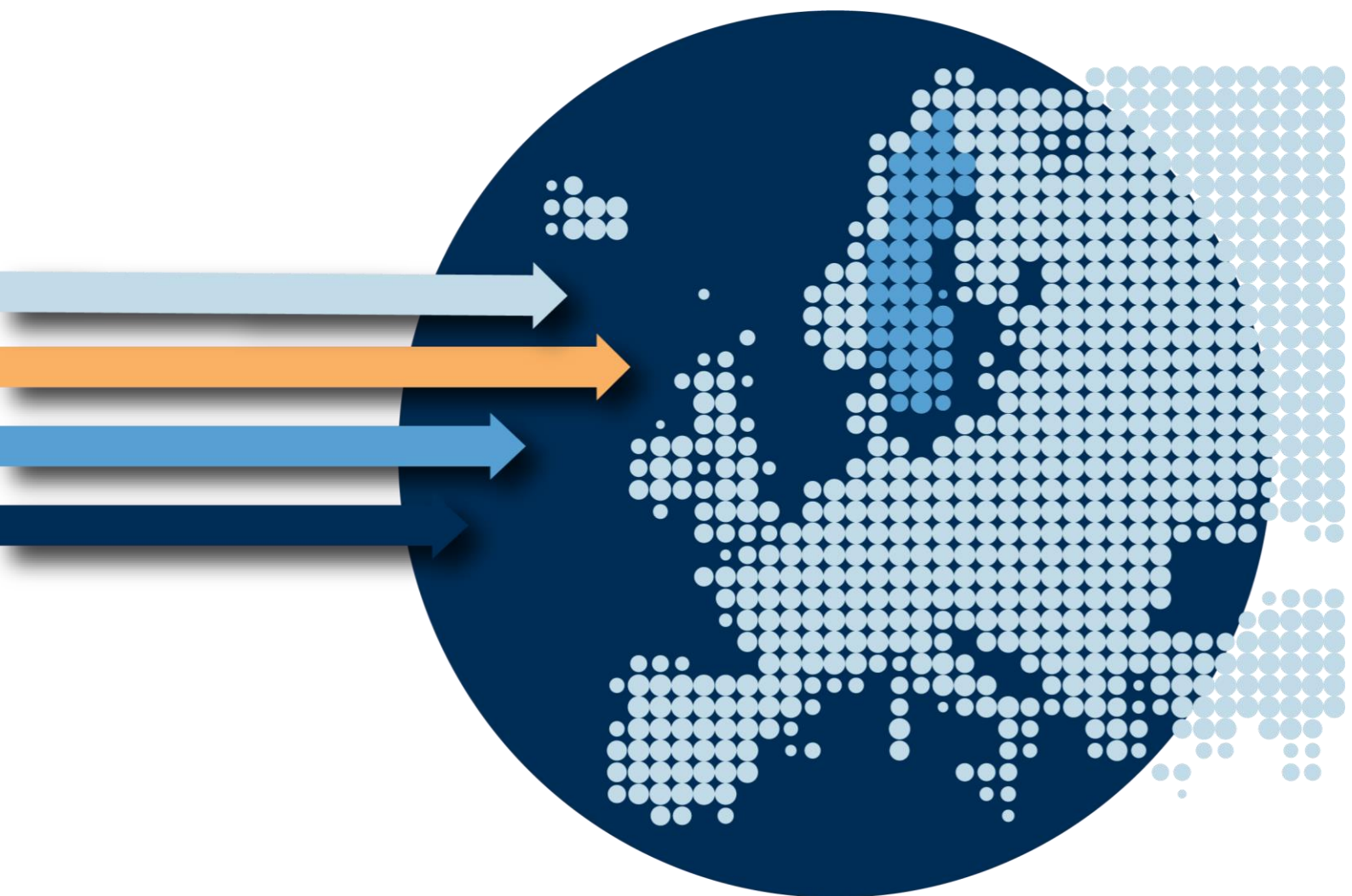


Ett nytt subventionssystem för innovativa läkemedel som kombinerar värdebaserad och fri marknadsprissättning



Ulf Persson
Frida Hjalte



IHE RAPPORT
2018:1

ETT NYTT SUBVENTIONSSYSTEM FÖR INNOVATIVA LÄKEMEDEL SOM KOMBINERAR VÄRDEBASERAD- OCH FRI MARKNADSPRISSTÄTTNING

Ulf Persson
Frida Hjalte

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

Citera rapporten som:

Persson U & Hjalte F. Ett nytt subventionssystem för innovativa läkemedel som kombinerar värdebaserad- och fri marknadsprissättning. IHE Rapport 2018:1, IHE: Lund

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) har bidragit till finansieringen av denna rapport. Det är författarna ensamma som svarar för analys och rapportens innehåll.

IHE RAPPORT 2018:1
e-ISSN Serienummer 1651-8179

Rapporten kan laddas ner från IHE:s hemsida



www.ihe.se | ihe@ihe.se

Sammanfattning

Sverige har sedan 2002 tillämpat ett värdebaserat pris- och subventionssystem med samhälls-ekonomiskt perspektiv för innovativa läkemedel. Det svenska pris- och subventionssystemet tillämpat av den statliga myndigheten Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) verkar dock utan att TLV har direkt ansvar för läkemedelsbudgeten. Budgetansvaret ligger hos landstingen/regionerna som inte primärt har ett samhälls-ekonomiskt ansvar och inte heller ansvar för den värdebaserade prissättningen (*value based pricing*, VBP).

I en artikel i *Applied Health Economics and Health Policy* 2012 presenterade U. Persson, J. Svensson och B. Pettersson ett förslag på ett modifierat pris- och subventionssystem med strävan att hantera konflikten mellan statens tillämpning av VBP och landstingens/regionernas budgetansvar. Konflikten och bristerna i systemet har sedan dess bekräftats bland annat genom NT-rådets bildande och landstingens/regionernas samarbete med TLV. Konflikten mellan principen att prissätta läkemedlen utifrån vad de är värda och att hålla användningen inom de ramar som budgeten medger är dock inte löst med dessa revideringar av det svenska systemet.

Syftet med rapporten är att presentera ett förslag till modifiering av det svenska pris och subventions-systemet som minskar den inneboende konflikten mellan statens värdebaserade prissättning och landstingens/regionernas budgetansvar.

I rapporten sammanfattas först några av de förändringar som skett på läkemedelsmarknaden de senaste åren där vissa kan ses som ett steg på vägen att lösa konflikten mellan nationella och regionala incitament medan andra innebär ytterligare utmaningar när det gäller prissättning och betalning av nya innovativa läkemedel (exempelvis allt fler botande läkemedel, sär-läkemedel, läkemedel med multipla indikationer och kombinationsbehandlingar). Rapporten beskriver och exemplifierar de nackdelar och utmaningar som finns med det nuvarande svenska pris- och subventionssystemet. Det nya förslaget illustreras därefter tillsammans med en beskrivning av de förutsättningar som är nödvändiga för att förslaget ska kunna fungera.

Det nya förslaget består i ett system som kombinerar nationell VBP med ett regionalt cost-plus system för innovativa läkemedel. I ett sådant system delas läkemedelskostnaden mellan två betalare; regionerna/landstingen och staten. Staten står för den fasta utvecklingskostnaden för innovationen och tar därmed budgetansvar för värdet av nya innovativa läkemedel genom VBP. Regionerna har fortsatt budgetansvar men endast för kostnaderna enligt cost-plus prissättning. Detta innebär att regionen betalar marginalkostnaden för att producera läkemedlet men inte den fasta utvecklings-kostnaden.

Det nya pris- och finansieringssystemet för läkemedel innebär att för landstingen inför vi ett cost-plus system även för läkemedel. Det blir då ett neutralt system mellan läkemedel och övriga sjukvårdsprodukter. Vidare minskas problemen med att läkemedelspriser varierar över tid, med ett mycket högt patentpris och ett väsentligt lägre ex-patentpris. Det nya pris- och subventionssystemet förväntas ändra såväl företagens som landstingens/regionernas incitament så att det stimulerar ett snabbare upptag av nya innovativa mediciner och att patienter får ökad tillgång till nya läkemedel. De förskrivande läkarna och sjukvården slipper begränsa användningen av medicinskt motiverad, men dyrbar behandling. Företagen får snabbare återbäring på investerade resurser för utveckling av nya läkemedel.

Med det nya föreslagna systemet kommer de totala läkemedelskostnaderna troligtvis att öka när upptaget blir större och företagen får ersättning för sina ökade produktionskostnader för den tidigarelagda volymökningen. Hur statens totala utgifter för läkemedel kommer att utvecklas beror på hur staten väljer att agera. Det nya finansieringssystemet innebär att staten skickar med pengar till finansiering av de läkemedel som TLV anser ska prioriteras i motsats till dagens situation där staten kan ta beslut om subvention utan att skicka med medel för finansieringen. Således kan det nya finansieringssystemet innebära att staten ändrar sitt beteende och tar ett större ansvar för finansieringen av läkemedlen. Staten kan t ex anse att en ökad läkemedelskostnad är motiverad eftersom detta förväntas minska kostnader för sjukskrivning och förtidspension samt primärkommunala utgifter för hemhjälp. Staten kan också anse att en kort tids ökade behandlingskostnader för att åstadkomma bot ger kostnadsbesparingar för vård och omsorg under kommande år. Hur läkemedelskostnaderna kommer att fördelas mellan staten och landsting/regionerna i det nya systemet går inte att förutse. Det kommer att bero på vilket terapiområde och typ av behandling/läkemedel som avses samt hur fördelningen mellan utvecklingskostnader och cost-plus/ marginalkostnader ser ut.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Förord.....	4
1. Introduktion.....	5
2. Syfte och disposition	7
3. Sammanfattning av artikel i AHEHP	8
4. Förändringar på läkemedelsmarknaden.....	11
4.1 Botande läkemedel	11
4.2 Särlläkemedel	14
4.3 Läkemedel med flera indikationer.....	14
4.4 Internationellt referensprissystem (IRP).....	15
4.5 Trepartsöverenskommelser, sidoöverenskommelser och 15-årsregeln	16
4.6 NT-rådet (nya terapier), nationellt ordnat införande och nationella upphandlingar.....	18
5. Problem/utmaningar med dagens pris- och subventionssystem.....	20
6. Illustration av det nya förslaget.....	22
6.1 Fördelar med förslaget jämfört med nuvarande pris och finansieringssystem	26
6.2 Utmaningar med det nya förslaget jämfört med nuvarande pris och finansieringssystem	27
6.3 Effekterna av det nya förslaget inom några terapiområden.....	29
7. Förutsättningar som krävs för ett nytt pris- och subventionssystem	33
8. Avslutande diskussion/kommentarer	35
Referenser	37

Förord

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Läkemedelsindustriföreningen (LIF) utarbetat ett förslag till modifiering av det svenska pris- och subventionssystemet för innovativa läkemedel. Rapporten beskriver några av de senaste årens förändringar på läkemedelsmarknaden och de problem som finns med det nuvarande pris- och subventionssystemet. Det modifierade förslaget presenteras tillsammans med en beskrivning av de fördelar och utmaningar som kan förväntas med ett nytt system. Vår förhoppning är att rapporten kan vara ett värdefullt bidrag till den pågående läkemedelsutredningen.

Lund i april 2018

Peter Lindgren

Verkställande direktör, IHE

1. Introduktion

Sverige har tillämpat ett värdebaserat pris- och subventionssystem med samhällsekonomiskt¹ perspektiv för innovativa läkemedel sedan 2002. Det svenska pris- och subventionssystemet tillämpat av den statliga myndigheten Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) verkar dock utan att TLV har direkt ansvar för läkemedelsbudgeten. Budgetansvaret ligger hos landstingen/regionerna som inte primärt har ett samhällsekonomiskt ansvar och inte heller ansvar för den värdebaserade prissättningen (*value based pricing*, VBP).

Grunden när man diskuterar finansiering, subvention och prissättning av läkemedel är att det i princip handlar om tre olika delar; värdet, priset och betalningen. Ett läkemedels värde uppstår då läkemedlet används i klinisk praxis för att förebygga, behandla eller lindra symptom av sjukdom i genom exempelvis en ökad livslängd eller ökad livskvalitet för patienterna eller om behandlingen kräver en minskad resursinsats. Det värde som kan beräknas utifrån resultaten i randomiserade kliniska prövningar är inte säkert överensstämmande med det värde som kan bli resultatet då läkemedelsbehandlingen används i klinisk praxis. Därför krävs ofta information utöver data från de randomiserade kliniska prövningarna för att kunna bedöma värdet av en ny läkemedelsterapi.

Det finns olika principer för prissättning av läkemedel där ett är VBP som innebär att priset sätt i relation till värdet av användningen av läkemedlet. Ett annat är att basera priset på vad det kostat att utveckla läkemedlet vilket vanligen inkluderar både kostnaderna för att utveckla läkemedlet och att producera läkemedlet. Utvecklingskostnaderna är ofta stora och inkluderar även kostnaderna för utveckling av misslyckade produkter medan produktionskostnaderna, d v s kostnaderna att producera läkemedlet när det väl utvecklats vanligen är mindre. Principen att prissätta läkemedlet utifrån företagets kostnader för att producera ytterligare en enhet av läkemedlet kallas marginalkostnadsprissättning. Utöver kostnaden för den faktiska produktionen av läkemedlet tillkommer kostnader för att informera om läkemedlet, försäkringar, marknadsföring med mera. Principen att prissätta läkemedlet baserat på produktionskostnad plus dessa extra kostnader kallas internationellt *cost plus* prissättning². Ytterligare en princip att prissätta är genom Internationella Referens Priser (IRP). IRP innebär att prissättning sker utifrån hur priserna på motsvarande läkemedel ser ut i ett antal jämförelseländer.

¹ I betydelsen att hänsyn ska tas till kostnader och besparingar som uppkommer i samtliga sektorer, inte bara i sjukvårdssektorn.

² Världshälsoorganisationens (WHO) definition av cost plus pricing: "Cost-plus pricing is a method for setting retail prices of medicines by taking into account production cost of a medicine together with allowances for promotional expenses, manufacturer's profit margins, and charges and profit margins in the supply chain." *WHO Guideline on country pharmaceutical pricing policies, 2015*

Den vanliga betalningsmodellen för läkemedel har hittills varit att betala per mg eller per konsumerad enhet vilket innebär en modell där betalningen för läkemedlen sker innan vi vet hur behandlingsutfallet blir i klinisk praxis. Med dagens förändringar på läkemedelsmarknaden med allt fler botande läkemedel, säräkemedel, läkemedel med multipla indikationer, läkemedel som ges i kombination etc. finns det behov av alternativa betalningsmodeller för att hantera det faktum att vi vill att patienterna ska få snabb tillgång till nya läkemedel, att betalarna ska ha budgetkontroll samtidigt som det ska finnas incitament för företagen att utveckla nya läkemedel.

Ulf Persson, Johanna Svensson och Billie Pettersson publicerade år 2012 en artikel i *Applied Health Economics and Health Policy* där de förde fram ett förslag på ett modifierat pris- och subventionssystem som strävade efter att hantera konflikten mellan statens tillämpning av VBP och landstingens/regionernas budgetansvar [1]. Konflikten och bristerna i systemet har sedan dess bekräftats bland annat genom NT-rådets bildande och landstingens/regionernas samarbete med TLV. De nya effektiva hepatit-C läkemedlen är ett annat exempel där den värdebaserade prissättningen motiverade ett stort och betydande upptag av läkemedlen som inte förväntades komma till stånd utan en ytterligare finansiering. Detta ledde till en central överenskommelse mellan SKL och staten om tilläggsfinansiering av läkemedel, Regeringskansliet, Socialdepartementet & SKL (2015). Konflikten mellan principen att prissätta läkemedlen utifrån vad de är värda och att hålla användningen inom de ramar som budgeten medger är dock inte löst med dessa revideringar av det svenska systemet.

2. Syfte och disposition

Syftet med rapporten är att, med hjälp av analysen från artikeln i Applied Health Economics and Health Policy (AHEHP) från 2012[1], utarbeta ett förslag till modifiering av det svenska pris och subventionssystemet som minskar den inneboende konflikten mellan statens värdebaserade prissättning och landstingens/regionernas budgetansvar.

Rapporten är upplagd med ett inledande avsnitt (avsnitt 3) där huvuddragen i artikeln i AHEHP sammanfattas. Därefter presenteras några av de förändringar som skett på läkemedelsmarknaden sedan artikeln publicerades för fem år sedan (avsnitt 4). I avsnitt 5 beskrivs och exemplifieras de nackdelar och utmaningar som finns med det nuvarande svenska pris- och subventionssystemet. I avsnitt 6 illustreras vårt förslag på modifiering av nuvarande system och i avsnitt 7 presenteras de förutsättningar som är nödvändiga för att detta förslag ska kunna fungera.

3. Sammanfattning av artikel i AHEHP

VBP innebär att priset ska stå i proportion till det värde som läkemedelsbehandlingen kan generera. Den principen har Sverige tillämpat sedan oktober 2002 då TLV eller dess föregångare Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) bildades. Dessförinnan tillämpades en medianprismodell i förhandlingarna mellan dåvarande Apoteksbolaget och företagen för att sätta ”rimliga” priser på läkemedel.

VBP baseras på konsumentens förväntade värde. Tillverkaren måste undvika att sätta ett pris som antingen är för högt för konsumenten eller är lägre än det konsumenten är villig att betala vid vetskap om vad produkten skulle generera för värde. För att beräkna värdet används kostnadseffektanalyser och det är hälsovinstens värde som tillsammans med resursförbrukningen är de centrala komponenterna. I kostnadseffektanalyserna jämförs värdet och kostnaderna för olika läkemedel eller hälsointerventioner. För att beskriva värdet av hälsoeffekterna används kvalitetsjusterade levnadsår, Quality Adjusted Life Years (QALYs) vilket är ett sammanvägt mått på livslängd och livskvalitet. Kostnadseffektanalyser kan göras vid olika tidpunkter där den värdebaserade prissättningen i ett ex-ante perspektiv innebär att man utvärderar ett läkemedel innan det lanseras och där ett ex-post perspektiv innebär att man utvärderar läkemedlet efter lansering och när produkten redan används på marknaden. Om det finns stor osäkerhet kring värdet kan villkorad subvention tillämpas vilket betyder att företaget måste komma in med ny/mer data för att påvisa värdet för att få fortsatt subvention. Fördelen med VBP är att det stimulerar till innovation av produkter som förväntas ge hälsovinster till patienterna.

Generella invändningar mot ett VBP system är att en kombination av ett VBP system för läkemedel och ett *cost-plus* system³ för andra sjukvårdsprodukter ökar den relativa kostnaden för läkemedel. Att systemet har karaktär av ett monopol kan leda till beslut som gör att användningen av vissa nya effektiva läkemedel begränsas till en subpopulation istället för att gälla hela populationen med godkänd indikation. En ytterligare invändning är att systemet inte klarar att hantera ett läkemedels olika priser över tid, exempelvis ett läkemedels initiala pris skiljer sig märkbart från priset som gäller efter patentutgång.

Huvuddragen i det svenska pris- och subventionssystemet beskrevs i artikeln i AHEHP från 2012 enligt nedan. Subventionsbesluten baseras på kostnadseffektanalyser med ett brett samhälls-ekonomiskt perspektiv för att ta hänsyn till kostnader och besparingar som uppkommer i samtliga sektorer, inte bara i sjukvårdssektorn. Effekterna mäts i QALYs där ett tröskelvärde för vad som anses kostnadseffektivt tillämpas i praktiken men där TLV inte uttryckt ett explicit värde på ett

³ *Cost-plus* i betydelsen kostnad för den faktiska produktionen av produkten tillsammans med kostnader för att informera om produkten, försäkringar och marknadsföring. Se WHO:s definition i fotnot 1.

QALY. Ett läkemedels värde varierar baserat på indikation eller sjukdomens svårighet vilket påverkar subventionsbeslutet. Förutom kostnadseffektivitet tar TLV även hänsyn till rättvisa och sjukdomssvårighet i sina beslut vilket gör att subventionsbeslut för innovativa läkemedel baseras på fler kriterier än kostnadseffektivitet.

TLV tar ställning till företagets föreslagna pris och bedömer om läkemedlet är kostnadseffektivt till detta pris. TLVs subventionsbeslut är nationella som sen implementeras på regional nivå där regionerna/landstingen har ansvar för sina respektive hälso- och sjukvårdsbudgetar. Enskilda regioner/landsting har därför ingen möjlighet att påverka priset utan om man vill påverka förskrivning av läkemedel är det genom implementering av regionala behandlingsriktlinjer eller läkemedelskommittéernas läkemedelslistor. Detta har bidragit till att det i vissa fall blivit så kallad ”postkodsförskrivning” där var i landet patienter bor har haft stor betydelse på vilken behandling man fått tillgång till. I artikeln nämns flera exempel på variationer i upptag av innovativa läkemedel mellan regioner, blanda annat TNF hämmare vid reumatoid artrit och för cancerbehandlingar. Vidare lyfts det faktum att kostnader och kostnadsbesparingar vid införande av olika nya läkemedel kan ha ekonomiska och sociala effekter i andra sektorer än i sjukvårdssektorn. Exempelvis i form av sjuk-skrivningar och förtidspensionering eller i form av ökat/minskat behov av hemhjälp i den kommunala sektorn.

På en nationell nivå fattar TLV beslut med ett brett samhällsekonomiskt perspektiv liksom Socialstyrelsen som tar fram nationella behandlingsriktlinjer med syftet att standardisera och begränsa regionala variationer, men ingen av dessa nationella myndigheter har ett budgetansvar för sjukvårdsresurserna. I AHEPH artikeln från 2012 föreslås att denna inneboende konflikt mellan att subventionsbeslut fattas på nationell nivå medan det är regionerna som har ansvar för finansiering och verkställande av vård kan lösas genom ett system som kombinerar nationell VBP med ett regionalt *cost-plus* system för innovativa läkemedel. Det nya systemet summeras i tre komponenter: 1) regional finansiering av läkemedelsvolymerna till *cost-plus* prissättning; 2) regionalt budgetansvar men endast för kostnaderna för *cost-plus* prissättningen; 3) nationellt budgetansvar för värdet av nya innovativa läkemedel genom VBP.

En modifierad prissättningsstrategi föreslogs där läkemedelskostnaden delas mellan två betalare; regionerna/landstingen och staten. Regionerna/landstingen skulle betala marginalkostnaden för att producera läkemedlet medan staten skulle stå för kostnaden för innovationen.

En begränsning med det föreslagna systemet beskrivs som en ytterligare administrativ börda eftersom det finns två betalare och två typer av priser. Ett förslag som ges för att hantera den administrativa bördan är att länka betalningen av läkemedlet direkt till leveransen av läkemedlet till apoteket. Apoteken skulle hantera subventionstransaktionerna från staten på liknande sätt som de

hanterar patienternas egenavgifter och landstingens/regionernas subvention av läkemedelskostnaderna. Ett annat alternativ kan vara att subventionen årligen betalas ut som en klumpsumma baserat på förväntad försäljning ex-ante eller verklig försäljning ex-post.

4. Förändringar på läkemedelsmarknaden

Sedan artikeln i AHEPH publicerades 2012 har det skett ett antal förändringar på läkemedelsmarknaden. Vissa kan ses som ett steg på vägen att lösa konflikten mellan nationella och regionala incitament, såsom till exempel NT-rådets bildande och fördjupade samarbeten mellan landsting, företag och myndigheter medan andra innebär ytterligare utmaningar när det gäller prissättning och betalning av nya innovativa läkemedel. Det finns exempelvis allt fler läkemedel som är svåra att hantera i nuvarande pris- och subventionssystem såsom botande läkemedel, särlekemedel, läkemedel med multipla indikationer och kombinationsbehandlingar.

4.1 Botande läkemedel

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) är en ny klass av läkemedel i EU. De är nya läkemedel för avancerad terapi som använder genterapi, cellterapi och vävnadsteknik. ATMPs kan användas för att behandla bland annat cancer, brännskador, Alzheimers eller muskeldystrofi, och har stor potential där inga effektiva behandlingar finns [2]. Kostnaderna per patient kommer att hamna på sådana nivåer att endast ett fåtal patienter själva har råd att betala för dessa terapier och offentlig finansiering blir en förutsättning för bredare användning.

En av de stora utmaningarna är att dessa terapier kan förväntas leda till ”bot” eller frånvaro av symptom eller sjukdomsaktivitet. Det är fördelar som ofta förväntas på längre sikt och det är en utmaning att visa hårda kliniska bevis och påvisa robust kostnadseffektivitet. Terapierna kan vara förknippade med behandling under kort tid men förväntas ge mycket långvariga bestående positiva hälsoeffekter.

HTA organisationer som TLV, NICE, SMC med flera är inte förtjusta i att det förekommer osäkerhet kring utfallet när de ska fatta beslut om pris och subvention eller ge rekommendationer för klinisk användning. Kombinationen av korttidsbehandling och långa förväntade hälsoeffekter eller bot kräver långa uppföljningstider med hårda utfallsdata. En botande cancerbehandling eller en botande behandling av hemofili kan kräva uppföljningar av kohorter i över 10 eller kanske upp till 50 år för att ge säker information om kliniskt utfall. TLV bedömde nyligen Darzalex (daratumumab), en ny immunostimulerande behandling för multipelt myelom [3]. Multipelt myelom är idag inte möjligt att bota men behandling med stamcellstransplantation har visat sig ge så djup respons att vissa patienter får näst intill normal överlevnad [4]. Darzalex har också visat sig kunna ge lika djup respons för många patienter [5]. HTA bedömningen av Darzalex kan betraktas som en fallstudie som illustrerar vilka utmaningar som framtida ATMPs står inför.

Det finns tre förhållanden som gör att ATMPs inte ska hanteras på samma sätt som traditionella läkemedel.

För det första är kostnaden i form av förlorad hälsa för att inhämta ytterligare klinisk evidens *före* introduktion mycket större för ATMPs än för traditionella läkemedel. Kostnaden för information innebär att introduktionen fördröjs och nyttan i form av hälsoeffekter uteblir. Darzalex som ett tillägg till Velcade (bortezomib) förväntas ges till patienter med multipelt myelom som är i genomsnitt 72 år gamla [3]. Tilläggsbehandling med Darzalex jämfört med enbart behandling med Velcade beräknas leda till att 16 % fler patienter uppnår djup respons. För dessa patienter kan det röra sig om 15 års ytterligare överlevnad.

Från kohortstudier med 20 års uppföljning av patienter som uppnått djup respons till följd av benmärgstransplantationer vet vi att överlevnaden motsvarar normalbefolkningens [4]. Antalet patienter som kan vara aktuella för tilläggsbehandling med Darzalex uppskattas enligt företaget och experter till 150 per år i Sverige men kan enligt TLV vara färre. Skulle vi vänta med beslut om subvention och introduktion av Darzalex två år för att TLV bedömer att osäkerheten kring klinisk effekt och kostnad är för stor så kan det röra sig om en förlust av 720 ($150 \times 0,16 \times 15 \times 2$) levnadsår eller motsvarande 48 patienter med ca 15 års överlevnad.

Nyligen hade vi två års fördröjning för beslut om subvention och i upptaget för de två effektiva prostatacancerläkemedlen Zytiga (arbitraterone) och Xtandi (enzalutamid) i Sverige jämfört med Norge och Danmark. Här var det osäkerhet kring behandlingstidens längd som var anledning till att TLV inte beviljade subvention förrän två år efter våra nordiska grannländer. Efter två år fanns det evidens från verklig användning vid två kliniker i Sverige (de tog kostnaden själva) som visade att behandlingstiden i verklig klinisk praxis blev *kortare* än i den randomiserade kliniska prövningen samtidigt som överlevnaden var lika bra [6]. Kostnaderna för överlevnaden blev lägre när man utgick från verklig klinisk praxis och då beviljade TLV subvention för båda läkemedlen sommaren 2015 dock med två års eftersläpning i upptaget jämfört med i våra grannländer.

Antar vi att det i dessa fall var lika många patienter som fick vänta två år innan de fick behandlingen för prostatacancer så blir dock hälsoförlusten mindre än i fallet med Darzalex. TLV uppskattade att Zytiga och Xtandi ökar överlevnaden med i genomsnitt 4,5 månader per patient och det betyder en hälsoförlust motsvarande 112 ($150 \times 4,5/12 \times 2$) levnadsår.

HTA organisationer och betalare är ännu inte övertygade om fördelarna med ATMPs och är ovilliga att betala premiepriser om de inte är säkra på långsiktig effekt och kostnad. Dessutom tenderar betalarna i sina kostnads-nyttoanalyser att överväga endast de direkta kostnaderna för hälsovinsten och bortser från bredare samhällsliga fördelar och besparingar på lång sikt. Därför är prisför-

handlingar ibland långa. Riskdelning och nya system för betalning per resultat är viktiga för att mildra riskerna och hantera budgetbarriärer.

Den andra anledningen till att ATMPs är en ny utmaning för HTA organisationerna är att nuvarande metod att beräkna hälsoeffekter inte passar botande terapier. Nya metoder måste tas fram och accepteras av HTA organisationer för att ge en rättvisande beräkning av värdet av nya läkemedel för avancerad terapi. Nuvarande teknik utgår förenklat från att överlevnadsdata från den pivotala kliniska prövningen används för att skatta en överlevnadsfunktion med olika form. Sedan används den hazardkvot (relativ skillnad i dödsrisken mellan behandlingsalternativen) som skattats under observationstiden för att beräkna den nya terapins effekt på patienternas överlevnad efter studieperioden. Efter studietiden gör man ofta ett konservativt antagande om att den nya terapin har samma relativa överlevnad (hazardkvot) som standardbehandlingen. Detta är en accepterad teknik för beräkning av överlevnadsvinsten för många nya terapier. Denna metod är dock inte lämplig när den nya terapin leder till bot för en större eller mindre andel av patienterna. Vid bot är det sannolikt att patienterna återgår till samma dödsrisk som normalbefolkningen i samma kön och ålder. Grafiskt betyder detta att överlevnadskurvan uppnår en plåtå istället för att gå mot noll.

Vid TLVs bedömning av Darzalex användes traditionell metodik för att skatta överlevnadsvinsten trots att TLV var öppen för att en djup respons ger bot så som visats vid stamcellstransplantationer vid multipel myelom. I TLVs beslutsformulering skriver TLV att ”TLV inte ifrågasatt att det finns ett samband mellan omfattningen av respons och total överlevnad även på lång sikt. Att fler patienter i en population än i en annan population lever flera år efter en behandlingslinje är dock en helt annan sak än att sannolikheten för de överlevande att avlida vid en viss tidpunkt flera år efter behandlingen gavs skulle vara olika i de olika patientpopulationerna.”[3]. TLVs slutliga tolkning blir dock att inte tillmäta andelen patienter med djup respons någon överlevnadsvinst och TLVs beslut är avslag till ansökt pris och subvention.

Den tredje anledningen till att HTA organisationer och betalare inte kan hantera botande ATMPs är att botande terapier genererar ett stort värde samtidigt som behandlingen kan vara begränsad till en kort tidsperiod initialt. Vid botande långsiktig behandling för en kronisk sjukdom kan betalningen för behandlingen spridas ut över tiden så länge behandlingen pågår och så länge effekten består. Vid botande behandling under kort tid ska värdet för de långsiktiga effekterna återspeglas i betalning under kort tid. Om värdet är stort blir betalningen hög. I ett budgetsystem kommer sådana betalningar att stöta på budgetbarriärer. I ett öppnare budgetsystem kommer betalaren att vara måttligt intresserad av att göra investeringen om patienten sedan kan byta försäkringssystem eller landsting och låta någon annan skörda vinsterna.

Lösningen på detta betalningsproblem finns i överenskommelser mellan företagen och betalaren om hur ersättningen ska utgå och vilket riskdelningssystem som ska användas.

Slutsatsen är att HTA organisationer och betalare ännu inte är bekanta med hur ATMPs potentiella värde ska beräknas, och i de flesta fall finns inga specifika utvärderingskriterier eller nya lämpliga tekniker att beräkna värdet av läkemedlet eller att ersätta producenten. Tillverkare behöver investera i att utbilda såväl konsulter som myndigheter och betalare på de stora skillnaderna mellan ATMPs och traditionella terapier för att nyttan av terapierna i vården [7, 8] ska kunna tillgodogöras. Annars kommer inte producenterna att ta fram botande terapier eller så kommer användningen att bli fördröjd med mycket stora hälsoförluster som följd.

4.2 Särsläkemedel

Läkemedel för mycket ovanliga sjukdomar kallas särsläkemedel⁴. Mycket talar för att vi under de kommande åren kan räkna med att se flera nya särsläkemedel på marknaden, exempelvis finns en studie som beräknat att vi får cirka tio nya särsläkemedel varje år och att totalantalet kommer att öka från 111 år 2016 till 149 år 2020 [9]. Utmaningen med särsläkemedel är att kostnaden för ett särsläkemedel per år och patient ofta blir väldigt högt eftersom utvecklingskostnaden för ett läkemedel ska slås ut på en liten population. Kostnaden per patient och år kan uppgå till en miljon kronor eller mer vilket i det nuvarande pris- och subventionssystemet, som tillämpar värdebaserad prissättning med kostnad/QALY, är svåra nivåer att acceptera. TLV och NT-rådet har emellertid på senare tid börjat tillämpa ett annat sätt att värdera särsläkemedel för att ta hänsyn till att det finns ytterligare värde av vissa läkemedel som inte fångas av en QALY men det saknas ännu så länge information och transparens kring hur det nya värderingssättet går till och hur det ska implementeras[10].

4.3 Läkemedel med flera indikationer

Det finns många läkemedel som är effektiva för flera indikationer. Graden av effekt för ett läkemedel med samma aktiva substans kan skifta beroende på indikation, patientkaraktäristika och behandlingslinje. Cancerområdet är ett sådant exempel där värdet av ett läkemedel kan variera beroende på typ av cancersjukdom eller sjukdomsstadium. Dagens subventionssystem är produktbaserat vilket innebär att en godkänd produkt subventioneras på samma sätt oavsett indikation, det vill säga priset är

⁴ Vilka läkemedel som definieras som särsläkemedel bestäms på EU-nivå. När ett läkemedel fått en godkänd särsläkemedelsstatus för en indikation ges företaget ensamrätt på marknaden för försäljning under tio år vilket är kortare än för andra läkemedel där skyddstiden för patent normalt är begränsad till tjugo år. Ensamrätten på marknaden kan också brytas om det kommer ett nytt läkemedel som visar på bättre kliniskt resultat eller om företaget inte kan förse marknaden med tillräckliga mängder av produkten.

det samma oavsett indikation. Detta resulterar i att om ett läkemedels värde varierar för olika indikationer och priset sätts baserat på den indikationen med högst värde så blir priset för högt för att de indikationerna med lägre värde ska anses kostnadseffektiva. I sin tur leder det till att läkemedlet inte får subvention för vissa indikationer och att vissa patienter inte får tillgång till behandlingen. Vidare om priset istället sätts baserat på den indikationen med lägst värde så leder det till att läkemedelsföretagen inte har incitament att utveckla läkemedel i samma utsträckning som idag vilket på längre sikt kan leda till att företagen avstår från att utveckla nya läkemedel eftersom innovation inte premieras. Producenten kan också avstå från att lansera produkten på den svenska marknaden. Det har till exempel visats att för många cancerläkemedel är den faktiska kostnaden lägre än värdet av behandlingen vid flera indikationer. Det finns även exempel som visar på det motsatta [11]. Om kostnadseffektiviteten ser olika ut för olika indikationer motiverar det därför olika priser beroende på indikation, dvs indikationsbaserad prissättning. För närvarande tillämpas inte indikationsbaserad prissättning i Sverige men företagen kan marknadsföra produkten under olika namn och/eller med olika dosering eller administrerings sätt vilket därför kan motivera olika pris.

4.4 Internationellt referensprissystem (IRP)

Internationell referensprissättning (IRP) eller extern referensprissättning (ERP), även känd som internationell prissammanställning, definieras som att man använder priset på ett läkemedel i ett eller flera länder för att kunna uppnå ett referenspris för att fastställa eller förhandla priset på produkten i ett visst land [12, 13]. Det handlar vanligtvis om att samla priset på ett givet läkemedel från ett utvalt antal länder, t.ex. från en korg med fyra referensländer i Frankrike till mer än tjugo referensländer i t.ex. Österrike och Italien [14].

Möjligheterna att göra internationella prisjämförelser var tidigare begränsade bland annat beroende på att det inte fanns så många läkemedel som var tillgängliga i många länder. Skapandet av en internationell process för godkännande av innovativa läkemedel (procedure for mutual recognition) år 1975, EUs internationella marknad 1992 samt Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA, senare EMA) tillkomst 1995 har ökat möjligheterna för att nya innovativa läkemedel ska bli tillgängliga vid samma tid i många europeiska länder. Detta var en av anledningarna till att IRP utvecklades som ett viktigt instrument för prissättning av läkemedel under 1990-talet.

Att se på andra länders priser för att få riktvärden för prissättningen i det egna landet är en möjlig strategi. För det första kan det uppfattas som enkelt och för det andra så kan det upplevas som en garant för allmänheten att priserna i ett land inte blir högre än i andra jämförbara länder. Det finns också en förhoppning om att IRP kan användas för att pressa ner priserna och därmed generera kostnadsbesparingar. Detta har lett till att IRP år 2013 användes i totalt 29 europeiska länder (26 av

de 28 EU medlemsstaterna plus Island, Norge och Schweiz). Endast Storbritannien och Sverige har valt att inte tillämpa IRP vid prissättning av nya innovativa läkemedel [15].

4.5 Trepartsöverenskommelser, sidoöverenskommelser och 15-årsregeln

TLV har regeringens uppdrag att utveckla den värdebaserade prissättningen för att åstadkomma en mer dynamisk prissättning och en mer kostnadseffektiv användning under produkternas hela livscykel. Som en del i detta utvecklingsarbete har TLV under senare år startat ett fördjupat samarbete med landsting, läkemedelsföretag, patienter och andra myndigheter. En del av samarbetet består i så kallade trepartsöverläggningar. En trepartsöverläggning innebär att landstingen, företaget och TLV träffas för att diskutera kring det nya läkemedlets användning, nyttan av läkemedlet, priset, de osäkerheter som finns och begränsningar av subvention. En trepartsöverläggning kan få olika följder beroende på vilka frågor som diskuteras. Inom ramen för en trepartsöverläggning kan flera olika parametrar diskuteras såsom pris, begränsningar av subventionen, sidoöverenskommelser och uppföljningsvillkor. Flera sidoöverenskommelser som ingåtts har inneburit att företagen och landstingen delat på den risk som funnits gällande till exempel behandlingstid eller resultat [16].

En förklaring till att trepartsöverenskommelser och sidoöverenskommelser utvecklats kan sökas i konsekvenserna av IRP. IRP gör det svårt att diskriminera priserna mellan marknader så att företagen kan ta högre priser där det finns höga inkomster och lägre priser på marknader där inkomsterna är lägre. IRP har lett till att det utvecklats en hel industri av konsulter som försöker utforma råd till läkemedelsindustrin om marknadsföringsstrategier. Det handlar om att utforma strategier om i vilka länder man ska marknadsföra läkemedlet först och med vilken sekvens man ska gå till olika länder, allt i en strävan att maximera intäkterna [15].

Ansökan om subvention för de två läkemedlen för prostatacancer, abiraterone (Zytiga) och enzalutamid (Xtandi) sändes till TLV tidigt 2013. Priserna för dessa läkemedel bedömdes av TLV som för höga för att behandlingarna skulle vara kostnadseffektiva. TLVs priser var och är fortfarande officiella listpriser och ingår i andra Europeiska länders priskorgar. Det innebär att en betydande prissänkning för de två prostatacancerläkemedlen i Sverige skulle kunna äventyra prisnivån i de stora europeiska länderna. Det kan därför ha varit rationellt av läkemedelsföretagen att inte gå med på prissänkningar i Sverige.

Däremot kan konfidentiella rabatter (med hemliga priser) och riskdelningssystem som gör att det verkliga priset beror på utfallet innebära att prissänkningen blir okänd och endast listpriset som ingen betalar sprids till de olika korgarna i IRP systemet. Då kan företagen mycket väl gå med på lägre verkliga priser bara de inte sprids till större viktigare marknader. Sidoöverenskommelser och tre-

partsöverläggningar kunde erbjuda just detta och de utvecklades åren 2015 och framåt. Zytiga och Xtandi blev godkända för subvention med hemliga rabatter i Sverige 2015. Det var dock, som tidigare nämnts, två år efter det att läkemedlen godkänkts för subvention i Norge och Danmark.

IRPs framtida existens känns osäker, helt enkelt på grund av att det inte finns några länder att referera, antingen för att priserna inte avslöjas, eller för att det inte finns ett enda pris utan flera olika priser för olika indikationer och betalare. Detta kommer inte att eliminera intresset att jämföra priser, men det kommer att eliminera användningen av offentligt registrerade priser som ett instrument för en enkel kostnadsbesparingspolitik. Exemplet med Zytiga och Xtandi illustrerar hur nationella prissförhandlingar och trepartsöverläggningar kan vara en väg framåt för snabba upp pris- och subventionsbesluten då IRP förhindrar prisdiskriminering.

Läkemedel som är särskilt relevanta för trepartsöverläggningar är nya läkemedel (med stor osäkerhet), sÄrläkemedel och läkemedel vid svåra sjukdomstillstånd, läkemedel som är i tidig fas med stor osäkerhet men som är angelägna samt vid omprövningar av läkemedel för att säkerställa kostnadseffektiv användning under läkemedlets hela livscykel. Trepartsöverläggningar har bland annat använts för TNF-hämmare mot inflammatoriska reumatiska sjukdomar och tarmsjukdomar. Per den 30 juni 2017 omfattades 18 produkter inom 6 läkemedelsgrupper av sidoöverenskommelser [17]. I november 2017 gjordes exempelvis bedömningen att prissänkningar samt sidoöverenskommelser för TNF- och JAK-hämmare förväntas frigöra ca 550 miljoner kronor per år.

Trepartsöverläggningar och förhandlingar är också en väg att överbrygga en del av de budgetbarriärer som kan finnas. De nya läkemedlen för behandling av hepatit-C bedömdes som mycket effektiva och innebar möjlighet till bot för många patienter. Ca 45 000 personer har bedömts vara aktuella för behandling i Sverige. De ursprungliga priserna på de nya hepatit-C läkemedlen skulle utan rabatter kunna innebära att samhällets subvention av läkemedel fördubblades om alla skulle behandlas. Samtidigt bedömde TLV att behandlingen var kostnadseffektiv för en stor andel av patienterna. Detta illustrerar konflikten som kan uppstå om en behandling är kostnadseffektiv men ändå inte kan erbjudas plats i befintliga budgetar. Resultatet blev att staten och SKL ingick en överenskommelse om att tillskjuta extra medel, 1,5 miljarder kronor årligen, för att möjliggöra ett snabbare upptag av en kostnadseffektiv behandling.

Vidare finns det en så kallad ”15-årsregel” som är en prissättningsregel som lagstodgades 2015 men som infördes redan under 2014. Det är en överenskommelse mellan regeringen och läkemedelsindustrin för att säkerställa kostnadseffektivitet över ett läkemedels hela livscykel. Den innebär att priserna på läkemedel som är äldre än 15 år räknat från tidpunkten för marknadsgodkännande sänks med 7,5 %. Regeln är bara aktuell för de äldre läkemedel som saknar eller endast har svag generisk konkurrens.[18]

4.6 NT-rådet (nya terapier), nationellt ordnat införande och nationella upphandlingar

NT-rådet är utsett av landstingens hälso- och sjukvårdsdirektörer och en utveckling av NLT-gruppen (nya läkemedelsterapier) som bildades 2009. NT-rådet har till skillnad från föregångaren NLT mandat att ingå avtal för samtliga landsting och processen för beslut om pris och subvention har sedan dess kunnat genomföras mycket snabbt. I exemplet med Zytiga och Xtandi som beskrevs ovan var en av anledningarna till varför det tog längre tid för att få subvention i Sverige än i grannländerna att det tog ett år att komma överens med företagen och samtliga 21 landsting. Därefter tog det ytterligare ett år att få alla 21 landsting att skriva under överenskommelsen. Bildandet av NT-rådet innebär att avtal kan ingås för samtliga landsting och processen för beslut om pris och subvention har sedan dess kunnat genomföras mycket snabbt.

NT-rådet arbetar med att ge rekommendationer kring nya läkemedel baserat på samma medicinska grund och etiska plattform som TLV. NT-rådet ger vägledande rekommendationer till landets landsting gällande klinikläkemedel, förskrivningsläkemedel utanför förmånen och vissa förmåns-läkemedel. NT-rådet beslutar också om vilka läkemedel som ska omfattas av nationellt ordnat införande inom samverkansmodellen där alla landsting, ett flertal myndigheter och läkemedels-företagen samarbetar. Syftet med nationellt ordnat införande är att åstadkomma en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel, för alla patienter, i hela landet.

Ett av de första läkemedlen som hanterades i Ordat Införande i Samverkan (OtIS) var olaparib (Lynparza), ett cytostatika läkemedel för behandling av BRCA-muterad äggstockscancer. I detta fallet var en tidig och nära dialog mellan företaget (AstraZeneca), SKL och TLV nyckeln till att det nya preparatet kunde införas på rekordtid, ca 3 månader från EMAs ”positiv opinion” den 24 oktober 2014 till marknadsföringsbeslut 16 december 2014 och med TLV beslut om pris och subvention 25 februari 2015 och NT-rådets rekommendation 27 mars 2015. Dock lämnade pilotprojektet utrymme till förbättring. Förskrivning av läkemedlet var i augusti 2015 endast 45 förpackningar⁵ och all förskrivning hade endast skett i 5 av Sveriges 21 landsting. Om man räknar med att det årligen diagnosticeras 700 nya fall av äggstockscancer och att mellan 10 och 20% av dessa är BRCA muterad cancer innebär det att det under samma period borde förskrivits cirka 135 förpackningar vilket tydligt pekar på en faktisk underförskrivning av läkemedlet. Förklaringen till det blygsamma upptaget låg i att klinikerna och professionen inte hade fått tidig information och möjligheter att förbereda sig på introduktionen. Landstingen hade inte integrerats på ett optimalt sätt i processen (IHE information nr 3/2015). I ett nyligen framtaget kunskapsunderlag om införande, användning och uppföljning av

⁵ 1 förpackning motsvarar förbrukningen för en patient per månad

cancerläkemedel drar Myndigheten för Vårdanalys liknande slutsats, att nationell samordning inte är tillräckligt för att minska regionala skillnader utan att just det lokala arbetet i landstingen är avgörande för att säkerställa en jämlik tillgång av cancerläkemedel [19].

Ett exempel på rekommendation från NT rådet är den stoppregel man valt att tillämpa som begränsar behandlingen av icke-småcellig lungcancer med nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) till ett visst antal månader istället för att behandla fram till sjukdomsprogression [20]. För båda läkemedel gäller att det blir stora skillnader i beräknad kostnad QALY om man tillämpar stoppregeln.

Sverige har regionaliserad upphandling av slutenvårdsläkemedel (rekvisitionsläkemedel) där varje landsting har inköpsorganisationer som upphandlar läkemedel enligt lagen om offentlig upphandling (LOU). Detta skiljer sig från våra grannländer Norge och Danmark som har centraliserade upphandlingsorganisationer. I Sverige finns dock olika former av samordnade regionala inköpspooler där flera landsting samarbetar genom åtta upphandlingsregioner [21]. Sedan ett antal år tillbaka har sjukvårdshuvudmännen i Sverige också genomfört gemensamma offentliga upphandlingar och inköp på läkemedelsområdet. De nationella upphandlingarna av slutenvårdsläkemedel genomförs via SKL:s inköpscentral Kommentus. I en rapport kring prispress på den svenska läkemedelsmarknaden visar Konkurrensverket att Sverige har lägre rabatter och högre indexpriser vid upphandling av slutenvårdsläkemedel jämfört med de centralupphandlande länderna Norge och Danmark [21].

5. Problem/utmaningar med dagens pris- och subventionssystem

De problem eller utmaningar som finns med dagens pris- och subventionssystem kan sammanfattas i följande punkter:

- Först efter patentutgång och fallande priser ökar volymerna och fler patienter får tillgång till behandling.
- Allt fler nya innovativa, angelägna läkemedel som ofta får tidiga godkännande vilket gör att det finns en osäkerhet kring effekt och framtida användning. Nya läkemedel för avancerad terapi blir inte godkända för pris och subvention så snabbt som de skulle kunnat bli med effekten att betydande värden i form av hälsa förloras. Förklaringen ligger bl a i att HTA organisationer som TLV fortfarande använder metoder att beräkna hälsoeffekter som inte passar botande läkemedel.
- HTA organisationer och betalare kan inte hantera botande avancerade läkemedel när de ger ett stort värde under lång tid samtidigt som behandlingen är begränsad till en kort tidsperiod initialt. Betalning för kort behandling stöter på budgetbarriärer som inte nuvarande budgetsystem kan hantera.
- Allt fler nya sÄrläkemedel med en ofta mycket hög kostnad per patient. Detta eftersom utvecklingskostnaden för läkemedlet är högt samtidigt som det är en liten population som behandlas (mycket hög kostnad/QALY).
- Indikationsbaserad prissättning tillämpas ej. Många läkemedel är effektiva för flera indikationer vilket kan leda till att kostnadseffektiviteten ser olika ut för olika indikationer.

Kostnaderna för att ta fram ett nytt läkemedel är högt och har beräknats av diMasi och Grabovski till 2,6 miljarder US \$ per godkänt nytt läkemedel [22]. Produktionskostnaderna, d v s kostnaderna att producera läkemedlet när det väl utvecklats är vanligen av mindre betydelse. De motsvaras oftast av marginalkostnaderna, kostnaderna för att producera en ytterligare enhet. På läkemedelsmarknaden används patent som ett instrument för att ge innovativa företag en möjlighet att ta ut en betalning över marginalkostnaden och på så sätt täcka utgifterna för forskning och utveckling (innovationen). Tiden som ett nytt läkemedel kan ges ensamrätt på marknaden är begränsad till tjugo år. För sÄrläkemedel gäller en kortare tid, 10 år. Patentsystemet fördröjer således möjligheten för andra företag än det forskande företaget att kopiera produkterna och pressa priserna ner till marginalkostnaden. Ett dilemma är då att så länge läkemedlet har patent är försäljningsvolymen begränsad medan när patentet går ut faller priserna och fler patienter kan behandlas. Ett exempel på detta är när patentet på simvastatin gick ut 2003 och priset sjönk med 90%. Efter patentutgången ökade försäljnings-

volymens av simvastatin avsevärt. Värdet av simvastatin mellan år 1987 och 2008 beräknades och 70% av värdet kunde hänföras till perioden efter patentutgången [23].

Ett annat exempel är tamoxifen som målriktad behandling vid bröstcancer. Tamoxifen introducerades i bröstcancervården under 1970 talet vid spridd sjukdom. Tidigt insåg man emellertid det stora värdet vid att även ge behandlingen som en tilläggsbehandling till cellgifter och strålning. Efterhand, mot bakgrund av ny vetenskaplig evidens förlängdes även behandlingstiden med tamoxifen som tilläggsbehandling till 5 år och ungefär vid samma tidpunkt släpptes patentet. Tamoxifen hade till en början ett långsamt upptag men antalet kvinnor som behandlas med tamoxifen har därefter ökat kraftigt. [24]

Allt fler nya innovativa, angelägna och i flera fall botande läkemedel får tidiga godkännande vilket gör att det finns en osäkerhet kring effekt och framtida användning i sjukvården. Ofta innebär det stora initiala kostnader under kort tid. Samtidigt kommer osäkerheten om den bestående effekten av behandlingen att vara genuint osäker under många år. Den stora initiala kostnaden under kort tid är inte förenlig med dagens budgetsysteem som redan idag skapar barriärer för att kunna betala för botande behandlingar. Läkemedlet kan mycket väl vara kostnadseffektivt samtidigt som det inte finns finansiering för att betala för terapin inom dagens budgetsysteem.

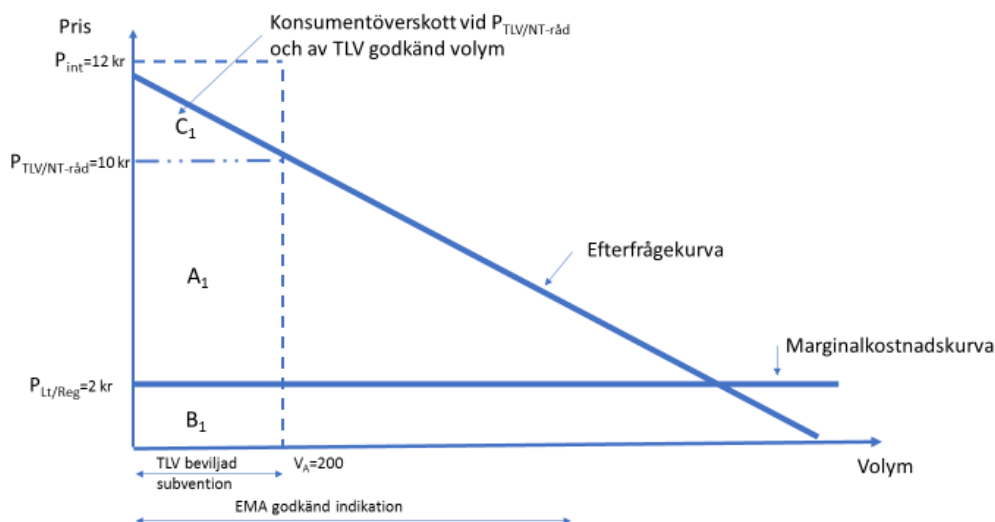
Att hantera sällsynta diagnoser och sär läkemedel i det svenska pris- och subventionssystemet är en tydlig utmaning med höga kostnader per år och patient eftersom utvecklingskostnaden för ett läkemedel ska slås ut på en liten population. Sverige tillhör ett av få europeiska länder som inte har en nationell handlingsplan för sällsynta diagnoser/sjukdomar trots att det varit EU:s rekommendation sedan 2009.

Många läkemedel har effekt för flera indikationer vilket kan leda till att kostnadseffektiviteten ser olika ut för olika indikationer och därför motiverar olika priser beroende på indikation. Ett läkemedels värde kan också variera beroende på om det ges i kombination med andra läkemedel. I en kombinationsbehandling kan det därför vara svårt att se vilket läkemedel som genererade vilket värde. Om det är samma företag som producerar båda läkemedlen kan företag och betalare komma överens om olika pris-volym avtal för att hantera kombinationsbehandlingen men om det däremot är olika företag som marknadsför de olika produkterna blir problemet svårare att hantera. Exempel på områden där kombinationsbehandlingar är aktuella är inom onkologi, HIV/AIDS, hepatit-c och diabetes. I framtiden kan vi förvänta oss att kombinationsbehandlingar blir allt vanligare i takt med utvecklingen av målsökande och riktade terapier.

6. Illustration av det nya förslaget

Det nya förslaget består i ett system som kombinerar nationell VBP med ett regionalt *cost-plus* system för innovativa läkemedel. I ett sådant system delas läkemedelskostnaden mellan två betalare; regionerna/landstingen och staten.

- 1) Staten står för den fasta utvecklingskostnaden för innovationen och tar därmed budgetansvar för värdet av nya innovativa läkemedel genom VBP.
- 2) Regionerna har fortsatt budgetansvar men endast för kostnaderna enligt *cost-plus* prissättning. Detta innebär att regionen betalar marginalkostnaden för att producera läkemedlet men inte den fasta utvecklingskostnaden.



P_{int} Internationellt listpris $P_{TLV/NT-råd}$ Överenskommet pris mellan företaget, TLV och NT-rådet $P_{Lt/Reg}$ Pris för landsting/region
TLV Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket **EMA** European Medicines Agency

Figur 1. Efterfrågad volym av läkemedel vid *dagens* värdebaserade prissättning med ett hemligt överenskommet rabatterat pris per patient.

Figur 1, visar efterfrågan av ett läkemedel vid olika priser och marginalkostnaden för att producera och marknadsföra ytterligare enheter av läkemedlet. Efterfrågan beror på den förväntade hälsovinsten och den förväntade effekten på samhällets resursförbrukning, d v s den inkrementella kostnads-effektkvoten (ICER). ICER för den nya terapin skattas alltid i förhållande till relevant jämförelse-

behandling (comparator). Efterfrågan är det som TLV har ansvar för att bedöma och det innebär att efterfrågan ska spegla samhällets betalningsvilja för hälsoeffekten, egentligen värdet av ett QALY.

Efterfrågekurvan speglar förhållandet att värdet av terapin varierar mellan patienter så att värdet är högre för vissa, t ex svårt sjuka patienter och lägre för andra mindre svårt sjuka patienter. Det kan t ex vara så att behandling med en kolesterolsänkare ger mer värde för patienter med mycket höga kolesterolvärden än för patienter med initialt lägre men ändå förhöjda kolesterolvärden. Den lutande efterfrågekurvan kan också illustrera förhållandet att värdet av ett läkemedel är större i en indikation än i en annan. Tex betraktas adjuvant behandling med cancerläkemedlet trastuzumab vara av större värde per patient än då läkemedlet används vid palliativ behandling.

Vanligen har producenten (läkemedelsföretaget) en idé om ett internationellt listpris för den europeiska marknaden och det är detta pris som används i en ansökan om pris och subvention hos TLV. Detta listpris är ofta väl tilltaget eftersom det förväntas bli läkemedlets officiella pris som ska kunna spridas via IRP och därmed få inflytande på priset i de länder som tillämpar IRP för prissättning av läkemedel. Listpriset anges i figuren som P_{int} . I vårt fall ligger det internationella listpriset så högt att varken TLV eller landstingen/regionerna vill betala detta pris för läkemedlet vilket illustreras av att det ligger över efterfrågekurvan. Det verkliga priset kan bli lägre eftersom läkemedlet kan säljas med olika rabatter eller riskdelningssystem. Det verkliga priset kan vara mer eller mindre känt utanför den uppgörelse som gjorts mellan säljare och köpare. I figur 1 antar vi att företaget, TLV och NT-rådet ingått en uppgörelse (trepartsöverenskommelse) som resulterat i ett verkligt pris, betydligt lägre än det av företaget ansökta internationella listpriset. Detta överenskomna rabatterade pris kallar vi $P_{TLV/NT-råd}$.

TLV och NT-rådet har dragit slutsatsen att läkemedlet är kostnadseffektivt (till det överenskomna rabatterade priset) endast för en delmängd av den population som företaget har licens för att sälja till. D v s EMA har bedömt att läkemedlet är säkert och fungerar för en större patientpopulation än vad TLV vill bevilja subvention för. Landstingens/regionernas värdering av läkemedlet kan också innebära en restriktiv användning av läkemedlet. De kan också, framförallt av budgetskäl vilja begränsa användningen av läkemedlet till en subpopulation, d v s en delmängd av den godkända indikationen.

Utfallet kan därför bli att TLV och landstingen/regionerna bestämmer sig för att begränsa subventionen av läkemedlet till de svårast sjuka och de motsvaras av volymen V_A i figuren. Vid detta subventionsbeslut kan företaget räkna med intäkter motsvarande ytan A_1 och B_1 . Företagets överskott, för att bidra till att täcka utvecklingskostnaderna och eventuellt ge vinst motsvaras av ytan A_1 . Ytan B_1 är de intäkter företaget behöver för att täcka kostnader för produktion och försäljning av ytterligare enheter av läkemedlet på marginalen.

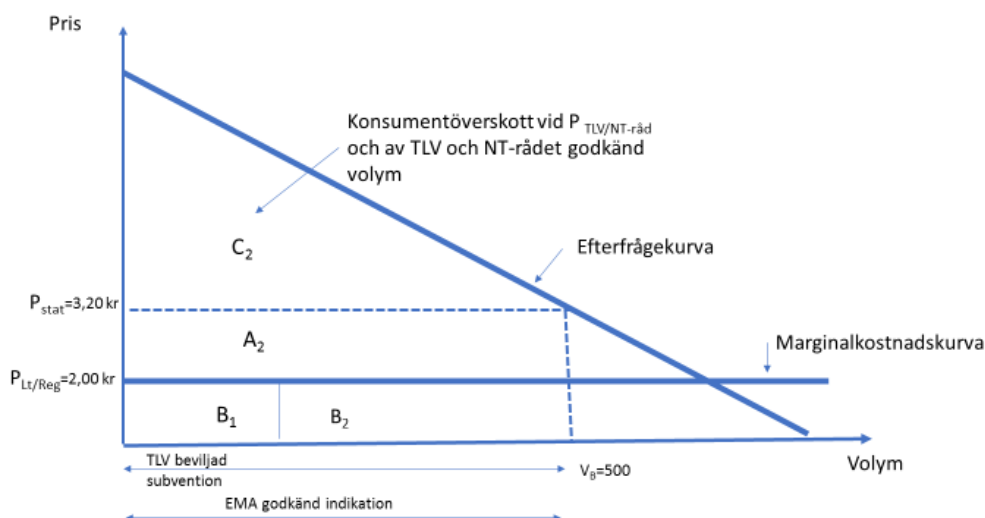
Ytan C_1 illustrerar värdet av att behandla volymen V_A patienter till det rabatterade priset utan att köparen behöver betala för det. Detta kallar vi konsumentöverskottet vid priset $P_{TLV/NT-råd}$.

Låt oss anta att det internationella listpriset som företaget önskar även i Sverige är 12,00 kr per patient. Det tycker TLV och NT-rådet är för högt och en förhandling ger ett överenskommet rabatterat värdebaserat pris från trepartsförhandlingar som är 10,00 kr per patient och dag. Vid det priset har TLV och NT-rådet begränsat subventionen till volymen $V_A = 200$ patienter årligen. Intäkterna till företaget blir då $10,00 \text{ kr} \times 200 = 2\,000 \text{ kr}$ per år. Av priset på 10,00 kr per patient kan vi anta att större delen 8,00 kr per patient går till att bidra till att täcka utvecklingskostnaderna, d v s $8,00 \times 200 = 1\,600 \text{ kr}$ per år (ytan A_1 i figur 1). Återstående intäkt till företaget, d v s $2,00 \text{ kr} \times 200 = 400 \text{ kr}$, används för att producera, leverera och sälja de 200 läkemedlen (ytan B_1 i figur 1). I dagens system drabbas landstingen/regionerna av både marginalkostnader och utvecklingskostnader och måste betala hela priset på 10,00 kr per ytterligare behandlad patient. Konsumentöverskottet med dagens system blir $y_{C_1} = (2,00 \times 200) / 2 = 100 \text{ kr}$.

Anta nu att vi bestämmer oss för att införa det nya föreslagna subventionssystemet där staten och landstingen/regionerna ska dela på betalningen och få ett snabbt upptag av läkemedlet vilket illustreras i figur 2. I detta nya system ska landstingen/regionerna betala ett marknadspris (som vi även kan kalla ett *cost-plus* pris och som kan ligga nära marginalkostnaden) och staten ska betala för värdet av innovationen där statens betalning ska bidra till den fasta utvecklingskostnaden av läkemedlet. Priset som landstingen/regionerna ska betala illustreras med $P_{L/Reg}$ i figur 2 och kan till exempel vara 2,00 kr per patient och dag. Detta marknadspris eller *cost-plus* pris kan även det vara ett pris överenskommet mellan företaget och TLV/NT-rådet knutet till en förskrivningsvolym.

Den stora skillnaden mellan det idag överenskomna rabatterade priset (som ofta är hemligt) är att vi separerar de fasta (utvecklingskostnaderna) från de rörliga (marginalkostnaderna) så att landstingen/regionerna och enskilda förskrivare aldrig behöver drabbas av betalningen som ska bidra till att täcka de fasta utvecklingskostnaderna och därmed inte har lika stora incitament som tidigare att begränsa förskrivningen för att hålla budget.

Med det nya föreslagna subventioneringssystemet ska staten betala samma belopp som i dagens system, d v s de 1 600 kronorna för värdet av att behandla 200 patienter vid ett listpris av 12,00 kr. Detta är helt enligt TLVs och NT-rådets bedömning om hur mycket betalningsvilja det finns vid priset 10 kr per patient. Med dagens system räcker betalningsviljan för behandling av 200 patienter men inte fler.



P_{stat} Pris för staten $P_{TLV/NT-råd}$ Överenskommen pris mellan företaget, TLV och NT-rådet $P_{Lt/Reg}$ Pris för landsting/region
TLV Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket **EMA** European Medicines Agency

Figur 2. Efterfrågad volym av läkemedel vid det föreslagna nya värdebaserade prissättningssystemet där staten och landstingen/regionerna står för var sin del av kostnaderna.

I det nya systemet ska detta ske genom att de 1 600 kronorna slås ut på den förväntade ökade överenskomna försäljningsvolymen. Anta att TLV/NT-rådet i den nya pris/volymöverenskommelsen har rekommenderat förskrivning för hela den av EMA godkända volymen till 500 patienter. Då blir det 1 600 kr/500 patienter = 3,20 kr per patient och år. I figur 2 blir detta ytorna A_2 och B_1 och B_2 . $P_{Lt/reg}$ kan vi kalla marknadspriset (eller *cost-plus* priset som kan tänkas närma sig marginalkostnaden). Priset blir nu 5,20 kr istället för 10,00 kr per patient och år. Av detta betalar staten 3,20 kr och landstingen/regionerna 2,00 kr. Den enskilde förskrivaren, landstinget/regionen betalar nu 2,00 kr per behandling istället för 10,00 kr som i dagens system. Landstingen/regionernas betalning blir dels B_1 som tidigare 400 kr för 200 patienter dels B_2 som tillkommer för den rörliga kostnaden för att behandla ytterligare 300 patienter för att komma upp i hela mängden av EMA godkända patienter dvs 500. Summan av B_1 och B_2 blir 1000 kr.

De totala intäkterna till företaget blir 2,00 kr per patient x 500 patienter = 1 000 kr plus 1 600 kr för att täcka utvecklingskostnaden, dvs totalt 2 600 kr. För betalaren, dvs staten, landstingen och regionerna blir detta ett större belopp än vad läkemedlet kostar med dagens finansieringssystem. Kostnaden blir 600 kr högre (motsvarande B_2) än idag. Denna merkostnad motiveras av att vi nu har större mängd behandlingar och därmed en högre kostnad för produktion, leveranser och försäljning.

Bidraget till företagets utvecklingskostnader och eventuella vinst är oförändrat. De stora vinnarna är patienterna som nu får ett konsumentöverskott motsvarande ytan C_2 . En uppskattning av konsumentöverskottet kan göras genom att beräkna $C_2 = (12,00 - 5,20) / 2 \times 500 = 1\,700$ kr i konsumentöverskott. Konsumentöverskottet med det nya pris- och subventionssystemet skulle kunna bli ca 17 gånger så stort som under det nuvarande systemet. Värdet för patienterna kan beräknas hamna i samma storleksordning som den totala ersättningen till företagets utvecklingskostnad idag.

6.1 Fördelar med förslaget jämfört med nuvarande pris och finansieringssystem

1. En mycket stor hälsovinst (konsumentöverskott) som samhället inte behöver betala för p g a snabbare användning av läkemedlet till de stora patientgrupper där läkemedlet är överlägset nuvarande terapier. Detta förväntas ske genom att systemet skapar incitament till landstingen/regionerna att genomföra ett mycket snabbare upptag av det nya läkemedlet. Landstingen/regionerna får redan vid tidpunkten för läkemedlets lansering möjligheter att köpa in läkemedlet till samma pris (eller ett pris som inte blir helt annorlunda) än vad det förväntas bli efter patentutgång ca tio år senare. Läkarens incitament att förskriva läkemedlet kommer att ändras på så sätt att säkerhet och effekt kommer att bli viktigare som motiv för förskrivning. Läkaren kan i större utsträckning gå på bedömningen av medicinsk nytta utan att äventyra klinikens läkemedelsbudget.
2. Landstingen/regionerna får kontroll över kostnaderna för läkemedlet eftersom totalkostnaderna för läkemedlet regleras i den nya pris/volym överenskommelsen mellan företaget, TLV och NT-rådet.
3. Staten tar budgetansvar för värdet av läkemedlet vilket gör att landstingen/regionerna får tillgång till läkemedlet till ett avsevärt lägre pris än idag redan från tidpunkten för lanseringen. Då patentet senare går ut förväntas priset sjunka ytterligare såvida inte *cost-plus* priset redan från början hamnat så lågt att det motsvarar marginalkostnaden.
4. Samhället (staten och landstinget/regionerna) behåller kontrollen över värderingen av den nya terapin.
5. Reviderade värderingar av läkemedlet beroende på att det får utökade indikationer eller kommer att få användas i kombination med andra läkemedel, antingen som ett add-on eller som ett tillägg efter en annan behandling (sekventiell kombination) kan det nya systemet hantera genom en omförhandling mellan företaget och TLV/NT-rådet. Reviderad värdering av läkemedlet (uppåt eller nedåt) kan leda till en ny statlig ersättning. Detta behöver endast påverka statens betalning för innovationen och inte landstingens/regionernas pris som baseras på marknadspris/*cost-plus*/marginalkostnaden.

Det ligger ingen motsättning i att revidera statens ersättning för innovationen eftersom den i ett värdebaserat prissättningssystem ska baseras på värdet av läkemedlet. Om just detta läkemedel varit mer eller mindre resurskrävande att utveckla spelar mindre roll. Det är statens ersättning till utvecklingskostnaderna som är det väsentliga och som ska ge incitament till den innovativa industrin att utveckla nya produkter och då ska ersättningen till industrin baseras på värdet, d v s samhällets betalningsvilja för den nya bättre behandlingen.

6. Staten behåller kontrollen över den värdebaserade prissättningen med ett brett samhällsekonomiskt perspektiv och introduktion av nya innovativa läkemedel genom att de står för ersättningen till företagen för utvecklingskostnaderna.

7. Staten har goda förutsättningar för att hantera finansieringen av nya avancerade behandlingar som t ex genterapi, cellterapi och vävnadsteknik, så kallade ATMPs och som kan leda till ”bot” eller avsaknad av symptom eller sjukdomsaktivitet. Dessa terapier kan vara förknippade med behandling under kort tid men kan ge mycket långvariga bestående positiva hälsoeffekter. Betalning för kortvarig botande behandling är svår att få till stånd i det nuvarande pris- och finansieringssystemet. Detsamma gäller sällsynta läkemedel. Det bör vara lättare att åstadkomma finansiering av dessa läkemedel med statlig finansiering än med nuvarande landstings/region budgetbarriärer.

8. Företagen får möjligheter att täcka sina utvecklingskostnader snabbare än idag. Detta beräknas ske genom att upptaget förväntas ske snabbare än idag och den samlade finansieringen av utvecklingskostnaden blir densamma som idag. Företagen får ersättning för sina kostnader för den ökade volymen, dock endast för att täcka marginalkostnaderna.

6.2 Utmaningar med det nya förslaget jämfört med nuvarande pris och finansieringssystem

1. Landstingen/regionerna får ökade läkemedelskostnader eftersom att de måste ersätta företagen för deras ökade produktionskostnader för den ökade volymen. Observera att kostnaderna för volymökningen förväntas uppkomma tidigare med det nya föreslagna systemet. Med dagens finansieringssystem förväntas kostnaderna för volymökningen uppstå först om ca tio år då patentet går ut och priserna faller p g a konkurrens från generika eller biosimilarer.

2. Svårigheter att fastställa marknadspriset, *cost-plus* priset alternativt marginalkostnaderna och därmed svårigheter att förhandla fram ett pris/volymavtal mellan företagen/staten och landstingen/regionerna. Vi föreställer oss att detta avtal ska slutas i samband med att TLV fattar pris och subventionsbeslut eventuellt i samband med trepartöverläggningar mellan företaget, TLV och NT-rådet. Företagen kan vara ovilliga att avslöja var deras marginalkostnader ligger eftersom detta skulle

kunna användas mot dem vid prispförhandlingar i andra länder. Det är därför sannolikt att marknadspris eller om vi kallar det *cost-plus* pris hamnar avsevärt högre än vad en marginalkostnadsprissättning skulle ge. Detta skulle kunna leda till att ökningen i konsumentöverskottet blir mindre än vad det annars skulle kunna blivit.

3. Företagen kan uppleva en risk att landstingen/regionerna inte är villiga att ta den extra kostnaden för den utökade volymen redan i samband med introduktionen av läkemedlet och därmed riskerar företagen att inte få ersättning för sina utvecklingskostnader.

4. Företagen kan uppleva en risk i att landstingen/regionerna inte har kapacitet att snabbt förskriva det nya läkemedlet med den nya utökade volymen. Det kan ligga organisatoriska orsaker bakom fördröjningen såsom brist på kapacitet på sjukhusen att genomföra diagnostiska test som krävs för att se om patienten tillhör den grupp som förväntas svara på läkemedlet. Det kan vara brist på förskrivande specialister på sjukhusen/vårdcentralerna som gör att upptaget förväntas gå mycket långsammare än önskvärt. Dessa organisatoriska barriärer kan vara minst lika betungande som de budgetmässiga barriärerna som det nya pris- och finansieringssystemet försöker komma tillrätta med. Om företagen upplever att de organisatoriska barriärerna är besvärande kan det hindra optimala pris-/volymöverenskommelser och väsentliga delar av det förväntade konsumentöverskottet uteblir eller blir fördröjt.

5. Patienterna kan gå miste om en del av konsumentöverskottet eller behöva vänta onödigt länge på att få tillgång till behandlingen om *cost-plus* priset upplevs som betungande för landstingen/regionerna. Landstingen/regionerna kan uppleva att kostnaderna för den utökade volymen kommer redan i samband med introduktionen av den nya terapin, d v s mycket snabbare än som idag då den kommer i samband med patentutgången och då kan tidpunkten vara bättre känd och lättare att planera för.

6. Balansen mellan statens och landstingens/regionernas fördelning av läkemedelskostnaderna kan förskjutas åt ettdera hållet. Det är idag omöjligt att prognosticera om det är staten som får bära en större del av kostnaderna eller om en del övervältras till landstingen/regionerna. Hur fördelningen av läkemedelskostnaderna blir i det nya föreslagna systemet beror på hur kostnadernas fördelning ser ut avseende utvecklingskostnader och *cost-plus*/marginalkostnader.

7. Svårigheter att kommunicera ett officiellt listpris till omvärlden som inte används vid inköp av läkemedlen. Det officiella listpriset är ju det pris som företagen ansöker om och som bedöms av TLV. Idag kan det verkliga priset många gånger ligga under detta pris eftersom företagen ger konfidentiella rabatter och det ingås riskdelningsavtal. Ersättningen till företagen per behandlad patient under det nya föreslagna systemet kan ligga under de idag givna rabatterna och riskdelningspriserna vilket kan ytterligare försvåra möjligheterna att hålla priserna konfidentiella.

8. Administrationen för att hantera den faktiska betalningen kan i det nya förslaget innebära en utmaning eftersom det finns två betalare och två typer av priser. Det finns olika konstruktioner som kan vara möjliga för att hantera detta administrativt. Ett förslag kan vara att länka betalningen av läkemedlet direkt till leveransen av läkemedlet till apoteket. Apoteken skulle hantera subventionstransaktionerna från staten på liknande sätt som de hanterar patienternas egenavgifter och landstingens/regionernas subvention av läkemedelskostnaderna.

6.3 Effekterna av det nya förslaget inom några terapiområden

Som illustration har vi valt ut några terapiområden för att diskutera vilka effekter ett införande av vårt nya föreslagna finansieringssystem skulle kunna ge:

1. Statiner

Här vet vi att priserna sjönk dramatiskt på det patenterade läkemedlet simvastatin så snart patentet gick ut. Priserna föll med ca 90 % på en mycket kort tid på grund av konkurrensen från generika som nu fick tillträde till marknaden. Det är troligt att det stora priset skedde ner till en nivå som ligger nära marginalkostnaden för att producera ett ytterligare läkemedel. En annan lärdom av patentutgången för statinerna var hur stor ökningen av volym förskrivna statiner blev. Volymökningen och priset har analyserats av Lindgren och Jönsson [23] och de finner att den ökade förskrivningen gav stor ökad patientnytta i form av minskat antal hjärt-kärl-komplikationer och en ökad överlevnad. De fann t o m att patientnyttan för statinerna var väsentligt större för tiden efter patentutgången än för den tid som patienterna behandlades med statiner på patent. Eftersom priserna gick ner behövde vi inte betala för denna stora patientnytta och vi fick ett betydande konsumentöverskott. Problemet är bara att det tog många år innan vi fick detta konsumentöverskott. Här tror vi att det nya föreslagna finansieringssystemet skulle kunnat tidigarelägga konsumentöverskottet med kanske 10 år. Med det nya förslaget hade totalkostnaden för läkemedlet blivit något högre. Statens del av kostnaden skulle däremot blivit oförändrad (det vill säga ytorna A_1 och A_2 i figurerna 1 och 2 i avsnitt 6 är lika stora) medan landstinget/regionens del skulle blivit något högre på grund av volymökningen (motsvarande yta B_2 i figur 2). Detta gäller fram till tidpunkten då patentet går ut. Därefter sjunker kostnaderna eftersom det statliga stödet bortfaller och endast kostnaderna för den ökade volymen som landstingen betalar kvarstår. Enligt Lindgren och Jönssons [23] analys av volymökningen och priset för statinerna minskade totalkostnaderna för statinerna från ca 80 miljoner euro 2002 när patentet föll till att stabiliseras runt cirka 25 miljoner euro per år mellan 2004 och 2008, dvs efter patentutgång. Kostnaderna för statinerna efter patentutgång ger en uppskattning av storleken på kostnaderna för volymökningen som faller på landstingen/regionerna. Eftersom volymökningen var betydande för

statinerna är det sannolikt att huvuddelen av de ca 25 miljonerna euro är en kostnadsökning, kanske 150-200 Mkr årligen, som skulle uppkomma och tillfallit landstingen/regionerna med vårt nya föreslagna finansieringssystem. Med vårt nya system skulle dessa kostnader uppkomma tidigare innan patentet föll.

Dessa ökade läkemedelskostnader måste betraktas i skenet av det uppkomna konsumentöverskottet till följd av minskad sjuklighet och dödlighet t ex i form av minskade hjärtinfarkter och stroke. Värdet av dessa hälsoförluster har av Lindgren och Jönsson uppskattats till i storleksordningen 400-900 Mkr årligen för tiden efter patentutgången. Med vårt föreslagna finansieringssystem skulle dessa värden uppstått kanske redan 10 år innan patentet gått ut.

2. Inflammatoriska sjukdomar

Socialstyrelsens riktlinjearbete för behandling av rörelseorganens sjukdomar 2010 gav som resultat att läkemedelsbehandling med framförallt de biologiska läkemedlen såsom TNF-alfahämmare för reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit (AS), var mycket kostnadseffektiva. Socialstyrelsen analyserade användningen av dessa läkemedel i olika regioner i Sverige och fann betydande variationer i förskrivningen. Slutsatsen blev att inte ens i de regioner som hade högst användning av läkemedlen hade en optimal förskrivning. Förskrivningen borde vara betydligt högre och Socialstyrelsen drog slutsatsen att den borde öka med ca 500 Mkr per år för att bli tillfredsställande. Ungefär samtidigt gav det regionala HTA rådet i Västra Götaland ut sin utvärdering att de inte vill rekommendera en ökad användning framförallt med hänvisning till betydande osäkerheter i det kliniska vetenskapliga underlaget om säkerhet och effekt.

HTA-rådets sammanfattning och slutsats:

”Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för en kliniskt relevant positiv effekt av tillägg av TNF- hämmare till methotrexat för behandling av tidig reumatoid artrit med prognostiskt ogynnsamma tecken. De direkta kostnaderna för ett införande beräknas i Västra Götaland uppgå till ca 10 miljoner/år. Till detta kan komma svårberäknade omställningskostnader i vårdorganisationen. Biverkningsproblematiken bedöms som hanterbar med hänsyn tagen till sjukdomens svårighetsgrad”.
HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2009-09-30

Vanligen är det kliniska experter med mycket hög vetenskaplig kompetens från hela landet och erfarenhet som deltar i såväl regionala HTA arbeten som i Socialstyrelsens riktlinjearbeten. Det är därför intressant att fundera på varför den regional HTA organisationen och Socialstyrelsen kan komma till helt olika slutsatser. En möjlig förklaring är att de kliniska experterna när de deltar i Socialstyrelsens arbete inte har budgetansvar för att föreslå utökad förskrivning av läkemedlen. Det har däremot samma personer när de deltar i det regionala HTA rådet. Om budgetbarriären är en

väsentlig del av förklaringen så skulle införande av vårt nya finansieringssystem kunnat överbrygga denna konflikt. Med det nya förslaget hade totalkostnaden för TNF-hämmare ökat betydligt och staten hade i detta fall fått stå för en stor del av kostnaden. Det kan dock vara värt att notera möjligheten att staten (i detta fall Socialstyrelsen) skulle kunna ändra sin bedömning eftersom de nu har budgetansvar för läkemedelskostnaderna.

Staten, TLV och Socialstyrelsen, har ett brett samhällsekonomiskt ansvar och deras bedömningar beaktar inte bara konsekvenserna på landstingens vårdkostnader utan även på kostnaderna för produktionsbortfall vid sjukskrivningar och långvarig arbetsfrånvaro samt kommunernas kostnader för omsorg. Vid rörelseorganens sjukdomar är det minskat produktionsbortfall och kostnader för omsorg som svarar för de stora inbesparingarna och kan uppväga de ökade läkemedelskostnader för TNF-hämmare. Landstingen och regionerna har framförallt ett landstingskommunalt budgetansvar. Vårt föreslagna finansieringssystem där staten ska skicka med pengar för läkemedel när staten anser att behandlingen är samhällsekonomiskt motiverad och landstingen gör en annan bedömning syftar till att överbrygga denna konflikt. Vårt föreslagna finansieringssystem skulle kunnat ökat statens läkemedelskostnader för TNF-hämmare med ca 500 Mkr. Samtidigt ska sägas att statens utgifter för sjukfrånvaro och kommunernas kostnader för minskad omsorg kan förväntas vara i nästan samma storleksordning.

3. Läkemedel vid behandling av bröstcancer

Tamoxifen är ett läkemedel som använts under många år vid adjuvant behandling av bröstcancer efter kirurgiskt ingrepp och som bedöms vara mycket effektivt för att förhindra återfall i bröstcancer som kan ge metastaser och för tidig död. Under de år som Tamoxifen var ett patenterat läkemedel och hade ett högt pris var förskrivningen begränsad till ett år. Efter tidpunkten för att patentet gick ut ändrades förskrivningen till 5 år och effekten i form av förhindrade dödsfall ökade ytterligare. I detta fallet kunde den ökade behandlingstiden även motiveras med resultat från kliniska studier som visade att en längre behandlingstid var mer effektiv än en kortare behandlingstid. I detta fall kan inflytandet av den eliminerade budgetbarriären därför diskuteras och är inte alls lika tydlig som i fallet med statinerna. Med det nya förslaget skulle statens del av kostnaden blivit oförändrad (det vill säga ytorna A_1 och A_2 i figurena 1 och 2 i avsnitt 6 är lika stora) medan landstinget/regionens del skulle blivit något högre på grund av att antalet patienter med behandling ökade (motsvarande yta B_2 i figur 2).

4. Prostatacancerläkemedel

Vi har tidigare nämnt Zytiga och Xtandi och deras sena introduktion och upptag i Sverige jämfört med i våra nordiska grannländer. Skulle införandet av vårt nya föreslagna finansieringssystem kunnat snabba upp denna process? Svaret är att den troligen inte skulle gjort det. I fallen med Zytiga och

Xtandi var det TLV som i sina hälsoekonomiska bedömningar inte kunde finna att dessa läkemedel till de ansökta priserna var kostnadseffektiva över huvud taget. Det var först när behandlingskostnaderna kunde reduceras genom hemliga rabatter och kortare behandlingstid i klinisk verklighet som de inkluderades i det nationella subventionssystemet. För att vårt nya finansieringssystem ska få betydelse så måste TLV och NT-rådet betrakta läkemedlen som kostnadseffektiva. Eftersom TLV och NT-rådet inte bedömde läkemedlen som kostnadseffektiva hade det nya förslaget inte påverkat omfattningen på totalkostnaderna för prostatacancerläkemedlen.

5. Hepatit-C läkemedlen

De nya hepatit-C läkemedlen har av de nationella HTA organisationerna inte i bara i Sverige utan också i många andra länder betraktats som genombrott och som kostnadseffektiva behandlingar för betydande delar av den aktuella patientpopulationen. Här har det inte varit kostnadseffektiviteten som ifrågasatts utan vilken budgetimplikationen vi skulle kunna få om alla som skulle kunna botas får behandling. I detta fall skulle introduktion av vårt nya föreslagna finansieringssystem förmodligen uppvisat många likheter med vad som faktiskt hände i Sverige när staten och SKL gjorde sin uppgörelse om att dela på finansieringen och skjuta till ytterligare resurser för att överbrygga budgetbarriären. Det är denna finansieringsdelning som vårt förslag syftar till i en strävan att snabba upp upptaget för kostnadseffektiva behandlingar

De nya hepatit-C läkemedlen har flera av de egenskaper som gör att de blir en utmaning för finansiering inom årliga budgetar. De nya hepatit-C läkemedlen kännetecknas av behandling under en relativt begränsad tid som i stor utsträckning leder till bot, d v s långvariga positiva effekter. Med ett värdebaserat betalningssystem som det svenska ska all ersättning för de långvariga positiva hälsoeffekterna tas ut under den korta behandlingstiden vilket kan leda till höga priser för behandlingen. Detta kan mycket väl vara förenligt med en låg kostnad per hälsovinst, vilket betyder en kostnadseffektiv behandling även om priset per mg eller dos är högt. Ska betalningen för behandlingen ske endast under ett år är det uppenbart att det blir en utmaning för budgeten.

Om vårt nya föreslagna finansieringssystem skulle införts för några år sedan då de nya botande hepatit-C läkemedlen blev tillgängliga skulle det förmodligen lett till ungefär samma diskussion om en förstärkt budget, både från landstingens och från statens sida, som vi nu fick se. Här har vårt nya föreslagna finansieringssystem inte mycket att bidra med utan den diskussionen om extra finansiering för botande läkemedel får ske separat.

7. Förutsättningar som krävs för ett nytt pris- och subventionssystem

För att det nya föreslagna finansieringssystemet ska fungera väl krävs att det finns incitament från företagen att medverka genom att erbjuda marginalkostnadsprissättning eller en marknadsprissättning/*cost-plus* prissättning som inte avviker alltför mycket från vad kostnaderna är på marginalen att framställa och sälja en ytterligare enhet av läkemedlet. Företagen har ett incitament till att få ner landstings/region-priserna till låga nivåer eftersom det bör leda till ett snabbt upptag och stora försäljningsvolymerna. Ett snabbt upptag leder ju också till att företagen snabbare får ersättning för sina utvecklingskostnader som ska betalas av staten som ett tillägg till landstings/region-priserna.

Det nya föreslagna finansieringssystemet kräver också att landstingen/regionerna har incitament att utöka volymerna av de nya behandlingarna redan i ett tidigt skede av läkemedlens utveckling. Även om EMA har bedömt säkerhet och effekt och gett godkännande för användning av läkemedlen till en definierad indikation kan en hel del återstå innan vi vet läkemedelsbehandlingens verkliga värde i klinisk praxis. Patientkaraktistiken kan skilja sig från den i de kliniska prövningarna. Den behandling som är relevant att jämföra med (comparatorn) kan vara annorlunda och sjukvården kan vara organiserad så att kostnader och effekter i verklig sjukvård inte blir samma som de som uppmätts i studier som krävs för registrering. Osäkerhet om effekter på hälsa och kostnader i verklig klinisk praxis kan innebära att upptaget blir långsamt även om läkemedelspriset är lågt. Osäkerheten om läkemedelsbehandlingens värde måste vägas mot förlorad behandlingsmöjlighet och förlorat konsumentöverskott. Dessutom måste landstingen/regionerna anpassa sina organisatoriska strukturer så att det finns kapacitet att exempelvis genomföra tester, att det finns specialister som kan förskriva de nya läkemedlen samt att det finns en läkemedelsbudget som rymmer de nya volymerna. Denna extra kostnad för läkemedel förväntas dock bli mycket mindre än idag eftersom staten tar en stor del av kostnaden.

Risken finns att företagen räknar med en restriktiv förskrivning p g a osäkerhet om effekt och säkerhet, organisatoriska barriärer och budgetbarriärer och att företagen därför får incitament att endast sälja läkemedlet till ett relativt högt marknadspris/*cost-plus* pris. Då blir statens andel av finansieringen mindre men också den förväntade volymen och konsumentöverskottet.

Det finns olika sätt att förbättra landstingens incitament att tidigt öka förskrivningen av de nya kostnadseffektiva läkemedlen. En metod är att staten direkt skickar med medel för de utökade volymkostnaderna till landstingen/regionerna. Det skulle betyda att staten bidrar även till en del av *cost-plus* kostnaderna utöver utvecklingskostnaderna, Om TLV bedömer läkemedlet som kostnadseffektivt är det möjligt att utveckla ett system där staten skickar med medel till landstingen/regionerna för att täcka såväl kostnader för uppbyggnad av sjukhusens kapacitet för att testa förskriva

och administrera en utökad förskrivningsvolym för läkemedlen. Utbetalningen av dessa medel till företagen kan ju villkoras med riskdelningssystem där företagen och landstingen/regionerna kommer överens om leverans av klinisk evidens d v s med data från landstingen och analyser som företagen ombesörjer mot villkorad ersättning. Detta har stora likheter med den *Coverage with Evidence Development* (CED) som LFN/TLV flitigt använde under de inledande ca tio åren sedan starten 2002 [25].

Detta har även vissa likheter med de extra resurser om 1 500 Mkr som avsattes under flera år i överenskommelsen mellan staten och landstingen/regionerna för hepatit-C läkemedlen eller det extra tillskott om 203 Mkr som staten beviljat för att utveckla cancervården 2017 [26]. Eftersom staten redan ger statsbidrag till landstingen för läkemedel så finns redan formella rutiner att betala ut statens andel. Hur stor del av det totala priset som ska betalas av staten får avgöras i förhandlingar.

8. Avslutande diskussion/kommentarer

Det föreslagna nya pris- och subventionssystemet för läkemedel syftar till att överbrygga konflikten som finns inbyggt i det svenska pris- och subventionssystemet för läkemedel. Den inneboende konflikten består i att staten, främst via TLV, tillämpar en värdebaserad prissättning (VBP) samtidigt som budgetansvaret ligger hos landstingen/regionerna som inte primärt har ett samhällsekonomiskt ansvar och inte heller tillämpar värdebaserad prissättning.

Det nya föreslagna pris- och finansieringssystemet för läkemedel innebär att för landstingen inför vi ett *cost-plus* system även för läkemedel. Det blir då ett neutralt system mellan läkemedel och övriga sjukvårdsprodukter. Vi eliminerar en av de invändningar som riktats mot VBP system för läkemedel, nämligen att VBP ökar priser för läkemedel relativt andra insatsfaktorer i sjukvården.

Vårt nya föreslagna system eliminerar eller åtminstone minskar problemen med att läkemedelspriser varierar över tid, med ett mycket högt patentpris och ett väsentligt lägre ex-patentpris. Det föreslagna nya pris- och subventionssystemet förväntas ändra såväl företagens som landstingens/regionernas incitament så att det stimulerar ett snabbare upptag av nya innovativa mediciner och att patienter får ökad tillgång till nya läkemedel. De förskrivande läkarna och sjukvården slipper begränsa användningen av medicinskt motiverad, men dyrbar behandling. Företagen får snabbare återbäring på investerade resurser för utveckling av nya läkemedel.

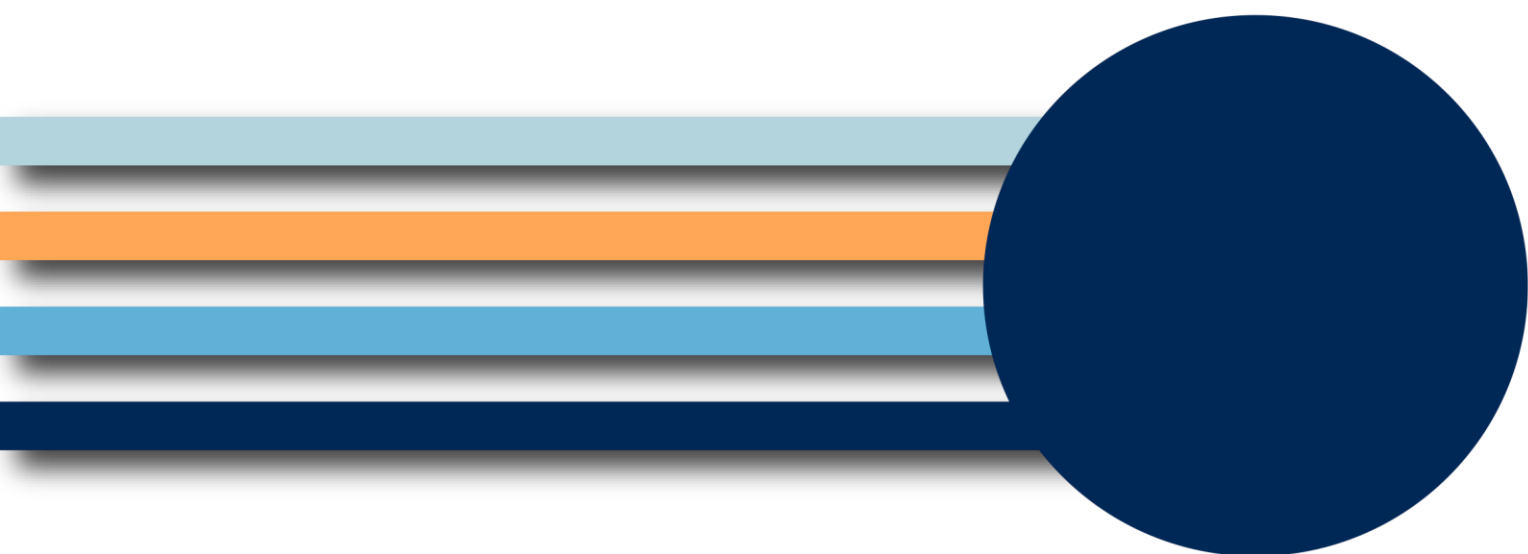
Med det nya föreslagna systemet kommer de totala läkemedelskostnaderna troligtvis att öka när upptaget blir större och företagen får ersättning för sina ökade produktionskostnader för den tidigare-lagda volymökningen. Hur statens totala utgifter för läkemedel kommer att utvecklas beror på hur staten väljer att agera. Det nya föreslagna finansieringssystemet innebär att staten ska skicka med pengar till finansiering av de läkemedel som TLV anser ska prioriteras. Idag kan staten ta beslut om subvention utan att skicka med medel för finansieringen. Resultaten blir att landstingen tar ansvaret för budgeten. Vårt nya föreslagna finansieringssystem kan innebära att staten ändrar sitt beteende och tar ett större ansvar för finansieringen av läkemedlen. Staten kan t ex anse att en ökad läkemedelskostnad är motiverad eftersom detta förväntas minska kostnader för sjukskrivning och förtidspension samt primärkommunala utgifter för hemhjälp som vid fallet med rörelseorganens sjukdomar. Staten kan också anse att en kort tids ökade behandlingskostnader för att åstadkomma bot ger kostnadsbesparingar för vård och omsorg under kommande år som vid fallet med hepatit-C läkemedlen. Hur läkemedelskostnaderna kommer att fördelas mellan staten och landstingen/ regionerna i det nya systemet går inte att förutse. Det kommer att bero på vilket terapiområde och typ av behandling/läkemedel som avses samt hur fördelningen mellan utvecklingskostnader och *cost-plus*/ marginalkostnader ser ut. Landstingen/regionerna kan få ökade kostnader initialt, men det kan

motverkas av att staten medverkar till finansieringen och att vi snabbare får en mer effektiv sjukvård som kan minska kostnaderna i trygghetssystemen.

Referenser

1. Persson, U., J. Svensson, and B. Pettersson, *A new reimbursement system for innovative pharmaceuticals combining value-based and free market pricing*. Appl Health Econ Health Policy, 2012. 10(4): p. 217-25.
2. Hanna, E., et al., *Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives*. J Mark Access Health Policy, 2016. 4.
3. TLV, *Beslut Darzalex 2017-11-24*. Diarienummer 604/2017, 2017.
4. Martinez-Lopez, J., et al., *Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation*. Blood, 2011. 118(3): p. 529-34.
5. TLV, *Underlag för beslut om subvention - Nyansökan, Nämnden för läkemedelsförmåner. Darzalex (daratumumab) TLV 2017*. Diarienummer 604/2017.
6. Svensson, J., et al., *Value of treatment in clinical trials versus the real world: the case of abiraterone acetate (Zytiga) for postchemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer patients in Sweden*. Scand J Urol, 2016. 50(4): p. 286-91.
7. Anastasaki, E., A. Walker, and S. Bradshaw, *An Update on Clinical And Economic Evidence Requirements for Advanced-Therapy Medicinal Products in Europe*. Value Health, 2014. 17(7): p. A444.
8. Jorgensen, J. and P. Kefalas, *Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets*. J Mark Access Health Policy, 2015. 3.
9. Hutchings, A., et al., *Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020*. Orphanet J Rare Dis, 2014. 9: p. 22.
10. Persson, U., *En ny modell för prioritering och finansiering av läkemedel för mycket sällsynta sjukdomar*. 2016, Kommissionen för Innovativa Särskilda Läkemedel.
11. Bach, P.B., *Indication-specific pricing for cancer drugs*. JAMA, 2014. 312(16): p. 1629-30.
12. Leopold, C., et al., *Differences in external price referencing in Europe: a descriptive overview*. Health Policy, 2012. 104(1): p. 50-60.
13. WHO, *WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies*. <http://whocc.goeg.at/> 2014-10-15.
14. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, *Principles for applications of international reference pricing systems* www.efpia.eu, 2014.
15. Persson, U. and B. Jonsson, *The End of the International Reference Pricing System?* Appl Health Econ Health Policy, 2016. 14(1): p. 1-8.
16. TLV, *Utveckling av trepartsöverläggningar*. 2015.
17. TLV, *Uppföljning av läkemedelskostnader*. Diarienummer 1621/2017, 2017.

18. TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets författningssamling, TLVFS 2014:9. 2014.
19. Vårdanalys, Cancerläkemedel- ett kunskapsunderlag om införande, användning och uppföljning. 2017:8.
20. NT-rådet - Sveriges Kommuner och Landsting, NT-rådets yttrande till landstingen gällande nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) för behandling av icke-småcellig lungcancer i andra linjen
[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Pembrolizumab-\(Keytruda\)-forsta-linjen-NSCLC-170401.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Pembrolizumab-(Keytruda)-forsta-linjen-NSCLC-170401.pdf). 2017-04-01.
21. Konkurrensverket, Prismodeller och prispress på läkemedelsmarknaden. 2017:19.
22. DiMasi, J.A., H.G. Grabowski, and R.W. Hansen, *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*. J Health Econ, 2016. 47: p. 20-33.
23. Lindgren, P. and B. Jonsson, Cost-effectiveness of statins revisited: lessons learned about the value of innovation. Eur J Health Econ, 2012. 13(4): p. 445-50.
24. Lundqvist, A., et al., *Målriktad behandling av bröstcancer*, in SNS forskningsprogram Värde av nya läkemedel. 2013, Studieförbundet Näringsliv och Samhälle (SNS),.
25. Carlson, J.J., et al., Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. Health Policy, 2010. 96(3): p. 179-90.
26. Socialdepartementet, 203 miljoner till en bättre cancervård-alla landsting klarar kraven 2017. Pressmeddelande 24 november 2017



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