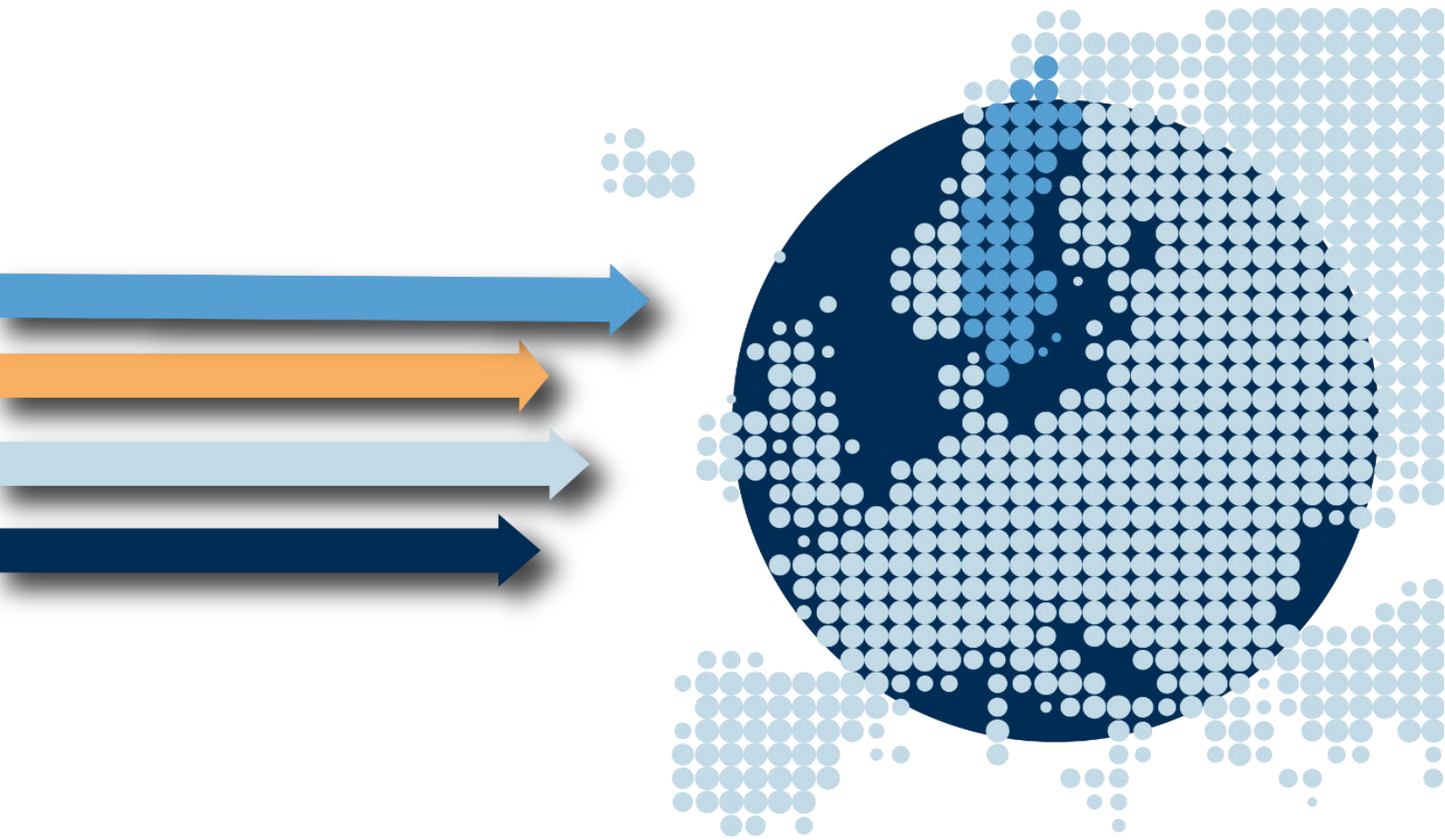


En ny modell för utvärdering, införande och ersättning av nya terapier mot sällsynta diagnoser



Ulf Persson



IHE Rapport
2023:5

EN NY MODELL FÖR UTVÄRDERING, INFÖRANDE OCH ERSÄTTNING AV NYA TERAPIER MOT SÄLLSYNTA DIAGNOSER

Ulf Persson

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE), Lund, Sverige

Citera rapporten som:

Persson U. En ny modell för utvärdering, införande och ersättning av nya terapier mot sällsynta diagnoser. IHE Rapport 2023:5, IHE: Lund.

Studien har genomförts med finansiellt stöd från Kommissionen för Innovativa Sär läkemedel och som inte har haft någon roll i upplägg, genomförande eller godkännande av rapporten. Författaren ansvarar själv för studiens design, analys och slutsatser.

IHE RAPPORT 2023:5
e-ISSN: 1651-8179
ISSN: 1651-7598

Rapporten kan laddas ner från IHE:s hemsida



www.ihe.se | ihe@ihe.se

Förord

Det finns idag en oro att industrin inte stimuleras att utveckla innovativa särläkemedel och framförallt att upptaget av särläkemedel inte blir optimalt. Regeringens uppdrag till TLV bekräftar att det finns en ökad medvetenhet om att värderingen av särläkemedel inte längre är optimal och att det kanske inte räcker med att bara titta på QALYs och kostnadsbesparingar. Internationellt finns vetenskapliga publiceringar och seminarier som lyfter fram vikten av bättre kunskap om individers preferenser i värderingen av nya läkemedel., Vad är värdet av att det finns tillgång till behandling om man blir sjuk? Vad är värdet av hopp? Denna diskussion har initierats av ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) och kallas värdeblomman. Det finns också en internationell diskussion som förespråkar att värderingen av hälsorelaterad nytta för olika svårighetsgrader revideras så att den blir förenlig med ekonomisk teori. Detta är nära förknippat med värderingen av avtagande marginalnytta för hälsorelaterad förlängd överlevnad. Denna diskussion kallas GRACE ”Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness”. Implikationerna av sådana revideringar av värderingen av den hälsorelaterade livskvalitetsnyttan och överlevnaden är att de tillstånd som betraktas som svåra och mycket svåra värderas upp.

Denna rapport sammanfattar den internationella diskussionen kring dessa nya och reviderade värdeattribut för att undersöka hur de kan skattas, hur stora värden de genererar samt diskutera policyimplikationerna och betydelsen för framtidens hälsoekonomiska analyser.

Studien har genomförts med finansiellt stöd från Kommissionen för Innovativa Särläkemedel. Kommissionen för Innovativa Särläkemedel är ett initiativ bestående av nio forskningsintensiva läkemedelsföretag med målsättningen att lyfta fram förslag som kan bidra till att förbättra den svenska vårdmodellen för personer med sällsynta sjukdomar. Kommissionen består av följande läkemedelsbolag: Alexion, Alnylam, Amicus, BioMarin, Chiesi, Janssen, Roche, Sanofi Genzyme och Vertex.

Kommissionen för Innovativa Särläkemedel har inte haft någon roll i upplägg, genomförande eller godkännande av rapporten. Författaren ansvarar själv för studiens design, analys och slutsatser.

Lund, maj 2023

Peter Lindgren

Verkställande direktör, IHE

Sammanfattning

Läkemedelsmarknaden är under stor förändring och går mot fler säräkemedel, gen- och cellterapi, ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) och precisionsmedicin. Det leder till nya utmaningar för etablerade metoder för värdering och finansiering av läkemedel. Internationellt finns det en ökad medvetenhet om att det för värderingen inte längre räcker med att bara titta på QALYs och kostnadsbesparingar.

ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) har lyft fram två centrala begrepp ”Värdeblomman” och GRACE (”Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness”). Båda strävar efter att värderingen ska bli förenlig med individers preferenser

I Sverige ska TLV under 2023 redovisa två regeringsuppdrag:

(1) TLV ska analysera och föreslå hur patienters tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kan stärkas (29 september 2023).

(2) TLV ska utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för ATMP (15 september 2023)

Syftet med denna rapport är att diskutera nya metoder och vägar för att modifiera nuvarande beräknings- och värderingsgrunder för säräkemedel i Sverige för att bättre spegla försäkringstagarnas, skattebetalarnas och potentiella patienters betalningsvilja för nya innovativa säräkemedel.

I EU betraktas en diagnos som ovanlig om den förekommer hos högst 5/10 000 individer, men i Sverige anses den som ovanlig om den finns hos färre än 1/10 000. EU regleringen om ”orphan drugs” antogs av EU-kommissionen den 27 april 2000 ([Commission Regulation \(EC\) No 847/2000](#)). Även om sällsynta sjukdomar (rare diseases) endast förekommer i små populationer uppskattas att 10 % av USAs befolkning är drabbade av sällsynta sjukdomar. Det motsvarar ca 30 miljoner individer i USA. Totalt uppskattas det finnas 350 miljoner i världen som lider av 700 sällsynta sjukdomar och 80 % av dessa beräknas vara genetiska.

Vid slutet av år 2022 fanns det totalt 140 säräkemedel som hade försäljning i Sverige, enligt TLV (2023). Detta är dubbelt så många som vid slutet av år 2012. Under denna tioårsperiod ökade försäljningsvärdet för säräkemedlen mer än fyra gånger för att år 2022 uppgå till omkring 5,5 miljarder kr. Läkemedelskostnaderna i Sverige uppgår totalt till 53,7 miljarder 2021 enligt LIF (2023). Säräkemedlen svarar då för ungefär 10 % av de totala läkemedelskostnaderna.

Trots det stora antalet nya särläkemedel under senare år saknas i stort sett skattningar av kostnaderna för att utveckla nya särläkemedel. Några studier antyder dock att R&D kostnaderna för nya innovativa särläkemedel kan vara endast hälften så stora som för icke-särläkemedel. Även om kostnaderna är lägre för att utveckla ett särläkemedel än ett genomsnittligt traditionellt läkemedel så är det fortfarande betydande belopp. Kostnaderna för att utveckla ett nytt innovativt läkemedel har skattats till ca 2,6 miljarderna US dollar det motsvarar ungefär 26 miljarder SEK. För att jämföra med någonting så kostade byggandet av Öresundsbron 20 miljarder SEK år 2000. Kanske är kostnaden för ett nytt särläkemedel i samma storleksordning som kostnaden för att bygga en lite mindre Öresundsbro.

Kanske kan man söka förklaringen till det måttliga intresset för FoU kostnadernas storlek i att det trots allt inte är i kostnaderna som priserna ska förklaras. Kostnadsprissättning eller cost-plus pricing, kan för det första leda till felaktiga incitament genom att höga forsknings- och utvecklingskostnader skulle rättfärdiga ett högre pris. Investeringar i mediciner som inte går vidare till slutlig fas måste täckas, Det skulle leda till en pervers situation om företag med många sådana fel skulle kunna motivera ett högre pris. Kostnadsprissättning stimulerar inte utveckling av nya innovationer som ger nytta för patienter. Det belönar inte värde. Därför har vi värdebaserad prissättning.

Värdebaserad prissättning innebär att vi måste förstå värdet av den nya terapin och idag är det framför allt minskade kostnader och ökad QALY som förväntas fånga värdet. Brister i QALY måttet som en spegling av patientnyttan har diskuterats sedan länge. Redan vid bildandet av TLV (föregångaren LFN) 2002 uppmärksammades brister i QALY måttet som en spegling av värdet av hälsoförlusten. Detta är ingen ny diskussion men den har tilltagit och nu är kanske tiden mogen för att revidera och förbättra metoder för värderingen.

Flera aspekter saknas i QALY måttet. För det första saknas riskvärderings. Det antas att individer är riskneutrala och inte bryr sig om värdet av behandling förrän de är i behov av den. För det andra tas ingen hänsyn till svårighetsgrad, man antar att individer har samma preferens för en förbättring från t ex 0,2 till 0,3 som från 0,8 till 0,9 på en skala mellan 0 och 1 för hälsa. För det tredje saknas värde av bot eller hopp, man antar att individer inte ger något värde av att kunna bota en sjukdom. För det fjärde saknas process-relaterad nytta, som t ex nyttan av mindre krävande behandling. Kritiken handlar om att värderingen inte inkluderar eller utgår från individers preferenser.

Mina förslag på hur värderingsmetoderna kan förbättras kan delas in i tre grupper:

- 1) Värderingen av hälsorelaterad nytta för olika svårighetsgrader bör revideras för alla utvärderade terapier så att den blir förenlig med ekonomisk teori och så att den baseras på individuella preferenser. Detta är nära förknippat med värderingen av avtagande marginalnytta för hälsorelaterad förlängd överlevnad. Båda dessa konsekvenser ingår i det som i internationell litteratur diskuteras

under GRACE ”Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness”. Implikationerna av denna revidering av värderingen av den hälsorelaterade livskvalitetsnyttan och överlevnaden är att de tillstånd som betraktas som svåra och mycket svåra värderas upp. Samtidigt kommer behandling av sådana tillstånd som enskilda individer betraktar som lindriga att värderas ned.

- 2) Värderingen av nya terapier, särskilt sär läkemedel, bör revideras genom att inkludera ytterligare värdeattribut utöver kostnadsbesparingar och vunnen livslängd och livskvalitet. Här handlar det om att hälsorelaterad livskvalitet har fler nyttor än de som omfattas av de fem dimensionerna i EQ-5D. Den internationella diskussionen om ”Värdeblomman” och vilka attribut som ska tilldelas värde utan att dubbelräkning sker måste omfatta även Sverige och våra svenska HTA organisationer.
- 3) HTA värderingen av sär läkemedel bör ske i flera steg med syfte att inte fördröja processen med värderingen. Det är samma tankar som har slagit igenom i den regulatoriska processen där bedömningen av säkerhet och effekt också sker i flera steg. En möjlig väg är att tillämpa former av ordnat införande med villkorad betalning. Betalningen utfaller då olika etappmål uppnåtts, d v s någon form av utfallsbaserad ersättning.

I rapporten presenteras en kort översikt av alternativa finansieringsmodeller som kan vara intressanta för sär läkemedel. Översikten utgår från befintlig litteratur och erfarenhet på området men det finns möjligheter att också gå ”utanför boxen” och hämta exempel från andra diskussioner där det diskuteras innovativa betalningsmodeller. Ett sådant exempel är antibiotika. Ännu så länge är konsekvenserna för de totala läkemedelskostnaderna okända av att införa GRACE, att utvidga värdeattributen och att modifiera värderingen så att den sker i flera steg. Arbete pågår med att försöka få bättre förståelse för konsekvenserna. Kanske är det mer meningsfullt att diskutera finansieringsmodeller mer utförligt när kostnadskonsekvenserna blir bättre kända.

Summary

The pharmaceutical market is undergoing major changes and is moving towards more orphan drugs, gene and cell therapies, ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) and precision medicine. This leads to new challenges for established methods of valuation and financing of medicines. Internationally, there is an increased awareness that for the evaluation it is no longer enough to just look at QALYs and cost savings.

ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) has highlighted two central concepts "The Value flower" and GRACE ("Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness"). Both aim for the valuation to be compatible with individuals' preferences.

In Sweden, during 2023, TLV must report on two government assignments:

(1) TLV must analyze and propose how patients' access to medicines for the treatment of rare diseases can be strengthened (September 29, 2023).

(2) TLV must develop methods for health economic evaluations of precision medicine and payment models for ATMP (September 15, 2023)

The purpose of this report is to discuss new methods and ways to modify the current calculation and valuation bases for orphan drugs in Sweden to better reflect the willingness of policyholders, taxpayers and potential patients to pay for new innovative orphan drugs.

In the EU, a diagnosis is considered unusual if it occurs in no more than 5/10,000 individuals, but in Sweden it is considered unusual if it occurs in fewer than 1/10,000. The EU regulation on "orphan drugs" was adopted by the European Commission on April 27, 2000 ([Commission Regulation \(EC\) No 847/2000](#)). Although rare diseases only occur in small populations, it is estimated that 10% of the US population is affected by rare diseases. This corresponds to approximately 30 million individuals in the United States. In total, it is estimated that there are 350 million people in the world who suffer from 700 rare diseases and 80% of these are estimated to be genetic.

At the end of 2022, there were a total of 140 orphan drugs on sale in Sweden, according to TLV (2023). This is twice as many as at the end of 2012. During this ten-year period, the sales value of orphan drugs increased more than four times to reach around SEK 5.5 billion in 2022. Pharmaceutical costs in Sweden total 53.7 billion in 2021 according to LIF (2023). The specialty drugs then account for approximately 10% of the total drug costs.

Despite the large number of new orphan drugs in recent years, there are largely no estimates of the costs of developing new orphan drugs. However, some studies suggest that R&D costs for new innovative orphan drugs may be only half as large as for non-orphanage drugs. Although the costs of developing an orphan drug are lower than an average conventional drug, it is still a significant amount. The costs of developing a new innovative drug have been estimated at approximately 2.6 billion US dollars, which corresponds to approximately 26 billion SEK. To compare with something, the construction of the Öresund Bridge cost SEK 20 billion in 2000. Perhaps the cost of a new orphan drug is in the same order of magnitude as the cost of building a slightly smaller Öresund Bridge.

Perhaps the explanation for the moderate interest in the size of the R&D costs can be found in the fact that, after all, the prices are not to be explained in the costs. Cost pricing or cost-plus pricing can, firstly, lead to wrong incentives in that high research and development costs would justify a higher price. Investments in medicines that do not progress to the final phase must be covered, It would lead to a perverse situation if companies with many such errors could justify a higher price. Cost pricing does not stimulate the development of new innovations that benefit patients. It does not reward value. That's why we have value-based pricing.

Value-based pricing means that we have to understand the value of the new therapy and today it is above all reduced costs and increased QALYs that are expected to capture the value. Shortcomings in the QALY measure as a reflection of patient benefit have been discussed for a long time. Already at the formation of TLV (the predecessor was LFN) in 2002, flaws in the QALY measure as a reflection of the value of health loss were noticed. This is not a new discussion, but it has increased and now may be the time to revise and improve valuation methods.

Several aspects are missing in the QALY measure. Firstly, there is a lack of risk assessment. It is assumed that individuals are risk neutral and do not care about the value of treatment until they are in need of it. Second, severity is missing, it is assumed that individuals have the same preference for an improvement from, say, 0.2 to 0.3 as from 0.8 to 0.9 on a scale between 0 and 1 for health. Thirdly, the value of cure or hope is missing, it is assumed that individuals do not give any value to being able to cure a disease. Fourthly, there is a lack of process-related benefit, such as the benefit of less demanding treatment. The criticism is about the valuation not including or based on individuals' preferences.

My suggestions for how valuation methods can be improved can be divided into three groups:

- 1) The assessment of health benefit for different severity levels should be revised for all evaluated therapies to be consistent with economic theory and to be based on individual preferences. This is closely related to the valuation of diminishing marginal utility of health-related extended survival.

Both of these consequences are included in what is discussed in international literature under GRACE ("Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness"). The implications of this revision of the assessment of the health-related quality of life benefit and survival are that the conditions considered severe and very severe are valued up. At the same time, treatment of such conditions that individuals regard as mild will be devalued.

2) The valuation of new therapies, especially orphan drugs, should be revised by including additional value attributes beyond cost savings and life expectancy and quality of life gained. Here it is about health-related quality of life having more benefits than those covered by the five dimensions in EQ-5D. The international discussion about the "value flower" and which attributes should be assigned value without double counting must also include Sweden and our Swedish HTA organizations.

3) The HTA evaluation of orphan drugs should take place in several stages with the aim of not delaying the process of evaluation. It is the same ideas that have made it through in the regulatory process, where the assessment of safety and effectiveness also takes place in several steps. One possible route is to apply forms of orderly introduction with conditional payment. Payment is made when various milestones have been achieved, i.e. some form of outcome-based compensation.

The report presents a brief overview of alternative financing models that may be interesting for orphan drugs. The overview is based on existing literature and experience in the field, but there are opportunities to also go "outside the box" and retrieve examples from other discussions where innovative payment models are discussed. One such example is antibiotics. So far, the consequences for total drug costs of introducing GRACE, of expanding the value attributes and of modifying the valuation so that it takes place in several steps are unknown. Work is underway to try to gain a better understanding of the consequences. Perhaps it makes more sense to discuss funding models more fully when the cost implications become better known.

Innehållsförteckning

Förord	3
Sammanfattning	4
Summary	7
1. Bakgrund	11
2. Syfte.....	14
3. Disposition.....	15
4. Sär läkemedel – Orphan drugs	16
5. Utvecklingen av sär läkemedelsmarknaden i Sverige samt förmånsbeslut och NT-rekommendation	18
6. Vad bestämmer kostnader för att utveckla ett nytt läkemedel?	20
7. Enskilda individers värdering.....	22
8. HTA organisationers svårighetsgradsjustering.....	25
9. Brister i QALY måttet	27
10. Den internationella diskussionen kring värdering & prissättning av sär läkemedel.....	30
11. Förslag på hur värderingsmetoderna kan förbättras	32
12. Finansiering	35
13. Diskussion	39
Referenser	41

1. Bakgrund

Utvecklingen av läkemedelsmarknaden går mot fler sär-läkemedel och däribland mer gen- och cellterapi, precisionsmedicin och den grupp av läkemedelsbehandlingar som går under benämningen ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products). Det innebär nya utmaningar för våra etablerade metoder för värdering och finansiering av läkemedel, (Tunis et al 2021, Dabbous et al 2022). Under många år har Sverige förlitat sig på det som brukar benämnas värdebaserad prissättning – value based pricing (VBP) för läkemedel, (Persson & Olofsson 2021). Det innebär i korthet att läkemedlen värderas utifrån den nytta som behandlingen tillför. Alternativa prissättningsstrategier som t ex kostnadsprissättning, – cost plus pricing – där läkemedlen värderas utifrån hur mycket det kostat att utveckla läkemedlen, ger fel signaler. Eftersom även misslyckade utvecklingsprojekt måste finansieras med intäkter från lyckade projekt skulle det innebära en pervers situation där företag som står för många misslyckanden skulle kunna få bra betalt för sina få lyckade produkter. Cost-plus-pricing ger helt fel incitament och Sverige har för länge sedan valt VBP som den lämpligaste metoden för att värdera nya läkemedel.

VBP har inneburit att nya innovativa läkemedel i Sverige och även i många andra länder har värderats utifrån vilken hälsoförbättring och kostnadsbesparing som de nya terapierna ger. Hälsoförbättringen är av två slag, förbättrad överlevnad och förbättrad livskvalitet. Hälsoekonomer hur utvecklat det mått som kallas kvalitetsjusterade levnadsår – Quality Adjusted Life Years (QALY) – som är ett sammanvägt mått på livslängd och livskvalitet. Vidare har resursförbrukningen värderad med marknadspriser för den nya behandlingen jämförts med den gamla bästa behandlingen och om det då uppstår kostnadsbesparingar så har det betraktats som ett ytterligare värdeattribut utöver QALY vinsten.

Värdeattributen hälsovinster och kostnadsbesparingar har länge varit de dominerande ”värdedrivarna” för läkemedel i stora delar av världen. Industrin som utvecklat läkemedlen har gjort stora ansträngningar för att sätta upp kliniska studier som strävat efter att demonstrera hälsovinster och kostnadsbesparingarna. Betalarna, försäkringsbolagen och som i Sverige staten och sjukvårdshuvudmännen, har till sin hjälp haft HTA organisationer (Health Technology Assessment) organisationer som t ex TLV (Tandvårds och Läkemedelförmånsverket) till sin hjälp för att bedöma värdet av de nya läkemedlen. Detta har fungerat relativt tillfredsställande under många år men frågan är nu om det inte är dags för en översyn av de metoderna för värdering av nya läkemedel. Många menar att metoderna måste vidareutvecklas och förbättras för att anpassas till den förändrade läkemedelsmarknaden, Lakdawalla et al (2021) och Lenahan & O’Rourke (2023).

Den tidigare svenska regeringen vidtog flera steg i den riktningen. Bland annat fick TLV och NT-rådet (Regionernas samarbete för nya terapier) i uppdrag av politikerna att tillsammans med företag

gemensamt pröva utfallsbaserade betalningsmodeller. Betalningsmodellerna skulle bli utformade så att storleken på betalningen till företagen beror på hur stor hälsovinsten och kostnadsbesparingen blir i verklig klinisk användning. Syftet med innovativa betalningsmodeller är flera. Ett syfte är att hantera budgetbarriärer som kan uppstå t ex då en ny behandling ges som engångsbehandling eller under mycket kort tid. Engångsbehandling innebär då att utbetalning skulle ske vid en tidpunkt men introduktionen fördröjs om budgetmedel inte finns för den tidpunkten samtidigt som behandlingen betraktas som kostnadseffektiv. Innovativa betalningsmodeller skulle kunna innebära fördröjd utbetalning och på så sätt överbrygga budgetbarriären. Ett annat syfte med innovativa betalningsmodeller är att minska osäkerheten i effekt eftersom effekten vid engångsbehandlingar sprids ut över en mycket längre tid än betalningen. En innovativ betalningsmodell kan då leda till snabb introduktion samtidigt som betalningen villkoras till att ett visst förväntat utfall verkligen inträffar vid senare tidpunkt. Ett tredje syfte med innovativa betalningsmodeller är att hantera det förhållandet att värdet ofta varierar med den patientpopulation som behandlas. Det finns välkända exempel med cancerbehandlingar där adjuvant behandling är mer värdefull än palliativ behandling och där behandlingens värde varierar med vid vilken ”line” behandlingen sätts in, Persson och Norlin (2018). Skulle priset kunna varieras efter indikation, så att det bättre återspeglar värdet, så skulle introduktionen och spridningen av ett nytt effektivt läkemedel till alla godkända indikationer ske mycket snabbare. Indikationsprissättning är en sådan prissättning, (Lindgren m fl 2022).

NT-rådet och TLV har också infört ett nytt förhållningssätt i sin värdering av läkemedel där svårighetsgrad i kombination med sällsynthet ger acceptans för ett högre pris än vad annars skulle varit fallet, TLV (2021) och Liljemark m fl (2021).

Enligt TLV:s praxis går gränsen för vad ett QALY får kosta vid ungefär 1 miljon kronor. 2016 fattade TLV ett beslut om att betalningsviljan för sällsynta sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad kan uppgå till 2 miljoner kronor. Nya rapporter från TLV öppnar också upp för att värderingsmetoderna skulle kunna utvecklas ytterligare t ex genom att nya terapier som minskar bördan för anhöriga vägs in som ett tillkommande värdeattribut.

Under 2023 ska TLV redovisa två regeringsuppdrag. (1) Det första innebär att TLV ska analysera och föreslå hur patienters tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kan stärkas. TLVs uppdrag innebär att analysera olika handlingsvägar som utvecklar tillgången till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar. Myndigheten ska också utreda och identifiera eventuella områden där det finns behov av författningsändringar. Utgångspunkten ska bygga på analys av patienternas tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar. Uppdraget ska redovisas till regeringen senast den 29 september 2023.

Det andra uppdraget (2) innebär att TLV ska utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för ATMP. TLV ska fortsätta arbetet med att utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för avancerade terapiläkemedel (ATMP). Myndigheten ska utgå från de förslag den lämnat i de två tidigare uppdragen Hälsoekonomiska bedömningar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för ATMP (S2020/04362 och S2021/04971). Uppdraget ska redovisas till regeringen senast den 15 september 2023.

Samtidigt pågår på EU-nivå ett arbete med att revidera den gällande EU-förordningen om sär-
läkemedel (Orphan Medicinal Products Regulation) i stramare riktning och där t ex NT-rådet genom SKR vill se det svenska mer restriktiva förhållningssättet också på EU-nivå: Den omfattande översynen av det europeiska regelverket för sär-
läkemedel ser ut att kunna presenteras under 2023, vilket sammanfaller med Sveriges ordförandeskap i EU. [EU pharmaceutical legislation \(europa.eu\)](https://skr.se/skr/tjanster/rapporterochskrifter/publikationer/kunskapsunderlagpolicybrief.67378.html)
<https://skr.se/skr/tjanster/rapporterochskrifter/publikationer/kunskapsunderlagpolicybrief.67378.html>

De nya uppdragen till TLV bekräftar att det nu finns en ökad medvetenhet om att det inte längre räcker med att bara titta på QALYs och kostnadsbesparingar. Internationellt bekräftas detta genom de vetenskapliga publiceringar och seminarier som lyfter fram vikten av bättre kunskap om individers preferenser. T ex handlar det om på vilket sätt individens perspektiv och valfrihet spelar in när behandlingar utvärderas. Vad är värdet av att det finns tillgång till behandling om man blir sjuk? Vad är värdet av hopp? Denna diskussion har initierats av ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) och kallas värdeblomman, (Persson & Olofsson 2022). Tanken är att ISPORs Värdeblomma ska hjälpa till att hitta svaret på många nya frågeställningar. Denna internationella diskussion är relativt frånvarande i Sverige och det finns ett intresse att bringa in mer kunskap om den internationella diskussionen till Sverige.

Sammanfattningsvis finns det flera faktorer idag som leder till att industrin inte stimuleras att utveckla innovativa sär-
läkemedel och att upptaget av sär-
läkemedel inte blir optimalt. Det finns problem med värderingen av sär-
läkemedel, som beror på osäkerheten kring den kliniska effekten. Det finns också problem med att de värdeattribut som vanligtvis används för läkemedel inte fångar sär-
läkemedlens värde på ett rättvisande sätt, (Postma et al 2022).

Utöver värderingsproblemen finns prissättnings- och finansierings-problem som kan bidra till att upptaget av sär-
läkemedel fördröjs. Dessa problem hänger samman med budgetbarriärer, osäkerhet kring effekter och stela prissättningsmodeller, (Lindgren et al 2022).

2. Syfte

Syftet med denna rapport är att diskutera nya metoder och vägar för att modifiera nuvarande beräknings- och värderingsgrunder för sär läkemedel i Sverige för att bättre spegla försäkringstagarnas, skattebetalarnas och potentiella patienters betalningsvilja för nya innovativa sär läkemedel.

3. Disposition

Särläkemedlen har fått en särbehandling av de regulatoriska myndigheterna i syfte att garantera marknadsexklusivitet, och ett snabbt godkännande. Syftet med särbehandlingen är att stimulera utvecklingen av nya terapier för behandling av de patientpopulationer som drabbats av sällsynta sjukdomar. I inledningen ska jag redogöra för varför det finns ett särskilt regelverk för särläkemedel. Kostnaderna för att utveckla ett nytt läkemedel är betydande och nya publicerade studier av utvecklingskostnaderna kommer kort att beröras. Utvecklingskostnaderna måste täckas för att stimulera företagens framtida utveckling av nya produkter. Därefter följer en kort beskrivning av de kostnads-effektanalyser som idag är allmänt accepterade i många delar av världen och som avser att belysa värdet av läkemedel och behandling. Därefter ska jag försöka förklara varför dessa metoder för värdering av läkemedel är behäftade med brister när de tillämpas på särläkemedel. Här redovisas några av TLVs läkemedelsutvärderingar och NT-rådets publicerade rekommendationer av särläkemedel. De avser att visa exempel på de generella problemen med den etablerade värderingsmetoden. I ett avsnitt försöker jag återge den internationella diskussionen för värdering av särläkemedel. Baserat på de uppmärksammade bristerna i etablerade metoder för värdering och den internationella diskussionen kring särläkemedel följer mina egna förslag på revideringar av värderingsmetoder.

4. Sär läkemedel – Orphan drugs

Sedan 2000 finns i Europa ett särskilt regelverk för sär läkemedel, Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000. Skälen till detta anges i förordningen:

”1. Vissa tillstånd är så sällsynta att kostnaderna för att utveckla och släppa ut ett läkemedel på marknaden som är avsett att diagnostisera, förebygga eller behandla tillståndet inte skulle täckas av produktens förväntade försäljning. Läkemedelsindustrin är därför ovillig att utveckla läkemedlet på normala marknadsvillkor. Dessa läkemedel kallas sär läkemedel.

2. Patienter som lider av sällsynta tillstånd bör ha rätt till samma kvalitet på behandling som andra patienter. Det är därför nödvändigt att främja läkemedelsindustrins forskning, utveckling och försäljning när det gäller lämpliga läkemedel”.

Klassificeringskriterier

”Ett läkemedel skall klassificeras som sär läkemedel om dess sponsor kan påvisa:

a) att läkemedlet är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning och som högst fem av 10 000 personer i gemenskapen lider av vid ansökningstillfället, eller

att det är avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd inom gemenskapen och att det utan stimulansåtgärder inte är troligt att en försäljning av läkemedlet inom gemenskapen skulle generera tillräcklig avkastning för att motivera den nödvändiga investeringen,

och

b) att det inte finns någon tillfredsställande metod som godkänts inom gemenskapen för att diagnostisera, förebygga eller behandla det aktuella tillståndet eller, om det finns en sådan metod, att läkemedlet kommer att vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd.

Erfarenheterna i USA och Japan visar att de starkaste incitamenten för att få industrin att investera i utveckling och försäljning av sär läkemedel är om det finns en möjlighet att få ensamrätt på marknaden under ett visst antal år, för att på så sätt kunna få tillbaka en del av investeringen. I patienternas intresse får den ensamrätt som har beviljats ett sär läkemedel inte hindra att en liknande produkt som skulle kunna vara till stor nytta för dem som lider av tillståndet släpps ut på marknaden.

Även om sällsynta sjukdomar (rare diseases) endast förekommer i små populationer uppskattas att 10 % av USAs befolkning är drabbade av sällsynta sjukdomar. Det motsvarar ca 30 miljoner individer i USA. Totalt uppskattas det finnas 350 miljoner i världen som lider av 700 sällsynta sjukdomar och 80 % av dessa beräknas vara genetiska. Med så många individer med sällsynta sjukdomar världen runt så finns det en viktig marknad för sällsynta läkemedel. Marknaden för sällsynta läkemedel har uppskattats till US\$195 miljarder för år 2022, (Gibney M, Pharmavoice februari 21 2023). Denna marknad växer snabbt och beräknas öka till US\$435 miljarder år 2032.

5. Utvecklingen av sär läkemedelsmarknaden i Sverige samt förmånsbeslut och NT-rekommendation

Vid slutet av år 2022 fanns det totalt 140 sär läkemedel som hade försäljning i Sverige, enligt TLV (2023). Detta är dubbelt så många som vid slutet av år 2012. Under denna tioårsperiod ökade försäljningsvärdet för sär läkemedlen mer än fyra gånger för att år 2022 uppgå till omkring 5,5 miljarder kr. Läkemedelskostnaderna i Sverige uppgår totalt till 53,7 miljarder 2021 enligt LIF (2023). Då motsvarar sär läkemedlen ungefär 10 % av de totala läkemedelskostnaderna.

I december 2022 fanns det 145 läkemedel med försäljningstillstånd som klassats som sär läkemedel i EU, TLV (2023). Av dessa hade 53 (35%) utvärderats av TLV efter förmånsansökan. Ytterligare 41 (28%) utvärderats av TLV på uppdrag av NT-rådet. Utöver dessa har 12 (8%) försäljning utan att ha utvärderats av TLV.

Antalet läkemedel som klassats som sär läkemedel av EU, har försäljningstillstånd men är utan försäljning i Sverige, d v s inte är tillgängliga på den svenska marknaden uppgår enligt TLV till 39 stycken (27%).

Tabell 1. Positivt förmånsbeslut och rekommenderad användning av läkemedel för perioden 1 januari 2015 - 1 december 2022.

Beslut av TLV / rekommendation av NT-rådet	Ej sär läkemedel	Sär läkemedel totalt	Ultra orphan, sär läkemedel för populationer med 20 patienter eller mindre
Bifall av TLV	Ca 80 %	37/61 =61%	3/10 =30%
Rekommenderad användning av NT-rådet	Ej angivet	22/42 =52%	7/13 =54%

Källa: TLV (2023)

Av tabell 1 framgår att sannolikheten för att TLV ger ett positivt bifall till pris och subvention minskar med populationen som ansökan avser. För NT-rådets rekommendation ser vi inte någon skillnad i sannolikheten för rekommenderad användning mellan populationens storlek för sär läkemedel, enligt TLV (2023).

Förmånsbeslut för sär läkemedel med betydande patientnytta (ger mer än ett vunnet QALY per patient) och är avsedda för tillstånd med hög eller mycket hög svårighetsgrad har specialstuderats av TLV. TLV har beviljat bifall för 10 av 15 (67 %) av sådana sär läkemedel. Bland de 5 ansökningar som inte bifallits hade 4 en beräknad kostnad per vunnet QALY över 2 Mkr varav 2 hade en ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) på över 5 Mkr.

TLV har också specialstuderat betydelsen av prispförhandlingar i samband med förmånsansökningar. TLV finner att för de förmånsansökningar där trepartsförhandlingar genomförts oftare leder till positivt beslut. För de 14 sär läkemedel där trepartsförhandlingar genomfördes bifölls ansökan för två tredjedelar. Regionerna tackade nej till trepartsöverläggningar för 10 sär läkemedel och ansökan avskrevs eller avslogs. För fem av dessa bedömde TVL svårighetsgraden som hög och för tre som stor patientnytta (större än ett QALY per patient).

6. Vad bestämmer kostnader för att utveckla ett nytt läkemedel?

Det finns ett antal beräkningar av vad det kostar att utveckla nya innovativa läkemedel. Två relativt aktuella sammanställningar av kostnadsskattningar är Schlander et al (2021) och Rennane et al (2021). Skattningarna bygger ofta på de metoder som utvecklats av bl a DiMasi et al (2016). DiMasi skattade forsknings och utvecklingskostnaderna för läkemedel genom att slumpvis välja ut ett hundratal nya läkemedel från en undersökning av 10 läkemedelsföretag. Kostnaderna för övergivna preparat länkades till nya preparat som lyckades erhålla marknadsföringstillstånd. Den skattade utgifterna för ett godkänt läkemedel beräknades på så sätt till 1 395 miljoner US dollar i 2013 års priser. Kapitalkostnaderna för att fram till marknadsgodkännande med en realränta på 10,5 % ger en total kostnad fram till godkännandet på 2 558 miljoner US dollar i 2013 års priser.

För att ge en uppfattning av kostnadernas storlek kan vi först räkna om de ca 2,6 miljarderna US dollar till svenska kr. Med dagens växelkurs blir det ungefär 26 miljarder SEK. För att jämföra med någonting så kostade byggandet av Öresundsbron 20 miljarder SEK år 2000.

Metoden innebär att de skattar direkta utgifter för pre-klinisk forskning samt direkta utgifter för forskning i olika faser, fas I, fas II, fas III och fas IV. De skattar också sannolikheten att lyckas i varje fas och tid i de olika faserna. Slutligen skattar de kapitalkostnaderna för att binda kapitalet för utvecklingskostnaderna fram till godkännande.

Schlander et al (2021) gjorde en systematisk litteratursökning och fann 22 artiklar med 45 kostnadsskattningar. Alla skattningar räknades om till 2019 års prisnivå och de fann då ett vitt spektrum av kostnadsskattningar. Skattningarna varierade från 161 miljoner US dollar till 4,54 miljarder US dollar per läkemedel. De fann också en ökande trend av utvecklingskostnaderna över tiden.

Rennane et al (2021) fann också en stor variation i skattningarna från 113 miljoner US dollar till strax över 6 miljarder US dollar per läkemedel i 2018 års priser. När de endast inkluderade skattning av nya innovativa läkemedelssubstanser krympte spannet till 318 miljoner US dollar till 2,8 miljarder US dollar per substans.

Schlander m fl skriver att R&D kostnaderna sannolikt skiljer sig avsevärt för olika terapiområde men att detta inte är speciellt väl belagt. Kostnaderna kan förväntas bli lägre för att utveckla nya innovativa cancerläkemedel eftersom flera cancerläkemedel visat sig ha stor sannolikhet att lyckas i de olika faserna. Det avspeglar sig också i det stora antalet cancerläkemedel under utveckling.

Trots det stora antalet nya särläkemedel under senare år saknas i stort sett skattningar av kostnaderna för att utveckla nya särläkemedel. Några studier antyder dock att R&D kostnaderna för nya innovativa särläkemedel kan vara endast hälften så stora som för icke-särläkemedel. Detta skulle då förklaras av att kliniska studier med särläkemedel ofta innefattar färre antal patienter, i mindre utsträckning är randomiserade och dubbel-blinda samt ofta har end-points som mäter sjukdoms-response snarare än total överlevnad. Dessutom är ofta den regulatoriska processen annorlunda såtillvida att den går ut på att förkorta tiden till marknadsgodkännande. Å andra sidan har förhållandena med enklare regulatorisk process medfört osäkrare klinisk evidens fram till villkorat godkännande vilket i sin tur medfört krav på uppföljning och post-launch R&D kostnader.

Det finns också fler anledningar till att förvänta högre R&D kostnader för särläkemedel än för icke-särläkemedel. T ex kan det innebära högre kostnader att rekrytera patienter då dessa är sällsynta och svåra att finna och koordinera i en och samma studie

7. Enskilda individers värdering

Hur ser då enskilda individers preferenser ut? Det är ju befolkningen som betalar, via skatter eller via försäkringar, och det är befolkningen som myndigheter och sjukvårdshuvudmännen ansvarar inför.

En systematisk litteratursökning efter publicerade studier av individers preferenser av värderingar av värdeattribut som bygger upp värderingar av läkemedel genomfördes och publicerades nyligen av Dabbous et al (2023). De fann 38 publicerade studier inkluderande 33 för individuella preferenser och fem översikter. De fann i 19 av 27 studier som värderade svårighetsgrad, att individer prioriterade att ge samma hälsovinst för individer med svåra sjukdomar, före de med mildare sjukdomar. Individer (General population) tenderade också att föredra behandlingar för sjukdomar där inga alternativ fanns eller där existerande alternativ hade begränsad effekt. Individer var mer benägna att ge större värde till läkemedel än till läkemedel avsedda för behandling av vanligare sjukdomar. Detta var inte på grund av sällsynthet i sig utan huvudsakligen beroende på sjukdomarnas svårighetsgrad och brist på behandlingsalternativ. Hälsa och sjukvård är förknippade med mycket risk. Det betyder att individers förhållande och attityd till risk har betydelse för deras värdering av hälso- och sjukvård.

Ett konstant värde för ett QALY förutsätter också att preferenserna är oberoende av svårighetsgraden, det vill säga att en given hälsovinst (t ex 1 QALY) har samma värde för någon som är svårt sjuk som för någon som är lindrigt sjuk. Detta är inte förenligt med ekonomisk teori och avtagande marginalnytta. Dessa begränsningar har lyfts fram under många år och det finns både teoretiska, Hammit J (2013), och empiriska, Nielsen JM (2021), belägg för att ett konstant värde för ett QALY är oförenligt med individers preferenser.

Lakdawalla och Phelps (2021) har lyft dessa frågor inom hälsoekonomin och utvecklat en modell för att kunna justera QALYs så att de blir förenliga med individers preferenser. Denna modell kallas GRACE ("Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness") och har börjat få en viss spridning inom hälsoekonomin även om det, vad jag känner till, fortfarande saknas tillämpningar. GRACE utgår från neoklassisk förväntad nyttoanalys där vi har avtagande marginalnytta inte bara för konsumtion utan också för hälsorelaterad livskvalitet.

GRACE illustrerar varför en enhet hälsa har olika nytta eller värden för individer beroende på svårighetsgrad. Det visar också varför en livskvalitetsvinst för personer med ett svårt hälsotillstånd är mer värd än en lika stor hälsoförbättring för en individ med bättre hälsa. Det bygger också på risk-averta individer (individer som inte tycker om risker eller osäkerhet) vill betala för att reducera osäkerheten. Det är samma anledning som gör att vi vill betala för försäkringar.

I traditionell Cost-Effectiveness Analys (CEA) är betalningsviljan (WTP) för hälsa lika med marginalnyttan av hälsa dividerad med marginalnyttan av konsumtion. Betalningsviljan per QALY kan kallas tröskelvärdet $T = C / U_i$ där C är årlig konsumtion som inte är hälsa och U_i är kvoten till vilken nyttan förändras med inkomsten.

Enligt Phelps och Lackdawalla ligger en rimlig skattning av U_i i USA mellan 0,3 och 0,5 vilket gör T till ungefär 2 till 3 gånger årlig, ej hälsorelaterad konsumtion. BNP (bruttonationalprodukten) i Sverige år 2022 i löpande priser är enligt Nationalräkenskaperna, (SCB statistikmyndighet, 2023) 5 926 336 Mkr. Konsumtionen av sjukvård i Sverige var ca 11 % av BNP och med 10 miljoners befolkning blir ej hälsorelaterad årlig konsumtion per capita i Sverige 52 744 kr. I en betalningsviljestudie för trafiksäkerhet i Sverige skattades inkomstelasticiteten till 0,237 och i en tidigare studie till 0,341, Persson et al (2001). En enkel skattning av ett generellt tröskelvärde för CEA i Sverige skulle då kunna bli $T = 527\,444 / 0,237$ respektive $0,341$ d v s 1,55 Mkr - 2,23 Mkr.

Utöver detta generella tröskelvärde innebär GRACE modellen individens relativa värdering på marginalen av hälsorelaterad livskvalitet och livslängd värderas enligt teorin om avtagande marginalnytta. Modellen bygger på en justering av värdet av ett QALY med hjälp av en multiplikator för svårighetsgrad som baseras på den relativa hälsoförlusten och den relativa riskaversionen.

För att tillämpa GRACE krävs framtagande av två centrala parametrar: (1) den marginella substitutionskvoten mellan levnadsår och livskvalitet samt (2) den relativa riskpreferensen för livskvalitet, Phelps och Lakdawalla (2023).

Standard CEA värderar alla QALY lika. En vinst i livskvalitet från 0,2 till 0,3 får samma värde som en vinst i livskvalitet från 0,8 till 0,9. På samma sätt får en vinst i livslängd om ett ytterligare levnadsår samma värde oavsett om vinsten i livslängd är lång eller kort.

GRACE däremot kan innebära en justering av värdet nedåt av den årliga livslängdsförbättringen beroende på om det är många år som livslängden ökar eller uppjustering av värdet om den ökar några få år. GRACE justerar upp värdet av den vunna livskvaliteten så att den avspeglar ett högre värde för svåra tillstånd. Storleken och riktningen i dessa justeringar utgår från individens preferenser för marginella substitutionskvoter och relativa riskpreferenser.

Som exempel anger Lackdawalla och Phelps att nuvarande etablerade cost-effectiveness analyser sannolikt övervärderar behandlingar vid relativt milda sjukdomar som magsår, godartad prostatahypertrofi och urininkontinens. Samtidigt undervärderar nuvarande metodikbehandling av svåra sjukdomar som Alzheimers sjukdom, metastaserande cancer och akut lungembolism. Det kan vara så att

vi överskattar med faktorn 2 för milda sjukdomar och underskattar för svåra sjukdomar med faktorn 5 eller mer.

Sammanfattningsvis kan vi säga att GRACE justering innebär att hälsovinsten värderas baserat på individuella preferenser för:

1. Svårighetsgrad
2. Varaktighet -livslängd

GRACE svårighetsgrads justering leder till att hälsovinster vid behandling av svåra tillstånd värderas upp och att motsvarande behandling av lindriga tillstånd värderas ner.

GRACE varaktighetsjustering innebär att behandling där hälsovinsten löper över många år justeras för avtagande marginalnytta

8. HTA organisationers svårighetsgradsjustering

Några HTA-organisationer tillämpar svårighetsgradsjustering redan idag Storbritannien (UK), Nederländerna (NL), Norge (N) och Sverige (S). Denna svårighetsgradsjustering avser hur hög kostnad per vunnet QALY som kan accepteras och är inte baserad på enskilda individers preferenser. HTA organisationernas justering bekräftar att man inte anser att ett QALY alltid är lika mycket värt men den justering som sker av HTA organisationerna är ”godtyckligt” i den meningen att den inte baseras på kunskap om enskilda individers preferenser. Om vi antar att ett vunnet QALY vid icke-svår sjukdom värderas av TLV till 702 000 kr samtidigt som ett vunnet QALY vid svår sjukdom värderas till 988 000 kr då innebär det en multiplikator av 1,4 för värdet av svårighetsgrad. Phelps och Lackdawalla anger hur HTA organisationerna i Norge och Nederländerna anser att tröskelvärdena (kostnad per QALY) kan justeras betydligt mer. Dessa justeringar varierar för olika svårighetsgrader som för vissa svårighetsgrader är högre än den genomsnittliga multiplikatorn, 1,4, som beräknats av Svensson et al (2016) utifrån TLVs beslutsfattande under åren 2005-2011.

ICER (Institute for Clinical and Economic Review) i USA rekommenderar ett tröskelvärde som varierar mellan \$50 000 till \$200 000 per vunnet QALY, Lakdawalla och Phelps (2021). NICE (National Institute for Health and Care Excellence) i England använder ett officiellt tröskelvärde på £20 000 till £30 000 per QALY, men anger också ett alternativt skattat utbudsvärde så lågt som £13 000 per QALY.

Phelps och Cinatl (2021) liknar detta utbudsvärde med den fasta budgetanalys som kan vara relevant vid kortsiktig vinstmaximering av företag med fasta kapitalinvesteringar. Det är något helt annat än optimering där kapital är fritt tillgängligt. Analysen i denna rapport fokuserar helt på det mer generella konceptet där alternativkostnaden är undanträngd konsumtion, inte undanträngd produktion.

Emellertid gör NICE regelbundet undantag från dessa tröskelvärden vid värderingar av behandlingar för sällsynta sjukdomar där de kan acceptera kostnader per vunnet QALY på upp till £300 000 och för vård i livets slutskede på upp till £50 000. I Storbritannien etablerades också en speciell cancerfond 2011 där många cancerbehandlingar inte behövde möta kravet på att kosta mindre än det då angivna tröskelvärdet på £30 000 per vunnet QALY.

TLV och NT-rådet tillämpar ett modifierat tröskelvärde för acceptabel inkrementell kostnad per inbesparad QALY (ICER). Det innebär att myndigheten TLV och sjukvårdshuvudmännen via NT-rådet gör en bedömning av samhällets betalningsvilja för hälsa. Enlig NT-rådets dokument ”Policy för NT-rådets uppskattning av samhällets betalningsvilja” kan betalningsviljan variera från fall till fall beroende av den etiska plattformens första två principer: (1) Människovärdesprincipen (principer för

rättvisa och jämlikhet när det gäller behandling av patienter) och (2) behovs/solidaritetsprincipen (patienterna med de största behoven ska gå före dem med mindre behov).

För den tredje principen, kostnadseffektivitetsprincipen, bedömer NT-rådet betalningsviljan med hjälp av de fyra kriterierna svårighetsgrad, sällsynthet, effektstorlek och tillförlitlighet. ”Bedömning av tillståndets **svårighetsgrad** påverkas av till exempel risk att avlida i förtid, påverkan på livskvalitet, funktionsnedsättning samt, vid förebyggande behandlingar, risken för att drabbas av sjukdomen i framtiden. Sjukdomens **sällsynthet** kan också hänföras till behovs och solidaritetsprincipen. Om sjukdomen är sällsynt är det stor risk att behandlingen inte utvecklas om inte samhället är berett att acceptera en högre betalningsvilja”.

Det innebär att NT-rådets betalningsvilja ökar för behandling av sällsynta tillstånd framförallt när svårighetsgraden på tillståndet är hög. Det finns en övre gräns för betalningsviljan även för extremt sällsynta sjukdomar. Var den övre gränsen går anges dock inte.

För TLV finns en omprövning av subventionen för läkemedlen Cezyme och Vpriv som används vid behandling av den sällsynta sjukdomen Gauchers. TLV kom fram till att de kan acceptera en dubbelt så hög kostnad för den effekt och nytta som Cerezyme och Vpriv ger jämfört med behandlingar mot vanligare men lika svåra sjukdomar, TLV 20 december 2016.

En genomgång av TLVs subventioneringsbeslut för läkemedel mellan 2005 och 2011 visar att kostnaden per QALY varierar mellan 700 000 kr och 1 220 000 kr. Vid en kostnad per QALY på 702 000 kr för icke-svåra sjukdomar är det 50 % chans att få subvention. För svåra sjukdomar blir motsvarande belopp 988 000 kr, Svensson et al 2015. Det skulle kunna tolkas som att svårighetsgraden kunde motivera ett ca 40 % högre pris.

9. Brister i QALY måttet

Brister i QALY måttet som en spegling av patientnyttan har diskuterats sedan mycket länge. Redan vid bildandet av TLV (föregångaren LFN) 2002 uppmärksammades brister i QALY måttet som en spegling av värdet av hälsoförlusten. I riktlinjerna för hur hälsoekonomisk värdering skulle ske påpekades att QALY måttet har sina begränsningar och kan leda fel varför man ibland måste ta till andra metoder för att demonstrera patientnyttan. Ett exempel som återopades var hämtat i en artikel av Bala & Zarkin (2000). Där visar man hur beräkning av värdet av bedövning vid rotfyllnad av en tand beräknas med traditionell användning av ett hälsoindex som t ex EQ-5D. Hälsorelaterad livskvalitet under den tid som tandläkaren borrar i tandens rot kan förmodas vara i paritet med livskvaliteten för död patient, men eftersom proceduren inte tar mer än kanske 30 minuter så blir inte förlusten i termer av QALY så stor. Räknar man om QALY förlusten till betalningsvilja så får man fram ett värde på bedövningen som inte blir mer än några hundra kronor. Det är dock uppenbart för alla att enskilda individers betalningsvilja för en bedövning i samband med rotfyllnad skulle uppgå till betydligt mer kanske åtskilliga tusentals kr. QALY som metod ger alltså för lågt värde i detta och flera andra fall. TLV/LFN var därför, redan vid starten, öppen för t ex betalningsvilja som en alternativ metod för att demonstrera värdet av behandlingar där QALY inte fungerar väl.

Ett annat område, förutom sär läkemedel, där TLV uppmärksammat problem med traditionell QALY mätning är förbrukningsartiklar. Som hjälp till företagen utfärdade TLV en handbok för att ange möjliga vägar att ta fram hälsoekonomisk information om patientnyttan som TLV skulle kunna använda vid sina förmånsbeslut, se TLV handbok för förbrukningsartiklar (2011). Ett exempel från internationell litteratur om att QALY är för snävt kan hämtas från den senare internationella diskussionen om hur medicinska innovationer bör värderas. Flera aspekter saknas i QALY måttet enligt Lackdavalla (2022):

- a) **Ingen process-relaterad nytta** – nyttan av mindre krävande behandling
- b) **Inget svårhetsgradsrelaterat värde** – antager att individer har samma preferens för en förbättring från t ex 0,2 till 0,3 som från 0,8 till 0,9 på en skala mellan 0 och 1 för hälsa.
- c) **Ingen risk preferens** – antar att individer är risk neutrala och inte bryr sig om värdet av behandling förrän de är i behov av den
- d) **Inget värde av bot** – antar att individer inte ger något värde av att kunna bota en sjukdom

Kritiken handlar om att värderingen inte inkluderar eller utgår från individers preferenser. Naturligtvis är såväl marknadspriser för värdering av resursförbrukning som QALY för hälsorelaterade livskvalitetsvinster preferensbaserade i den mån de är baserade på etablerade metoder (Time trade off, Standard Gamble mm). Problemet med läkemedelsvärderingen är att den i flera fall inte utgår från

patienternas perspektiv, (Olofsson et al 2021). Med patienternas perspektiv avses både tidigare, nuvarande och framtida potentiella patienter. Därmed missar vi försäkringsperspektivet i värderingen. Försäkringsvärdet är värdet av att det finns en behandling tillgänglig om det skulle behövas. För riskogillare är detta värde högre än för den som är riskneutral. Värdet är större för individer som i utgångspunkten har sämre hälsa. Värden som genereras av minskad risk och säkerhet – försäkringsvärdet - ingår inte idag.

Kritiken baserar sig också på att vi idag missar värdet av valfrihet som gäller på individnivå. Läke-medelsvärderingen sker genom att betrakta medianer, medelvärden och förväntat utfall på gruppnivå. Detta kan avvika från värdet på individnivå. På individnivå beror värdet på en förväntan om potentiell bot och värdet av hopp. Värdet av hopp innebär att det förväntade värdet ur ett socialt perspektiv skiljer sig från värdet då man väljer för sig själv, d v s ett personligt perspektiv. Ett värde tilldelas den chans som finns att man kan tillhöra den patientgrupp som svarar bäst på behandlingen. Värdet av hopp kan förklara varför individer som söker efter ”sista halmstrået” är beredda att betala med egna medel för att få tillgång till en behandling som ”samhället” kollektivt bedömt som icke kostnadseffektiv. Med andra ord kan värdet av hopp förklara varför individernas önskan utifrån individuella preferenser avviker från den behandlande läkarens bedömning.

Sjukvården är en verksamhet som bedrivs under osäkerhet och särläkemedel ökar osäkerheten bl a eftersom det inte blir möjligt att demonstrera klinisk effekt med stora randomiserade kliniska prövningar om utvecklingskostnaderna ska hållas på en nivå som stimulerar investerare. En relevant och viktig fråga är därför hur vi kan minska osäkerheten?

Här väljer jag ut och redovisar några av TLVs läkemedelsutvärderingar och NT-rådets publicerade rekommendationer av särläkemedel. Dessa utvärderingar och rekommendationer innehåller bl a information om inkrementell kostnad per QALY kvoter för olika särläkemedel. Dokumenten som finns tillgängliga på hemsidan för nationellt ordnat införande av nya terapier och på TLVs hemsida ska användas för analys av begränsningar och möjligheter med de idag etablerade metoderna för värdering och rekommendation för pris och subventionsbeslut.

Här redovisas några av de TLV ansökningar av särläkemedel där det inte varit möjligt att finna något accepterat pris eller överenskommelse som t ex vid ansökan om läkemedel vid behandling av MPS eller vid behandling av beta-talasemi. Den information som finns tillgänglig offentligt används. De utvalda exemplen ska visa exempel på de generella problemen med den etablerade värderingsmetoden. Problem som uppstår då ny läkemedelsmarknad möter nya tiders krav från patienter och som manifesteras i önskan om valfrihet och frihet att välja.

Exempel 1. Zolgensma för behandling av spinal muskeltrofö (SMA)

- Zolgensma fick ett villkorat *EMA*-godkännande i Maj 2020.
- NT-rådet efterfrågade en värdering av Zolgensma från TLV i maj 2019 som levererades i februari 2021.
- NT-rådet rekommenderade Zolgensma för SMA typ 1 i februari 2022.
- Kostnad per QALY vid jämförelse med Spinraza skattades till 3,2 miljoner SEK (ungefär €320,000) för 10 års effekt och till 0,9 miljoner SEK (omkring €90,000) för en livstid utan antagande om avtagande effekt.
- Konfidentiell rabatt utan utfallsbaserad betalningsmodell.
- Av konfidentiella skäl är det inte möjligt att dela uppföljningsdata från Socialstyrelsen register med företagen som regionerna hade förväntat.

Exempel 2. Zynteglo för behandling av transfusionsberoende beta-talasemi i de nordiska länderna

- Zynteglo godkändes för behandling i Europa 2019, som den första gen-terapi för blodsjukdomen transfusionsberoende beta-talasemi.
- Klinisk och ekonomisk bedömning av FINOSE, HTA organisationer i Finland, Norge och Sverige.
- Förhandlingar mellan alla 5 nordiska länderna, Finland, Norge, Sverige, Danmark och Island.
- Ingen överenskommelse nådd!

Doug Danison, Bluebird bio's Europachef, medgav att det nuvarande ersättningssystemet innebär utmaningar för enstaka genterapibehandlingar.

Bluebird bio meddelade i juli 2021 att de kommer att dra tillbaka en genterapi för sällsynta sjukdomar som nyligen godkänts i Europa när företaget avvecklar verksamheten där.

Exempel 3. Libmeldy för behandling av Metakromatisk leukodystrofi (MLD)

- Godkänd i Europa i 2020.
- Bedömning av FINOSE, tre HTA organisationer i Finland, Norge och Sverige.
- Förhandling med alla 5 Nordiska länderna, Finland, Norge, Sverige, Danmark och Island.
- Kostnad/QALY skattades till 3,4 -6,9 miljoner SEK (Kostnad för en behandling 33 miljoner SEK (omkring \$3 million)).
- NT-rådet i Sverige rekommenderade användning i januari 2023.

10. Den internationella diskussionen kring värdering & prissättning av säräkemedel

Den internationella diskussionen kring säräkemedel har under senare år inkluderat vad det kostar att utveckla nya innovativa säräkemedel. Flera översikter med strävan att belysa utvecklingskostnaderna har publicerats under senare år, bl a Schlander et al (2021) och Rennane et al (2021). Trots detta saknas i stort sett skattningar av kostnaderna för att utveckla nya säräkemedel.

Kanske kan man söka förklaringen till det måttliga intresset för FoU kostnadernas storlek i att det trots allt inte är i kostnaderna som priserna ska förklaras. Kostnadsprissättning eller cost-plus pricing, kan enligt Annemans (2019) för det första leda till felaktiga incitament genom att höga forsknings- och utvecklingskostnader skulle rättfärdiga ett högre pris. En effektiv forsknings- och utvecklingsprocess ska ju inte utformas för att bli kostsam utan snarare använda så lite resurser som möjligt för att nå målet.

För det andra kännetecknas forsknings- och utvecklingsprocesser av läkemedel av att många projekt aldrig leder fram till dess slutliga mål att kunna användas kliniskt för att behandla patienter. Det kan bero på utebliven förväntad effekt eller oönskade biverkningar. Kostnader för dessa misslyckade projekt måste dock finansieras och dessa kostnader måste bäras av de få lyckade projekten där läkemedlet når marknaden. Prissättning utifrån kostnaderna skulle då kunna leda till den bisarra situationen att en forskningsorganisation/företag med många misslyckade projekt skulle kunna motivera högre priser på sina fåtaliga läkemedel som når marknaden än vad de skulle kunnat göra om de totalt sett haft större andel lyckade projekt och varit mer framgångsrika i sin forsknings- och utvecklingsverksamhet.

För det tredje saknar kostnadsprissättning incitament till innovation. Utan hänsyn till patientnyttan så blir det kostnader som premieras vilket är helt emot vår önskan att premiera värdet av bättre behandling.

Vill man förstå utvecklingen av priserna på säräkemedel är det sannolikt mer fruktbart att rikta intresset mot värdet av de nya terapierna. VBP syftar till att basera pris- och subventionsbeslut för läkemedel på deras uppskattade värde. Värdet ska spegla nyttan av läkemedelsbehandlingen. I praktiken är diskussionen om värdet ofta begränsat till den uppskattade ökade hälsovinsten, ofta mätt med kvalitetsjusterade levnadsår (Quality-Adjusted Life-Years, QALYs), jämfört med standardbehandlingen, samt den minskade behandlingens kostnad. Hälsovinsten består både av ökad livslängd och ökad hälsorelaterad livskvalitet. De inbesparade kostnaderna kan vara begränsade till minskade utgifter för en sjukvårdsorganisation eller betraktas med ett brett samhällsperspektiv och då ingår

kostnader och fördelar även utanför sjukvården, såsom patienternas minskade utgifter för läkemedel, hjälpmedel, läkarbesök, vårdkontakter, omsorg och produktivitetsförluster. Genom att låta priset, ersättningen till producenterna, återspegla värdet på ett läkemedel skapas incitament för innovationer.

Den internationella utvecklingen och diskussionen bland många länders HTA myndigheter bekräftar att de ser svårigheterna med sär läkemedel att den gamla vedertagna metoden att värdera terapierna kanske inte fungerar så bra längre, Graf von der Schulenburg & Pauer (2017), Magalhaes (2021), Postma et al (2022). Det förekommer t ex att man i många länder försöker justera tröskelvärdena uppåt, lägga till ytterligare värde drivare som svårighetsgrad, sällsynthet, nära döden värdering och annat, ofta utifrån godtyckliga påhitt.

Den internationella diskussionen de senaste fem åren handlar mycket om att inkludera flera värdeattribut och hur dessa baseras på individuella preferenser, Neuman et al (2022). Dessa värdeattribut brukar sammanfattas i värdeblomman. Här ingår värdet av hopp, värdet av säkerhet, försäkringsvärdet av att minska hälsorisker och finansiella risker, värdet av kunskaps-spillover, värdet av behandlingsprocessen i sig mm.

11. Förslag på hur värderingsmetoderna kan förbättras

Mina förslag på hur värderingsmetoderna kan förbättras kan delas in i tre grupper:

För det första bör värderingen av hälsorelaterad nytta för olika svårighetsgrader revideras så att den blir förenlig med ekonomisk teori och så att den baseras på individuella preferenser. Detta är nära förknippat med värderingen av avtagande marginalnytta för hälsorelaterad förlängd överlevnad. Båda dessa konsekvenserna ingår i det som tidigare diskuterats under GRACE ("Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness"). Implikationerna av denna revidering av värderingen av den hälsorelaterade livskvalitetsnyttan och överlevnaden är att de tillstånd som betraktas som svåra och mycket svåra värderas upp. Samtidigt kommer behandling av sådana tillstånd som enskilda individer betraktar som lindriga att värderas ned. Förväntad överlevnad och den därmed relaterade hälsorelaterade livskvalitetsnyttan kommer att värderas utifrån avtagande marginalnytta, d v s alla vunna överlevnadsår kommer inte att ha samma värde. Vad summan av dessa revideringar blir går inte att säga förrän empiriska skattningar gjorts. Det är inte självklart att det leder till ökad betalningsvilja för läkemedel eller andra innovativa medicinska terapier.

Den här föreslagna modifieringen enligt GRACE anser jag bör omfatta inte bara sär läkemedel utan även alla läkemedel och värderingen av andra medicinska interventioner. För att få underlag för att kunna göra dessa modifieringar måste mätningar göras av enskildas individers preferenser för risk och marginalnytta. Det är inte något väldigt stort och speciellt dyrt projekt men det kan jämföras med det arbete som t ex Trafikverket medverkar till för att kontinuerligt revidera sin riskvärdering och uppdatera värdena för minskad risk för dödsfall och svåra och lindriga personskador i vägtrafiken. Det är rimligt att detta arbete organiseras i samarbete mellan ett forskningsråd. Det skulle kunna vara Riksbanken och SKR eller Vinnova, och några läkemedelsföretag eller varför inte organiserat som ett samarbete mellan LIF och Vinnova.

För det andra bör värderingen av nya terapier, särskilt sär läkemedel, revideras genom att inkludera ytterligare värdeattribut utöver kostnadsbesparingar och vunnen livslängd och livskvalitet. Här handlar det om att hälsorelaterad livskvalitet har fler nyttor än de som omfattas av de fem dimensionerna i EQ-5D. Den internationella diskussionen om "Värdeblomman" och vilka attribut som ska tilldelas värde utan att dubbelräkning sker måste omfatta även Sverige och våra svenska HTA organisationer. Den internationella diskussionen pågår och kommer förmodligen att vara evig. Det finns därför ingen anledning att invänta svar från andra håll i världen utan att genast starta processen med att bejaka och

efterfråga nya innovativa studier som bör tas fram i samband med ansökan om pris och subvention av sär läkemedel.

Närmast kan vi förvänta oss att värderingarna skulle förbättras om HTA myndigheterna börjar efterfråga s k vinjettstudier, som kan belysa hälsorelaterad nytta som inte fångas tillfredställande av EQ-5D måttet. Studier som belyser värdet för de som inte idag behandlas men som skulle känna tillfredsställas om en behandling fanns tillgänglig om och när den skulle behövas, det s k försäkringsvärdet är ett annat exempel. Den internationella och i viss mån även svenska diskussionen om att betala för utveckling av nya antibiotika har nära anknytning till detta. Sverige har ju nyligen infört en ersättning som inte är relaterad till användningen utan relaterad till tillgängligheten till nya antibiotika. Detta är ett exempel på att vi redan förstått att värdet ligger i optionen, optionsvärdet, och att detta är något som försäkringstagarna/skattebetalarna vill att medel ska reserveras för.

För det tredje bör HTA värderingen av sär läkemedel ske i flera steg med syfte att inte fördröja processen med värderingen. Det är samma tankar som har slagit igenom i den regulatoriska processen där bedömningen av säkerhet och effekt också sker i flera steg. En möjlig väg är att tillämpa former av ordnat införande med villkorad betalning. Betalningen utfaller då olika etappmål uppnåtts, d v s någon form av utfallsbaserad ersättning. Det är rimligt att företagen som söker om pris och subvention för sär läkemedlet också utvecklar förslag på hur en sådan betalningsmodell ska se ut. Två av de läkemedel som användes som exempel i denna rapport, Zolgensma för behandling av SMA och Zynteglo för behandling av beta-talasemi, har tagit fram förslag på sådana betalningsmodeller. Dessa betalningsmodeller kom dock aldrig till användning.

Bristerna med nuvarande värderingssystem för sär läkemedel i Sverige kan kommenteras utifrån den internationella diskussionen. Alla de komponenter som tas upp i värdeblomman är förmodligen inte lika relevanta för att lösa problemen med värderingen av sär läkemedel. Det finns risker med att genomföra förändringar utifrån alla ytterligare värdeattribut som tas upp i värdeblomman. Framförallt finns det risk för dubbelräkning. Det finns också argument som bygger på att de etablerade metoderna trots allt har tjänat oss väl. Att föreslå modifieringar kan skapa nya problem och frågor som ökar både kostnader för datainsamling och kan medföra ökad osäkerhet.

Ett exempel som jag anser relevant för sär läkemedel är att inkludera allmänhetens (general populations) betalningsvilja för att det ska finnas en behandling tillgänglig för de med risk att drabbas av sjukdom. Detta är försäkringsvärdet. Detta värde har t ex beräknats i en studie, Shafrin et al (2021) för ett läkemedel för lungcancer. Shafrin et als studie visar att försäkringsvärdet av att en behandling finns tillgänglig är mycket större (\$145,7 miljarder USD per år) än det värde som kan beräknas med

etablerade metoder och som endast skattar det riskneutrala förväntade värdet – konventionella värdet – som beräknats till \$16,5 miljarder USD per år.

Värdet av en terapi beror, utöver resultaten från randomiserade kliniska prövningar, också på faktorer som patientkarakteristiken, vilken behandling man jämför med och på hur sjukvården är organiserad. De senare förhållandena kan innebära att värdet varierar i olika länder eller jurisdiktioner och de får hanteras t ex med prissättningsinstrumentet och subventionsbegränsningar.

12. Finansiering

Här presenteras en kort översikt av alternativa finansieringsmodeller som kan vara intressanta för sÄrläkemedel. Översikten utgår från befintlig litteratur och erfarenhet på området men jag ska också gå ”utanför boxen” och hämta exempel från andra diskussioner där det diskuteras innovativa betalningsmodeller. Ett sådant exempel är antibiotika.

Traditionellt brukar man tala om ett antal alternativa finansieringsformer. (1) Ett sådant exempel är ”öronmärkta” medel som t ex uppbyggnad av en sÄrläkemedelsfond. Det kan jämföras med uppbyggnad av en cancerfond som t ex finns i England eller utveckling av den sk solidaritetsfonden. (2) En annan finansieringsform är tillfälliga regionala och statliga budgettillskott som det vi såg i samband med introduktionen av hepatit-C läkemedlen. (3) En tredje form är offentlig och /eller privat forskningsfinansiering. I detta fall är det inte konsumtionen som finansieras utan produktionen och det kräver sannolikt ett internationellt samarbete eftersom utvecklingskostnaderna kan uppgå till så stora belopp att det sannolikt inte är möjligt att komma så långt med svenska forskningsmedel.

Dessa tre finansieringsformer bygger på att man öronmärker medel för en speciell typ av insatsfaktorer i sjukvården, i detta fall läkemedel avsedda för behandling av små eller svårt sjuka patienter, eller patientpopulationer som kan urskiljas med hjälp av screening, tester eller andra diagnosmetoder. Det innebär att man bygger upp speciella silos eller stuprör för öronmärkta pengar som inte får användas för andra ändamål.

(4) En fjärde typ av finansiering är uppbyggnad av privata eller offentliga försäkringar. Detta är också finansiering knuten till konsumtionen. Finansiering via försäkringar innebär att en viss rättighetslagstiftning träder in och att de som tecknat försäkringen i förväg kan vara relativt säkra på att få tillgång till en behandling som man i förväg betalt för.

Utöver dessa finansieringsformer finns också olika typer av arrangemang med syfte att snabba upp introduktionen till ny innovativ teknologi eller där kommersiella förutsättningar för försäljning saknas. Här kan nämnas (5) introduktionsfinansiering som används i Västra götalandregionen och till denna typ av arrangemang kan även compationate use program (CUP), sjukhusundantaget och licensförskrivning ingå. Introduktionsfinansiering är en lokal process där nya och resurskrävande läkemedelsbehandlingar kan tilldelas extra budgetmedel efter beslut av sakkunniga som gör en medicinsk och vetenskaplig värdering, Wallerstedt (2016). Compationate use (användning av humanitära skäl) är ett behandlingsalternativ som gör det möjligt att använda ett icke godkänt läkemedel. På stränga villkor kan produkter under utveckling göras tillgängliga för grupper av patienter som har en sjukdom utan tillfredsställande godkända behandlingar och som inte kan delta i kliniska prövningar. Företaget

finansierar och ansvarar för att tillhandahålla läkemedlet till en på förhand definierad patientgrupp enligt programmet till dess att produkten finns tillgänglig för försäljning i Sverige. Sjukhusundantaget kan förekomma för genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadstekniska produkter enligt regler som är gemensamma för hela EU. När produkten avser att användas vid behandling inom Sverige, av enstaka patienter under förskrivande läkares exklusiva ansvar, kan särskilt tillverkningstillstånd beviljas som kallas sjukhusundantaget.

Licensförskrivning innebär att ett apotek får försäljningstillstånd och kan sälja ett läkemedel som inte är godkänt i Sverige. Licens beviljas av Läkemedelsverket. Det finns flera olika licenstyper, och licenstyp väljs efter det behov man har.

(6) CED (coverage with evidence development) innebär att läkemedlen eller de medicintekniska produkterna får ett snabbt tillträde till marknaden och kan utvärderas i klinisk användning. Finansieringen villkoras till att utfallen som krävs för att betalning ska utfalla definieras i förväg. Det kan innebära att ersättning utgår under en viss tid utan att det kliniska utfallet är känt. Företagen löper då en risk att produktens pris och subvention dras in när och om utfallet inte blir så bra som förväntat. Sjukvården å sin sida löper en risk att man får betala för något som inte fungerade så bra som man trodde från början.

Kanske kan man också räkna in (7) förskrivning utanför godkänd indikation (off-label förskrivning) som en metod för finansiering av sär läkemedel.

Varje finansieringsmodell är behäftade med fördelar och nackdelar. Det kan också diskuteras hur bra de passar in i det svenska sjukvårdssystemet. Sär läkemedelsfonder har nackdelar eftersom de innebär att man bygger upp nya silos eller stuprör som kan leda till svårigheter att effektivt flytta resurser från ett område till ett annat om det visar sig kostnadseffektivt. Å andra sidan kan sär läkemedelsfonder vara ett sätt att garantera finansiering för en insatsfaktor som annars skulle få svårt att hävda sig då de etablerade värderingsmetoderna inte ger terapin rättvisa. Hittills har vi varit restriktiva med att bygga upp separata silos i Sverige även om t ex Storbritannien har valt en annan väg med sin cancerfond.

Tillfälliga öronmärkta budgettillskott som statliga och regionala medel till hepatit-c behandling har däremot genomförts i Sverige. De har dock tenderat att gälla för ganska långa tidsperioder. Privata och eventuellt offentliga försäkringar tillämpas i varierande utsträckning i många länder även om det inte primär är avsedda för att finansiera sär läkemedel. I USA finns de kommersiella Health plans som erbjuder paket innehållande tillgång till läkemedel om de skulle behövas. Enskilda individer tecknar kontrakt med en Health plan som därmed får intäkter som huvudsakligen betalas av den försäkrades arbetsgivare. De olika Health plans konkurrerar genom att försöka erbjuda så attraktiva paket som möjligt. Försäkringar är ett inslag i svensk sjukvård som inte alltid vunnit gehör från politiska före-

trädare. Det är dock ett möjligt utfall om den offentliga finansieringen inte lever upp till befolkningens förväntningar.

Offentlig eller privat forskningsfinansiering är aktuell och diskuteras bl a som ett sätt att åstadkomma incitament för att företag ska lockas till att utveckla nya antibiotika. Det kallas då ofta ”pull” till skillnad från åtgärder som går under begreppet ”push”, d v s att man försöker stimulera företagen genom att betala för utfallet (ett nytt lyckat läkemedel) och låter processen skötas av marknaden.

Introduktionsfinansiering och CED innebär visst risktagande för producent respektive betalare. Det kan också vara förknippat med administrativa kostnader för datainsamling och analys. Patienterna kan dock förväntas få tillgång till läkemedelsbehandlingen snabbare än om den traditionella processen sker. I Sverige förekommer både introduktionsfinansiering och tidigare var CED vanligt förekommande.

Det finns prognoser på hur många och vilken typ av sär-läkemedel som finns i företagens pipeline och under utveckling i samarbete med sjukvården, som tex för ATMP. Vilken betydelse det kan få för försäkringstagarna, skattebetalarna och enskilda patientgrupper är intressant för att förstå vad olika finansieringsmetoder betyder. Det finns undersökningar om HTA myndigheterna bedömer företagens lönsamhet i sina beslut om subvention för nya läkemedel. Det finns också en pågående diskussion om huruvida företagens lönsamhet ska spela roll för beslut om prissättning av läkemedel, (Berdud et al 2020, Towse et al 2022).

En viktig aspekt på finansieringen och prissättningen är också att se på läkemedlen och deras värde över tiden. Värdebaserad prissättning för patent-skyddade produkter över produktens livscykel får inte missas.

Patent stimulerar utveckling av innovationer. Patent är ett sätt att täcka utvecklingskostnaderna och patentutgångar ska reducera priset ner till marginalkostnaderna för produkten. Patentpriset förblir ofta högt under cirka 12 år därefter sjunker priset ner till marginalkostnaden. Under patenttiden förväntas överskottet gå till företaget. Under tiden därefter, d v s från patentutgången förväntas överskottet tillfalla patienterna utan att försäkringstagarna behöver betala för det.

När vi har genterapier med potential att bota eller s k SST (Singel Short-Term Therapies) får patentet andra konsekvenser för fördelningen av överskottet. Konventionell CEA för VBP av nya läkemedel ignorerar i stor utsträckning implikationerna av patentskyddet. HTA organisationer bedömer normalt inte värdet av ett läkemedel över både den patentskyddade tiden och den därefter följande tiden då priset p g a konkurrens från generika eller biosimularer pressats ner mot marginalkostnaden. Garrison et al (2023), har konstruerat s k justerade (adjusted) cost-effectiveness analyser (A-CEA) för att

illustrera vad värdet blir då man använder märkes priset, det patentskyddade priset, under patentperioden och sedan byter till ett generiskt pris då patentet går ut.

Garrisons analyser har illustrerat flera avvikelser som skapar ojämlika konkurrensvillkor mellan olika typer av innovativa läkemedel. Konventionella CEA leder till motivering av andra priser än justerade A-CEA som även beaktar konkurrens från senare förekommande generiska- och biosimularläkemedel. Fri och flexibel prissättning av lång-tidsbehandlingar som insulin för typ 1 diabetes är beroende på hur väl konkurrensen verkar efter patentutgången. Engångsadministration av t ex genterapier med potential att bota har potential att fördela en stor del av överskottet över produktens livslängd till producenten. Dessa ojämlika konkurrensvillkor kan ha betydande implikationer på incitamenten att utveckla nya långvariga behandlingsregimer eller återkommande behandlingar för kroniska sjukdomar.

Detta kan vara ett argument för att inte basera analysen av de innovativa läkemedlen på konventionell CEA utan genomföra justerade A-CER över hela produktens livscykel. Det kan innebära att mer forskning behövs för att vidareutveckla metodiken för VBP.

13. Diskussion

I denna rapport har jag identifierat ett antal förhållanden som leder till att dagens metoder att värdera läkemedel knappast leder till att vi på ett tillfredställande sätt förstår värdet av sällsynta läkemedel.

Naturligtvis finns det svårigheter med den kliniska evidensen. Den kliniska evidensen är svår att demonstrera när det handlar om små patientpopulationer och ibland mycket små sådana spridda över mycket stora geografiska områden och flera jurisdiktioner, länder. Det blir då både kostsamt, praktiskt och etiskt komplicerat att randomisera och samla in efterfrågade data.

Svårigheterna med den kliniska evidensen har uppmärksammats i andra skrifter sedan länge och jag ska inte fördjupa mig i den här. Vill bara påpeka att en hel del lösningar har föreslagits för att minska osäkerheten i den kliniska evidensen. Exempel på sådana finns i dokument från TLV (2020) och handlar om att använda innovativa betalningsmodeller, betalning relaterat till utfall, fördröjning av beslut om pris och subvention till dess att tillfredställande evidens finns tillgängligt mm.

I den här rapporten vill jag snarare framhålla bristerna i den ekonomiska evidensen, den evidens som ska belysa värdet av de kliniska fördelarna.

Svårigheterna med den nuvarande accepterade metoden med att mäta nyttan av nya innovativa läkemedelsterapier kan härledas till framför allt tre områden:

Försäkringsvärde inkluderas inte – värdet av att det finns en behandling tillgänglig om det skulle behövas och för risk-ogillare är detta värde högre än för den som är riskneutral. Värdet är större för individer som i utgångspunkten har sämre hälsa.

Värdet av hopp inkluderas inte – förväntat värde ur ett socialt perspektiv skiljer sig från värdet då man väljer för sig själv, dvs ett personligt perspektiv. Ett värde tilldelas den chans som finns att man kan tillhöra den patientgrupp som svarar bäst på behandlingen.

Processrelaterad nytta inkluderas inte – Värdet av att undvika odör & läckage vid stomipåse, dietrestriktioner & medicinsk mat vid phenylketonuria (PKU), är exempel på livskvalitetseffekter som inte ingår i EQ-5D instrumentet.

Detta är inga okända brister. TLV uppmärksammade t ex brister i QALY måttet redan för 20 år sedan då man utfärdade riktlinjer för hur hälsoekonomisk värdering borde göras. TLV (eller LFN som det då hette) poängterade att värdet i vissa fall bättre kunde belysas med undersökningar av enskilda individers preferenser t ex av betalningsviljan eller andra trade-off studier än med beräkning utifrån standardiserade livskvalitetsmått.

Det som hänt under senare år är snarast att detta uppmärksammats i den internationella litteraturen och att det publicerats ett stort antal studier som strävat av att råda bot på dessa brister. Dels har det publicerats många så kallade Vignette-studier som inkluderar värdet processrelaterad nytta. Värdet av att undvika odör och läckage vid stomipåsar är ett exempel. Mycket av diskussionen kring värdet av antibiotika handlar just om detta. Vi vill ha en restriktiv användning av antibiotika för att minimera risken för resistens. Samtidigt vill vi stimulera utvecklingen av nya antibiotika ifall vi skulle behöva den. Det kallas optionsvärde, d v s vi vill betala för en option som ska finnas tillgänglig.

Referenser

Abdallah K, Claes K, Huys I, Follon L, Calis C, Simoens S. Exploring alternative financing models and early access schemes for orphan drugs: a Belgian case study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022;17:429. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02571-8>

Annemans L. A proposal for value informed, affordable ("via") prices for innovative medicines. *J Med Econ.* 2019;22(11):1235-9.

Bala MV, Zarkin GA. Are QALYs an appropriate measure for valuing morbidity in acute diseases? *Health Econ.* 2000;9(2):177-80.

Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2020, 18:31, <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00223-x>.

Bonnichsen O. Elicitation of ostomy pouch preferences: a discrete-choice experiment. *Patient.* 2011;4(3):163-75.

Dabbous O, Chachoua L, Aballéa S, Sivignon M, Persson U, Petrou S, Richardson J, Simoens S, Toumi M. Valuation of Treatments for Rare Diseases: A Systematic Literature Review of Societal Preference Studies. *Advances in therapy* (2023) 40:393–424 <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02359-z>

DiMasi J, Grabowski H, Hansen R. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 47 (2016) 20–33

Garrison, L.P.; Towse, A. Value-Based Pricing and Reimbursement in Personalized Healthcare: Introduction to the Basic Health Economics. *J. Pers. Med.* 2017, 7, 10 <http://www.mdpi.com/2075-4426/7/3/10>

Garrison L, Jiao B, Dabbous O. Value-Based Pricing for Patent-Protected Medicines Over the Product Life Cycle: Pricing Anomalies in the “Age of Cures” and Their implications for Dynamic Efficiency. *Value Health* 2023;26(3):336-343.

Gibney M, Why the pharma industry is digging deep in rare diseases. *PharmaVoice*, 21 February 2023. <https://www.pharmavoices.com/news/rare-disease-market-orphan-drug-pharma/642983/>

Graf von der Schulenburg M, Pauer F. Rare cancers—Rarity as a cost and value argument. *Journal of Cancer policy*, 2017;11:54-59. <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-cancer-policy/vol/11/suppl/C>

Hammit J. Admissible utility functions for health, longevity, and wealth: integrating monetary and life-year measures. *J Risk Uncertain.* 2013;47:311-25

Lakdawalla, D.N., et al., Defining Elements of Value in Health Care-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Health*, 2018. 21(2): p. 131-139.

Lakdawalla D & Phelps C, "Health Technology Assessment With Diminishing Returns to Health: The Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness (GRACE) Approach", *Value in Health*, 2021; 24(2):244–249

Lakdawalla D, Neuman P, Wilensky G. USC Schaeffer Center-Aspen Institute Advisory Panel on Health Technology Assessment in the US. February 2021.

Lenahan K, O'Rourke B. Incorporating Different Elements of Value Into Technology Assessment. *ISPOR News Value & Outcomes Spotlight*. A magazine for the global HEOR community. March/April 2023, Vol 9, No.2.

Lindgren P, Persson U, Gralén K. Indikationsbaserad prissättning av läkemedel i Sverige. *IHE Rapport 2022:6*, IHE, Lund, Sverige

Liljemark J, Befrits G, Sandman L. Policy för NT-rådets uppskattning av samhällets betalningsvilja. Regionernas samverkansmodell för läkemedel. Sveriges kommuner och regioner, SKL, Version 2.1: 20 maj 2021.

Magalhaes M. Should rare diseases get special treatment? *J Med Ethics* 2021;0:1–7.
doi:10.1136/medethics-2021-107691

Neumann PJ, Garrison LP, Willke RJ. The History and Future of the "ISPOR Value Flower": Addressing Limitations of Conventional Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2022.

Nielsen JS, Gyrd-Hansen D, Kjaer T. Sample restrictions and the elicitation of a constant willingness to pay per quality adjusted life year. *Health Econ.* 2021;30(5):923-31

Olofsson S, Hjalte F, Persson U, Lindgren P. The importance of perspective when eliciting preferences for health – A study of the willingness to pay for hepatitis C treatment. *IHE Report 2022:7*, IHE: Lund, Sweden

Persson U, Norlin J. Multi-indication and Combination Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals: Opportunities for Improved Health Care through Faster Uptake of New Innovations. *Appl Health Econ Health Policy*, 2018, DOI 10.1007/s40258-018-0377-7

Persson U, Olofsson S. ISPOR:s ”Värdeblomma” för in ny kunskap om individers preferenser för hälso- och sjukvård – En litteraturgenomgång av skattningar av potentiellt nya värdeattribut. IHE Rapport 2022:8, IHE, Lund, Sverige.

Persson U, Olofsson S, Althin R. Värdering av och betalning för antibiotika – Litteraturöversikt och utarbetande av förslag för tillämpning i Sverige IHE Rapport 2021:1, IHE Lund, Sverige

Persson U, Olofsson S, Althin R. Värdet av vaccin – Vilken hälsoekonomisk evidens är relevant och vilken efterfrågas av olika intressenter? IHE Rapport 2021:2, IHE Lund, Sverige

Persson U, Olofsson S. Värdebaserad prissättning av läkemedel – Teori, evidens och utmaningar. HE Rapport 2021:8, IHE, Lund, Sverige

Phelps C & Cinatl C. Estimating optimal willingness to pay thresholds for cost-effectiveness analysis: A generalized method. Health economics 2021;30: 1697-1702. DOI: 10.1002/hec.4268.

Phelps C, Lakdawalla D. Methods to Adjust Willingness to Pay (WTP) Measures for Severity of Illness. Value in Health 2023

Postma M, Noone D, Rozenbaum M, Carter J, Botteman M, Fenwick E, Garrison L. Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? Orphanet Journal of Rare Diseases 2022, 17:157, <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02283-z>.

Region Västerbotten, Region Örebro län, Sveriges kommuner och Regioner, Region Skåne, TLV och Region Stockholm (2022). Kunskapsunderlag, tillgänglighet och användning av icke-onkologiska sär-läkemedel i svensk hälso- och sjukvård.

Region Västerbotten, Region Skåne och Region Örebro län, 2023. Kunskapsunderlag. Tillgängliggörande av sär-läkemedel i svensk hälso-och sjukvård. Användning och tid till användning enligt införandeprocesser för läkemedel i Sverige.

Rennane S, Baker L, Mulcahy A. Estimating the Cost of Industry Investment in Drug Research and Development: A review of Methods and Results. INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing. 2021;58:1-11.

SCB Statistikmyndigheten, Nationalräkenskaperna, Nationalräkenskaper, kvartals- och årsberäkningar (scb.se)

Schlander M, · Hernandez Villafuerte K, Cheng C-Y· Mestre Ferrandiz G · Baumann M. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics* (2021) 39:1243–1269.

Shafrin J, May SG, Zhao LM, Bognar K, Yuan Y, Penrod JR, et al. Measuring the Value Healthy Individuals Place on Generous Insurance Coverage of Severe Diseases: A Stated Preference Survey of Adults Diagnosed With and Without Lung Cancer. *Value Health*. 2021;24(6):855-61

Svensson M, Nilsson F, Arnberg K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden; The impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *PharmacoEconomics* DOI 10.107/s40273-015-0307-6.

TLV. Handbok till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter (TLVFS 2011:3) om ansökan om pris och subvention för förbrukningsartiklar. 2011 [cited 2022 1 juli].
<https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3390c/1510316399612/Handbok-TLVFS2011-3-subvention-forbrukningsartiklar-sept-2011.pdf>.

TLV. Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala? Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP. Stockholm april -2021.

TLV. Uppdrag att analysera och föreslå hur patienternas tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kan stärkas. Delredovisning av regeringsuppdrag. Mars 2023.
<https://www.tlv.se/publikationer/publikationer/2023-04-03-delrapport-av-uppdrag-att-utforma-ett-system-med-beredskapsapotek.html>

Towse A & Garau M. Appraising Ultra-Orphan Drugs: Is Cost-Per-QALY Appropriate? A Review of The Evidence, OHE, London, March 2018.

Tunis S, Hanna E, Neumann P, Toumi M, Dabbous O, Drummond M, Fricke F-U, Sullivan S, Malone D, Persson U, Chambers J. Variation in market access decisions for gene and cell therapies across the United States, Canada, and Europe. *Health Policy*, November 8, 2021;17:5.
<https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2021.10.003>

Wallerstedt S. Nya läkemedel kan nomineras för introduktionsfinansiering. *Läkartidningen* 2016,113:D43D

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) grundades 1979, och är därmed det äldsta hälsoekonomiska forskningscentret i Sverige. Som ett oberoende forskningsinstitut med rötterna i hälsoekonomi arbetar vi med uppdragsgivare från alla samhällssektorer för att generera evidens för ett sunt beslutsfattande. Våra uppdragsgivare finns såväl i Sverige som internationellt.

IHE är specialiserat på tillämpad policyanalys och hälsoekonomiska studier, baserat på kunskap från framkanten av internationell utveckling samt oberoende intern metodutveckling. Arbetet var tidigt inriktat på att utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar och att genomföra analyser av behandlingsalternativ för att stödja beslutsfattande inom hälso- och sjukvården.

IHE är en av Nordens största och mest erfarna hälsoekonomiska forskargrupper. Vår personal består av erfarna akademiska hälsoekonomer och högkvalificerade tvärvetenskapliga specialister inom hälsoekonomi, medicinsk vetenskap, statistik och företagsekonomi.

Utöver våra projektuppdrag arrangerar IHE också årligen IHE Forum, en policyinriktad, tvådagarskonferens där hälso- och sjukvårdens aktörer möts och diskuterar aktuella ämnen. Vi håller också öppna och skräddarsydda kurser inom hälsoekonomi, samt organiserar ett nätverk för svenska hälsoekonomer med årliga möten sedan 2002.



Informerat beslutsfattande för hälsa och välfärd

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi
The Swedish Institute for Health Economics
www.ihe.se