träffsäkerhet i FoU-incidenterna så att mer investeringar riktas mot områden med stort ouppfyllt behov (*unmet need*). I en rapport finansierad av nederländska regeringen visas hur skev fördelningen är idag, där en mycket stor andel av FoU-investeringarna riktas mot cancer och nästan ingenting mot till exempel psykiska sjukdomar trots de stora behoven (54). TLV anser dock inte att det finns möjlighet inom ramen för detta projekt att tillämpa olika regler för olika terapiområden baserat på hur stort *unmet need* är.

att acceptera högre priser för småvolymprodukter – stordriftsfördelarna i FoU och produktion. När prisreglering av andra branscher diskuteras i ekonomisk forskning är inte kriteriet för det samhällsekonomiskt optimala priset att det ska ligga i nivå med hur högt värdet är för konsumenten. Kriteriet kan i stället kortfattat formuleras som att intäkten till företaget ska vara tillräcklig god för att produktion ska vara lönsam, utan att skattepengar används till onödigt höga vinster³. Det innebär i de flesta situationer att priset ska ligga under värdet. För patentskyddade originalläkemedel är det dock inte lämpligt att tänka i termer av tillräcklig lönsamhet för en enskild produkt och sätta priser baserat på det. Men grundtanken är rimlig, att i övervägandet om hur högt pris som accepteras inte bara tänka i termer av värde utan också i någon mån i termer av hur högt pris som behövs för att produktion och FoU ska vara värd att bedriva. Vi har redan konstaterat det för läkemedel vid sällsynta tillstånd, men det bör även gälla även för storsäljande läkemedel.

I allt fler länder tillämpas tanken att totalkostnaden eller budgetpåverkan bör påverka vilket pris som betalas

Pris- och subventionsmyndigheter i flera länder tar hänsyn till om ett läkemedel förväntas leda till en hög totalkostnad eller budgetpåverkan (*budget impact*) i bedömningen av vilket pris som accepteras. Det resulterar ofta i en sekretessbelagd rabatt snarare än i ett lägre officiellt pris (listpris). Förutom raka rabatter används också pris-volymavtal (rabatten ökar med ökande volym) och tak för total årlig kostnad (*budget caps*).

I England infördes år 2017 det så kallade *budget impact test*, som innebär att om ett nytt läkemedel förväntas få en försäljning på minst 20 miljoner pund under något av de tre första åren, och NHS England inte lyckas förhandla fram en rabatt, då kan NICE förslå en långsammare introduktion av läkemedlet (26).

I både Italien och Spanien är budgetpåverkan ett av kriterierna för subvention (27). I Belgien tillämpas den generella principen att högre volymer resulterar i lägre accepterat pris (28). I Tyskland finns ett förslag om obligatoriska volymbaserade rabatter (29).

4.1.3 Sammanfattningsvis finns flera skäl till att volym bör påverka priset
Det första skälet till att låta volym spela större roll är att stärka tillgången till läkemedel vid mycket sällsynta tillstånd.

Det andra skälet är att få en bättre balans för FoU-incidenten. Detta är framåtblickande, att TLV bör ta hänsyn till vilka drivkrafter som prissättningssystemet skapar för utveckling av framtidens läkemedel. Om större vikt läggs vid volym – både vid små volymer och stora volymer – bedömer TLV att incidenten blir bättre balanserad.

³³ Kungliga vetenskapsakademien uttrycker det på följande sätt i presentationen av Riksbankens pris i ekonomisk vetenskap till Alfred Nobels minne år 2014, som gick till Jean Tirole för hans forskning om bl.a. prisreglering: "The central problem is to provide compensation that is high enough for production to be worthwhile, without using tax money for unnecessarily high profits." (56)

Det tredje skälet är att företagen tar hänsyn till volym och budgeteffekt vid sin prissättning, och om TLV inte förhåller sig till detta riskerar Sverige att betala höga priser för läkemedel mot vanliga hälsotillstånd samtidigt som vi inte får tillgång till läkemedel vid sällsynta tillstånd.

4.2 Det är förenligt med den etiska plattformen och nuvarande regelverk att ta hänsyn till volym

Förutsättningar utifrån den etiska plattformens principer

TLV har låtit analysera om det är förenligt med den etiska plattformen att antalet patienter som är aktuella för behandling vägs in i bedömningen av vilken ICER som accepteras, vilket redovisas i en underlagsrapport från Lars Sandman, Prioriteringscentrum, Linköpings universitet (30). Nedan följer en sammanfattning av de huvudsakliga slutsatserna i denna analys.

Analysen visar att det finns principiellt stöd i den etiska plattformen för att tillåta en sämre kostnadseffektivitet, det vill säga en högre accepterad ICER, för behandlingar vid mycket sällsynta hälsotillstånd om det är nödvändigt för att förbättra jämlikheten i tillgång till behandling för patienter med svåra hälsotillstånd. Det motiveras utifrån människovärdesprincipen, att jämlik tillgång till vård och hälsoutfall ska eftersträvas och att alla patienter har lika värde och samma rätt oavsett om de är drabbade av ett vanligt eller ovanligt hälsotillstånd. Enligt resonemanget i analysen kan skillnaden i marknadsdynamik som ger upphov till skillnader i pris för läkemedel för ovanliga och vanliga hälsotillstånd, betraktas som en irrelevant faktor i relation till människovärdesprincipen.

Samtidigt finns flera prioriteringsetiska argument för att vara restriktiv med användningen av en högre accepterad ICER för sällsynta tillstånd. En högre accepterad ICER leder till en högre alternativkostnad, med risk att hälsan för andra patienter med lika stora behov påverkas. Detta är inte förenligt med den etiska plattformens principer. Eftersom behovsprincipen ger att det är motiverat att lägga mer resurser där behoven är som störst, bör en högre accepterad ICER användas framför allt för behandlingar av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Vidare visar den prioriteringsetiska analysen att det också är förenligt med den etiska plattformen att omfördela resurser genom att acceptera en lägre kostnad för läkemedel som är avsedda för mycket stora patientgrupper eller säljer för stora volymer, om detta krävs för att tillgodose jämlik tillgång till läkemedel för patienter med sällsynta sjukdomar. En sådan omfördelning bör enligt analysen i första hand göras genom att effektivisera resursanvändningen, det vill säga att minska kostnaderna för läkemedel för vanliga tillstånd utan att tillgången till sådana påverkas för patienter. I andra hand skulle det kunna göras genom att ransonera tillgången till läkemedel för lindriga hälsotillstånd som säljer i stora volymer.

Juridiska förutsättningar och TLV:s bedömning

TLV bedömer att det utifrån gällande regelverk och den etiska plattformen är möjligt att acceptera en högre ICER för läkemedel för sällsynta hälsotillstånd med mycket hög svårighetsgrad, där ICER kan variera beroende på patientantal. Det är även möjligt för TLV att ta hänsyn till volym i bedömningen av vilket pris som accepteras, avseende läkemedel som riktar sig mot vanliga hälsotillstånd. Bedömningen gäller under förutsättning att förändringen inte innebär en försämrad tillgång till läkemedel för vanliga tillstånd, vilket redogörs för nedan.

Som ovan nämnts kan även ett lägre accepterat pris för ett läkemedel avsett för en större patientpopulation vara motiverat, förutsatt att det inte innebär en försämrad tillgång till läkemedel. Om en sänkning innebär att tillgången till läkemedel skulle minska, kan en sådan minskad tillgång enligt TLV:s mening möjligen accepteras för att möjliggöra en ökad tillgång till läkemedel för tillstånd med hög eller mycket hög svårighetsgrad, om den minskade tillgången drabbar patienter med lindriga till måttliga tillstånd. Detta är i enlighet med resonemangen i underlagsrapporten (30). Nedan redogör vi för den rättsliga argumentationen bakom slutsatsen att tillvägagångssättet kan genomföras med gällande regelverk.

Enligt 8 § första stycket förmånslagen får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att ett läkemedel eller en vara ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

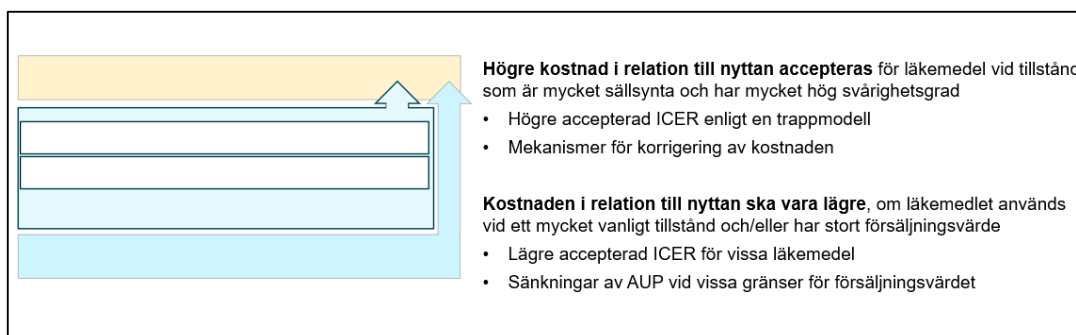
1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och nytta, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

För att få en effektiv, förutsebar och enhetlig implementering av en ändring i praxis bedömer TLV att myndighetens allmänna råd behöver revideras.

5 Tillvägagångssätt för att ta hänsyn till volym

I detta kapitel beskrivs förslag på hur volym kan påverka vilket pris som accepteras, både för sällsynta och för vanliga tillstånd. Förslagen sammanfattas i bilden nedan. De är till största delen inte omedelbart genomförbara, utan ett antal frågor behöver utredas vidare.



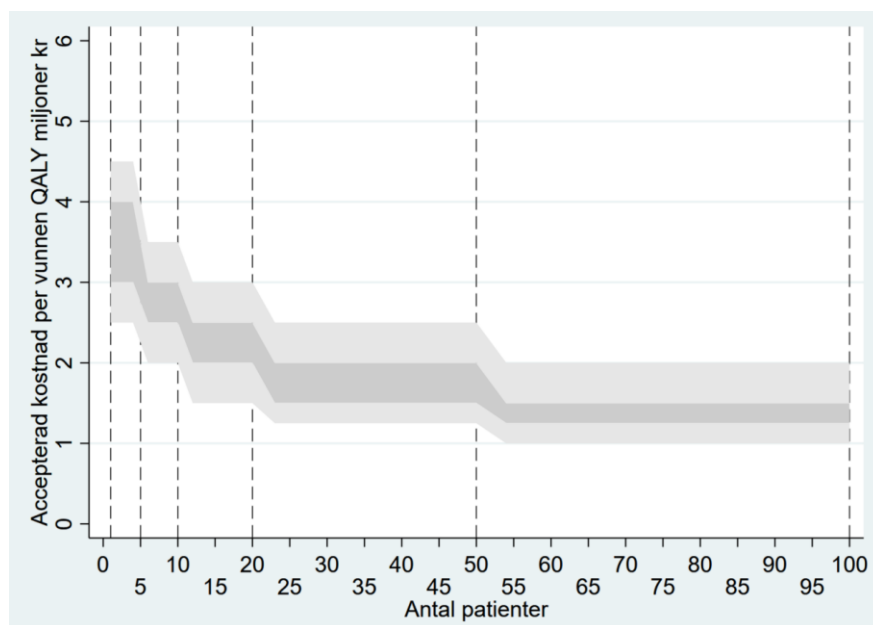
5.1 Vid sällsynta tillstånd tillämpas en trappa med högre accepterad ICER ju lägre patientantalet är

5.1.1 Principer för tillämpningen av en trappmodell

För läkemedel riktade mot sällsynta hälsotillstånd har TLV tidigare accepterat en högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (ICER) än vad myndigheten vanligtvis gör för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad. Vi föreslår nu en trappa: en gradvis ökande nivå för accepterad ICER ju lägre patientantalet är.

TLV anser att följande principer är rimliga att följa för *utformningen*:

- Trappan bör vara utformad så att den betalning företaget får ökar med patientantalet. Det vill säga, även om företaget får större betalning per patient om läkemedlet är avsett för 5 än för 10 patienter, bör den totala betalningen vara större för 10 patienter. Om inte detta gäller kan företagen vinna på att ansöka om förmånsbegränsning med konsekvensen att en mindre del av de patienter som har nytta av behandlingen får tillgång till den.
- Trappan bör vara brant för riktigt låga patientantal men sedan plana ut, det vill säga korta "trappsteg" och flera nivåer när läkemedlet är avsett för färre än 20 – 30 patienter, men sedan längre trappsteg. Detta är formen som kurvan i Figur 5, Figur 5 kapitel 4 uppvisar. I Figur 6 illustreras hur nivåerna för accepterad ICER kan se ut.



Figur 6 Möjlig utformning av trappan för accepterad ICER. Givet ett visst patientantal finns ett spann för accepterad ICER, eftersom exakt vilken nivå som tillämpas för ett visst läkemedel också kommer att bero på andra förhållanden än patientantal, till exempel hur säkerställd effekten är. Sannolikt kommer nivåer närmare mitten av spannet tillämpas oftare, illustrerat av det mörkare grå fältet.

TLV anser att följande principer är rimliga att följa för *tillämpningen*:

- Det är det totala antalet patienter för läkemedlets hela användningsområde som avgör nivån för accepterad ICER. För ett läkemedel som används vid två olika indikationer om 10 patienter vardera, är det alltså nivån för 20 patienter som används för bestämning av accepterad ICER.
- Givet ett visst patientantal kommer inte samma nivå på accepterad ICER att tillämpas i alla situationer. I så gott som alla ärenden TLV handlägger finns många andra omständigheter utöver ICER och patientantal som bör påverka beslut. Exempelvis bör evidensen för läkemedlets nytta beaktas och nivån för accepterad ICER vara lägre ju större osäkerheten är.
- TLV:s beslut för ett läkemedel kommer att behöva uppdateras när omständigheterna ändras, till exempel att antalet patienter blir fler än förväntat. Då kommer accepterad ICER att behöva sänkas, vilket leder till att priset behöver sänkas, något som diskuteras vidare i avsnitt 5.2.

I nästa avsnitt diskuterar vi några ytterligare principer för tillämpningen kopplat till vilket patientantal som är det relevanta.

Juridisk bedömning

TLV har bedömt att en varierad ICER beroende på patientantal, är förenlig med den etiska plattformen och gällande regelverk, se avsnitt 4.2. Patientantalet ska dock inte vara ensamt avgörande för TLV:s bedömning. TLV gör alltid en sammanvägd bedömning utifrån de förutsättningar som anges i §15 förmånslagen.

5.1.2 Prevalens är ett bra mått på patientantal

Hittills har begreppet *patientantal* använts som mått på volym, men begreppet behöver preciseras för att kunna tillämpas i TLV:s beslutsfattande. Vi bedömer att *prevalensen* av patienter inom läkemedlets godkända indikation(er) bör vara utgångspunkten för vilken nivå på accepterad ICER som tillämpas.

Ett alternativt mått är *antal patienter aktuella för behandling per år*. Men det måttet gynnar kortvariga behandlingar. Säg att vi har i) en kortvarig respektive ii) en kontinuerlig behandling mot samma sjukdom, som ger lika stor QALY-vinst över patientens liv. Då vill vi att företagets intäkter ska vara lika stora för båda behandlingarna enligt principen ”lika stor hälsovinst, samma betalning”. Men det uppnår vi inte om vi baserar accepterad ICER på måttet *antal patienter aktuella för behandling per år* eftersom vi då betalar mer för den kortvariga behandlingen på grund av att antalet behandlade per år är lägre. Om vi däremot använder prevalens som mått blir intäkten mer lika.

Prevalensen är ett resultat av incidens, det vill säga hur många personer som insjuknar per år, och varaktigheten av tillståndet. Prevalensen kan grovt beräknas som:

$$\text{Prevalens} = \text{Incidens} \cdot \text{Tillståndets varaktighet}$$

Om prevalens avgör hur hög ICER som accepteras, spelar det ingen roll hur prevalensen uppstår – fördelningen på incidens och varaktighet. Företagets intjäning blir den samma för en kortvarig sjukdom med hög incidens som för en långvarig sjukdom med låg incidens. TLV:s preliminära uppfattning är att det är rimligt, men mer utredning behövs innan definitivt ställningstagande görs.

Sammanlagd prevalens för de indikationer läkemedlet är godkänt för är avgörande

Det bör vara den totala prevalensen för samtliga av läkemedlets godkända indikationer som är avgörande för nivån på accepterad ICER, eftersom det är antalet patienter som företaget ska slå ut sina fasta kostnader på. Att utgå från prevalens för enskilda indikationer skulle också förstärka incitamenten att dela upp indikationen i mindre delindikationer, så kallad *salami slicing*, vilket inte är önskvärt.

Prevalensen i Sverige, snarare än global prevalens, bör vägleda TLV:s bedömning

Eftersom företaget ska slå ut sina fasta kostnader på försäljning i många länder kan man argumentera för att det är snarare global prevalens (eller åtminstone prevalensen i den rikare delen av världen, till exempel OECD-länderna) än prevalens i Sverige som bör vara vägledande. Prevalensen i Sverige kan vara en helt annan än den globala prevalensen så att företagets möjligheter till intäkter i Sverige ger en skev bild av deras intäktsmöjligheter globalt.

Vi bedömer dock att det inte är möjligt att använda något mått på global prevalens, utan att vi bör utgå från prevalensen i Sverige. Det beror dels på att det är svårt för TLV att verifiera uppgifter på prevalens i andra länder, dels på att det blir mycket svårt att jämföra med den faktiska användningen av läkemedlet i Sverige när detta ska följas upp. Vi vill dock betona att det kan finnas situationer då undantag från

detta behöver göras, exempelvis för mycket sällsynta hälsotillstånd som har en hög nationell förekomst i Sverige.

5.2 Två sätt att korrigera för när faktisk användning är större än förväntat

Av flera orsaker kommer det faktiska antalet patienter som får behandling ofta att avvika från vad som förväntas vid beslutstillfället. En orsak är att kunskapen om prevalensen ofta är ofullständig. Eftersom den relevanta prevalensen för TLV dessutom är *prevalensen inom godkänd indikation* snarare än hela hälsotillståndet är kunskapen sannolikt än mer ofullständig. En annan orsak är att när ett läkemedel godkännts för ett sällsynt tillstånd kan det finnas större anledning att ställa diagnosen och fler patienter kommer då upptäckas ha sjukdomen. Ytterligare en orsak är att läkemedlet kan bli godkänt för fler indikationer än vad som gällde vid första ansökan till TLV och att faktiskt behandlade patienter därför blir fler efterhand. En sista orsak är att en trappmodell med olika nivåer för accepterad ICER, som vi föreslår här, ger företagen anledning att underskatta hur många patienter som är aktuella för behandling.

Slutsatsen är att det behövs en mekanism som korrigerar så att det betalade priset inte blir för högt givet hur många patienter som faktiskt får behandling. Priset kan sänkas antingen genom att TLV beslutar om ett sänkt försäljningspris (AUP). Det kan även sänkas i enlighet med överenskomna villkor i avtal mellan regioner och företag.

I följande stycken beskrivs dessa olika sätt att korrigera ändrade förutsättningar i form av att fler patienter än förväntat får läkemedlet, samt de juridiska förutsättningarna för ett genomförande.

5.2.1 TLV:s beslut kan beskriva hur priset (AUP) ska justeras

Ett sätt att sänka kostnaden för läkemedlet om patientantalet blir högre än förväntat är att TLV i det initiala beslut slår fast under vilka förutsättningar och hur mycket priset (AUP) ska sänkas. Detta kan antingen genomföras genom årliga utvärderingar av patientantal eller totalkostnad eller genom att priset sänks när en viss förutbestämd nivå för kostnaden har uppnåtts.

En årlig utvärdering innebär att faktiskt patientantal en gång per år jämförs med det antagande som låg till grund för TLV:s beslut. Om exempelvis en kostnad per behandlingsår på 1 miljon kronor accepteras av TLV och detta baserar sig på att 10 patienter förväntades vara aktuella för behandling, men det faktiska antalet patienter visar sig vara 20 och då en maximal kostnad på 800 000 kronor accepteras, kommer priset att sänkas efter ett år i syfte att uppnå den lägre årsbehandlingskostnaden. Eftersom det kan vara komplicerat att i praktiken definiera "antal årsbehandlade patienter" är en tänkbar möjlighet att sänkningen av priset knyts till hur stor utgiften har varit under året. I exemplet ovan skulle en utgift över 10 miljoner kronor då tolkas som att fler än 10 patienter har behandlats.

Nackdelen med att göra dessa sänkningar av priset årsvis är att korrigeringen bara kan göras inför framtiden eftersom ingen återbetalning sker. Det sker alltså ingen korrigering av att ett för högt pris har betalats under det gångna året.

Ett alternativ kan därför vara att göra korrigeringarna löpande, genom förutbestämda och omedelbara prissänkningar, när totalkostnad uppnått en viss nivå. I exemplet ovan skulle man därför sänka priset så snart försäljningen under året har nått 10 miljoner kronor. Det skulle innebära att företaget får ett högre pris för de första 10 patienterna men sedan ett lägre pris för övriga patienter. Då skulle "intäktströsklar" undvikas, samtidigt som betalaren inte skulle ha betalat för mycket under det gångna året.

Detta kan åstadkommas genom att TLV i förmånsbeslutet beskriver både vid vilka utgiftsnivåer som priset ska sänkas och vad priset då ska vara. Metoden kan beskrivas som ett sätt att med offentliga priser närma sig den precision i korrigeringen som kan åstadkommas med ett avtal som reglerar hur priset ska förhållas till försäljningsvolym.

Det finns fördelar med att tillämpa metoden med en längre tidshorisont än ett år, så att TLV gör löpande sänkningar baserat på vad korrekt intäkt är över exempelvis en treårsperiod.

Det finns juridiska förutsättningar att ändra ett redan fastställt pris vid om användningen av läkemedlet blir större än förväntat

TLV bedömer att det är möjligt enligt gällande regelverk att i det initiala förmånsbeslutet besluta om ett visst pris och i samma beslut ange alternativa priser som ska gälla vid förändrat patientantal, som beskrivs i avsnittet ovan. Det innebär att myndigheten kan hantera ändrade förutsättningar för förmånsbeslutet, genom att fatta snabba beslut om prisändring. 15 § förmånslagen utgör inget hinder för tillämpning av detta verktyg och TLV kan i de allmänna råden närmare ange hur verktyget bör tillämpas i praktiken.

I samband med att TLV fattar ett beslut om att ett läkemedel ska ingå i förmånssystemet, beslutar myndigheten också om inköpspris (AIP) och försäljningspris (AUP). Det framgår av 7 § förmånslagen. Ändring av ett fastställt pris regleras i 13 § förmånslagen, där det framgår bland annat att TLV på eget initiativ får ta upp en fråga om prisändring. Det innebär att TLV initierar ett ärende och gör en bedömning om ett pris ska ändras för att vara fortsatt förenligt med 15 § förmånslagen. Bestämmelsen anger förutsättningarna för att ett läkemedel ska subventioneras, bland annat genom krav på kostnadseffektivitet.

Regleringen om prisändring kräver att TLV gör en bedömning i varje enskilt fall, utifrån de omständigheter som gäller vid tidpunkten för beslutet. En sådan omständighet kan vara att användningen av läkemedlet blivit större än vad som initialt förväntats.

TLV har ett stort utrymme att ändra beslut om pris och subvention, enligt 10 respektive 13 §§ förmånslagen. Lagtexten ställer inte upp några restriktioner vad

gäller TLV:s möjligheter att fatta nya beslut. Av förarbetena framgår bland annat att ändrade förhållanden kan ge TLV anledning att ompröva ett tidigare beslut om subvention samt att det läkemedelssortiment som fanns vid lagens ikraftträdande måste kunna gås igenom och bedömas mot bakgrund av de nya kraven på kostnadseffektivitet och marginalnytta (prop. 2001/02:63 s. 35 f. och 91). Även om de exempel som lämnas i förarbetena knyter an till myndighetens uppdrag att systematiskt och fortlöpande göra bedömningar av nya läkemedel ur ett samhällligt och hälsoekonomiskt helhetsperspektiv hindrar detta inte att en ny prövning kan vara motiverad också av andra skäl (jfr HFD 2014 ref. 30).

Sänkning av ett fastställt pris genom verkställighetsbeslut

TLV bedömer att det är möjligt att sänka priset för ett läkemedel i enlighet med vad som redan framgått av ett tidigare beslut från myndigheten, i form av verkställande beslut. Detta innebär att TLV fattar ett beslut om förmån till ett initialt pris och anger ett eller flera alternativa priser i det beslutet, som börjar gälla vid en förändring av patientantal.

Rena verkställighetsbeslut är i regel inte överklagbara (se exempelvis HFD 2012:11), vilket skulle kunna innebära att ett företag som marknadsför ett läkemedel som blir föremål för en prissänkning blir utan rättsmedel. Behovet av rättsskydd bör sannolikt i dessa fall tillgodoses genom att TLV:s initiala beslut i förmånsärendet kan överklagas. Verkställighetsbeslut som får betydande faktiska verkningar kan dock enligt praxis anses utgöra överklagbara beslut⁴. Oavsett om sådana verkställighetsbeslut skulle anses vara överklagbara eller inte är det viktigt att det inte får råda några oklarheter om en omständighet som aktualiserar en prissänkning har inträffat eller inte. Om förutsättningarna för prisjusteringen inträffat eller inte bör alltså vara av sådan art att det är enkelt att objektivt konstatera att så är fallet, exempelvis genom att det framgått av TLV:s beslut att priset beror på viss försäljningsvolym vid en viss brytpunkt, där volymen hämtas ifrån Socialstyrelsens Läkemedelsregister. Uppgifter från detta register kan kombineras med uppgifter från andra register.

Möjliga alternativa tillvägagångssätt ur ett juridiskt perspektiv

En alternativ åtgärd kan vara att ställa upp försäljningsvolym som ett villkor i beslutet om förmån, jfr 11 § andra stycket förmånslagen. Om försäljningen blir en annan än TLV utgått ifrån vid tidpunkten för sitt beslut ska beslutet upphöra att gälla. Företaget som marknadsför läkemedlet får då besluta om man vill ansöka på nytt.

Ett annat alternativ skulle kunna vara att tydligt motivera TLV:s beslut med att bedömningen grundar sig på en förväntad försäljningsvolym. Om förutsättningarna ändras, och accepterat pris därför ska vara lägre än vad som initialt bedömts vara fallet, kan TLV med stöd av 13 § förmånslagen justera priset.

⁴ Jfr 41 § FL (se t.ex. Lundmark & Säfsten, Förvaltningslagen – en kommentar (2020, JUNO), under rubriken Särskilt om överklagande av verkställighetsbeslut).

Ett tredje alternativ skulle möjligen vara att skapa förutsättningar för prisjusteringar på samma sätt som gjorts för läkemedel som godkännts för 15 år sedan, jfr 13 § andra stycket 1 förmånslagen. Se vidare i TLV:s föreskrifter och allmänna råd om prissättning av vissa äldre läkemedel, TLVFS 2014:9, särskilt 7-9 §§.

5.2.2 Regionerna och företagen kan teckna avtal med volymbaserad återbäring

En annan metod för att korrigera priset om faktiskt patientantal blir större än vad som förväntats är att regioner och företag i ett avtal (sidoöverenskommelse) kommer överens om vad läkemedlet ska kosta under olika förutsättningar. Kostnaden efter återbäring kommer därmed att justeras efter använd volym av läkemedlet. Avtal baserade på sådana betalningsmodeller möjliggör en mer träffsäker korrigering av vad läkemedlet ska få kosta – vi förklarar varför nedan.

Avtalsvillkoren kan antingen utformas så att återbäringen från företag sker i slutet på varje år (alternativt över en längre period) eller att det sätts en övre gräns, ett tak, för totalkostnaden för läkemedlet. TLV ser fördelar med framför allt den senare metoden.

En betalningsmodell som ger en årlig återbäring (korrigerar i efterhand)

Ett sätt att se till att det faktiskt betalade priset per patient inte blir för högt är att med årlig återbäring korrigera den totala utbetalade summan. Eftersom det kan vara svårt att definiera och mäta antalet behandlade patienter, kan i stället den totala läkemedelskostnaden användas för att uppskatta faktiskt antal behandlade patienter, precis som diskuterades i föregående avsnitt.

En svaghet med denna betalningsmodell är att företagen får incitament att underskatta antalet patienter eftersom det inte finns någon ”kostnad” för företaget – i form av lägre intäkter – att uppge ett patientantal som visar sig vara för lågt. Samtidigt finns det en kostnad för företaget att skatta ett *för högt* patientantal eftersom det pris som TLV då accepterar kommer att vara lägre.

TLV ser därför fördelar med betalningsmodeller som ger företagen drivkrafter att uppge det antal patienter som de bedömer som mest sannolikt. En modell med tak för kostnader kan ge sådana incitament.

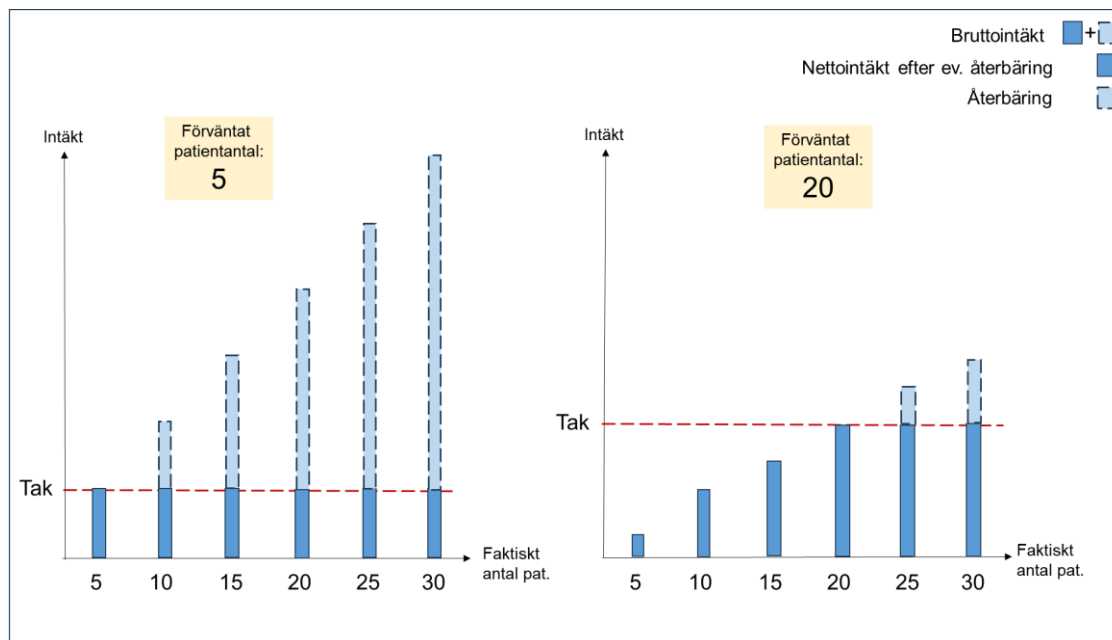
Betalningsmodell med tak baserat på uppgett patientantal

Den föreslagna betalningsmodellen innebär att ett nationellt tak för totala kostnader sätts. Utöver att ge betalaren en garanti att betalning per patient inte blir högre än avsett, ger modellen också företagen anledning att försöka att hamna så rätt som möjligt i uppskattningen av antalet patienter. Detta åstadkoms genom att företagen får störst intäkt om faktiskt patientantal överensstämmer med förväntat patientantal.

Taket beräknas som:

$$\text{Tak} = \text{Pris per patient givet förväntat patientantal} \cdot \text{Förväntat patientantal}$$

I Figur 7 illustreras schematiskt hur tak och intäkter kan variera beroende på förväntat och faktiskt patientantal.



Figur 7: Illustration av tak med två olika nivåer för förväntat patientantal, 5 respektive 20. Med tak avses en maximal årlig intäkt till företaget. Bruttointäkt: Företagets intäkt utan återbäring, vilken motsvarar det accepterade priset per patient multiplicerat med antal patienter. Nettointäkt: intäkten som återstår efter att företaget betalat den återbäring som avtalats om. Figuren är bara avsedd som en schematisk illustration.

Betalningsmodellen i sin renaste form innebär att efter att taket har uppnåtts finns ingen kostnad för regionerna att behandla fler patienter, ytterligare förpackningar är gratis. Det kan dock finnas anledning att se till så att det alltid finns en viss kostnad för varje förpackning, bland annat för att företagens merkostnader ska täckas.

Det bör också ibland finnas möjlighet till korrigering av taket när ett antal år har gått och det visar sig att faktiskt antal patienter avviker kraftigt från vad som förväntats.

En nackdel med takkonstruktionen är att det kan leda till en utestängning av konkurrerande läkemedel. Om det finns mer än ett läkemedel med likartad effekt blir det rationellt för regionerna att alltid använda samma läkemedel för att nå taket och därigenom få ner priset per förpackning. Takkonstruktionen är därför bara lämplig när det handlar om läkemedel utan likvärdiga behandlingsalternativ – vilket ofta är fallet vid behandling av sällsynta hälsotillstånd.

En generell utmaning för regionerna är att planeringsförutsättningarna kan bli sämre med andra betalningsmodeller än en rak rabatt. Det blir svårt att i förväg förutsäga vad kostnaden per patient för en viss behandling blir. En konstruktion med ett kostnadstak på nationell nivå innebär exempelvis att återbäringen för respektive region baseras på det sammanlagda utfallet för alla regioner och inte på

hur stor användningen av läkemedlet varit i en enskild region. Denna ”orättvisa” behöver accepteras av regionerna för att betalningsmodellen ska kunna användas.

5.3 Kriterier för identifiering av angelägna läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd

Det behöver vara tydligt vad som kännetecknar läkemedel som är angelägna att tillgängliggöra, så att en högre accepterad ICER är motiverad. För att undvika stora undanträngningseffekter behöver tillämpningen vara restriktiv.

För att det ska kunna göras på ett sätt som säkerställer likabehandling och objektivitet behöver även TLV:s arbetssätt utvecklas. TLV har därför tagit fram ett förslag på principer för hur myndigheten kan identifiera vilka läkemedel som kan vara aktuella för en högre accepterad ICER.

5.3.1 Svårighetsgrad och prevalens vägleder vilka läkemedel som kan vara aktuella för en högre accepterad ICER

En högre accepterad ICER än idag bör kunna bli aktuellt för:

- Läkemedel avsedda för färre än cirka 100 patienter, baserat på prevalens i Sverige, och
- Tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, där en långvarig livskvalitetsförlust eller många förlorade levnadsår viktas högt i bedömningen.

Patientnyttans storlek spelar också roll. Om den är så marginell att den inte bedöms kliniskt relevant kommer det inte att vara aktuellt med en högre accepterad ICER.

Motivering till kriteriet om långvarig livskvalitetsförlust eller många förlorade levnadsår

Tillståndets svårighetsgrad är vägledande för hur hög ICER som ska accepteras av TLV. Svårighetsgrad har fyra nivåer: låg, måttlig, hög och mycket hög. För en ganska stor andel av läkemedlen som TLV utvärderar, bedöms tillståndet dock ha en mycket hög svårighetsgrad vilket innebär att det inom denna grupp kan finnas stora skillnader i storleken av hälsoförlusten – svårighetsgraden.

Vårt förslag med en högre accepterad ICER enligt en trappmodell, förväntas innebära höga kostnader för de läkemedel som omfattas och därmed eventuell undanträngning av insatser på andra områden. Därför menar vi att det är motiverat att snäva in gruppen av aktuella tillstånd till en delmängd av mycket hög svårighetsgrad: de som långvarigt och kraftigt sänker livskvaliteten eller leder till många förlorade levnadsår. Det innebär generellt att svåra kroniska hälsotillstånd som påverkar patienten under lång tid, alternativt riskerar leda till död i relativt unga år, kan omfattas.

Att betona långvarig livskvalitetsförlust och förlust av levnadsår är i linje med kriterier som vissa andra länder tillämpar. Exempelvis NICE i England har ett sådant kriterium i sin hantering av så kallade *highly specialized technologies* (HST) som gäller läkemedel vid sällsynta tillstånd (31).

Riksrevisionen gav i sin granskning av statens subventionering av läkemedel 2021 rekommendationen att TLV ska förtydliga hur bedömningen av tillståndets svårighetsgrad görs (18). Som ett led i detta har TLV nyligen utvecklat en matris som används som vägledning vid TLV:s bedömning av svårighetsgrad. TLV väger in tre aspekter i bedömningen av svårighetsgrad: hälsorelaterad livskvalitet, sjukdomens varaktighet och karaktär (kroniskt, fortskridande, kortvarigt, eller övergående tillstånd), och livslängdspåverkan (risk för förtida död eller kraftigt förkortad återstående livslängd)⁵. Denna matris kommer att underlätta bedömningen av om svårighetsgradskriteriet för en högre accepterad ICER är uppfyllt.

5.3.2 Det kan finnas behov av stärkta förutsättningar för tillgängliggörande även när kriterierna inte är uppfyllda

Det kan finnas situationer när kriteriet för sällsynthet, enligt beskrivningen ovan, inte är uppfyllt och en högre accepterad ICER därmed inte blir aktuell, men läkemedlet bedöms ha en stor förväntad patientnytta vid ett tillstånd av hög svårighetsgrad. Det kan då vara motiverat att en stärkt process för förhandling används för att åstadkomma bästa möjliga förutsättningar för tillgång till behandling utan onödiga dröjsmål.

Det är viktigt att en sådan bedömning görs av regionerna, som via berörda verksamheter i sjukvården kan bedöma behovet av och förväntningarna på ett nytt läkemedel. Genom att TLV tidigt i ärendehandläggningen sammanställer information om svårighetsgrad, förväntad patientnytta och förväntat antal patienter som är aktuella för behandling kan regionerna väga in denna information vid ställningstagande om trepartsöverläggningar, se kapitel 6.

5.3.3 Det behövs registerdata för att följa upp TLV:s beslut

För att över tid kunna utvärdera rimlig kostnad för läkemedel är det viktigt att kontinuerligt kunna följa upp användningen i klinisk vardag, vilket i sin tur kräver tillgång till relevanta uppföljningsdata. Ovan har vi beskrivit behovet att följa upp om förutsättningarna för beslutet kvarstår avseende patientantal eller försäljningsvolym. Utöver det är det ofta viktigt att det finns möjlighet att följa upp relevanta utfallsmått för effekten av behandlingen, eftersom det ofta kommer att finnas osäkerheter angående denna vid TLV:s första beslutstillfälle då patientantalet för populationen, och därmed underlaget för kliniska studier, är begränsat. TLV har i tidigare rapporter redogjort för detta behov och även pekat ut möjliga lösningar för att förbättra tillgången till data över läkemedelsanvändning och effekten av dessa (32). Vi noterar även att flera utredningar och uppdrag pågår för att förbättra tillgången till data (33) (34).

5.4 Priset bör påverkas av stor försäljningsvolym

I enlighet med resonemanget i kapitel 4 bedömer vi att det är rimligt att kostnaden i relation till nyttan ska vara lägre, om läkemedlet används vid ett mycket vanligt tillstånd och/eller har stort försäljningsvärde. TLV bedömer att detta är möjligt att

⁵ Genom att ta hänsyn till både risk för förtida död och om livslängden kraftigt förkortas undviker man i möjligaste mån att indirekt låta kronologisk ålder påverka.

åstadkomma utan betydande påverkan på patienters tillgång till behandling, men konsekvenserna behöver utredas vidare. TLV planerar bland annat att titta på och hur andra länder har valt att balansera tillgång till högt prissatta och väldigt specialiserade läkemedel med läkemedel riktade mot stora patientgrupper.

5.4.1 TLV har två förslag på verktyg för att kostnaden ska bli lägre för läkemedel med stort försäljningsvärde

TLV föreslår två verktyg som kompletterar varandra för att kostnaden ska bli lägre för läkemedel riktade mot vanliga sjukdomar eller stort försäljningsvärde:

1. Tillämpa lägre nivå på accepterad ICER vid nyansökan för läkemedel riktade mot stora patientpopulationer.
2. Sänkt fastställt pris (AUP) när faktiskt årligt försäljningsvärde överstiger vissa nivåer.

Det innebär att patientantal bör påverka det initiala förmånsbeslutet men även att priset kan justeras efter ett antal år baserat på faktisk observerad försäljning.

De två verktyg som föreslås liknar i viss utsträckning de verktyg som föreslås för läkemedel vid sällsynta tillstånd: lägre respektive högre nivå för accepterad ICER i det initiala beslutet, men också prisjustering när läkemedlet har funnits några år på marknaden. Men tillämpningen kan inte vara identisk. En anledning är att vid sällsynta hälsotillstånd är det oftast bara *ett* nytt unikt läkemedel som godkänns för en indikation medan det för vanligare tillstånd ofta godkänns flera nya läkemedel med likvärdig effekt inom ett antal år.

Vi vill betona att det finns andra förslag för hur lägre priser för storvolymprodukter kan åstadkommas som TLV kommer att beakta i fortsatt utredning. Till exempel, i en rapport beställd av TLV diskuterar två forskare i nationalekonomi kring olika metoder (35).

1. Tillämpa lägre nivå på accepterad ICER vid nyansökan för läkemedel riktade mot stora patientpopulationer

Detta verktyg innebär att TLV i det initiala beslutet tillämpar en lägre nivå för accepterad ICER. För storvolymprodukter kan patientantal dock inte ha samma precision som för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd.

Det är det totala antalet patienter för tillstånden som är relevant, inte hur stor andel av aktuella patienter som kommer att använda det specifika läkemedlet. Skälet är att det inte bör spela någon roll hur många konkurrerande produkter som finns på marknaden för vilket pris TLV accepterar i det initiala beslutet: samma accepterade ICER bör tillämpas oavsett om det finns fem läkemedel som delar på en patientpopulation om 20 000 patienter eller om alla 20 000 patienter behandlas med samma läkemedel. Ytterligare en anledning att inte utgå från faktiskt antal patienter som kommer att bli behandlade med det specifika läkemedlet är att detta är svårt – för att inte säga omöjligt – att bedöma i förväg.

Hur precist ska tillståndet definieras? Grundregeln bör vara att det bör vara genom godkänd indikation, snarare än den eventuella subgrupp som företaget ansöker om

förmån för. Detta för att inte förstärka den tendens som finns att ansöka för en delmängd av godkänd indikation för att därigenom kunna få ett högre pris.

Nivåer för accepterad ICER vid olika grader av "vanlighet" har TLV inte haft möjlighet att utreda inom ramen för detta uppdrag utan det måste utredas senare, tillsammans med flera andra aspekter avseende tillämpbarhet och konsekvenser.

2. Sänkt fastställt pris (AUP) när faktiskt årligt försäljningsvärde överstiger vissa nivåer

Detta verktyg behövs som komplement till det första verktyget, eftersom det första är ett någorlunda grovt sätt att ta höjd för stor volym. Som nämnades tidigare är det viktigt att beakta både vilka signaler den nya praxisen skickar till den forskande läkemedelsindustrin (FoU-incitamenten) och vilka läkemedel som har så stor faktisk försäljning att lönsamheten är god även med ett lägre pris. Detta andra verktyg fångar den andra delen – vilka läkemedel som bäst kan bära prissänkningar.

En ytterligare motivering till att detta andra verktyg behövs som komplement, är att vissa läkemedel trots litet patientantal får ett stort försäljningsvärde. Dessa läkemedel kommer då inte att vara aktuella för en lägre accepterad ICER i det initiala subventionsbeslutet och det är då i stället rimligt att sänka priset när faktisk försäljning blivit stor.

TLV vill poängtera att vi anser fortsatt att bra läkemedel som används av många ska kunna resultera i goda intäkter, men det måste åstadkommas inom ramen för ett system som ger en långsiktigt hållbar finansiering av läkemedel.

Ett sätt att implementera detta verktyg är att AUP sänks X procent när försäljningsvärdet är över 100 miljoner kronor. Sedan ytterligare sänkning med Y procent när försäljningsvärdet överstiger 200 miljoner kronor, och så vidare, med en maximal gräns för totala prissänkning.

Detaljerna i hur detta ska tillämpas behöver TLV fortsätta att utreda.

Juridiska förutsättningar

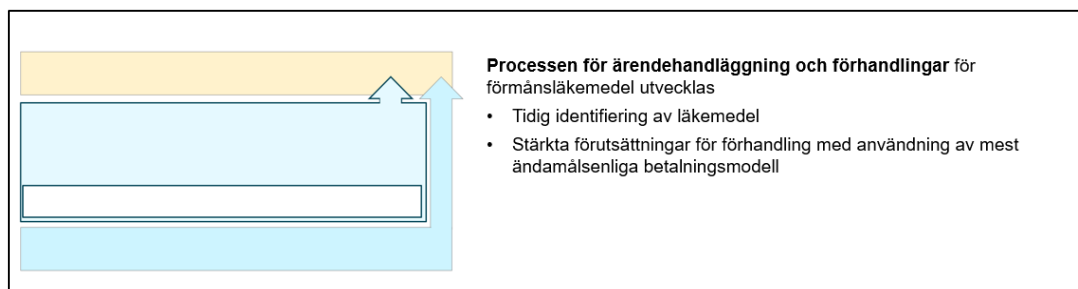
De två verktyg som redogörs för ovan möjliggör att försäljningsvolym kan beaktas i bedömningen av vilket pris TLV ska acceptera för ett visst läkemedel. Det första verktyget innebär att TLV vid beslut om förmån tar hänsyn till volym och tillämpar en lägre nivå på accepterad ICER för läkemedel riktade mot stora patientpopulationer. Det andra kompletterande verktyget innebär att TLV sänker ett redan fastställt AUP när faktiskt årligt försäljningsvärde överstiger vissa nivåer. Dessa nivåer fastställs i det ursprungliga förmånsbeslutet.

Ett lägre accepterat pris för ett läkemedel avsett för en större patientpopulation kan vara motiverat, förutsatt att det inte innebär en generell försämrad tillgång till läkemedel, se avsnitt 4.2. Om en sänkning innebär att tillgången till läkemedel skulle minska, kan en sådan minskad tillgång enligt TLV:s mening möjligen accepteras för att möjliggöra en ökad tillgång till läkemedel för tillstånd med hög

eller mycket hög svårighetsgrad, om den minskade tillgången drabbar patienter med lindriga till måttliga tillstånd, som framgår i underlagsrapporten under rubriken Höjda krav på kostnadseffektivitet för vanliga tillstånd för att frigöra resurser.

TLV bedömer att dessa verktyg är förenliga med 15 § förmånslagen och den etiska plattformen. Hur verktygen ska tillämpas i praktiken behöver utredas ytterligare och kan med fördel förtydligas genom TLV:s allmänna råd.

6 En stärkt process för förhandling för angelägna läkemedel



6.1 Dagens processer för ärendehandläggning och förhandling kan förbättras

TLV menar att en effektiv process där förhandling mellan regioner och företag genomförs när det behövs och den mest ändamålsenliga avtalskonstruktionen används, ökar möjligheterna att tillgängliggöra angelägna läkemedel för sällsynta hälsotillstånd.

Vår kartläggning visar att förhandlingar mellan regioner och företag som leder till avtal i många fall varit viktigt för tillgängliggörandet av högt prissatta läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd. Det beror på att företag, med hänvisning till internationell referensprissättning, inte alltid vill sänka sitt officiella pris men kan ha möjlighet att teckna avtal med sekretessbelagda delar. Avtalet kan innebära att företaget betalar en viss återbäring vilket i sin tur gör att kostnaden för behandlingen sänks och därmed kan bedömas som rimlig av TLV. I föregående kapitel om hur sällsynthet kan vägleda vilken ICER som accepteras för ett läkemedel, pekade vi på att andra avtalskonstruktioner än rak rabatt kan behövas för att hantera olika risker.

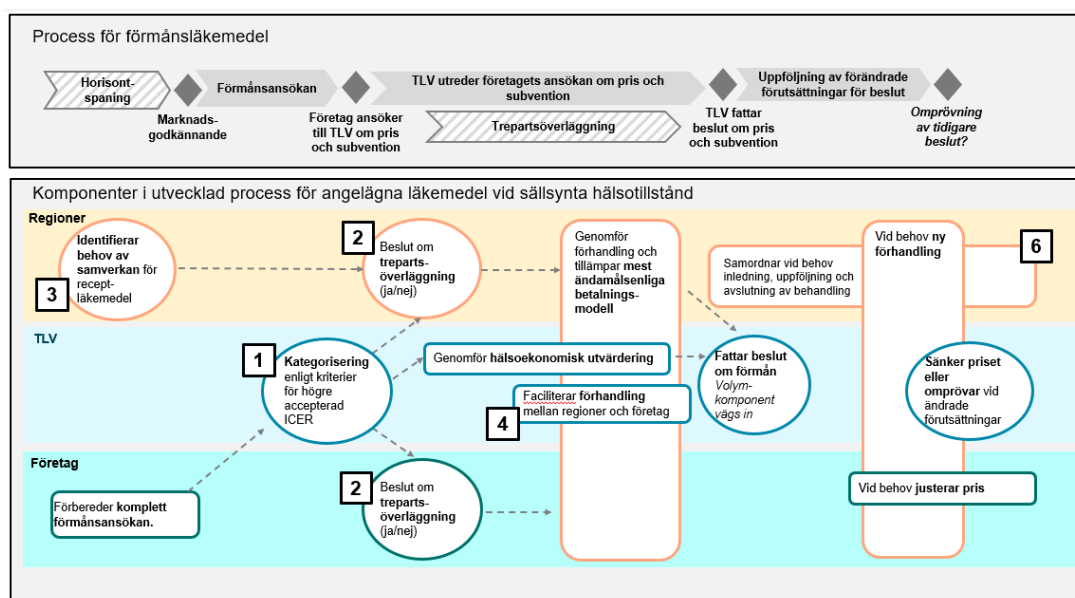
I kommande avsnitt beskriver vi några komponenter som kan bidra till att stärka nuvarande process för förhandling om avtal för förmånsläkemedel. Därefter beskrivs roller och ansvar i en sådan process för TLV, regioner och företag.

6.2 Den stärkta processen bygger på befintliga arbetssätt

TLV och regionerna har redan idag etablerade processer för samverkan när TLV utreder läkemedel för pris och subvention inom förmånerna. TLV:s förslag om en stärkt process handlar om att använda och utveckla de befintliga arbetssätten och bygga vidare på nuvarande processer för ärendehandläggning och trepartsöverläggningar. Det handlar alltså inte om att etablera en ny, separat process för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd, utan snarare om att tydliggöra

vilka delar i dagens process som är särskilt viktiga för sådana ärenden, och komplettera med komponenter som kan bidra till att stärka tillgängligheten till angelägna läkemedel. Att tillämpa en stärkt process kommer att kräva ett utvecklingsarbete, vilket beskrivs i kapitel 9.

Nedan och i Figur 8 beskrivs komponenterna i en sådan process.



Figur 8 Process för förmånsläkemedel med stärkta förhandlingsförutsättningar

1. Kategorisering enligt kriterier för högre accepterad ICER

När förmånsansökan kommer in till TLV gör myndigheten dels en bedömning av om ansökan är fullständig, dels en tidig sammanställning av ärendet som används för bedömning av vilken bemanning och planering som krävs.

I förslaget till stärkt process tillkommer en komponent där TLV gör en bedömning om det skulle kunna bli aktuellt att använda en högre accepterad ICER för läkemedlet eller om det kan finnas ett behov av en stärkt process med mer omfattande insatser för förhandling. Till grund för denna bedömning ligger patientantal avseende prevalens i Sverige för läkemedlets hela användningsområde och tillståndets svårighetsgrad. En långvarig livskvalitetsförlust och många förlorade levnadsår ska viktas högt i bedömningen av svårighetsgraden. Effekten av behandlingen ska vara kliniskt relevant. Se även kapitel 5.3.

En fördel med en tidig preliminär bedömning av om läkemedlet uppfyller förutsättningarna för en högre accepterad ICER eller stärkta förhandlingsförutsättningar är att ärendet då kan bemannas på ett lämpligt sätt och det blir tydligare vad som krävs av TLV, regioner och företag.

2. Ställningstagande till att delta i trepartsöverläggning

Om företaget efterfrågat trepartsöverläggning informeras fullmaktsgruppen, det vill säga de personer som har fullmakt att företräda sin respektive region i överläggningar med TLV, om detta i samband med att TLV informerar om att

förmånsansökan inkommit. Fullmaktsguppen får ta del av ett underlag som sammanfattar företagets ansökan till TLV, samt TLV:s bedömning av tillståndets svårighetsgrad och de huvudsakliga osäkerheterna i ärendet (i de fall detta är möjligt). Fullmaktsguppen tar sedan ställning till om de vill inleda trepartsöverläggningar. Regionerna har också möjlighet att efterfråga trepartsöverläggningar med det företag som marknadsför ett aktuellt läkemedel.

Det som blir nytt i en stärkt process är att TLV i underlaget beskriver om läkemedlet skulle kunna bli aktuellt för en förhöjd accepterad ICER eller om det finns ett behov av mer omfattande insatser för förhandling. TLV motiverar detta utifrån kriterierna i avsnitt 5.3.1 .

3. Regionerna kan ta stöd i egna processer för samverkan

Regionerna tar ställning till trepartsöverläggning genom att värdera angelägenhetsgraden av läkemedlet, med stöd i TLV:s presentation (36). Men redan innan förmånsansökan har kommit in till TLV kan regionerna inom sina egna processer, förslagsvis genom horisontspaning och med stöd av NT-rådet, göra en tidig bedömning av behovet av läkemedlet, som kan vägas in vid ställningstagandet till trepartsöverläggning. Det finns också möjlighet för regionerna att identifiera om ett läkemedel som inte omfattas av TLV:s kriterier för förhöjd accepterad ICER, ändå behöver en effektiv process och mer omfattande insatser kring förhandling för att det förväntas innebära en stor patientnytta. Dessa verktyg och arbetssätt finns inom regionernas samverkan idag, men skulle kunna användas i större utsträckning.

4. Parterna genomför förhandling och tillämpar mest ändamålsenliga betalningsmodell och TLV faciliterar denna process

Om regioner och företag är överens om att de vill överlägga genomföra en trepartsöverläggning, vilken kan innebära en förhandling om ett avtal (sidoöverenskommelse). Det som parterna kommer fram till kan bli en del av beslutsunderlaget för TLV, men TLV är inte part i förhandlingen.

Regionerna och företaget bör i detta steg utreda vilken avtalskonstruktion som är den mest ändamålsenliga utifrån det aktuella ärendet. Om TLV accepterar en högre ICER kan det uppstå risker ur ett betalarperspektiv som gör att det kan finnas behov av andra avtalskonstruktioner än rak rabatt.

TLV:s roll i trepartsöverläggningar är bland annat att underlätta förhandlingen mellan regioner och företag, exempelvis genom att tillhandahålla information från den hälsoekonomiska värderingen och de övergripande förutsättningarna för att TLV ska kunna bedöma kostnaden som rimlig i förhållande till nyttan. I komplexa utredningar är det viktigt att det finns tillräckligt med tid för den hälsoekonomiska värderingen och för förhandlingen. TLV kan även hjälpa parterna att utvärdera utfallet av möjliga betalningsmodeller.

5. *Vid ändrade förutsättningar för TLV:s beslut behöver kostnaden justeras*
TLV ska säkerställa rimlig kostnad för läkemedel som ingår i förmånerna och har möjlighet att ompröva tidigare pris- och subventionsbeslut om förutsättningarna för beslutet förändras.

Modellen där prevalens vägs in i bedömningen av vilken ICER som accepteras, bygger på att TLV kan sänka den accepterade kostnaden när förutsättningarna förändras. Exempel på sådana förändringar kan vara att försäljningsdata visar att en större patientgrupp än den beslutet baserades på behandlas med läkemedlet eller att utfall av kliniska studier visar att effekten av behandlingen är otillräcklig. Denna typ av förändring kan hanteras i avtalsvillkoren som företag och regioner kommer överens om, exempelvis genom de föreslagna betalningsmodellerna i avsnitt 5.2.2. TLV:s beslut kan också formuleras så att det framgår att en prissänkning kommer att ske under vissa förutsättningar, vilket beskrivits i avsnitt 5.2.1.

6. *Det behövs samordning och planering för att inleda och avsluta behandling*

Det finns en risk att företag väljer att läkemedel inte ska ingå i förmånerna om fastställt pris (AUP) sänks eller om ett avtal löper ut och parterna inte kommer överens om en förlängning. Det innebär att regionerna behöver bekosta en behandling som inte längre bedöms kostnadseffektiv av TLV, potentiellt till ett högre pris än tidigare. Detta kan i sin tur innebära en ekonomisk belastning och leda till undanträngningseffekter. Alternativet är att patienter inte längre får tillgång till sin behandling. Om patienten upplever behandlingen som effektiv, kan det vara mycket svårt att acceptera avslutande av en behandling. Det kan också vara svårt att bedöma patientnyttan i det individuella fallet, då man inte har någon kontrollgrupp och om det saknas metoder för att bedöma behandlingens nytta i relation till sjukdomens naturalförlopp.

Att patienten innan behandlingen påbörjas är informerad om förutsättningarna kan också underlätta att behandling kan avslutas om förutbestämda kriterier för avslutande är uppfyllda (37). Nationell samordning med tydliga kriterier för start och avslutande av behandling, exempelvis genom nationella behandlingsråd, se stycke 7.3.2, kan i särskilda situationer vara ett viktigt stöd för att åstadkomma jämlika förutsättningar för att påbörja och avsluta behandling.

6.3 Flera aktörer har viktiga roller att spela

För att kunna öka tillgång till angelägna läkemedel med bibehållen kostnadseffektivitet behöver TLV, regionerna och företagen alla ta ansvar utifrån sina roller.

6.3.1 TLV ska tillhandahålla tydlig information och bistå parterna med värdering av betalningsmodeller

TLV strävar efter att tillhandahålla tydlig information om ärendet till regionerna i samband med ställningstagande till trepartsöverläggning. I förslaget om en stärkt process innehåller underlaget till regionerna en preliminär bedömning av tillståndets svårighetsgrad, inklusive om det finns andra behandlingsalternativ,

samt om läkemedlet kan vara aktuellt för en högre accepterad ICER med motivering till detta.

Utfallet av TLV:s hälsoekonomiska värdering är centralt för en förhandling. TLV kan stödja parterna exempelvis genom att beskriva osäkerheter i det hälsoekonomiska underlaget och därigenom vägleda val av avtalskonstruktion. TLV har möjlighet att, utifrån den hälsoekonomiska modell företaget tillhandahåller, göra simuleringar av utfall från en viss betalningsmodell om parterna önskar detta. Standardiserade betalningsmodeller som TLV beskrivit, som den takprismodell som beskrivs i avsnitt 5.2.2, kan vara ett stöd för parterna i en förhandling.

TLV kan också stödja företagen med information om hur dessa kan underlätta trepartsöverläggningsprocessen, exempelvis avseende vad den inskickade dokumentationen vid en förmånsansökan ska innehålla, och vilka förväntningar som finns på företaget i processen.

6.3.2 Regionernas processer kan användas för att stärka samverkan kring förmånsläkemedel

Inom regionernas samverkansmodell för läkemedel finns olika processer och funktioner som kan användas för att identifiera och hantera läkemedel som regionerna samverkar kring för en jämlik och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning. TLV menar att dessa processer och funktioner skapar goda förutsättningar för en ordnad och samlad introduktion och användning av nya läkemedel, och att de i ännu högre grad skulle kunna nyttjas i en stärkt samverkan med TLV. I avsnittet nedan ger vi förslag på hur detta skulle kunna göras.

Inom regionernas horisontspaning identifieras och beskrivs läkemedel som är under utveckling och som förväntas leda till en stor inverkan på hälso- och sjukvården enligt olika kriterier (38). Rapporter om kommande läkemedel från horisontspaningen används bland annat som underlag till NT-rådets beslut om nationell samverkan för läkemedel som ska hanteras i den regiongemensamma processen för ordnat införande. Horisontspaningen kan också innebära viktig information till TLV om läkemedel under utveckling och deras förväntade användningsområden.

Syftet med NT-rådets beslut om nationell samverkan är oftast att ta ställning till om det behövs en rekommendation till regionerna om användning av ett klinikläkemedel, och därmed om en hälsoekonomisk bedömning inom TLV:s klinikläkemedelsuppdrag ska göras som ett underlag till detta (39). När det gäller förmånsläkemedel som hanteras i en stärkt process för angelägna läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd kan behovet i stället vara att identifiera om läkemedlet har potential att uppfylla ett viktigt behov i hälso- och sjukvården och att det därmed behövs samverkan mellan regionerna. En sådan samverkansform kan vara att förhandla genom trepartsöverläggningar.

För att bedömningen om behov av samverkan för recept- och rekvisitionsläkemedel ska göras på liknande grunder, menar TLV att det vore värdefullt om NT-rådet utifrån horisontspaningens rapport kan göra en preliminär bedömning om

läkemedlet är angeläget att tillgängliggöra och att det därmed kan uppstå behov av nationell samverkan genom förhandling. Vid ställningstagande till trepartsöverläggning är ett beslut om samverkan från NT-rådet en av flera faktorer som fullmaktgruppen värderar.

I särskilda situationer kan nationella behandlingsråd vägleda kring bedömning av individuella patientfall. NT-rådet har etablerat nationella behandlingsråd för vissa läkemedel som används vid sällsynta hälsotillstånd med hög svårighetsgrad, en samverkansform som är möjlig att tillämpa för klinikläkemedel såväl som för förmånsläkemedel. Behandlingsråden, som utgörs av kliniska experter från alla samverkansregioner, granskar individuella patientfall och ger rekommendationer till behandlande läkare eller klinik om behandling med det aktuella läkemedlet ska inledas eller avslutas. Syftet är att undvika att regioner gör olika tolkningar av vilka patienter som kan bli aktuella för en kostsam behandling. Behandlingsrådets bedömning baseras på kriterier som antingen anges i NT-rådets rekommendation eller i en behandlingsriktlinje som godkänts av NT-rådet. NT-rådet bedömer när det finns behov av att etablera nationella behandlingsråd enligt kriterier (40).

I en förhandlingssituation behöver parterna överväga vilka avtalsvillkor som är mest ändamålsenliga för det aktuella ärendet. I värderingen behöver regionerna väga in både vad som krävs för att åstadkomma en tillräcklig riskdelning med företaget och vad som är praktiskt genomförbart, som förutsättningar för budgetplanering, kommunikation med vårdens verksamheter och möjligheter att följa upp användningen av läkemedlet.

6.3.3 Företagen bör ta ansvar för att lämna kompletta underlag till TLV och en rimlig prissättning

Företagen kan bidra i en stärkt process för angelägna läkemedel genom att i sin ansökan om förmån inkomma med ett komplett underlag till TLV:s hälsoekonomiska värdering, erbjuda rimliga priser och i en förhandling ha en flexibilitet för betalningsmodeller som är ändamålsenliga för det aktuella ärendet. En granskning av mediantiden från det att ett läkemedel för sällsynta hälsotillstånd får godkännande av EMA till att det används i Sverige visar att det i genomsnitt tar 456 dagar (526 dagar för förmånsläkemedel och 320 dagar för rekvisitionsläkemedel) (41). Omkring tre fjärdedelar av den tiden (cirka 360 dagar) utgjordes av perioden mellan EMA-godkännande till förmånsansökan i Sverige. Företagen har möjlighet att bidra till en snabb tillgänglighet för svenska patienter genom att korta denna tid, men också genom att sträva efter att förmånsansökan innehåller klinisk dokumentation om läkemedlets relativa nytta som möjliggör en så gedigen hälsoekonomisk värdering som möjligt.

Dokumentationen om läkemedlets nytta behöver innehålla relevanta utfallsmått. En förutsättning för att förmånsansökan ska kunna bifallas är att företagen erbjuder rimliga priser eller, i en förhandlingssituation, en återbäring som innebär att TLV kan bedöma att kostnaden står i relation till läkemedlets nytta.

I de fall förhandlingar behövs underlättas TLV:s planering, och därmed processen, av att företagen tidigt uttrycker önskemål om förhandlingar. Företagen behöver

också vara öppna för att undersöka avtalskonstruktioner och betalningsmodeller som gynnar båda parter.

6.3.4 En översyn av regelverket skulle kunna förbättra förutsättningarna för genomförande av trepartsöverläggningar

Det underlag som TLV ska värdera i den hälsoekonomiska utvärderingen innehåller ofta olika typer av osäkerheter, bland annat avseende storleken på effekten och hur länge den sitter i. Detta kan göra den hälsoekonomiska värderingen komplicerad och göra att den drar ut på tiden.

Trepartsöverläggningar behöver ske parallellt med den hälsoekonomiska värderingen och förhandlingen, eftersom TLV måste förhålla sig till kravet i 9§ i förordningen om läkemedelsförmåner m.m. om att meddela beslut inom 180 dagar från det att en förmånsansökan kommer in till myndigheten. Detta innebär en utmaning eftersom utfallet av en hälsoekonomisk värdering är central för en förhandling. En effektiv process med goda förutsättningar för förhandling behöver innebära tillräckligt med tid för såväl hälsoekonomisk värdering som förhandling. Om TLV bedömer att ett ärende behöver kompletteras med väsentlig information inför förmånsbeslut, har myndigheten möjlighet att ”stoppa klockan”, det vill säga besluta om uppskov för att möjliggöra för företaget att skicka in denna information. En sådan situation kan ofta uppstå i samband med förhandling inom ramen för en trepartsöverläggning.

TLV menar att bestämmelsen i 9 § förordningen (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m. är otydlig vad gäller förutsättningarna för förlängd handläggningstid och därför behöver ses över. Otydligheten leder till merarbete för TLV och osäkerhet för parterna. En hantering där handläggningstiden i ärenden av komplex karaktär pausas systematiskt bör vara tydligt reglerad. TLV anser därför att möjligheten att förlänga handläggningstiden, eller ”stoppa klockan”, bör ses över och författningsregleras tydligt. En sådan översyn skulle syfta till att skapa bättre förutsättningar för en tydligare, effektivare och mer ändamålsenlig process för angelägna läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd, men också för andra typer av förmånsärenden.

7 Konsekvenser för kostnader och tillgänglighet

Konsekvensanalysen i detta kapitel fokuserar framför allt på förslaget om att acceptera en högre ICER för vissa läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd. Analysen visar att modellen skulle leda till att fler läkemedel vid sällsynta tillstånd sannolikt kan inkluderas i förmånerna men att detta skulle leda till ökade kostnader. En annan konsekvens är att TLV skulle acceptera en högre kostnad även för läkemedel som redan med dagens praxis skulle inkluderas i förmånerna, vilket skulle leda till en högre kostnad för det offentliga. Den senare effekten är betydande.

Kapitlet innehåller också en grov uppskattning av den potentiella effekten på de totala läkemedelskostnaderna om priserna för läkemedel som har högt försäljningsvärde skulle sänkas.

7.1 Förslagen har effekt på kostnader för och tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd

7.1.1 En högre accepterad ICER innebär ökade kostnader och att fler läkemedel tillgängliggörs

TLV har analyserat hur läkemedelskostnader skulle påverkas vid tillämpning av en modell i form av en trappa där accepterad ICER tillåts vara högre ju mindre patientpopulationen är, enligt den beskrivning som ges i kapitel 5.1. Vi har analyserat två olika tänkbara tillämpningar av trappmodellen, se Tabell 2.

Tabell 2. Accepterad ICER i relation till patientgruppens storlek för de båda trapporna i simuleringen

	Antal patienter				
	1 - 5	6 - 10	11 - 20	21 - 50	51 - 100
Accepterad ICER, miljoner kronor, vid:					
Trappmodell 1	4	3	2,5	2	1,5
Trappmodell 2	3	2,5	2	1,5	1,25

Simulering av vilken effekt som trappmodellen kan ha på tillgänglighet och kostnader för framtida läkemedel, baserat på tidigare ärenden

Genom att utnyttja data över befintliga läkemedel har TLV gjort en simulering av konsekvenserna av att tillämpa trappan för framtida läkemedel för att besvara följande frågor: Hur mycket större andel av läkemedlen för sällsynta hälsotillstånd

kan inkluderas i förmånerna om trappan tillämpas i stället för att TLV fortsätter med nuvarande praxis? Hur mycket ökar utgifterna för denna grupp av läkemedel? Uppskattningen av effekterna är i hög grad ungefärlig eftersom faktiskt utfall kommer att bero på många faktorer, exempelvis vilka läkemedel som utvecklas i framtiden och hur stora patientgrupper som dessa kommer att vända sig till.

Simuleringen har utförts enligt nedan:

- Det analyserade underlaget bestod av läkemedel som var avsedda för tillstånd med färre än 100 patienter och mycket hög svårighetsgrad, och som var utvärderade av TLV under perioden 2015–2022
- Både förmånsansökningar som handlagts av TLV och klinikläkemedel som varit ärenden hos NT-rådet ingick
- I beräkningarna har följande antaganden gjorts:
 - Företaget ansöker om ett pris som resulterar i en ICER som motsvarar nivån för accepterad ICER enligt scenarierna i tabell 4.
 - För läkemedel med ansökt pris som var högre än trappstegen, antas att företaget ger maximalt 60 procents återbäring.
 - Om ansökt pris, med eller utan återbäring, inte räcker för att nå nivån för accepterad ICER, kan läkemedlet inte inkluderas i förmånerna eller rekommenderas av NT-rådet.

Tabell 3 beskriver utfallet av de simulerade förändringarna i accepterad ICER, både med avseende på hur många läkemedel som skulle ingå i förmånerna samt vad kostnadsökningen skulle bli. Kostnadsökningen beror både på att läkemedel som idag inte ingår i förmånerna skulle inkluderas, samt på att högre priser skulle betalas för läkemedel som redan idag ingår.

Tabell 3 Simulerad effekt på tillgänglighet (beslut om förmån) och kostnader

	Andel läkemedel i förmånerna	Kostnadsökning p.g.a. att fler läkemedel inkluderas	Kostnadsökning p.g.a. att högre priser accepteras*
Nuvarande	55 %	<i>Ej aktuellt</i>	<i>Ej aktuellt</i>
Trappmodell 1	90 %	ca. 75 %	ca. 55%
Trappmodell 2	80 %	ca. 60 %	ca. 40 %

Källa: E-hälsomyndigheten och TLV:s beräkningar. * Kostnadsökning på grund av att högre priser accepteras för läkemedel som även med nuvarande nivåer för accepterad ICER kan inkluderas i förmånen.

Med trappmodell 1, som är den mest drastiska höjningen i accepterad ICER, skulle andelen läkemedel som inkluderas i förmånerna öka från 55 procent till 90 procent. Trappmodell 2 skulle innebära att 80 procent av läkemedlen inkluderades. Skälet till att inte samtliga läkemedel skulle inkluderas är att det ansökta priset är så högt att en rabatt på 60 procent – som vi antar är den maximala – inte räcker för att nå den accepterade nivån för ICER.

Kostnadsökningen vid en tillämpning av en högre accepterad ICER skulle vara 130 procent (75 + 55) med trappa 1, och 100 procent (60 + 40) med trappa 2.

Nära hälften av alla nya säräkemedel rekvideras till sjukvården och många av dessa hanteras av NT-rådet. I Tabell 4 redovisas resultaten av motsvarande simulering som ovan för klinikläkemedel. Trappmodell 1 skulle innebära att 87 procent av läkemedlen skulle få en positiv rekommenderas av NT-rådet och trappmodell 2 att 75 procent skulle rekommenderas. Även dessa simuleringar visar att vissa läkemedel inte skulle rekommenderas, trots en högre accepterad ICER. För klinikläkemedel är kostnadsökningen på grund av ett högre pris skulle ha accepterats för läkemedel som redan idag skulle ha rekommenderats men till en lägre kostnad, ännu mer uttalad. Den är betydligt större än kostnadsökningen som beror på att fler läkemedel kan inkluderas.

Tabell 4 Klinikläkemedel: Simulerad effekt på tillgänglighet (positiv rekommendation från NT-rådet) och kostnader

	Rekommenderade	Kostnadsökning p.g.a. att fler läkemedel inkluderas	Kostnadsökning p.g.a. att högre priser accepteras*
Nuvarande	62 %	Ej aktuellt	Ej aktuellt
Trappmodell 1	87 %	ca. 10 %	ca. 54 %
Trappmodell 2	75 %	ca. 3 %	ca. 33 %

Källa: E-hälsomyndigheten och NT-rådet. * Kostnadsökning på grund av att högre priser accepteras för läkemedel som även med nuvarande nivåer för accepterad ICER kan inkluderas i förmånen.

Vi bedömer att simuleringen sannolikt överskattar kostnadsökningen. Dels kommer det inte att bli aktuellt att tillämpa trappmodellen för alla läkemedel för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad utan framför allt läkemedel vid tillstånd som ger långvarig livskvalitetsförlust eller många förlorade levnadsår. Dels kommer gränsen för en högre accepterad ICER i vissa situationer att gå vid färre än 100 patienter (ibland ned till 50 patienter). Det är också viktigt att betona att det så gott som alltid finns andra omständigheter än beräknad ICER som påverkar förmånsbeslutet, exempelvis hur osäker evidensen är och hur mycket svårighetsgraden varierar mellan patienter. Vår analys här tar inte hänsyn till dessa omständigheter och ger därför bara en approximation av effekterna av högre accepterad ICER.

Simulering baserat på antaganden om viss introduktionstakt av nya läkemedel

TLV har även simulerat effekterna på kostnader för läkemedel givet en viss introduktionstakt av nya läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd, se Tabell 5. Beräkningen har inte baserats på horisontspaning över faktiska kommande läkemedel utan på enklare antaganden om introduktionstakten.

Simuleringen bygger på följande antaganden:

- att det godkänns ett läkemedel per ”trappsteg” per år
- att företagen sätter priser som innebär att faktisk ICER motsvarar nivån för accepterad ICER och samtliga läkemedel därmed blir inkluderade i förmånerna eller rekommenderade
- att givet att läkemedlet hamnar på ett visst steg i ICER-trappan kostar de nya läkemedlen lika mycket som det genomsnittliga befintliga läkemedlet i det steget
- att antalet patienter för de nya läkemedlen ligger mitt i det aktuella steget, det vill säga 3 patienter för läkemedlet som hamnar i första steget 1–5 patienter och så vidare.

Tabell 5 Ackumulerad kostnadsökning av eventuella framtida läkemedel, miljoner kronor

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trappmodell 1	170	340	510	680	840
Trappmodell 2	140	290	430	570	720

Ovanstående simuleringar visar att TLV:s förslag om att acceptera en högre kostnad för läkemedel vid mycket svåra sällsynta hälsotillstånd, förväntas leda till att fler sådana läkemedel ingår i förmånerna. Att läkemedel ingår i förmånerna är en viktig faktor för jämlik tillgång för patienter. TLV menar att individuell undantags- hantering i enskilda regioner generellt inte är en önskad lösning för läkemedel vid sällsynta sjukdomar, eftersom det innebär en risk dels för att olika bedömningar görs i olika delar av landet, dels att det offentliga resurser felanvänds.

7.1.2 Det kommer att behövas resurser för större arbetsinsatser av TLV och regionerna

Tillämpningen av en högre accepterad ICER i form av den föreslagna trappmodellen innebär att TLV:s ärenden blir mer komplexa och att det kommer att krävas mer tid för såväl TLV som regionerna för att handlägga, införa och följa upp läkemedel som omfattas av denna modell.

För TLV kommer bedömningen av om kriterierna för en högre accepterad ICER är uppfyllda vara ett nytt inslag i handläggningen som skapar mer arbete. Likaså kommer uppföljning av försäljning att kräva en större arbetsinsats jämfört med idag, då dessa ärenden kommer att behöva följas noggrant över tid. Om förslagen innebär att fler läkemedel får bifall till förmån vid första ansökan, skulle det dock kunna frigöra tid för TLV.

Regionerna kan komma att behöva mer resurser för förhandlingar om avtal för förmånläkemedel om fler förhandlingar genomförs eller de föreslagna betalningsmodellerna används. Behovet kommer att finnas både på nationell nivå, i den gemensamma förhandlingsfunktionen, och inom de enskilda regionerna. Alla ingångna avtal behöver förvaltas och följas över tid. Om modellen med en trappa för högre accepterad ICER skulle tillämpas av NT-rådet förväntas det också innebära behov av mer regiongemensamt arbete kring kliniskläkemedel.

7.1.3 Även med dessa förslag kommer det att krävas prioriteringar och målkonflikter kommer att kvarstå

Vi bedömer att våra förslag kommer att leda till förbättringar men TLV:s beslutsfattande kommer även fortsättningsvis att kännetecknas av svåra avvägningar. Pris- och subventionsbeslut för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd kommer fortsätta kräva prioriteringar med konsekvensen att inte alla läkemedel blir tillgängliga. Vid våra möten med representanter för andra länders myndigheter är bilden som ges att även om de har inrättat särskild hantering av läkemedel vid sällsynta tillstånd, har inget land ett system som de anser fungerar helt tillfredställande.

Det finns också målkonflikter. En sådan är mellan å ena sidan snabb introduktion och tillgänglighet för patienten, och å andra sidan att betalare med rimlig säkerhet vet att nyttan av behandlingen är tillräckligt stor för att motivera kostnaden. Om effekten av behandlingen efter några år visar sig vara sämre än förväntat eller andra förutsättningar för förmånsbeslutet inte längre är uppfyllda, visar erfarenheten att företag sällan accepterar de prissänkningar som då behövs. Det leder antingen till att patienter kan behöva avsluta sin behandling, eller att regionerna behöver bekosta en behandling som inte längre bedöms kostnadseffektiv – potentiellt till ett högre pris än tidigare. Den trappmodell som vi föreslår förutsätter också att företagen accepterar prissänkningar om faktiskt antal patienter blir fler än förväntat. Avtal kan hantera detta under de första åren, men när avtalet löpt ut måste liknande villkor fortsätta att gälla. TLV vill framhålla att det är viktigt att företagen tar sitt ansvar för att läkemedel kan kvarstå i förmånerna.

En annat dilemma uppstår när TLV höjer den kostnad vi accepterar, mellan å ena sidan att patienter får tillgång till ett antal läkemedel som annars inte tillgängliggjorts och å andra sidan att Sverige inte ska betala mer än nödvändigt. Detta eftersom vi kan få betala mer för läkemedel som även utan en högre accepterad ICER skulle blivit tillgängliga. Detta kan särskilt påverka regionerna, eftersom effekten av detta väntas bli stor för rekvisitionsläkemedel. Varje region har ett eget kostnadsansvar för rekvisitionsläkemedel. Om kostnaden för läkemedlen inte ryms inom regionens budget blir konsekvensen att det kommer krävas prioritering mot andra insatser.

7.2 Förslag om storvolymprodukter syftar till att minska kostnaderna

Många detaljer återstår att utreda kring förslagen om att inte acceptera lika hög kostnad som standardnivån för storvolymprodukter. I TLV:s fortsatta arbete ingår bland annat att göra analyser av vilka effekter som förslagen skulle ha på såväl läkemedelskostnader som tillgänglighet till läkemedel inom förmånerna och vilka andra konsekvenser som ett genomförande av förslaget skulle ha.

Ett av förslagen som presenteras i kapitel 5 är en prissänkning av läkemedel som uppnår ett högt försäljningsvärde. TLV har uppskattat hur stor besparing detta teoretiskt kan leda till.

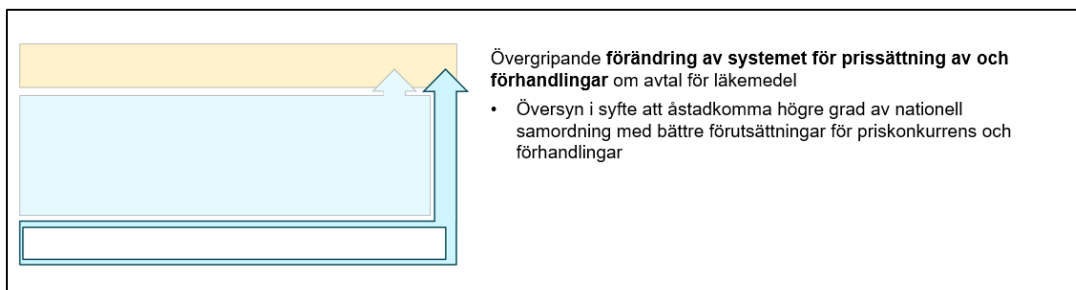
Under år 2022 hade cirka 70 receptläkemedel en försäljning i Sverige på 100 miljoner kronor eller mer. Om TLV skulle sänka priset med 2 procent för varje hundra miljoner kronor i försäljning som ett läkemedel uppnår skulle läkemedelskostnaderna minska med cirka 700 miljoner kronor. Det ska betraktas som en grov uppskattning av storleksordningen, där ingen hänsyn har tagits till eventuella återbäringsavtal som innebär att fastställt AUP inte är det faktiskt betalade priset.

I denna uppskattning har heller ingen hänsyn tagits till hur den svenska prisnivån i förhållande till andra europeiska länder. Detta kan spela roll för TLV:s möjlighet att sänka priserna utan betydande effekter på tillgängligheten på läkemedel inom förmånerna. Prisnivån i Sverige har de senaste åren varit låg på grund av en svag svensk krona relativt andra valutor. Enligt TLV:s preliminära beräkningar ligger genomsnittspriset i Sverige på de 70 receptläkemedel som har en försäljning över 100 miljoner kronor, under det europeiska genomsnittet. Men officiella listpriser i Sverige kommer sannolikt inte alltid att ligga på denna låga nivå och våra förslag ska ses i ett längre perspektiv.

Många länder tillämpar gradvisa prissänkningar, som liknar det vi föreslår i denna rapport. Tidigare analyser från TLV visar att de svenska priserna är förhållandevis statiska i förhållande till övriga europeiska länder där priserna ofta sjunker med tiden. TLV:s förslag skulle därmed kunna innebära ett närmande till övriga europeiska länders mekanismer för prissänkningar.

Förutom en prissänkning av läkemedel som uppnått en omfattande försäljning, föreslår vi också, som beskrevs i kapitel 5, att en inte lika hög ICER som standardnivån kommer att accepteras i det initiala förmånsbeslutet vid vanliga tillstånd. Även detta kommer att fortsätta utredas med avseende på hur det kan tillämpas och vilka konsekvenserna en sådan tillämpning kan få.

8 Handlingsväg på lång sikt



8.1 Systemförändringar skulle ge större effekter på tillgänglighet och kostnader

Fokus för TLV:s arbete med det aktuella regeringsuppdraget är att stärka förutsättningarna för tillgång till läkemedel för patienter med sällsynta hälsotillstånd som har stora behov och som saknar behandlingsmöjligheter idag. De förslag på åtgärder som ges behöver också bidra till ett system som är hållbart, där tillgången är god för läkemedel för såväl vanliga som ovanliga tillstånd och där kostnaderna är rimliga.

I denna rapport ges ett antal förslag som kan genomföras inom dagens system, för att på relativt kort sikt bidra till uppdragets målsättningar. TLV bedömer dock att dagens strukturer för prissättning och förhandling av läkemedel utmanar och begränsar möjligheterna till långsiktigt hållbar tillgång till läkemedel. Det finns därför behov av ett bredare angreppssätt och anledning att utreda förutsättningar för större och mer långsiktiga förändringar av dagens system.

Vilka är då dessa utmaningar och begränsningar? Ett exempel är att det sällan uppstår priskonkurrens på patentskyddade läkemedel, även när det finns behandlingsalternativ. Detta gäller både för läkemedel för sällsynta och läkemedel för vanligare hälsotillstånd. Förhandling och tecknande av avtal för läkemedel innebär möjlighet att tillgängliggöra läkemedel som annars inte skulle kunna bedömas ha en rimlig kostnad i relation till nyttan, men även bidra till att skapa prisdynamik för de läkemedel som avtal tecknas för. Det är idag regionerna som beslutar om i vilka situationer som förhandlingar om läkemedel ska genomföras och när avtal ska tecknas, men TLV bedömer att detta verktyg inte fullt ut används på ett effektivt och ändamålsenligt sätt idag. Priskonkurrens kan stärkas genom en styrning av förskrivning till det mest kostnadseffektiva alternativet i de fall det finns flera produkter som bedöms medicinskt likvärdiga, så kallad terapeutisk konkurrens. Detta arbetar regionerna, via läkemedelskommittéerna och NT-rådet, löpande och aktivt med idag. En starkare samordning med högre grad av gemensamma prioriteringar i regionerna kring vilka läkemedel som används, så att en prissänkning får genomslag i samtliga regioner, skulle kunna skapa starkare incitament för företag att konkurrera med lägre priser.

Ett annat exempel är att förutsättningarna för nationell samordning skiljer sig åt mellan läkemedel som förskrivs på recept, för vilka företaget ansöker om att ingå i förmånerna, och för rekvisitionsläkemedel. Detta påverkar patienters tillgång till läkemedel, och är tydligt exempelvis för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd. Bland annat finns skillnader i när hälsoekonomiska värderingar görs, hur lång tid dessa tar och när och hur förhandlingar sker. Skillnaderna i förutsättningar blir särskilt tydliga när olika behandlingsalternativ inom samma diagnosområde hanteras genom olika system (genom staten/TLV respektive regionerna/NT-rådet), endast på grund av att administrationsformen skiljer sig åt.

Ovanstående utmaningar kan delvis hanteras genom de åtgärder som TLV beskrivit i föregående kapitel. För att ytterligare stärka tillgängligheten till läkemedel för sällsynta hälsotillstånd och samtidigt åstadkomma hållbara läkemedelskostnader, föreslår TLV en översyn av systemet för att uppnå högre grad av nationell samordning. En sådan förändring skulle syfta till att åstadkomma bättre priskonkurrens och bättre förhandlingsförutsättningar för att kunna tillgängliggöra nya värdeskapande läkemedel samt ge mer likartade förutsättningar för läkemedel som används i specialistvården, oavsett om de förskrivs på recept eller rekvireras. Analysen behöver omfatta vilken roll och vilket ansvar som staten ska ha i ett sådant system.

Danmark och Norge är exempel på länder som har utvecklat sina system i denna riktning. De systemförändringar som Danmark och Norge infört har fått effekt både på tillgänglighet och kostnader och beskrivs i avsnittet nedan.

En närmare analys av vad ett förändrat system skulle kunna innebära har inte rymts i detta regeringsuppdrag, och regeringen behöver bedöma behovet av att en sådan översyn genomförs.

8.2 Danmark och Norge har skapat effektiva nationella förhandlingsorganisationer

8.2.1 Danmark och Norge har väl utbyggda nationella organisationer som bland annat har i uppdrag att förhandla om avtal för nya läkemedel

Länder med ett starkt gemensamt förhandlingsorgan som har incitament att säkra låga priser och volymer, har en stark position för prispförhandlingar gentemot läkemedelsföretagen.

I Norge genomför den nationella organisationen Sykehusinnkjøp gemensamma förhandlingar och inköp av läkemedel som förskrivs på sjukhus samt inom specialistvården. Under år 2022 förhandlade Sykehusinnkjøp fram ett hundratal avtal för läkemedel, varav cirka en tiondel hade en annan avtalskonstruktion än ”rak rabatt”. Avtalen genererade samlat en rabatt på 45 procent av de officiellt fastställda priserna. Kostnaden för dessa läkemedel skulle, utifrån de officiella priserna, ha varit 19 miljarder norska kronor, men med de avtalade priserna betalade staten i stället drygt 10 miljarder kronor.

I Danmark har Amgros motsvarande uppgift. Utöver att genomföra prisförhandlingar, har Amgros i uppgift att via upphandling köpa in läkemedel till specialistsjukvården. Detta gör att det finns en nationell styrning avseende både vilka läkemedel som ska vara tillgängliga och vilka priser de ska ha. För nya läkemedel gav avtalen i genomsnitt 43 procent rabatt under år 2022. För de läkemedel där terapeutisk konkurrens hade uppstått och där en anbudsförhandling genomförts genererade avtalen i genomsnitt 44 procent rabatt.

Det norska systemet är strukturellt mer likt det svenska än vad det danska är; bland annat köps inte läkemedel in av den nationella aktören och apoteken ingår därför i distributionskedjan för alla receptläkemedel. För att belysa fler komponenter har vi valt att fokusera på att beskriva den danska modellen.

8.2.2 I Danmark samspelar flera aktörer i processen för prissättning av läkemedel med en hög grad av samordning

Den danska sjukvården finansieras till stor del av statlig skatt. De fem sjukvårdsregionerna får en klumpsumma av staten för att bedriva sjukvård och i denna summa ingår finansiering av läkemedel.

Organisationen Amgros, som ägs gemensamt av de fem sjukvårdsregionerna, har till uppgift att förhandla om och köpa in läkemedel för alla de fem regionerna. Amgros ansvarar för de läkemedel som förskrivs inom specialistvården. Det betyder att Amgros köper in både läkemedel som patienten hämtar på sjukhuset och läkemedel som används inom sjukvården. En stor andel av alla nylanserade läkemedel faller in under denna kategori. Uppdelning av vilka läkemedel som kan förskrivas inom specialistvården respektive primärvården görs av den statliga organisationen Lægemiddelstyrelsen.

De läkemedel som köps in av Amgros uppgår till cirka 60 procent av de totala läkemedelskostnaderna. Dessa läkemedel är kostnadsfria för patienten och lämnas ut på den klinik som är ansvarig för förskrivningen, vilket betyder att apoteken inte är med i distributionskedjan för dessa läkemedel. Läkemedel som förskrivs inom primärvården distribueras via apoteken och för dessa finns en högkostnadsskyddstrappa motsvarande den som finns i Sverige.

Amgros har i arbetet med förhandlingar och upphandlingar ett nära samarbete med instanser där det finns klinisk expertis. När terapeutisk konkurrens uppstår initierar Amgros ett slags anbudsörfarande. Möjliga konkurrenssituationer identifieras genom aktiv och strukturerad horisontspaning. Som underlag för upphandlingen ligger en bedömning om likvärdigheten av de läkemedel som identifierats som möjliga konkurrenter. Denna bedömning görs av det så kallade Medicinrådet, som även det är en del av de danska regionerna. Med utgångspunkt i utfallet av de upphandlingar som Amgros genomfört, ansvarar Medicinrådet sedan för att ta fram rekommendationer och, där det är aktuellt, rangordning av läkemedel. Medicinrådet utfärdar rekommendationer både för nya läkemedel och för de läkemedel som konkurrensutsättning har genomförts för. Det finns även en

nationell implementeringsgrupp, där varje region och Amgros är representerad, som genomför uppföljning av rekommendationerna.

Enligt Amgros finns flera faktorer som bidrar till att göra det danska systemet för förhandling och upphandling av läkemedel effektivt och bidra till priskontroll.

- Eftersom Amgros, förutom att förhandla, även köper in läkemedlen finns ett inflytande över hela kedjan från förhandling om priser till vilka läkemedel som sedan förskrivs och används. Detta gör att man vid upphandlingarna kan utlova läkemedelsföretagen en viss marknadsandel. Detta är ett effektivt verktyg, främst vid konkurrensutsättning, eftersom det företag som ger bäst pris också kan känna sig trygga med att få störst användning.
- Den funktion som har som huvudsaklig uppgift att förhandla om läkemedelspriser (Amgros) är skild från den funktion som har i uppgift att göra medicinska bedömningar av klinisk effekt och hälsoekonomi (Medicinrådet). Detta gör att de som ansvarar för att förhandla kan luta sig mot ett underlag som de själva inte ansvarar för bedömningarna i och därmed inte behöver försvara.
- Förhandlingsfunktionen och upphandlingsfunktionen har resurser och bemanning som möjliggör att arbetet kan genomföras i den utsträckning som är ändamålsenligt.
- Systemet med expertgrupper som kan intyga likvärdighet mellan läkemedel skapar möjligheter för en prisdynamik där det finns terapeutisk konkurrens. Viktigt i detta arbete är att det finns en tydlighet kring gruppens mandat och uppdrag och att de medverkande experterna har ett stort förtroende hos kollegor.
- Den danska finansieringsmodellen innebär ett incitament för regionerna att aktivt arbeta för kostnadskontroll inom läkemedelsområdet, och att investeringar i läkemedel vägs på ett likvärdigt sätt mot andra möjliga hälso- och sjukvårdsinsatser.

8.2.3 Det danska systemet skiljer sig strukturellt från det svenska ur flera aspekter

Den danska strukturen för prissättning och finansiering av läkemedel och förhandling om avtal för läkemedel skiljer sig från den svenska ur flera aspekter, varav några nämns nedan. Viktigt att notera är att TLV inte har analyserat betydelsen av dessa skillnader på kostnader för eller tillgänglighet till olika läkemedel. Syftet med beskrivningen nedan är att belysa några strukturella skillnader mellan systemen som kan ha betydelse för vilka frågor som skulle behöva analyseras vid en eventuell utredning av en förändring av det svenska systemet.

I Danmark ingår en stor del av läkemedlen i den totala finansieringen av hälso- och sjukvården som huvudsakligen finansieras med statlig skatt. I Sverige finansieras regionernas hälso- och sjukvård till största delen av regionala skatteintäkter och till en mindre del via generella statsbidrag. Regionerna får även ett riktat bidrag från staten för kostnader för läkemedel inom förmånerna. Bidraget baseras på den prognos över kostnader för förmånläkemedel som Socialstyrelsen gör varje år och fördelningen mellan regionerna sker via en behovsmodell som baseras på befolkningens mängd och dess sammansättning. Varje region får alltså inte ett

bidrag som exakt motsvarar regionens faktiska kostnad. Danmark har 5 regioner, medan Sverige har 21 regioner som har en högre grad av självstyre än de danska. Det innebär att länderna har olika förutsättningar för samordning mellan regionerna.

En annan skillnad är uppdelningen mellan vilka läkemedel som förskrivs på recept och vilka som upphandlas och rekvireras till sjukvården. Medan det svenska systemet (i praktiken) drar linjen utifrån ordinationsform – det vill säga om det hämtas ut på recept eller ges på klinik – sker uppdelningen i det danska systemet utifrån om läkemedlet förskrivs inom specialistvården eller primärvården. Den nationella organisationen (Amgros) ansvarar för att förhandla om och upphandla alla specialistvårdsläkemedel, vilket innebär att det finns en nationellt samlad kostnadskontroll för en stor andel av läkemedlen. I Sverige går vissa av dessa specialistvårdsläkemedel genom förmånssystemet och andra rekvireras till sjukvården.

Ytterligare en viktig strukturell skillnad är att den danska nationella funktionen inte bara förhandlar om utan även köper in läkemedel för alla regioner. Detta inkluderar även läkemedel som patienten kan administrera på egen hand om de lämnas ut på sjukhus. Detta är inte möjligt i Sverige enligt dagens regelverk. I Sverige utgör dessutom receptaffären en stor och statligt reglerad del av apotekens finansiering.

8.3 En utveckling av systemet – på vilket sätt?

8.3.1 Det finns behov av tydligare nationell styrning och en stark förhandlingsfunktion

TLV bedömer att prissättning och förhandling om avtal för läkemedel behöver ha en starkare och mer sammanhållen nationell styrning bland annat genom att skapa bättre möjligheter och kapacitet för förhandlingar.

Exempel på viktiga komponenter i ett sådant system:

- En nationell förhandlingsfunktion som har mandat och kapacitet att genomföra förhandlingar i den utsträckning som behövs.
- En nationell funktion som kan bedöma likvärdighet mellan läkemedel där det finns terapeutisk konkurrens
- En nationell funktion som har tillräcklig kapacitet att genomföra kliniska och hälsoekonomiska bedömningar av både läkemedel som förskrivs på recept och som rekvireras
- Nationell samverkan avseende tillgång till läkemedel och kostnadskontroll, inklusive styrning mot det mest kostnadseffektiva alternativet, både inom förmånssystemet och för läkemedel som rekvireras
- Förutsättningar på regional nivå att ta emot och tillämpa resultaten från verksamheten i de nationella funktionerna och att föra fram behov till den nationella nivån.

8.3.2 Andra modeller för finansiering kan få betydelse för tillgängliggörande av läkemedel

Ett sätt för regeringen att stärka tillgänglighet för sällsynta läkemedel i hälso- och sjukvården, utöver de komponenter som listas ovan, kan vara att bidra med finansiering till regionerna. Läkemedel för sällsynta sjukdomar kan innebära en betydande budgetpåverkan för regionerna. I kartläggningen av andra länders metoder framgår att vissa länder på olika sätt har använt sig av finansieringsinstrumentet för att stärka tillgängligheten till angelägna läkemedel. Ett exempel på detta är England, där NHS har upprättat en fond, Innovatives Medicines Fund (IMF), för att främja ett tidigt införande av potentiellt värdeskapande nya läkemedel, exempelvis läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd. Fondmedel utbetalas under en begränsad tidsperiod som regleras i avtal med företaget, medan ytterligare data inhämtas och utvärderas. IMF har en fast budget och om denna överskrids, ska överskottet bekostas gemensamt av de företag vars läkemedel finansieras via IMF.

Förutom att läkemedel för sällsynta sjukdomar kan innebära en betydande budgetpåverkan för de regioner där de berörda patienterna är bosatta, är vissa sällsynta sjukdomar även geografiskt ojämnt fördelade. Läkemedelsutredningen utredde frågan om finansierings- och prissättningslösningar som möjliggör starkt användning av läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd (17). Där föreslogs bland annat en vidareutveckling av systemet med solidarisk finansiering som inkluderade ett särskild finansiellt stöd från staten. En särskild, fast post i statens budget för hälso- och sjukvård skulle avsättas till ändamålet, och regionerna skulle sedan, utifrån ett antal kriterier, ansvara för att besluta om vilka läkemedel som skulle finansieras med dessa medel. Detta skulle leda till mer geografisk jämlikhet och underlätta införandet av kostsamma läkemedel för sällsynta hälsotillstånd med höga.

I dagens överenskommelse om statsbidraget för läkemedel ingår en modell för solidarisk finansiering, som i dagsläget omfattar läkemedel för tre olika diagnosgrupper av sällsynta sjukdomar som ingår i förmånerna. Modellen innebär att en omfördelning av bidraget görs mellan regionerna för att täcka stora skillnader i behov av dessa läkemedel. Om regeringen ser det som angeläget att ytterligare läkemedel omfattas av detta, kan statsbidragsöverenskommelsen vara ett sätt fördela ekonomiska resurser till de sjukdomar och läkemedel där fördelningen av patienter i landet kan vara ojämn och jämlik tillgång till nya effektiva läkemedel riskerar att hämmas på grund av höga kostnader.

I TLV:s uppdrag ingår inte att analysera hur förändringar i finansieringen kan användas för att stärka tillgången till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd. En sådan utredning skulle kräva en omfattande analys och behöver sättas i en bredare kontext om ansvarsfördelning för läkemedel. TLV kan dock konstatera att för läkemedel med höga kostnader för ovanliga tillstånd kan finansieringen påverka förutsättningarna för jämlik tillgång i hela landet. TLV menar att en ändrad finansiering skulle betraktas som en genomgripande förändring som behöver ses över i förhållande till andra alternativ, förslagsvis i samband med en samlad översyn av ett utvecklat system för prissättning och förhandling kring läkemedel.

8.3.3 Vad skulle behöva utredas om en mer genomgripande förändring ska göras?

Vid en översyn av möjligheterna att förändra dagens svenska system för prissättning och nationella förhandlingar av avtal för läkemedel för att stärka tillgängligheten till nya läkemedel och åstadkomma hållbara läkemedelskostnader, skulle flera viktiga aspekter behöva analyseras och värderas.

En kartläggning skulle behöva göras över vilken eller vilka aktörer som har förutsättningar för att ta ett utökat ansvar för nationell samordning och genomförande av upphandling, förhandling respektive uppföljning av läkemedel. Regionerna har uppbyggda gemensamma och nationella strukturer i form av den nationella samverkansmodellen för läkemedel och inköpscentralen Adda som potentiellt skulle kunna nyttjas. En annan tänkbar modell är att en region får i uppdrag av övriga regioner att utföra dessa arbetsuppgifter. TLV har som statlig myndighet ansvar för att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av läkemedel. Detta uppdrag skulle kunna breddas till att omfatta fler uppgifter. Staten skulle även kunna ge en annan myndighet eller ett statligt bolag ett nytt eller utökat uppdrag för genomförande av exempelvis förhandlingar av avtal för läkemedel.

Ett antal frågor kommer att dyka upp i en eventuell analys. En övergripande fråga är vilken roll och vilket ansvar som staten bör ha i ett utvecklat system. Andra frågor gäller bland annat om vilka läkemedel som bör omfattas av ett eventuellt nytt system med ökad nationell styrning. Finansieringsfrågan kommer också att behöva utredas. En översyn behöver också innefatta en analys av konsekvenserna för tillgänglighet till läkemedel, hur olika terapiområden kan påverkas, kostnader för systemet som helhet, liksom konsekvenser för olika berörda aktörer.

Med tanke på att översynen behöver omfatta frågor kring uppgiftsfördelningen mellan staten och regionerna, gör TLV bedömningen att en statlig utredning är en lämplig form för denna. En möjlighet kan då vara att analysera sådana frågor gällande läkemedel i anslutning till utredningen om ett helt eller delvis statligt huvudmannaskap för hälso- och sjukvården (dir. 2023:73). Om det behövs ett fördjupat underlag inom ramen för en sådan samlad översyn, skulle TLV kunna ges i uppdrag att utreda vissa delaspekter.

9 Fortsatt arbete behövs för jämlik tillgång till angelägna läkemedel

TLV har utvärderat och föreslagit åtgärder som kan stärka tillgången till läkemedel för patienter med svåra, sällsynta hälsotillstånd. Samtidigt, i enlighet med regeringsuppdragets instruktion om att förhålla oss till den etiska plattformen för prioritering, tillgång till behandling och jämlik vård, och att inte öka statens totala läkemedelskostnader, har vi också föreslagit åtgärder som väntas bidra till kostnadsdämpning och långsiktigt hållbar prissättning av läkemedel så att samhällets resurser används effektivt för att skapa jämlik hälsa.

För att åstadkomma stärkt tillgång till läkemedel för patienter med sällsynta hälsotillstånd och samtidigt hållbara läkemedelskostnader, föreslår TLV att en högre kostnad i relation till nyttan ska accepteras för läkemedel för små patientgrupper, och att kostnaden ska vara lägre för läkemedel för mycket stora patientgrupper. En högre accepterad ICER för läkemedel för mycket sällsynta hälsotillstånd kommer att innebära en kostnadsökning för det offentliga. Därför bör en sådan modell inte införas fristående från en modell som innebär en lägre kostnad för läkemedel med stora försäljningsvolymmer.

Den juridiska genomgång som gjorts tyder på att våra förslag kan genomföras utan författningsändringar. TLV förfogar över flera av de områden som måste utvecklas för att börja tillämpa förslagen, men i många delar krävs det också insatser från regionerna, företagen och regeringen.

För att förslagen ska kunna tillämpas behövs ytterligare arbete. TLV behöver göra en fördjupad konsekvensanalys, utveckla metoder och processer inom myndighetens ärendehandläggning och fortsätta utreda de återstående frågeställningar som beskrivits i kapitel 5. Vi ser att det är angeläget att inhämta andra aktörers syn på de förslag som presenterats i denna rapport. Vi bedömer att förslagen som beskrivits i denna rapport i stor utsträckning går att utveckla vidare inom ramen för myndighetens verksamhet, men det förutsätter att TLV får tillräckliga resurser för utvecklings- och utredningsarbete.

Regeringen behöver stödja en utveckling inom dagens system genom att säkerställa att TLV långsiktigt har resurser för att kunna utveckla och tillämpa de förändringar som föreslås. Regeringen kan också skapa mer kraftfulla förutsättningar genom att använda statsbidraget för läkemedel för att på olika sätt underlätta för regionerna att tillse jämlik tillgång till angelägna läkemedel för patienter.

Frågan om tillgängliggörande av läkemedel för sällsynta sjukdomar tydliggör en rad utmaningar i dagens system för prissättning, utvärdering och finansiering av läkemedel. Även om det går att nå långt genom utveckling av dagens system, skulle mer uppnås om större förändringar av systemet genomfördes. Vi har i denna

rapport beskrivit behovet av starkare nationell samordning kring bland annat förhandling och bedömning av läkemedel där det offentliga verkar som en samlad aktör. Vi har också konstaterat att sättet läkemedel finansieras på kan vara en viktig faktor för tillgängliggörande. Vi menar därför att regeringen bör överväga att, parallellt med att andra åtgärder genomförs, se över en mer genomgripande utveckling av systemet för läkemedel. TLV avser att arbeta vidare i samverkan med andra aktörer för att på kort och lång sikt bidra till ett hållbart system där patienter, oavsett hälsotillstånd eller var i landet man bor, får tillgång till effektiv behandling efter behov.

Referenser

- 1. Socialdepartementet.** Uppdrag att analysera och föreslå hur patienternas tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kan stärkas. Diarienummer S2022/03077 . 2022.
- 2. Socialstyrelsen.** Socialstyrelsens Termbank. [Online] 2020. [Citat: den 01 03 2023.] [/termbank.socialstyrelsen.se/?TermId=826&SrcLang=sv](https://termbank.socialstyrelsen.se/?TermId=826&SrcLang=sv).
- 3. Socialdepartementet.** Regleringsbrev för budgetåret 2022 avseende Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Diarienummer S2021/08111.
- 4. TLV.** Betalningsmodeller för avancerade läkemedelsbehandlingar. [Online] den 29 09 2023. <https://www.tlv.se/press/nyheter/arkiv/2023-09-29-nya-betalningsmodeller-behovs-for-finansiering-av-nya-avancerade-behandlingar.html>.
- 5. Europeiska unionen.** Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om säräkemedel.
- 6. EMA.** Orphan designation: Overview. European Medicines Agency. [Online] den 01 03 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (2023-03-01).
- 7. Sveriges Riksdag.** Prioritering i hälso- och sjukvården: Proposition 1996/97:60. [Online] 1996. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/proposition/prioriteringar-inom-halso-och-sjukvarden_gko360/html/.
- 8. NT-rådet.** NT-rådets bedömning av värdet av ett nytt läkemedel. Janusinfo - Nationellt införande av nya läkemedel. [Online] den 01 07 2022. <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/ntradetsbedomningavvar-detavetnyttlakemedel.4.558889c7169bd7723e69eod.html>.
- 9. Europeiska kommissionen.** Joint evaluation of the Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and the Council on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No /2000 of the European Parliament and the Council on orphan medical products. 2020.
- 10. Europeiska kommissionen.** En läkemedelsstrategi för Europa. [Online] 2019. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=SV>.
- 11. ESIP-MEDEV.** Position on the Revision of the EU legislation on orphan medical products. [Online] den 12 12 2022. [Citat: den 20 03 2023.] https://esip.eu/images/ESIP-MEDEV_Position_Revision_Regulation_141-2000_Regulation_847-2000.pdf.
- 12. TLV.** Delrapport av Uppdrag att analysera och föreslå hur patienternas tillgång till läkemedel vid sällsynta sjukdomar kan stärkas. TLV. [Online] den 31 03 2023. <https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2023-03-31-delrapport-av-uppdrag-att-analysera-och-foresla-hur-patienternas-tillgang-till-lakemedel-for-behandling-av-sallsynta-sjukdomar-kan-starkas.html>.
- 13. Myndigheten för vård- och omsorgsanalys.** Genvägen till ökad precision. 2021.
- 14. SOU 2012:75.** Pris, tillgång och service, fortsatt utveckling av läkemedels- och apoteksmarknaden; Bilaga 4 Prioritering och finansiering av läkemedel för behandling av patienter med sällsynta sjukdomar. 2012.
- 15. NT-rådet.** Policy för prioritering i NT-rådets och MTP-rådets rekommendationer. Janusinfo - Nationellt införande av läkemedel. [Online] den 28 06 2022. [Citat: den 01 12

2022.]

NT<https://janusinfo.se/download/18.1d01de9d181a12740df879e8/1656658976254/Policy%20of%C3%B6r%20NT%20o%20MTP%202022-06-28.pdf>.

16. SOU 2014:87. Läkemedel för djur, maskinell dos och sällsynta tillstånd – hantering och prissättning 2018.

17. SOU 2018:89. Tydligare ansvar och regler för läkemedel. 2018.

18. Riksrevisionen. Mesta möjliga hälsa för skattepengarna. Statens subvention av läkemedel (RIR 2021:14). Riksrevisionen. [Online] 2021.

https://www.riksrevisionen.se/download/18.269b989517934ecd275a919/1620119135179/RiR%202021_14%20Anpassad.pdf.

19. Regeringen. Riksrevisionens rapport om statens subventionering av läkemedel 2021(22:43). Riksdagen. [Online] den 28 10 2021. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/skrivelse/riksrevisionens-rapport-om-statens-subventionering_h90343/html/.

20. Centrum för sällsynta diagnoser i samverkan. Vad är en sällsynt diagnos. [Online] 2023. [Citat: den 27 06 2023.] <https://csdsamverkan.se/sallsynta-diagnoser/vad-ar-en-sallsynt-diagnos/vad-ar-en-sallsynt-diagnos/2021-05-03-vad-ar-en-sallsynt-diagnos>.

21. Sveriges Kommuner och Regioner. Sverige behöver ett modernt regelverk för läkemedel. [Online] den 26 03 2021. [Citat: den 01 09 2023.]

[https://skr.se/download/18.71b542201784abfbf7a64099/1617274774884/WEBB-13-20-00249-SKR-Positionsapper-lakemedel-2021%20\(2\).pdf](https://skr.se/download/18.71b542201784abfbf7a64099/1617274774884/WEBB-13-20-00249-SKR-Positionsapper-lakemedel-2021%20(2).pdf).

22. TLV. Beräkning och betalning - Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin. [Online] 2022.

https://www.tlv.se/download/18.2e6fc6bd1804dae423a9b322/1651468778330/rapport_atmp_och_precisionsmedicin_2022_dnr_1868-2021.pdf.

23. EU-kommissionen. Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation. 2019.

24. Schlander M, m.fl. Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2016, Vol. 4.

25. Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2020, Vol. 18:31.

26. Tuson HA, Dunsch Ak, Song. Assessing The Implications Of The Nice Budget Impact Test: How Many Oncology Regimens Will Be Affected And What Will Be The Impact On Patient Outcomes? *Value in Health*. 2017, Vol. 20.

27. OECD. Value in Pharmaceutical Pricing OECD Health Working Papers No. 63. 2013.

28. TLV, enkät till MEDEV. 2023.

29. PharmExec.com. [Online] den 12 April 2022. [Citat: den 25 september 2023.]

<https://www.pharmexec.com/view/prospective-measures-to-combat-rising-drug-prices-in-germany>.

30. Sandman, Lars. Etisk analys – läkemedel för sällsynta tillstånd – kommentar till TLVs regeringsuppdrag. u.o. : Prioriteringscentrum, Linköpings universitet, 2023.

https://www.tlv.se/download/18.58a602418ad3da9181356f8/1695981160814/underlagsrapport_etisk_analys-lakemedel_sallsynta_tillstand-kommentar_till_tlvs_regeringsuppdrag.pdf

31. NICE. Review of methods, processes and topic selection for health technology evaluation programmes: conclusions and final update. 2022.

32. TLV. Uppföljning med hjälp av alternativa datakällor med fokus på cancer. 2022.

- 33. Regeringskansliet.** Hälsodata som nationell resurs för framtidens hälso- och sjukvård. [Online] den 12 05 2022. <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2022/05/dir.-202241>.
- 34. Regeringskansliet.** Bättre förutsättningar för uppföljning av hälso- och sjukvården. Regeringskansliet. [Online] den 04 04 2023. <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2023/04/dir.-202348>.
- 35. Bergman, Mats; Stennek, Johan.** Bör läkemedelskostnaderna ombalanseras? – en samhällsekonomisk analys. TLV. [Online] den 20 09 2022. https://www.tlv.se/download/18.608ee121183d0b01d7eeca6/1665734620947/ombalansera_de_lakemedelspriser-bergman_stennek.pdf.
- 36. Regionernas samverkansmodell för läkemedel.** Förhandling och upphandling. [Online] den 27 10 2022. [Citat: den 03 04 2023.] <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/arkiv/forhandlingochupp handling.5.4771ab7716298ed82ba97d4d.html>.
- 37. Strand, L.** Withdrawing or withholding treatments in health care rationing: an interview study on ethical views and implications. BMC Medical Ethics. 23, 2022, Vol. 63.
- 38. Regionernas samverkansmodell för läkemedel.** Urval. Janusinfo - Nationellt införande av läkemedel. [Online] den 28 11 2022. <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/arkiv/urval.5.4771ab7716298ed82ba97aca.html>.
- 39. Regionernas samverkansmodell för läkemedel.** Beslut om samverkan. Janusinfo - nationellt införande av läkemedel. [Online] den 25 01 2023. <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/arkiv/beslutomsamverka n.5.4771ab7716298ed82ba97add.html>.
- 40. Regionernas samverkansmodell för läkemedel.** Nationella behandlingsråd. Janusinfo - Nationellt införande av läkemedel. [Online] den 09 05 2023. [Citat: den 09 08 2023.] <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/rollerochkontaktuppgifter /roller/nationellabehandlingsrad.5.4771ab7716298ed82ba29d3.html>.
- 41. Region Västerbotten.** Kunskapsunderlag Tillgängliggörande av sär läkemedel i svensk hälso- och sjukvård. [Online] 2023. https://www.regionvasterbotten.se/VLL/Filer/Kunskapsunderlag_Tillgängliggörande%20a v%20sär läkemedel_tlg_v20230210.pdf.
- 42. Regionernas samverkansmodell för läkemedel.** Rekommendationer. Janusinfo - Nationellt införande av läkemedel. [Online] den 20 02 2022. [Citat: den 20 02 2023.] <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/rekommendationer.4.728coe316219d a813569b2c.html>.
- 43. Regionernas samverkansmodell för läkemedel.** Avtal. Janusinfo - Nationellt införande av läkemedel. [Online] den 20 02 2023. [Citat: den 20 02 2023.] <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/avtal.4.728coe316219da813569b23.ht ml>.
- 44. Europeiska kommissionen.** Community register of orphan medical products. [Online] 2023. Community Register of orphan medicinal products, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=n.
- 45. Impact HTA.** Country Vignettes. [Online] 2021. [Citat: den 05 10 2022.] <https://www.impact-hta.eu/country-vignettes>.

- 46. TLV.** TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar. [Online] 2003.
<https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3396a/1510316400272/LAG-lfnar-2003-2.pdf>2003.
- 47. Attema, Arthur, Brouwer, Werner och Claxton, Karl.** Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018.
- 48. NICE.** Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. 2017.
- 49. Nicod, Elena.** Considerations of quality of life in the health technology assessments of rare disease treatments. *The European Journal of Health Economics*. 2021, Vol. 23 (645-669).
- 50. Statens Legemiddelverk.** Brukerinnspill når vi vurderer nytte og kostnad ved nye legemidler. [Online] 2022. [Citat: den 28 06 2023.] <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/gi-innspill-nar-vi-vurderer-nytte-og-kostnad-ved-nye-legemidler>.
- 51. OECD.** Gross Domestic product. [Online] <https://data.oecd.org/gdp/gross-domestic-product-gdp.htm>.
- 52. Schlander, M et al.** How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021, Vol. 39.
- 53. Berdud, M, Drummond, M och A, Towse.** Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2020.
- 54. L.E.K. Consulting, RAND Europe, SiRM.** The financial ecosystem of pharmaceutical R&D An evidence base to inform further dialogue. 2022.
- 56. Kungliga vetenskapsakademien.** Market power and regulation. The prize in economic sciences 2014.

Projektorganisation

Uppdraget har genomförts av en arbetsgrupp på TLV, med stöd från Lumell Associates.

Bilagor

Bilaga 1: TLV:s metod

TLV har genomfört regeringsuppdraget i flera steg: en kartläggning av sär läkemedel som handlagts av TLV, en bred inventering av möjliga verktyg och åtgärder som skulle kunna stärka tillgängligheten till läkemedel för sällsynta hälsotillstånd eller leda till besparingar på andra områden, samt urval och fördjupad analys av de åtgärder som bedömts ha störst effekt på uppdragets målsättning.

Kartläggning av tidigare sär läkemedelsärenden

Syftet med kartläggningen var att få en förståelse för hur dagens system avseende hälsoekonomiska värderingar och beslut om pris och subvention förmår tillgängliggöra angelägna sär läkemedel, som kunde vägleda TLV:s fortsatta analyser inom regeringsuppdraget. Resultaten av kartläggningen av de sär läkemedel som handlagts av TLV de senaste åren har redovisats i regeringsuppdragets delrapport (12).

TLV har gjort ett antal vägval för kartläggningen.

- Kartläggningen baseras på läkemedel med godkännande för försäljning som vid tidpunkten för TLV:s ärende hade sär läkemedelsstatus enligt EU:s regelverk för sär läkemedel. Det innebär att vissa av dessa kan ha förlorat sin sär läkemedelsstatus efter att TLV utredde dem. Läkemedlen som omfattas av kartläggningen benämns fortsättningsvis ”sär läkemedel”.
- Både sär läkemedel som går via förmånssystemet (det vill säga förskrivs på recept) och klinikläkemedel, som rekvireras till sjukvården, omfattas av kartläggningen. Detta eftersom en stor andel sär läkemedel är klinikläkemedel. Vissa fördjupade analyser har dock gjorts enbart för de sär läkemedel som går via förmånssystemet.
- Kartläggningen omfattar läkemedel som har handlagts av TLV under åren 2015–2022. Tidsperioden har valts utifrån att denna period i stor utsträckning avspeglar dagens förutsättningar, med möjlighet till trepartsöverläggningar och regionernas samarbete genom samverkansmodellen för läkemedel. I uppdraget till TLV framgår att kartläggningen ska omfatta subventionsbeslut för de senaste åren.
- Med ”bifall till förmånsansökan” avses både beslut om generell subvention och beslut om begränsad subvention. Det förekommer att företag under TLV:s utredning väljer att dra tillbaka sin förmånsansökan. Sådana avskrivna ärenden inkluderades också i kartläggningen och redovisas tillsammans med avslag till förmånsansökan, eftersom ansökan inte lett till att läkemedlet inkluderades i förmånerna. Kartläggningen innehåller också påbörjade ärenden, det vill säga där TLV eller NT-rådet ännu inte fattat beslut.

Källor till kartläggningen har varit TLV:s beslut och underlag till beslut, TLV:s egna uppgifter om genomförda trepartsöverläggningar, NT-rådets rekommendationer

(42) samt regionernas uppgift om läkemedel som omfattas av avtal (43). Uppgifter om försäljning har hämtats från E-hälsomyndigheten och uppgifter om vilka läkemedel som haft sär läkemedelsstatus kommer från Community register of orphan medical products (44).

Bred identifiering av "verktyg"

TLV har gjort en bred inventering av möjliga åtgärder, "verktyg", som skulle kunna stärka tillgängligheten till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd och samtidigt säkerställa att statens läkemedelskostnader inte ökar. Inventeringen av möjliga verktyg har inkluderat inhämtning av förslag från regionerna, patientföreträdare och företrädare för företag. TLV har också undersökt arbetssätt kring utvärdering och prissättning av sär läkemedel i andra länder och analyserat arbetssätt som är annorlunda än det svenska för att dra lärdomar och identifiera tänkbara nya arbetssätt i Sverige.

För alla identifierade verktyg gjordes en övergripande analys, vilken innefattade en värdering av verktygets effekt på tillgänglighet, om verktyget skulle leda till kostnadsökning eller besparing för staten, risker, genomförbarhet, juridiska aspekter och huvudsakliga konsekvenser av att använda verktyget. Utifrån en sammanvägd analys av dessa faktorer har ett urval av de mest intressanta verktygen gjorts, se nedan.

Utveckling av handlingsvägar genom att kombinera verktyg som tillsammans ger positiva effekter, och konsekvensanalys

De verktyg som valts ut har utretts mer ingående. Genomförbarheten har utvärderats genom att undersöka påverkan på TLV:s arbetsprocesser och genom dialog med företrädare för regioner och företag.

TLV har analyserat verktygen med avseende på juridiska förutsättningar för att kunna bedöma om det finns behov av förändringar i nuvarande regelverk.

TLV har uppdragit åt professor Lars Sandman, Prioriteringscentrum vid Linköpings universitet, att genomföra en analys av om en modell där patientantal och volym vägs in i bedömningen av vad som är en rimlig kostnad för ett läkemedel, är förenlig med den etiska plattformen för prioritering i hälso- och sjukvården. Denna analys presenteras i en underlagsrapport (30).

Verktygen som innebär att ta hänsyn till patientantal och försäljningsvolym i TLV:s beslut, har analyserats med avseende på effekter på tillgänglighet till sär läkemedel, utifrån hur många läkemedel som skulle kunna inkluderas i förmånerna, och kostnader, genom att beräkningar gjordes utifrån scenarier baserade på tidigare ärenden hos TLV. TLV uppdrog åt regionernas samverkansmodell för läkemedel att göra motsvarande analys för rekvisitionsläkemedel mot bakgrund av tidigare ärenden hos NT-rådet.

Aktörer som bidragit till TLV:s kunskapsinhämtning

För inventeringen av möjliga verktyg har TLV inhämtat förslag från NT-rådet, företrädare för olika patientföreningar genom TLV:s Dialogforum, Riksförbundet

sällsynta diagnoser samt från branschföreningen för de forskande läkemedelsföretagen (Lif).

TLV har fört dialog med företrädare för följande utländska myndigheter, departement och nationella förhandlingsorganisationer för att inhämta kunskap kring andra länders sätt att arbeta med läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd: Hälsoministeriet (Nederländerna), Sykehusinnkjøp och Statens Legemiddelverk (Norge); Amgros (Danmark); Canadian Drug and Health Technology Agency (Kanada); Australian Department of Health (Australien); Scottish Medicines Consortium (Skottland); National Institute for Health and Care Excellence (England). Urvalet av länder baserades på en publicerad sammanställning av arbetssätt kring läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd från Impact HTA (45) där länder som använder hälsoekonomiska värderingar och samtidigt har andra arbetssätt kring läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd bedömdes särskilt intressanta.

Under pågående arbete med uppdraget har TLV inhämtat synpunkter på förslag till verktyg och åtgärder samt information till konsekvensanalysen med NT-rådet, regionernas Marknad- och förhandlingsfunktion, Nationellt Programområde för Sällsynta sjukdomar inom regionernas system för kunskapsstyrning i hälso- och sjukvården, Riksförbundet Sällsynta diagnoser samt från branschföreningen för de forskande läkemedelsföretagen, Lif.

Bilaga 2: Redogörelse för tidigare beslut om förhöjd betalningsvilja

TLV:s praxis kring hur man tagit hänsyn till sällsynthet i förmånsbeslut har utvecklats över tid sedan 2014. I syfte att förstå denna utveckling och på vilka grunder TLV fattat beslut har en kartläggning gjorts av de ärenden då TLV tagit ställning till om en högre ICER, med hänvisning till att tillståndet är mycket sällsynt ska accepteras. Nedan följer en kortfattad redogörelse av de juridiska överväganden som myndigheten har gjort avseende dessa läkemedel.

December 2016: Cerezyme (1967/2015) och Vpriv (1970/2015) - omprövning
Cerezyme och Vpriv är läkemedel som används för behandling av Gauchers sjukdom vilket är ett mycket sällsynt tillstånd av mycket hög svårighetsgrad. Cerezyme fick godkännande för försäljning 1997 och ingick därefter i läkemedelsförmånerna medan beslutet att Vpriv skulle ingå i läkemedelsförmånerna fattades först i juni 2015. Eftersom priserna för Vpriv och Cerezyme var mycket höga nyttjade TLV möjligheten att ompröva besluten om subvention och genomförde en omprövning under 2016. I besluten som följde av denna omprövning hänvisade TLV till Prioriteringscentrums slutsatser i en bilaga till Läkemedels- och apoteksutredningen (SOU 2014:87), av vilken det framgår att det under särskilda förutsättningar kan vara rimligt att vissa sällsynta medicinska tillstånd motiverar en högre kostnad i förhållande till effekten och nyttan av ett läkemedel. Förutsättningarna är, förutom att det ska röra sig om sjukdomar med få patienter, att det ska vara ett mycket svårt sjukdomstillstånd, att läkemedlet ska ha en mycket god behandlingseffekt samt att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsoptioner. TLV konstaterade att alla dessa förutsättningar var uppfyllda avseende Cerezyme och Vpriv.

I beslutet instämde TLV i Prioriteringscentrums resonemang om att människovärdesprincipen innebär att patienter med sällsynta och svåra tillstånd så långt som möjligt ska ges lika möjligheter att uppnå god hälsa som patienter med vanligare och svåra tillstånd. En sådan tolkning av principen kan innebära att TLV, när myndigheten tar ställning till subvention av läkemedel för sällsynta svåra tillstånd, behöver acceptera en högre kostnad per vunnen hälsoenhet för dessa än för läkemedel som används för större patientgrupper med mycket svåra tillstånd. En kostnad på 2 miljoner kronor per QALY bedömdes vara rimlig. I besluten om Cerezyme och Vpriv införlivades Prioriteringscentrums fyra kriterier för att en högre kostnad för läkemedel för sällsynta svåra tillstånd ska accepteras: det ska röra sig om få patienter, ett mycket svårt sjukdomstillstånd, mycket god behandlingseffekt och ett tillstånd för vilket det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsoptioner.

Juni 2018: Orkambi (45/2018) – bifall

Orkambi är ett läkemedel som används för behandling av vissa patienter med cystisk fibros (CF) vilket är ett sällsynt tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. I beslutet om subvention konstaterade TLV detta men även att kunskapsläget om huruvida läkemedlets behandlingseffekt är mycket god var mer osäker. Två genomförda kliniska studier visade en måttlig effekt på patienternas lungkapacitet hos CF-patienter som är 12 år och äldre. En annan studie hos CF-patienter som var sex till elva år gammal visade en kliniskt relevant effekt på patienternas

lungkapacitet. Utöver detta fanns en mindre patientgrupp som hade relativt bättre effekt av behandlingen; denna grupp gick dock inte att identifiera innan behandlingen startas.

TLV:s bedömning om bifall utgjordes av samma argumentation som för Cerezyme och Vpriv. Principerna i den etiska plattformen lyftes fram och tolkades i överensstämmelse med Prioriteringscentrums resonemang i bilagan till SOU 2014:87.

TLV betonade vidare dels värdet av att patienter med fortskridande sjukdomar kan få behandling som fördröjer sjukdomens förlopp, även i de fall då läkemedlet i fråga endast visat på måttlig effekt (förutom den mindre gruppen patienter som fått en relativt bättre effekt). Dels lyftes antalet patienter som är aktuella för behandling fram, cirka 40 totalt i Sverige, och det faktum att detta antal inte kan antas förändras särskilt mycket över tid. Mot denna bakgrund, och med hänsyn tagen till innehållet i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna, bedömdes en kostnad per QALY om 1,54 och 1,65 miljoner kronor vara rimlig.

April 2019: Translarna (3046/2018) – tidsbegränsat bifall med begränsning och villkor

Translarna är ett läkemedel som används för patienter med Duchennes muskeldystrofi vilket är ett mycket sällsynt tillstånd av mycket hög svårighetsgrad. I beslutet om subvention konstaterade TLV detta, samt att behandlingsalternativ saknades, men noterade också stora osäkerheter i underlagen från företaget, både gällande läkemedlets effekt och dess kostnadseffektivitet. Särskilt noterades osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen vilka beskrevs som mycket höga. I beslutet framhöll TLV att behovs- och solidaritetsprincipen ger vid handen att en högre kostnad per hälsoenhet kan accepteras för svåra tillstånd än för lindriga, människovärdesprincipen ger samma resultat fast med avseende på tillståndets sällsynthet och kostnadseffektivitetsprincipen sätter en slags borte gräns; även om en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår kan accepteras för behandling av mycket sällsynta och svåra sjukdomar så kan inte vilken kostnad som helst accepteras.

TLV hänvisade därefter till de bedömningar myndigheten gjorde i besluten om Cerezyme, Vpriv och Orkambi. Särskilt framhölls att effekten ansågs god för Cerezyme och Vpriv och måttlig för Orkambi samt att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår på 2 miljoner kronor ansågs rimlig för Cerezyme och Vpriv och att en kostnad på 1,54 till 1,65 miljoner kronor var rimlig för Orkambi.

TLV beslutade att Translarna skulle få tidsbegränsad subvention från och med 2019-05-01 till och med 2022-06-30. Subventionsbeslutet begränsades också till en viss patientgrupp – patienter med Duchennes muskeldystrofi som har bibehållen gångförmåga – och företaget ålades att senast den 31 december 2021 inkomma med studieresultat och vissa andra uppgifter. I ärendet hade företaget tecknat en sidoöverenskommelse med regionerna vilket resulterade i en kostnad per vunnet QALY på mellan 1,6 och 2,1 miljoner kronor.

Juni 2022: Translarna (4114/2021) – avslag

Då TLV:s beslut enligt ovan skulle upphöra att gälla den 30 juni 2022 ansökte företaget på nytt om att Translarna skulle ingå i förmånerna. I beslutet framhöll TLV att bevisläget fortfarande var osäkert och att den data som återropades av företaget i stort sett var densamma som i det tidigare ärendet. Till detta tillförde dock myndigheten tre studier som publicerats sedan 2019. Därtill skulle den sidoöverenskommelse som förelåg vid beslutet 2019 upphöra att gälla den 30 juni 2022.

I beslutet konstaterade TLV att det för Translarna centrala effektmåttet, tid till förlust av gångförmåga, visade sig vara överskattat från företagets sida i ljuset av nya data. Företagets antagande som låg till grund för beslutet 2019, om 7,1 år i tid till förlust av gångförmåga, justeras ned till 3,5 år. Vårdkostnaderna blev högre, antalet vunna QALY blev lägre och kostnaden per vunnet QALY beräknades till 11,5 miljoner kronor.

Januari 2020: Cuprior (1552/2019) – bifall

Cuprior är ett läkemedel som används för behandling av Wilsons sjukdom vilket är ett mycket sällsynt tillstånd av mycket hög svårighetsgrad. Läkemedlets aktiva substans har väldokumenterad och mycket god behandlingseffekt på tillståndet och andra kliniska behandlingsalternativ med motsvarande effekt saknas.

I motiveringen gör TLV ingen uttrycklig hänvisning till Prioriteringscentrums uttalanden. Dessa får dock indirekt betydelse genom hänvisningen till besluten gällande Cerezyme och Vpriv, som togs upp som exempel på beslut där TLV accepterat en högre kostnad per vunnet QALY för mycket svåra och sällsynta tillstånd. För Cuprior bedömdes denna kostnad vara cirka 1,3 miljoner kronor.

Februari 2020: Cufence (2185/2019) – bifall

Även Cufence är ett läkemedel som används för behandling av Wilsons sjukdom. Cufence har samma indikation, innehåller samma aktiva substans och bedömdes ha jämförbar klinisk effekt som Cuprior. TLV presenterade en kostnadsminimeringsanalys som visade att läkemedelskostnaderna för Cufence var lägre än dem för Cuprior vilket resulterade i ett beslut om bifall för Cufence.

Oktober 2022: Koselugo (1228/2022) – avslag

Koselugo (selumetinib) är avsett för behandling av symtomatiska, inoperabla plexiforma neurofibrom (PN) hos pediatrika patienter med neurofibromatos typ 1 (NF1) i åldern 3 år och uppåt, vilket är ett sällsynt tillstånd.

I beslutsmotiveringen framhöll TLV att företagets hälsoekonomiska analys var förknippad med stora osäkerheter. TLV tydliggjorde vidare att myndigheten gör en annan bedömning än företaget gällande flera delar av analysen. När TLV gjorde vissa justeringar av företagets analys uppgick kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,9 miljoner kronor jämfört med bästa understödande behandling. Att kostnaden per QALY var hög bekräftades av TLV:s känslighetsanalyser, som genererade kostnader per QALY på mellan 1,5 – 8,35 miljoner kronor. Kostnaderna per vunnet QALY för Koselugo var högre än i de beslut där TLV har accepterat en högre kostnad. Osäkerheten i analyserna var också mycket hög. Med anledning av de höga kostnaderna per vunnet QALY i företagets grundscenario och i TLV:s analyser utredde TLV inte närmare företagets förfrågan om det var aktuellt för TLV att

acceptera en högre kostnad för Koselugo än vad TLV vanligtvis accepterar. Mot den bakgrunden gjorde TLV inte heller en slutlig bedömning av sjukdomstillståndets svårighetsgrad.

November 2022 Imcivree: (2280/2022) – avslag

Förmånsansökan för Imcivree avsåg begränsad subvention för en av läkemedlets indikationer: behandling av genetiskt betingad övervikt och kontroll av hunger vid bekräftad biallelisk funktionsförlust eller brist på POMC, inklusive PCSK1, eller biallelisk LEPR-brist hos vuxna och barn från och med 6 års ålder. Detta bedömde TLV som ett sällsynt tillstånd med mycket hög svårighetsgrad på gruppnivå.

Kostnaden per QALY beräknades till mellan 2,7 och 3,3 miljoner kronor. I beslutet redovisade TLV även den kostnad per QALY som genererats av multipla känslighetsanalyser, som av TLV bedöms som orealistiskt positiva. Även vid dessa analyser blev kostnaden per QALY väsentligt mycket högre än den som normalt bedöms rimlig, 2,6 miljoner kronor.

Bilaga 3: Justerade metoder för hälsoekonomisk värdering

Det finns en ständigt pågående diskussion om hur hälsoekonomiska beräkningar bör göras för att ge en så korrekt och fullständig bild som möjligt av hälsovinster och kostnader förknippade med behandlingar. I denna bilaga tar vi upp tre frågor som har lyfts särskilt med anknytning till läkemedel vid sällsynta tillstånd. Avsnitten är inte tänkta som uttömmande diskussioner utan mer redogörelser för var TLV står i de olika frågorna för tillfället, om något ställningstagande är gjort och om vidare utredning väntar.

Effekt av förändrad diskontering

Diskontering görs för att beräkna värdet idag av hälsovinster och kostnader som infaller i framtiden

Om diskontering inte görs är en hälsovinst som är nära i tiden värt lika mycket som en hälsovinst som ligger långt fram i tiden. Om diskontering däremot görs räknas värdet av hälsovinster som ligger längre fram i tiden ned. Ju högre diskonteringsränta som används desto starkare är denna effekt.

Om den behandling som utvärderas förväntas ge stora hälsovinster många år i framtiden, kan diskontering påverka beräknad ICER betydligt. Effekten blir ännu kraftigare om det är en engångsbehandling där hela kostnaden betalas direkt, eftersom framtida hälsovinster då diskonteras samtidigt som kostnaderna inte gör det. Effekten blir dock inte lika stor om behandlingseffekten är kortvarig eller om behandlingen behöver upprepas med jämna mellanrum, eftersom kostnader och hälsovinster då diskonteras ungefär lika mycket.

I nuläget använder TLV diskonteringsräntan 3 procent både för hälsovinster och kostnader. TLV gör känslighetsanalyser med andra räntor, oftast 0 procent och 5 procent (46).

Även om det finns en stor enighet bland ekonomer om att diskontering bör ske, pågår det mycket diskussioner kring hur det ska ske. De huvudsakliga frågor som diskuteras uppfattar TLV är:

1. Hur hög ska diskonteringsräntorna vara?
2. Bör hälsa diskonteras lägre än kostnader?
3. Bör diskonteringsräntan sjunka med tiden, så att t.ex. 3 procent används år 1-10, därefter 2 procent år 11-20 och sedan 1 procent efter 21 år?
4. Bör diskonteringen variera beroende på vilken typ av behandling som utvärderas?

HTA-myndigheter i olika länder använder olika diskonteringsräntor och ger därmed indirekt olika svar på frågorna ovan. I Tabell 1 ser vi att olika länder använder olika räntor och att vissa diskonterar hälsa lägre än kostnader men det är närmast undantag. I tabellen redovisas dock inte vilka räntor som används i känslighetsanalyser.

Tabell 1 Diskonteringsräntor som används i olika europeiska länder

	Kostnader	Hälsa		Kostnader	Hälsa
Belgien	3	1,5	Nya Zeeland	3,5	3,5
Estland	5	5	Polen	5	3,5
Finland	3	3	Portugal	5	5
Irland	5	5	Slovakien	5	5
Italien	3	3	Spanien	3 (5)	3 (5)
Kanada	1,5	1,5	Storbritannien	3,5	3,5
Kroatien	3	3	Sverige	3	3
Lettland	5	5	Tyskland	3	3
Litauen	5	5	Ungern	3,7	3,7
Nederländerna	4	1,5	Österrike	3	3

Källa: Attema et al (2018) (47)

HTA-myndigheten i England, NICE, är förmodligen den europeiska myndighet som gör noggrannast analyser av metodologiska frågor. NICE har nyligen publicerat uppdaterade riktlinjer där de anger hur diskontering ska ske. Enligt dessa ska både kostnader och hälsa diskonteras med 3,5 procent. Men i särskilda fall bör 1,5 procent användas för både kostnader och hälsa, när samtliga av följande kriterier är uppfyllda för behandlingen (48):

- Återställer patienter som annars skulle dö eller ha ett kraftigt försämrat liv (*"In cases when treatment restores people who would otherwise die or have a very severely impaired"*).
- Sannolikt kan återställa hälsan fullständigt eller nästan fullständigt
- Behandlingsnyttan sannolikt kommer att vara mycket långvarig, med en effekt som varar i minst 30 år.

Sällsynthet är alltså inget kriterium för att tillämpa annan diskontering, men NICE skriver samtidigt att kriterierna oftare kommer att vara uppfyllda för behandlingar vid sällsynta sjukdomar än vid mer vanliga sjukdomar.

TLV kan utan lagändring ändra hur diskonteringen görs

Det är inte lagreglerat hur TLV ska diskontera, utan det är överväganden som myndigheten själv förfogar över. TLV:s praxis beskrivs i myndighetens allmänna råd (LFNAR 2003:2 p. 9). Råden är inte juridiskt bindande, varken för företag eller för TLV, men blir normgivande och vägledande för myndighetens hälsoekonomiska praxis. TLV har möjlighet att ändra innehållet i de allmänna råden.

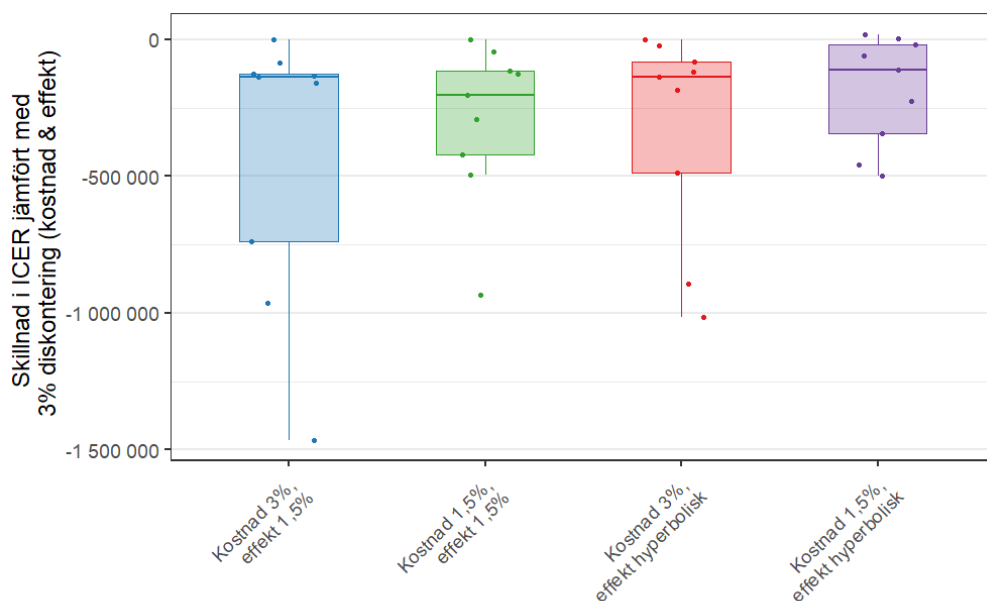
En lägre diskonteringsränta för hälsa skulle historiskt ha haft liten påverkan på besluten för läkemedel vid sällsynta sjukdomar

För att se hur stor effekt en alternativ diskontering skulle ha för läkemedel vid sällsynta tillstånd har TLV gjort om ICER-beräkningarna för de ärenden som hanterats under perioden 2015 – 2022. Analysen visar att effekten är liten och att lägre diskonteringsränta i praktiken historiskt skulle haft liten effekt på tillgänglighöjandet av läkemedel vid sällsynta sjukdomar.

TLV:s analys hade följande upplägg:

- Ett antal ärenden från TLV:s kartläggning av läkemedel för sällsynta sjukdomar inkluderades
- Analyserna utgick från resultat i TLV:s grundscenario. I TLV:s grundscenario diskonteras kostnader med 3 procent och QALY med 3 procent
- Följande fyra scenarioanalyser har analyserats:
 - *Scenario 1*: Diskontering av kostnader med 3 procent, QALY 1,5 procent
 - *Scenario 2*: Diskontering av kostnader med 1,5 procent, QALY 1,5 procent
 - *Scenario 3*: Diskontering av kostnader med 3 procent, QALY 3 procent år 0–9, 2 procent år 10–19, 1 procent år ≥ 20
 - *Scenario 4*: Diskontering av kostnader med 1,5 procent, QALY 3 procent år 0–9, 2 procent år 10–19, 1 procent år ≥ 20
- Ackumulerad QALY-vinst och kostnad över tid simulerades
- Förändring i absoluta ICER-nivåer i samtliga scenarier analyserades i syfte att undersöka eventuell påverkan på beslutsfattande

Resultaten visas i Figur 1 där 0-linjen representerar ICER i TLV:s grundscenario, och punkterna representerar spridningen i förändringen. Vi ser att för vissa läkemedel skulle en förändring där hälsovinsten bara diskonteras med 1,5 procent minska ICER kraftigt. Figuren visar dock inte hur nya värden på ICER förhåller sig till de nivåer på accepterad ICER som TLV traditionellt accepterar, cirka 500 000 – 1 miljon kronor. När vi har analyserat är slutsatsen är att andra diskonteringsräntor inte skulle ha påverkat beslutet för något av läkemedlen: minskningen är inte tillräcklig för att komma ner till tillräckligt låg nivå på ICER.



Figur 1 Förändring i kostnad per vunnet QALY (ICER) vid olika diskontering. Diagrammet sammanfattar data med hjälp av fem värden: medianvärdet, undre och övre kvartilen samt minimum och maximum. Medianen markeras med det tjockare strecket i lådan. Den undre kvartilen markerar 25%-värdet och den övre kvartilen markerar det 75%-värdet. Lådan innehåller alltså 50% av värdena.

Avslutningsvis anser TLV att det finns anledning att undersöka vidare om andra diskonteringsräntor än de som myndigheten idag använder ska tillämpas i känslighetsanalyser. En möjlighet är att sänka diskonteringsräntan för hälsa (exempelvis 1,5%) i känslighetsanalysen och att denna beräkning tillåts få större vikt i beslutsfattandet för läkemedel som uppfyller specifika kriterier.

Beaktande av anhörigas livskvalitet

TLV har tidigare tagit ställning för att anhörigas livskvalitet kan beaktas

I en rapport publicerad 2022 tog TLV ställning för att anhörigas livskvalitet kan beaktas i beslutsfattandet, något som myndigheten inte gjort tidigare (22):

”TLV anser därför att det finns skäl för att beakta livskvalitetseffekter för anhöriga i de situationer där patientens tillstånd leder till en påtaglig påverkan för den anhörigas vardag och situation och när det finns evidens som på ett tillförlitligt sätt visar hur en behandling kan leda till förbättrad hälsorelaterad livskvalitet för den anhöriga. Vi anser att detta i särskild hög utsträckning gäller långvarig kronisk sjukdom i de fall då patientens tillstånd kan leda till en informell vårdbörd för den anhöriga som i stor utsträckning påverkar vardag, familjeliv, möjlighet till förvärvsarbete och psykisk hälsa. Detta bör därför kunna beaktas i prioriteringsbeslut.”

I den rapporten konstaterades dock att de data TLV får in från de företag som i sina hälsoekonomiska beräkningar väljer att inkludera effekter på anhörigas livskvalitet, sällan är tillförlitliga. Vi föreslog därför att en schablon skulle användas, som bygger

på att den anhörigas livskvalitetsvinst approximeras som en andel av patientens livskvalitetsvinst för den tidsperiod som behandlingen hade en påverkan på patientens livskvalitet, till exempel 25 procent. Exempelvis, om patientens livskvalitet uppmäts öka med 0,2 då approximeras den anhörigas livskvalitetsvinst till $0,25 \cdot 0,2 = 0,05$.

Att tillämpa schablonen innebär dock inte att det inte kommer att krävas någon evidens. Det är fortfarande viktigt att det ansökande företaget på ett övertygande sätt med data och evidens visar att påverkan på den anhöriga är stor för det aktuella tillståndet (till exempel påverkan på vardag, livssituation och hälsa) samt att behandlingen har en så pass god effekt att det även kan leda till en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet för den anhöriga.

TLV har sedan rapporten presenterat och diskuterat schablonen i ett flertal sammanhang. Eftersom vi inte har uppfattat några invändningar som vi anser gör metoden olämplig och vi inte heller har hört talas om någon, enligt vår bedömning, bättre metod kommer TLV att fortsätta utreda hur idén kan implementeras. Detta kommer sannolikt att göras i anknytning till en revidering av TLV:s allmänna råd för hälsoekonomiska utvärderingar.

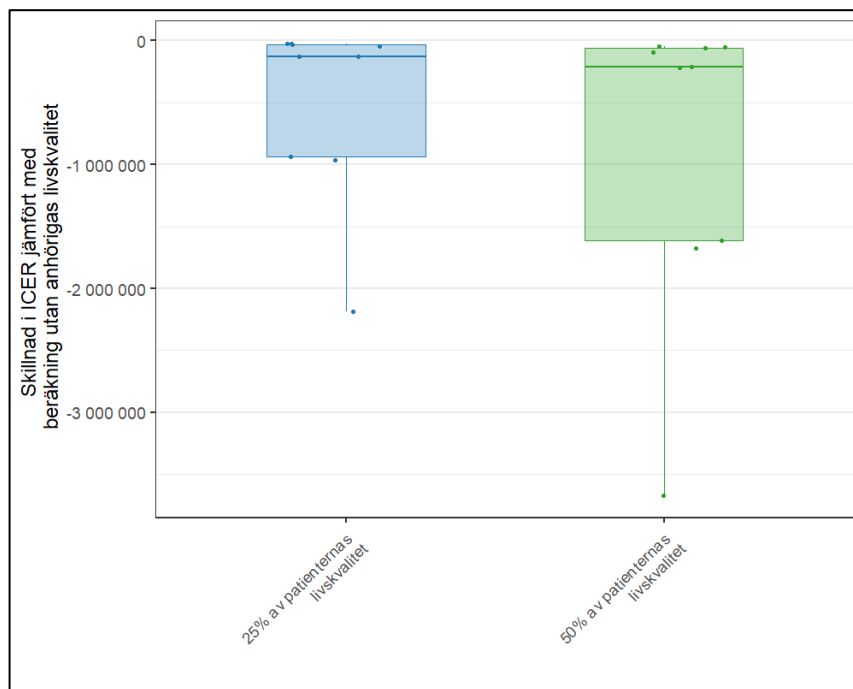
Att inkludera anhörigas nytta och livskvalitet väntas få liten effekt på tillgången till läkemedel mot sällsynta sjukdomar

Inom ramen för det aktuella regeringsuppdraget har TLV analyserat effekten på beräknad ICER om anhörigas livskvalitet hade inkluderats.

Schablonen applicerades på två olika nivåer, 25 procent och 50 procent, och endast för den tidsperiod som behandlingen hade en påverkan på patientens livskvalitet och inte under patientens hela livslängd, i enlighet med förslaget i ATMP-rapporten (2). Tillvägagångssättet i analyserna var:

- Ett antal ärenden från kartläggningen av läkemedel för sällsynta sjukdomar inkluderades
- Analyserna utgick från resultat i TLV:s grundberäkning
- Följande två scenarioanalyser togs fram:
 - *Scenario 1*: En schablon på 25 procent av patientens hälsovinst tillämpades för anhöriga
 - *Scenario 2*: En schablon på 50 procent av patientens hälsovinst tillämpades för anhöriga Ackumulerad QALY-vinst och kostnader över tid beräknades och diskonterades med 3 procent
- Förändring av ICER i båda scenarier analyserades i syfte att undersöka eventuell påverkan på beslutsfattande

Resultaten visas i Figur 2 nedan. 0-linjen representerar ICER i TLV:s grundscenario och punkterna visar förändringen från TLV:s grundscenario för de olika läkemedlen.



Figur 2 Förändring i kostnad per vunnet QALY (ICER) om en schablon på 25 respektive 50 procent av patientens hälsovinst tillämpas för anhöriga under den tidsperiod som behandlingen hade en påverkan på patientens livskvalitet och inte på patientens livslängd

För tre av de nio läkemedel TLV undersökt sjunker beräknad ICER relativt kraftigt vid tillämpande av schablonen. Vid närmare granskning av exakta ICER-nivåer (syns ej i figuren) visar det sig dock att inkludering av anhörigas livskvalitet inte leder till att ICER sjunker tillräckligt för att ha påverkat beslutet. Slutsatsen är inte att användning av en schablon för anhörigas livskvalitet aldrig kommer att spela roll för TLV:s beslut – det kommer det sannolikt att göra. Men i många fall kommer det förmodligen inte att vara avgörande.

TLV behöver hur en schablon bör utformas och i vilka situationer den ska användas

Innan schablonen tillämpas behöver det utredas vilken procentsats som ska användas, det vill säga hur stor andel av patientens livskvalitetsvinst som är en rimlig approximation av anhörigas livskvalitetsvinst. TLV anser inte att storleken på schablonen endast ska avspegla hur stor den faktiska vinsten är för anhöriga, utan också hur mycket anhörigas livskvalitet bör påverka ett försmånsbeslut. Detta eftersom det huvudsakligen är patientnyttan som ska styra prioriteringar inom hälso- och sjukvården.

Det behöver också utredas i vilka situationer schablonen ska appliceras och vilken grad av evidens som krävs – evidens både för att tillståndet har en signifikant påverkan på anhörigas livskvalitet och att läkemedlet leder till en förbättring hos den anhöriga.

Om patientperspektivet i TLV:s utvärderingar och beslutsfattande

TLV anser att patientperspektivet är viktigt att fånga i utvärderingen av ett läkemedel

TLV anser att det viktigaste att fånga i en hälsoekonomisk utvärdering är de två aspekter som QALY-måttet mäter: behandlingens effekt på hälsorelaterad livskvalitet och livslängd. Det största hindret för att ge en rättvisande bild av värdet av en ny behandling är osäker evidens för relativ klinisk nytta: Hur mycket förbättras patientens livskvalitet och förväntad livslängd? Mycket små patientpopulationer kan innebära svårigheter att genomföra kliniska studier och på ett tillförlitligt sätt visa nyttan av ett läkemedel för ett sällsynt hälsotillstånd. Att få bättre data om det, skulle förbättra kvaliteten på de hälsoekonomiska utvärderingarna och göra beslutsfattandet lättare.

TLV anser att det är viktigt att det görs direkta mätningar av patienternas livskvalitet. I en hälsoekonomisk utvärdering ingår därför att med en validerad metod mäta livskvalitet, med och utan den nya behandlingen som utvärderas. Det görs oftast genom att patienter fyller i någon av de enkäter som har tagits fram för detta inom ramen för en klinisk studie. Enkäten kan antingen vara specifik för sjukdomen i fråga eller mer generell (den mest använda är EQ-5D).

Det finns litteratur som menar att de traditionella sätten att mäta livskvalitet fungerar sämre för sällsynta sjukdomar (49). Orsaken är att de kliniska studierna ofta inkluderar få patienter, att studierna inte är tillräckligt långa, att sjukdomen kan ge olika symtom för olika patienter, eller att sjukvårdens kunskap om sjukdomen kan vara låg och att det därför är svårt att utforma sjukdomsspecifika enkäter som fångar de viktiga aspekterna. TLV delar i stor utsträckning denna verklighetsbeskrivning och håller med om att det finns ett behov av att forskare inom området utvecklar metoderna för att minska osäkerheten.

Det är dock inte rimligt att TLV gör egna mätningar av patienters livskvalitet för att ersätta de som företaget gjort. Det är företagets skyldighet att inkomma med data för alla de faktorer som är avgörande i den hälsoekonomiska beräkningen. Det finns heller ingen anledning att tro att TLV har bättre möjligheter att göra precisa livskvalitetsskattningar än företaget som ofta har ägnat lång tid åt att forska på sjukdomen och utveckla läkemedlet.

Att hämta in patienters perspektiv skulle kunna ge ökad kunskap vid utvärdering av nya läkemedel

Det kan fortfarande vara viktigt och värdefullt att inhämta svenska patienters erfarenheter som ett komplement till de hälsoekonomiska värderingarna. Ett möjligt sätt att göra detta på, som TLV undersökt som ett tänkbart verktyg för att stärka tillgängligheten för läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd, är att fånga upp patienters och anhörigas perspektiv på behandlingars nyttor på ett sätt som inte omfattas av ovan beskrivna metoder för livskvalitetsmätning. Informationen skulle sedan inkluderas i TLV:s beslutsunderlag. Syftet med det skulle vara att i högre utsträckning få med relevanta patientnyttor i TLV:s beslutsunderlag i situationer

där det finns risk att den kliniska dokumentationen vid utvärderingen av ett nytt läkemedel är osäker och ofullständig.

I vissa länder tillvaratas patienters kunskap på kompletterande sätt

Det finns länder som inkluderar patienters erfarenheter i processen för subventionsbeslut på ett kompletterande sätt, som TLV inte gör idag.

I Skottland erbjuder The Scottish Medicines Consortium (SMC) företag möjligheten att inom ramen för ett ärende efterfråga ett möte med patientgrupper och kliniker för att få kompletterande information om behandlingens nyttor. Syftet är att fånga upp nyttor som inte framkommer i en traditionell utvärdering. Det kan vara information om den kvalitativa nyttan av en behandling, exempelvis patienters och anhörigas livskvalitet, bekvämlighetsfaktorer, påverkan på patientens självständighet samt behandlingens plats i vårdprocessen. Möjligheten är begränsad till läkemedel för vård i livets slutskede och läkemedel mot sällsynta sjukdomar och de kompletterande nyttobedömningarna används endast i de fall som SMC:s preliminära bedömning är att inte rekommendera ett läkemedel. En sammanfattning av mötets slutsatser inkluderas då tillsammans med övrig dokumentation i det slutliga beslutet. Om SMC trots den kompletterande informationen väljer att inte rekommendera behandlingen, har företaget möjlighet att skicka in en ny ansökan. Om detta görs inom sex månader från mötet, får denna information inkluderas i den nya ansökan.

I Norge efterfrågar Statens legemiddelverk systematiskt information från patientföreningar när myndigheten bedömer att det finns behov av detta. Patientföreningarna involverar sina medlemmar och skickar in sina inspel via ett elektroniskt system. Underlaget från patientföreträdare biläggs sedan rapporten från Legemiddelverket, som fungerar som ett underlag till beslut om ett nytt läkemedel ska införas i sjukvården (50) (50).

Det finns flera utmaningar med en utvecklad process där patientperspektivet hämtas in från en viss patientgrupp

Möjligheten att inkludera ytterligare patientperspektiv i TLV:s process på andra sätt än vad som görs idag, blir beroende av hur tillämpningen skulle se ut i praktiken. Här uppstår vissa utmaningar.

En risk som behöver beaktas är att röst- och resursstarka patientföreträdare gynnas på bekostnad av röst- och resurssvaga patienter, vilket är problematiskt ur likabehandlingssynpunkt. Det finns också en risk för att de nyttor som lyfts fram av patientföreträdare inte är representativa för en stor del av patientgruppen. Att säkerställa likabehandling för alla terapiområden ställer därför mycket höga krav på den process som hämtar in uppgifter.

För TLV som myndighet är det viktigt att ta hänsyn till objektiviteten i de uppgifter som kommer från patienter i enlighet med förvaltningslagen, se till exempel 5 § andra stycket förvaltningslagen. Det finns en inneboende jävsproblematik i att hämta in synpunkter från den patientgrupp som berörs av beslutet, vilket innebär en risk för att beslutet som fattas inte blir objektivt.

Att fånga upp patientrelaterade nyttor på ett annat sätt än vad som görs idag behöver uppfylla myndighetens krav på objektivitet, likabehandling och transparens. Liksom för alla andra processer behöver det vara tydligt vad syftet är och vilka förutsättningar som behöver finnas på plats för att arbetet ska fungera. Detta innebär bland annat att om TLV hämtar in kunskap från patienter, behöver det tydligt framgå hur informationen ska användas och vilken betydelse den ska ha.

TLV hämtar idag in patienters perspektiv i förmånsbeslut

I TLV:s nämnd för läkemedelsförmåner, som beslutar om pris och subvention av läkemedel, är en av de sju ledamöterna en patientrepresentant.

TLV ska ha en förståelse för patienternas situation och hur patienter kan komma att påverkas av TLV:s beslut. Den dokumentation som företag skickar in i sin förmånsansökan är det huvudsakliga underlaget för detta. Det ligger i företagets intresse att belysa om patienterna med den etablerade behandlingen inte fungerar bra och vilka fördelarna deras nya läkemedel erbjuder, och därför kan de också förväntas göra detta. TLV behöver ge alla patientgrupper lika förutsättningar: det är inte motiverat att i större utsträckning inhämta information från patienter med sällsynta hälsotillstånd, än från andra patientgrupper för vilka det finns behov av motsvarande information.

TLV:s bedömning är att det idag inte finns möjlighet att samla in patienters och anhörigas perspektiv på behandlingars nyttor och inkludera informationen i beslutsunderlaget, på liknande sätt som i Skottland. Det huvudsakliga skälet är att det är svårt att förena med förvaltningslagens krav på objektivitet. Det är också svårt för TLV att säkerställa att de nyttor som lyfts fram av patientföreträdare verkligen är representativa för en stor del av patientgruppen.

Bilaga 4: Beräkning av vilken nivå av accepterad ICER som behövs vid olika prevalens

TLV har gjort en beräkning för att förstå giltigheten i argumentet att läkemedel riktade mot sällsynta tillstånd måste tillåtas kosta mer för att det ska finnas tillräckliga incitament för att utveckla dem. Beräkningen visar hur hög kostnad per QALY som måste tillåtas vid olika patientantal, olika prevalens, för att företagens kostnader ska täckas.

Antaganden

Beräkningen kan kort beskrivas på följande sätt:

Allmänt:

Ett grundantagande är att Sverige ska betala sin andel, "fair share", av företagens kostnader för FoU. Andelen sätts till 0,9 procent vilket motsvarar Sveriges andel av OECD-ländernas BNP (51).

Det tar många år från det att företaget börjar investera pengar i utvecklingsprojektet till det att läkemedlet är godkänt och intäkterna kommer. Därför är det viktigt att beräkningen är en så kallad nuvärdesberäkning som räknar om kostnader och intäkter som infaller vid olika tidpunkter till värdet som gäller vid en och samma tidpunkt. Vi använder diskontering för att omvandla de nominella (out-of-pocket) kostnaderna/intäkterna de olika åren till nuvärdet vid tidpunkten för marknadsgodkännande. Diskonteringsräntan ska motsvara företagens så kallade kapitalkostnad. Storleken på denna avgörs av hur hög avkastning skulle företaget haft om de investerade pengarna i värdepapper istället för att finansiera utvecklingen av läkemedlet. Avkastningen brukar litteraturen uppskattas till cirka 10 procent, vilket därmed är diskonteringsräntan som används. Kapitalkostnaden brukar utgöra en stor andel, cirka hälften, av den totala slutgiltiga FoU-kostnaden som studier estimerar.

Genom att diskontera både kostnader och intäkter tar man alltså hänsyn till att företagen behöver göra vinst för att incitament till FoU ska finnas, och inte bara ha intäkter som täcker de nominella (direkta) kostnaderna.

Kostnader:

Det är inte den faktiska utvecklingskostnaden för ett specifikt läkemedel som är intressant, utan vad det kostar att utveckla ett genomsnittligt läkemedel för ett sällsynt hälsotillstånd.⁶

TLV:s beräkningar utgår från de studier som gjorts av *FoU-kostnaden per godkänt läkemedel*. I dessa beräkningar tas hänsyn till att många substanser måste vara med i början av utvecklingskedjan för att *en* substans i slutändan ska uppfylla kraven för

⁶ Det förekommer att äldre, väletablerade läkemedel ges en särlekemedelsindikation (så kallad repurposing) som sedan ofta prissätts mycket högt. Sådana läkemedel kan godkännas delvis baserat på data från det ursprungliga läkemedlet, och utvecklingskostnaderna är därmed låga. I de fallen kan det övervägas om faktiska utvecklingskostnader ska tillåtas påverka vilket pris som accepteras.

att bli ett godkänt läkemedel. Det innebär att beräkningen tar höjd för utvecklingsprojekt som aldrig resulterar i något godkänt läkemedel.

Det råder stor osäkerhet om vad genomsnittlig kostnad per godkänt läkemedel egentligen är, där olika studier kommer fram till mycket olika resultat (52). Detta gäller inte minst sär läkemedel eftersom de flesta studier inte skiljer mellan sär läkemedel och icke-sär läkemedel. De flesta studier tyder på kostnaderna är lägre vid sällsynta tillstånd än vid vanligare tillstånd, dels för att patientantalet är mindre och dels för att de dyra fas III-prövningarna ofta inte behöver göras. Schlander m.fl. (52) beräknar skillnaden till cirka 50 procent medan andra menar att skillnaden är större, cirka 75 procent (53), och andra mindre cirka 25 procent (54). Beräkningen i denna bilaga gäller dessutom inte sär läkemedel i allmänhet utan bara vad som kan kallade *ultra-orphans*, där både patientantalet i prövningarna och sannolikheten att fas III-prövning gjorts är ännu lägre än för sär läkemedel i allmänhet. Vi har dock inte kunnat hitta några studier som gör separata beräkningar för FoU-kostnaden för *ultra-orphans*.

Vi gör antagandet i grundberäkningen att genomsnittlig FoU-kostnad är 10 miljarder kronor. Givet den stora osäkerheten gör vi flera känslighetsanalyser, där vi antar kostnader på 5 och 15 miljarder kronor.

Andra kostnader som inkluderas är en kostnad för att hålla läkemedlet på den svenska marknaden, vilken antas vara 2 miljoner kronor per år. Detta belopp valdes utifrån att det finns många produkter på den svenska marknaden som har ett försäljningsvärde mindre än så och ändå kvarstår, vilket tyder på att deras kostnader täcks med en försäljning på denna nivå. Vi antog också samt en rörlig kostnad per patient och år på 10 000 kronor, men vilket antagande som görs här spelar mycket liten roll i för resultatet.

Intäkt per patient och år som behövs för att täcka kostnader:

Utifrån kostnaderna beräknas sedan hur stora intäkter som behövs per patient och år för att täcka dessa kostnader.

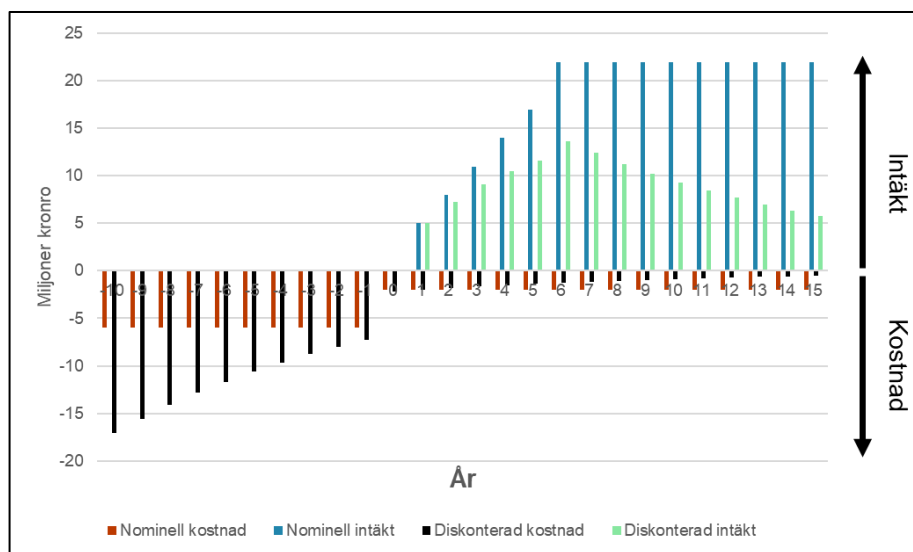
- Företagen antas ha försäljning under 15 år. Behandlingen antas vara kontinuerlig och insättningstakten 20 procent av prevalensen per år. Efter 5 år antas därmed hela den aktuella populationen stå på behandlingen.
- Intäkterna diskonteras med samma faktor som brukar användas i beräkningen av FoU-kostnaderna, 10 procent.

Antaganden för att översätta behov av intäkt per år till vilken nivå på accepterad ICER som behövs:

- TLV fattar beslut utifrån kostnad per vunnen QALY (ICER) och inte utifrån att företagen ska få en viss intäkt. Genom att anta en viss årlig QALY-vinst för det genomsnittliga läkemedlet samt en kostnad för jämförelsealternativet, kan vi få en skattning på vilken nivå för accepterad ICER som behövs.

I Figur 1 illustreras nuvärdesberäkningen, vilket enbart är avsett att visa metoden så ingen vikt ska läggas vid de specifika värdena. År -10 tänker vi oss att företaget

påbörjar utvecklingen av läkemedlet och de har sedan en viss direkt (nominell) kostnad varje år, röda staplar. Men eftersom företaget binder upp kapital som har en alternativkostnad uppstår den så kallade kapitalkostnaden, så total kostnad är betydligt större (svarta staplarna). Även om nominella kostnader är lika stora år -1 som år -10 så är totala kostnader större år -10 på grund av att företaget binder upp dessa kostnader under en längre tid. År 0 sker marknadsgodkännande. Detta är året dit vi beräknar nuvärdet. Från och med år 1 kommer intäkter. De ökar under ett antal år men planar sedan ut. Figuren visar att även om den nominella intäkten är lika hög år 6 som år 15 (blåa staplar), så är nuvärdet för företaget större för intäkterna som kommer år 6.



Figur 1: Illustration av principen för nuvärdesberäkningen av kostnader och intäkter

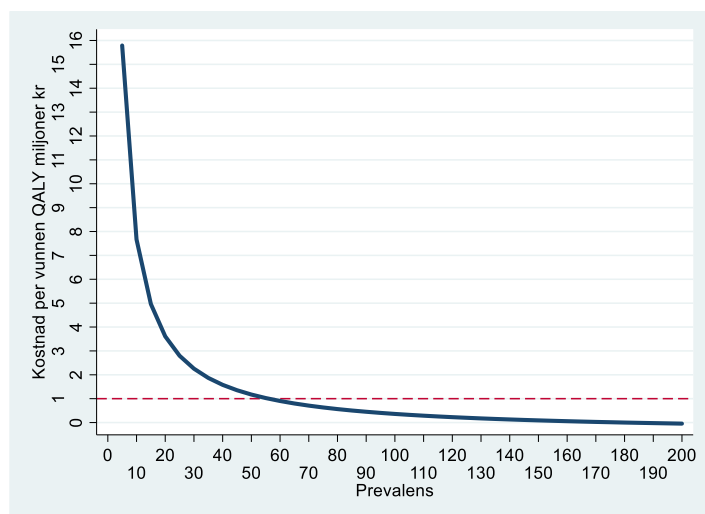
Ju högre diskonteringsränta som tillämpas, desto större kommer nuvärdet av kostnaderna att vara och desto lägre kommer nuvärdet av intäkterna att vara.

I Tabell 1 redovisas antaganden i grundberäkningen och i känslighetsanalyserna. Det finns stor osäkerhet kring vad som är rimliga antaganden här. Men det är viktigt att påminna om att syftet med beräkningen inte är att fastställa vad TLV:s faktiska nivå för accepterad ICER vid olika antal patienter ska vara. Det finns inte tillräcklig konsensus i den hälsoekonomiska litteraturen för att vi med säkerhet ska veta att alla antaganden är tillräckligt nära sanningen. Syftet med beräkningen är i stället att få en grov uppskattning av ungefär hur sällsynt ett tillstånd måste vara för att en högre nivå för ICER än vad TLV normalt accepterar behövs: Går denna gräns vid 5, 50, 500 eller 5 000 patienter? Resultaten i de olika känslighetsanalyser som visas i nästa avsnitt visar att denna gräns inte är särskilt känslig för vilka antaganden som görs vad gäller variabelvärden.

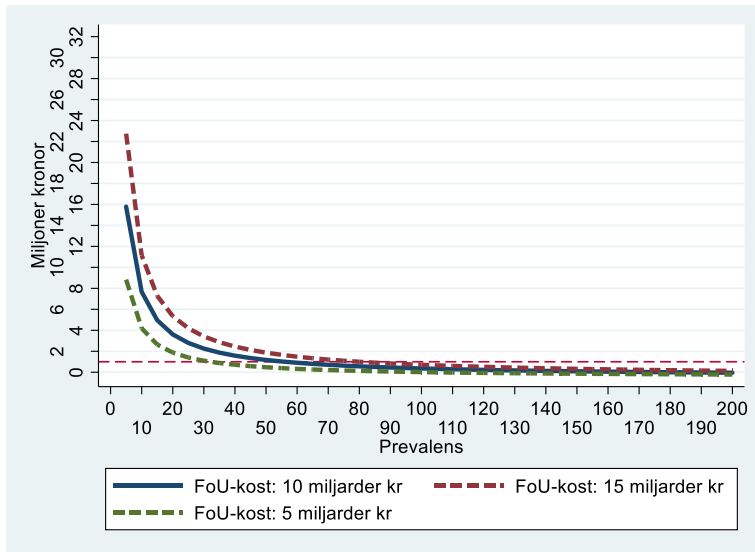
Tabell 1: Antaganden

	Grundberäkning	Känslighetsanalys hög	Känslighetsanalys låg
Sveriges "fair share", andel av OECD-länders BNP	0,9 %	--	--
Kostnad FoU och produktionskapacitet	10 miljarder kr	15 miljarder kr	5 miljarder kr
Fast årlig kostnad hålla produkt på svenska marknaden	2 miljoner kr	4 miljoner kr	1 miljoner kr
Rörlig kostnad per patient och år	10 000 kr	-	--
Antal år företaget har intjäning på produkten	15	20	10
Introduktionshastighet:	20 % per år, efter 5 år behandlas hela pop.	50 % per år	10 % per år
Företagens diskonteringsränta	10 %	--	--
QALY-vinst per patient och år	0,2	0,3	0,1
Kostnad jämförelsealternativ per patient och år	100 000 kr	500 000 kr	10 000 kr

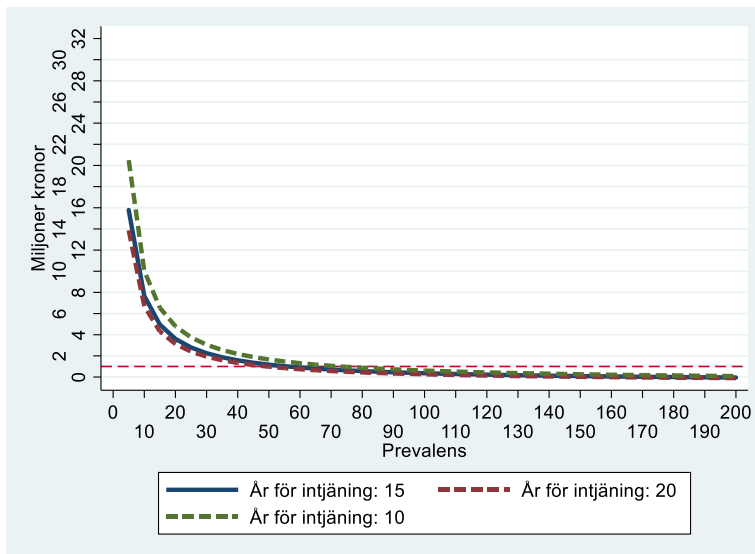
Resultat



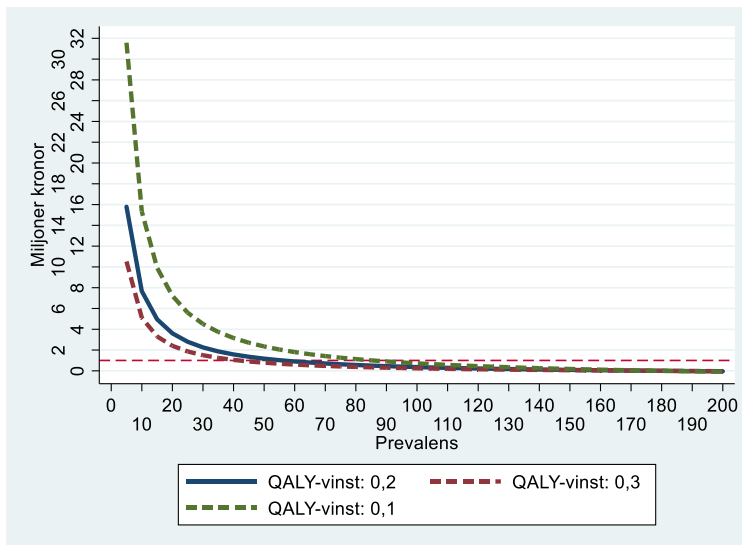
Figur 2 Grundberäkningen: nivå för accepterad kostnad per QALY som leder till att kostnader täcks, inklusive normal vinst. Den röda streckade horisontella linjen vid 1 miljon kronor är den normala nivån för hur hög ICER som accepteras



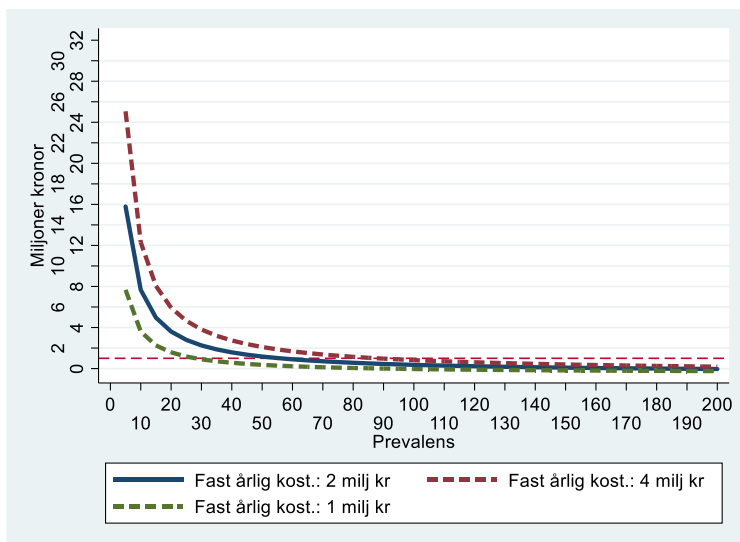
Figur 3 Känslighetsanalys där FoU-kostnaden varierar



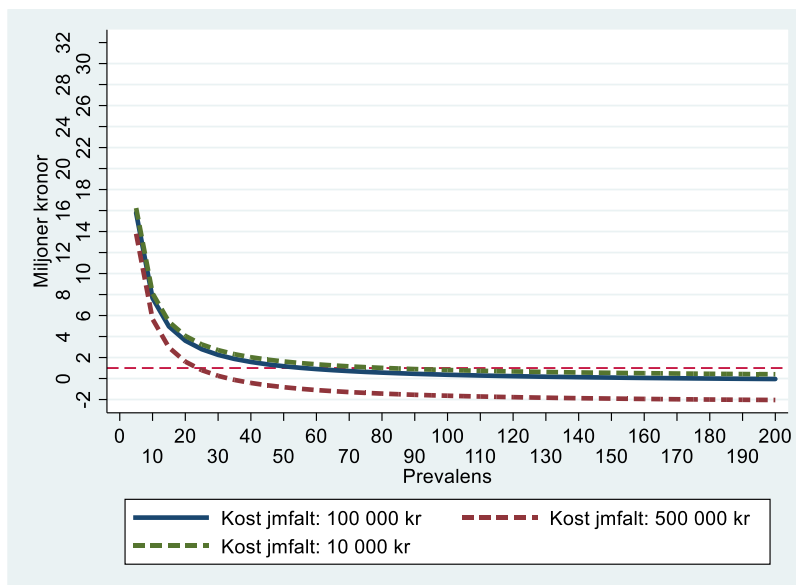
Figur 4 Känslighetsanalys där antalet år för företagets intjäning varierar



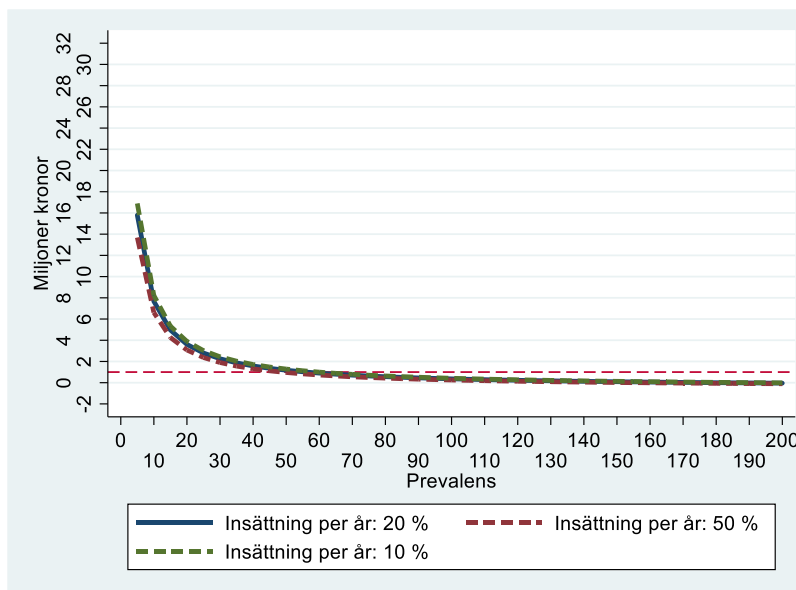
Figur 5 Känslighetsanalys där QALY-vinst per patient och år varierar



Figur 6 Känslighetsanalys där fast årlig kostnad för att hålla produkten på den svenska marknaden varierar



Figur 7 Känslighetsanalys där kostnaden för jämförelsealternativet inklusive nettot av övriga kostnader, varierar



Figur 8 Känslighetsanalys där andelen av prevalensen som sätts in varje år, varierar

Härledning av formel för att beräkna hur hög accepterad ICER (betalningsviljan) behöver vara vid olika prevalens

I detta syfte redovisas hur vi kom fram till den matematiska formel som används för att beräkna kurvorna som redovisas i figurerna ovan. Syftet här är alltså att härleda ett uttryck för hur hög ICER behöver vara givet olika antal patienter, för att företaget ska få tillräckliga intäkter för att täcka sina kostnader.

- I steg 1 härleder vi en formel för *hur högt pris per patient och år företaget maximalt kan sätta för att ICER ska ligga under accepterad nivå*. I detta steg betraktar vi alltså accepterad ICER, k , som givet (exogent).

- I steg 2 härleder vi ett uttryck för *nuvärdet av företagets totala intäkt under intjäningsperioden*, givet: maximalt pris de kan sätta, patientantal, accepterade ICER som tillämpas, etc.
- I steg 3 härleder vi sedan uttryck för hur *hög accepterad ICER behöver vara*, givet hur stor intäkt företaget behöver.

Steg 1: Härled uttryck för det maximala priset per patient och år, givet en viss- nivå av accepterad ICER

Vi utgår från formeln för att beräkna ICER och den vanliga beslutsregeln att ICER ska vara under accepterad nivå. Det nya läkemedlet betecknas med A och jämförelsealternativet med B .

$$ICER = \frac{C_A - C_B}{Q_A - Q_B} \leq k$$

Där C_i , $i = A, B$, är totala diskonterade kostnader för de två behandlingsalternativen över hela tidsperioden som behandlingen kommer att påverka kostnader och hälsa. På motsvarande sätt är Q_i totala diskonterade QALY:s för behandlingsalternativen. Maximalt accepterad ICER som bestäms av beslutsfattaren betecknas k . Formeln kan skrivas mer detaljerat på följande sätt:

$$ICER = \frac{\sum_{t=1}^T \delta^t (p_A + c_A) - \sum_{t=1}^T \delta^t (p_B + c_B)}{\sum_{t=1}^T \delta^t (q_A - q_B)} \leq k$$

Här har vi gjort följande antaganden:

- En uppdelning av den totala behandlingens kostnaden i två delar, där p_i är läkemedelskostnaden och c_i är övriga kostnader,
- Skrivit om det på årsbasis och summerar över alla år som behandlingarna påverkar kostnader och hälsa (tidshorisonten), T .
- Fört in beslutsfattarens diskonteringsfaktor för året t , δ^t , där i i följande formel är samhällets/beslutsfattarens diskonteringsränta (som i TLV:s grundberäkningar sätts till 3 procent)

$$\delta^t = \frac{1}{(1 + i)^t}$$

- Antagit att både behandling A och B är kontinuerliga, pågår under hela tidshorisonten och att årliga kostnader och hälsovinster är lika stora alla år.

Förenkla uttrycket:

$$ICER = \frac{(p_A + c_A - p_B - c_B) \sum_{t=1}^T \delta^t}{(q_A - q_B) \sum_{t=1}^T \delta^t} = \frac{(p_A + c_A - p_B - c_B)}{(q_A - q_B)} \leq k$$

Vi ser alltså att diskonteringen inte påverkar beräkningen med de antaganden om konstanta kostnader och hälsovinster vi gjort.

Vi kan nu skriva om så att vi får ett uttryck för den maximala årliga priset/kostnaden för det nya läkemedlet:

$$p_A^{max} = k(q_A - q_B) + p_B + c_B - c_A \quad (1)$$

Detta är det nominella konstanta årliga priset per patient företaget maximalt kan sätta på det nya läkemedlet, för att ICER ska ligga under accepterad nivå, k .

Steg 2: Intäkten för företaget givet det maximalt accepterade priset

Nästa steg är att beräkna hur stor intäkt företaget får givet detta pris. Nuvärdet av intäkt år t för företaget som säljer A :

$$r^t = p_A^{max} \rho^t n^t = [k(q_A - q_B) + p_B + c_B - c_A] \rho^t n^t$$

Där ρ^t är företagets diskonteringsfaktor och n^t är antalet behandlade patienter år t . Företagen använder en betydligt högre diskonteringsränta än vad myndigheter normalt sett gör, kring 10 procent brukar man anta.

Total diskonterad intäkt under hela perioden, L , som företaget har intjänning av läkemedel A , (t.ex. 15 år):

$$R = \sum_{t=1}^L r^t = p_A^{max} \sum_{t=1}^L \rho^t n^t = [k(q_A - q_B) + p_B + c_B - c_A] \sum_{t=1}^L \rho^t n^t$$

Summan $\sum_{t=1}^L n^t$ är antalet sålda/utförda behandlingsår under intäktperioden. Formeln visar alltså att vi behöver diskontera utförda behandlingsår med företagets diskonteringsränta.

Beteckna detta som Y , dvs

$$Y = \sum_{t=1}^L \rho^t n^t.$$

Vi får då ett uttryck för nuvärdet av företagets totala intäkt under intjäningsperioden, givet den accepterade ICER som tillämpas, k :

$$R = [k(q_A - q_B) + p_B + c_B - c_A]Y \quad (2)$$

Steg 3: Ett uttryck för hur hög accepterad ICER behöver vara

Beteckna med \hat{R} nivån för nuvärdet av nödvändig intäkt företaget behöver för att täcka sina kostnader. Vi antar att det finns tre typer av kostnader för företaget:

- F : Helt fasta kostnader som inte påverkas av användningen i Sverige, detta handlar framförallt om kostnader för FoU och uppbyggnad av produktionskapacitet
- f : Fast kostnad per år för att hålla läkemedlet på den svenska marknaden
- r : Rörlig kostnad per patient och år

Vi har då

$$\hat{R} = F + f \cdot \sum_{t=1}^L \rho^t + r \cdot Y \quad (3)$$

Sätt (2)=(3)

$$[k(q_A - q_B) + p_B + c_B - c_A]Y = F + f \cdot \sum_{t=1}^l \rho^t + r \cdot Y$$

Vi får då följande uttryck för den nivå för accepterad ICER som behövs:

$$\hat{k} = \left[\frac{F + f \cdot \sum_{t=1}^l \rho^t + r \cdot Y}{Y} - (p_B + c_B - c_A) \right] \frac{1}{q_A - q_B}.$$