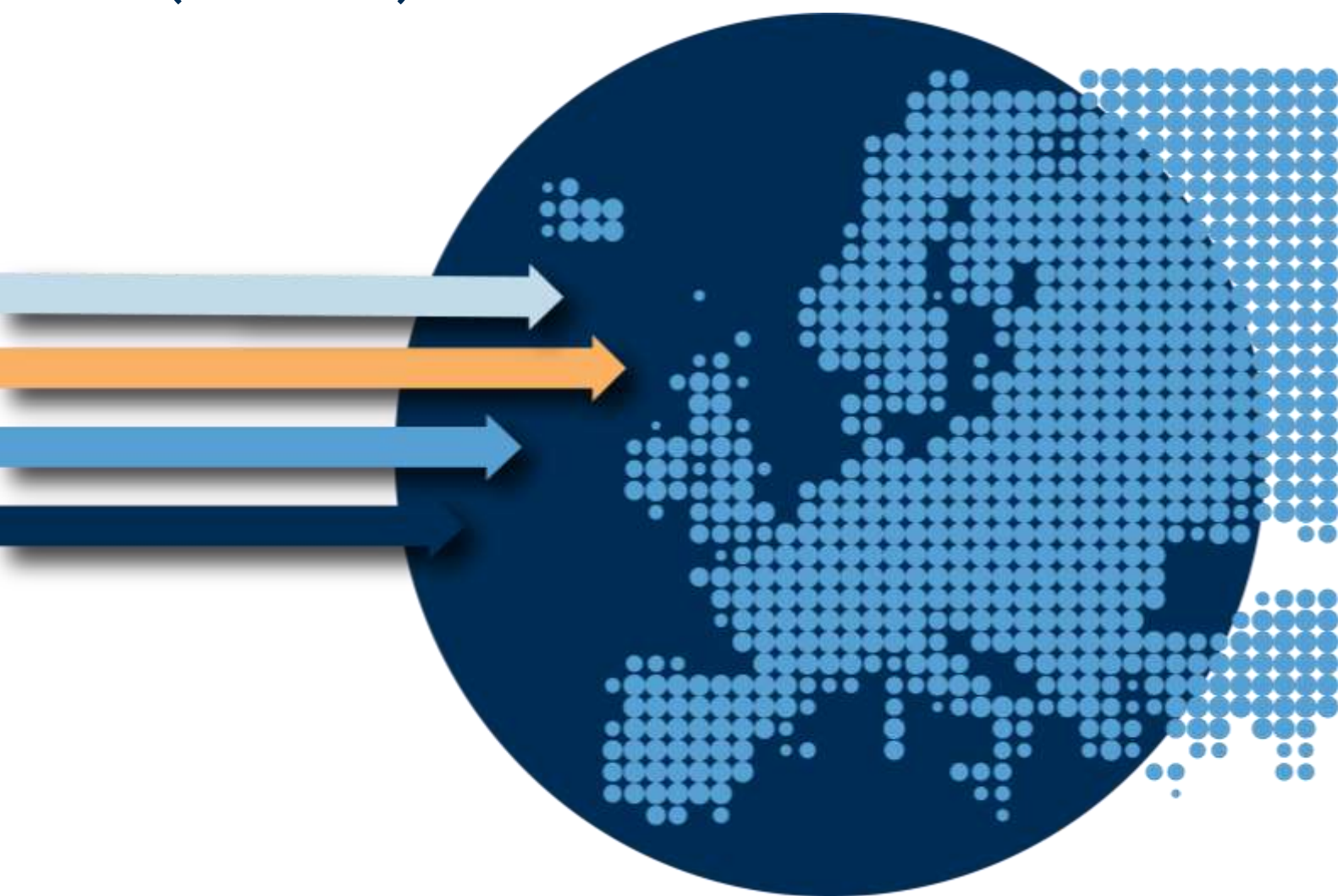


# Värdering och betalning för avancerade terapiläkemedel (ATMP)



Ulf Persson  
Sara Olofsson  
Rikard Althin  
Adam Fridhammar

**IHE**

IHE RAPPORT  
2019:1

## VÄRDERING OCH BETALNING FÖR AVANCERADE TERAPILÄKEMEDEL (ATMP)

Ulf Persson  
Sara Olofsson  
Rikard Althin  
Adam Fridhammar

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

Citera rapporten som:

Persson U, Olofsson S, Althin R & Fridhammar A. Värdering och betalning för avancerade terapiläkemedel (ATMP). IHE Rapport 2019:1, IHE: Lund.

Bayer, Janssen, Novartis och Pfizer har bidragit till finansieringen av denna rapport. Det är författarna ensamma som svarar för rapportens innehåll.

IHE RAPPORT 2019:1  
e-ISSN Serienummer: 1651-8179



[www.ihe.se](http://www.ihe.se) | [ihe@ihe.se](mailto:ihe@ihe.se)

# Sammanfattning

Avancerade terapiläkemedel (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) är en ny klass av läkemedel i EU som omfattar medicinska produkter som använder genterapi, cellterapi eller vävnadsteknik. Flera av dessa terapier kan förväntas eliminera symptom eller sjukdomsaktivitet hos svårt sjuka patienter och därmed skapa långvariga positiva effekter på både hälsa och sjukvårdskostnader. Inom den närmaste framtiden förväntas ett genombrott för ATMP. Syftet med denna studie är dels att utarbeta förslag till nya metoder för att analysera värdet av botande läkemedelsbehandlingar, dels att ge förslag till finansiering av och betalning för botande terapier i ett hälso-och sjukvårdssystem präglad av offentliga budgetar.

Nuvarande teknik för att beräkna vinsten i form av ökat antal levnadsår bygger på en skattning av en överlevnadsfunktion baserad på överlevnadsdata från den kliniska prövningen. Den här tekniken är inte lämplig för botande terapier eftersom den andel av patienterna som blivit botade kan förväntas återgå till samma dödsrisk som normalbefolkningen. Grafiskt betyder detta att överlevnadskurvan uppnår en plåtå istället för att hastigt gå mot noll. IHE har konstruerat en enkel modell för en botande behandling som visar en betydande skillnad i inkrementell kostnadseffektkvot (ICER) om överlevnadsvinsten extrapoleras med traditionell parametrisk exponentiell modell (1,1 Mkr) eller om överlevnadsvinsten extrapoleras med "mixed cure" modell som tar hänsyn till den kraftigt ökade överlevnadsvinsten för de botade patienterna (0,4 Mkr). Ett annat problem med att applicera nuvarande tekniker för ATMP är att de förutsätter att det finns en uppmätt statistisk skillnad i total överlevnad. I de fall som ATMP leder till betydande genombrott kan studien avbrytas i förtid av etiska skäl. Detta förutsätter då istället att ett surrogatmått kan användas för att prediktera en förändring i överlevnad. Detta sker dock redan i viss mån inom andra områden, såsom blodcancer och hjärt- och kärlsjukdom.

Nuvarande tekniker för att värdera effekterna av en ny behandling bygger på en skattning av antalet diskonterade kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). ATMP är förknippade med attribut som inte alltid fångas av QALY måttet, t ex värdet av bot, möjliga spridningseffekter av teknologin och värdet av att inge hopp för patienterna. ATMP är också förknippade med en betydande osäkerhet avseende vilka alternativa behandlingar som kommer finnas tillgängliga i framtiden. Detta talar för att diskonteringsräntan för ATMP bör vara högre än de räntor som normalt används i sjukvården.

Nuvarande betalningsmodell för nya läkemedel bygger på att betalningen sker under den tid som behandlingen ges. För botande terapier innebär detta att betalning för stora värden som realiserar över lång tid ska betalas för under en kort period. Detta kan leda till budgetbarriärer, där ett läkemedel kan vara kostnadseffektivt men inte möjligt att betala för med nuvarande betalningsmodell. ATMP medför också en betydande osäkerhet om man får det man betalar för eftersom det kan finnas begränsade möjligheter att göra fullvärdiga RCT och godkännandet sker ofta i ett tidigt skede

samtidigt som fullständig effekt kan mätas först efter flera år. Dessutom kan incitamenten för införandet av ATMP påverkas av att regionen som betalar för boten inte kan säkerställa att de får ta del av besparingar i sjukvårdskostnader eftersom patienten kan flytta till en annan region.

Det finns ett flertal innovativa betalningsmodeller som föreslagits som en lösning på problemen som introduktionen av ATMP för med sig. Ett förslag på att hantera budgetbarriären är att dela upp betalningen över tid i form av en annuitetsbetalning eller som ett hälso- och sjukvårdslån. Denna typ av betalningsmodell kan dessutom kombineras med en utfallsbaserad överenskommelse och på så sätt hantera osäkerheten. Kritiken mot dessa modeller är att de kan föra med sig ökade kostnader (t ex ränta) och binder framtida betalare trots att patienten kan flytta till en annan region. Hälsomynt är en betalningsmodell som syftar till att lösa det senare problemet genom att den region som patienten flyttar till ersätter den region patienten flyttar från. En annan lösning på detta problem och budgetbarriären är en lösning på nationell nivå i form av statliga bidrag eller riskfond. Dessa modeller bidrar dock inte i sig till att hantera osäkerheten.

Vårt förslag till att skapa en mer ändamålsenlig värdering av ATMP består av att (i) införa en riskelimineringsspremie för botande terapier, d v s en högre kostnad per vunnet QALY kan accepteras då behandlingen leder till bot, (ii) skatta de långsiktiga hälsoeffekterna med en sk platåmodell eller mixed cure modell, (iii) tillämpa högre diskonteringsränta för botande ATMP behandlingar än för kontinuerliga botande behandlingar.

Vårt förslag till att skapa en mer ändamålsenlig betalningsmodell för ATMP består av att utveckla (i) annuitetsbetalning med utfallsbaserad överenskommelse för behandling av små populationer eller behandling av incidensen, (ii) flexibla statliga eller regionala budgetar för finansiering av behandling av stora populationer eller behandling av prevalensen, och (iii) hälso- och sjukvårdslån som ett alternativ till annuitetsbetalning eller flexibla budgetar.

## Summary

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) is a new class of drugs in the EU that includes medical products using gene therapy, cell therapy or tissue engineering. Several of these therapies can be expected to lead to elimination of symptoms or disease activity in severely ill patients and thus create long-lasting positive effects on both health and healthcare costs. In the near future, a breakthrough is expected for ATMP. The purpose of this study is to prepare proposals for new methods for analyzing the value of curative drug treatments, and to give suggestions for financing and payment for curative therapies in a health care system characterized by public budgets.

Current technology for calculating the gain in terms of increased number of life-years is based on an estimate of a survival function based on survival data from the clinical trial. This technique is not suitable for curative therapies because the proportion of patients who have been cured can be expected to return to the same risk of death as the general population. Graphically, this means that the survival curve reaches a plateau instead of speeding towards zero. IHE has constructed a simple model for a curative treatment that shows a significant difference in incremental cost-effectiveness ratio (ICER) if the survival gain is extrapolated with traditional parametric exponential model (SEK 1.1 million) or if the survival gain is extrapolated with the "mixture cure" model that takes the plateau effect into account. The survival benefit for the cured patients increased sharply (SEK 0.4 million). Another problem with applying current techniques to ATMP is that they assume that there is a measured statistical difference in total survival. In cases where ATMP leads to significant breakthroughs, the study can be interrupted prematurely for ethical reasons. This then presupposes that a surrogate measure can be used to predict a change in survival. However, this is already happening to some extent in other areas, such as blood cancer and cardiovascular disease.

Current techniques for evaluating the effects of a new treatment are based on an estimate of the number of discounted quality-adjusted life-years (QALYs). The ATMP is associated with attributes that are not always captured by the QALY measure, such as the value of cure, possible spread effects of the technology and the value of providing hope for the patients. ATMP is also associated with significant uncertainty as to which alternative treatments will be available in the future. This indicates that the discount rate from ATMP should be higher than the interest rates normally used in healthcare.

The current payment model for new drugs is based on the payment being made during the time that the treatment is given. For curative therapies, this means that payment for large values realized over a long period of time must be paid during a short period of time. This can lead to affordability issues, where a drug can be cost-effective but not possible to pay for with the current payment model. ATMP also causes considerable uncertainty regarding what one pays for, as there may be limited possibilities for making full-fledged RCTs and the approval often takes place at an early stage while full effect can only be measured after several years. In addition, the incentives for the introduction of

ATMP can be affected by the fact that the region paying for the treatment cannot ensure that they receive healthcare savings because the patient can move to another region.

There are several innovative payment models that have been proposed as a solution to the problems that the introduction of ATMP brings with them. A proposal to manage the budget barrier is to divide the payment over time in the form of an annuity payment or as a health and medical care loan. This type of payment model can also be combined with an outcome-based agreement and thus manage the uncertainty. The criticism of these models is that they can bring with them increased costs (e.g. interest) and bind future payers even though the patient can move to another region. Health Coin is a payment model that aims to solve the latter problem by reimbursing the region the patient moves from. Another solution to this problem and the budget barrier is a solution at national level in the form of government grants or risk funds. However, these models do not in themselves contribute to managing the uncertainty.

Our proposal to create a more appropriate valuation of ATMP consists of (i) introducing a risk elimination premium for curative therapies, i.e. a higher cost per QALY gained can be accepted when the treatment leads to cure, (ii) estimating the long-term health effects with a so-called plateau model or mixed cure model, (iii) apply higher discount rates for curative ATMP treatments than for continuous cure treatments.

Our proposal to create a more efficient payment model for ATMP consists of developing (i) annuity payment with outcome-based agreement for the treatment of small populations or treatment of the incidence, (ii) flexible state or regional budgets for financing treatment of large populations or treatment of prevalence, and (iii) health and medical loans as an alternative to annuity payments or flexible budgets.

*Please cite this report as:*

Persson U, Olofsson S, Althin R & Fridhammar A. Värdering och betalning för avancerade terapiläkemedel (ATMP). IHE Rapport 2019:1, IHE: Lund, Sverige.

Bayer, Janssen, Novartis and Pfizer have contributed to the financing of this report. The authors alone are responsible for the content of the report.

# Innehållsförteckning

Sammanfattning .....	2
Summary .....	4
Förord.....	8
Förkortningar.....	9
1. Introduktion.....	10
2. Värderingen av ATMP.....	11
2.1 Metoder för att demonstrera värden av nya terapier.....	11
2.2 ATMPs utmaningar för hälsoekonomisk värdering .....	13
2.2.1 Osäkerhet.....	13
2.2.2 Diskontering och kalkylränta .....	14
2.2.3 Hälsoutfallet och värdet av botande behandlingar .....	16
2.3 Nya metoder för att skatta ytan under OS-kurvan .....	18
2.4 En enkel modell för plåtå-beräkning .....	18
2.5 TLVs utvärdering av Yescarta .....	22
3. Betalning för ATMP .....	24
3.1 Vilka egenskaper hos ATMP är det som gör det svårt att tillämpa etablerade betalningsmodeller? .....	24
3.2 Affordability – en nyligen uppmärksammas barriär .....	25
3.3 Ingen vill ha ”Svarte-Petter” .....	27
3.4 Betalningsmodeller.....	28
3.4.1 Finansiella överenskommelser .....	28
3.4.2 Volymbaserade överenskommelser .....	29
3.4.3 Utfallsbaserade överenskommelser .....	30
3.4.4 Innovativa modeller.....	31
3.5 Vilka problem som ATMP har kan de olika betalningsmodellerna lösa? .....	38
4. Förslag till värdering och betalning av ATMP i Sverige .....	40
4.1 Vårt förslag till modifiering av metoderna för värdering av nya ATMP behandlingar.....	40
4.1.1 Införa en riskelimineringpremie för botande terapier .....	40

4.1.2	Använda sk platå-modeller eller mixed cure modeller för skattning av de långsiktiga effekterna. ....	41
4.1.3	Tillämpa högre avkastningskrav för botande ATMP behandlingar än för kontinuerliga botande behandlingar .....	41
4.2	Vårt förslag till betalningsmodell för ATMP .....	41
4.2.1	Annuitetsbetalning med utfallsbaserad överenskommelse för ATMP som främst avser behandling av små populationer eller behandling av incidensen .....	42
4.2.2	Flexibla statliga och eller regionala budgetar (som vid Hepatit C) för finansiering av ATMP för stora populationer eller vid behandling av prevalensen.....	42
4.2.3	Hälso- och sjukvårdslån som ett alternativ till annuitetsbetalning och flexibla budgetar .....	42
	Referenser .....	43



# Förord

Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har utarbetat ett förslag till en mer ändamålsenlig värdering och betalningsmodell för avancerade terapiläkemedel (ATMP). Rapporten beskriver vilka utmaningar som ATMP står inför med nuvarande metoder för värdering och betalning samt en genomgång av alternativa metoder och betalningsmodeller.

Denna rapport är resultatet av ett projekt finansierat av Bayer, Janssen, Novartis och Pfizer. Ett rundabordssamtal hölls med representanter från myndigheter och företag den 5 februari, 2019, Stockholm.

Lund i februari 2019

Peter Lindgren

Verkställande direktör, IHE

## Förkortningar

- ATMP = Avancerade terapiläkemedel (Advanced Therapy Medicinal Products)
- ASMR = Förbättring av medicinsk nytta (Amélioration du Service Médical Rendu)
- EMA = European Medicines Agency
- CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- CAPM = Capital Asses Pricing Model
- CDF = Cancer Drugs Fund
- CR = Complete Response
- DRG = Diagnosrelaterade grupper
- FHS = Framingham Heart Study
- HAS = Haute Autorité de santé
- HCV = Hepatit C
- HTA = Health Technology Assessment
- IBD = Inflammatorisk tarmsjukdom (Inflammatory Bowel Disease)
- ICER = Institute for Economic and Clinical Review
- ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio
- IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Löf = Landstingens ömsesidiga försäkring
- NHS = National Health Services
- NICE = National Institute for Health and Care Excellence
- NT-rådet = Rådet för Nya Terapier
- MS = Multipel Skleros
- OS = Overall Survival
- PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
- PD = Progressive Disease
- PR = Partial Response
- PFS = Progression-Free Survival
- QALY = Livskvalitetsjusterade levnadsår (Quality-Adjusted Life-Years)
- RCT = Randomiserad klinisk prövning
- RKR = Rådet för Kommunal Redovisning
- SD = Stable disease
- SMC = Scottich Medicines Consortium
- SWIBREG = Swedish Inflammatory Bowel Disease Registry
- TLV = Tandvårds- och läkemedelsförmånsnämnden
- VBP = Värdebaserad prissättning
- VGPR = Very Good Partial Response
- ZIN = Zorginstituut Nederland

# 1. Introduktion

Avancerade terapiläkemedel (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) är en ny klass av läkemedel i EU som omfattar medicinska produkter som använder genterapi, cellterapi eller vävnadsteknik [1]<sup>1</sup>. ATMP kan användas för att behandla bland annat cancer, brännskador, Alzheimers sjukdom eller muskeldystrofi, och har stor potential där inga effektiva behandlingar finns [2]. Inom den närmaste framtiden förväntas ett genombrott för ATMP. I maj 2018 fanns det över 500 pågående kliniska prövningar i EU för ATMP och 10 produkter hade godkänts av EMA [3].

Dessa terapier kan förväntas leda till ”bot” eller frånvaro av symptom eller sjukdomsaktivitet. Terapierna kan vara förknippade med behandling under kort tid men samtidigt ge mycket långvariga bestående positiva effekter på både hälsa och sjukvårdssystemets kostnader. Detta leder till utmaningar med att fastställa klinisk evidens och kostnadseffektivitet samt med hur de förväntade höga värdena som genereras ska kunna betalas för under en kort period. De två största utmaningarna med ATMP ur ett hälsoekonomiskt perspektiv handlar om värderingen av bot och om betalningen för bot [4].

Nuvarande metoder för värdering av nya behandlingar är framförallt utformade för terapier som leder till inkrementella hälsoförbättringar, tex palliativ behandling av cancer. Botande terapier innebär nya utmaningar som kan innebära att de nuvarande metoderna inte räcker till för att på ett adekvat sätt kartlägga värdet [5]. Dessa utmaningar handlar om tekniker för att skatta överlevnadsvinster [6], tekniker för att hantera osäkerhet, diskonteringsprocedurer samt inkluderande av värdedrivare som inte ingår i det traditionella ramverket för beräkning av kostnadseffektivitet [7].

Nuvarande betalningsmodell inom hälso- och sjukvård är också primärt utformad för terapier som leder till inkrementella hälsoförbättringar. Betalning sker i samband med att behandling ges. För botande terapier innebär detta att betalning för stora värden som realiseras över lång tid ska betalas för under en kort period. Detta kan leda till budgetbarriärer, där ett läkemedel kan vara kostnads-effektivt men inte möjligt att betala för med nuvarande betalningsmodell [8, 9].

Syftet med denna studie är dels att utarbeta förslag till nya metoder för att analysera värdet av botande läkemedelsbehandlingar, dels att ge förslag till finansiering och utformningen av betalningssystem för botande terapier i ett hälso-och sjukvårdssystem präglad av offentliga budgetar.

---

<sup>1</sup> Regenerativ medicin definieras som processen att byta ut, konstruera eller regenerera mänskliga celler, vävnader eller organ för att återställa eller upprätta normal funktion. Detta begrepp omfattar ATMP, men även traditionella metoder som stamcellstransplantation, se Brixner et al. 2016.

## 2. Värderingen av ATMP

### 2.1 Metoder för att demonstrera värden av nya terapier

Metoder för att demonstrera och skatta värden för nya terapier i ett värdebaserat prissättningsystem (VBP) som det svenska, består dels av att visa konsekvenserna på resursförbrukningen dels effekterna på hälsan i form av antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs).

För värderingen av terapier som ger förlängd överlevnad, vilket är vanligt vid ATMP, behövs beräkningar av medelvärdet på den kvalitetsjusterade överlevnaden. Medelvärdet är ytan under hela överlevnadskurvan och den kan beräknas om man utsträcker studietiden till dess att alla patienterna avlidit eller att man extrapolerar d v s modellerar överlevnaden och livskvalitén för den återstående tiden.

Health Technology Assessment (HTA) organisationer efterfrågar konsekvenser av behandlingar på hårda kliniska utfallsmått såsom förlängd överlevnad, minskad frekvens av hjärtinfarkt eller stroke eller något annat som är kliniskt relevant och som har ett värde för patienten. I många fall kan nya läkemedel som leder till betydande genombrott i behandlingen leda till att det blir svårt att visa effekter i hårda utfallsmått. Om den totala överlevnaden (overall survival, OS) förbättras väsentligt kan studien avbrytas i förtid av etiska skäl och då hinner man inte mäta upp statistiskt signifikant skillnad i medianen. I sådana fall finns det kanske endast tillgång till skillnader i surrogatmått. Surrogatmått kan vara både accepterade av HTA organisationer eller vara under diskussion och betraktas med mer eller mindre skepticism beroende på om de anses vara mer eller mindre starkt korrelerade till hårda utfallsmått.

Serum hemoglobin (HbA1c) anses vara ett allmänt accepterat surrogatmått på diabeteskontroll och har visat sig starkt korrelerat med hårda utfallsmått som mikrovaskulära diabeteskomplikationer (retinopati, neuropati, nefropati) och makrovaskulära diabeteskomplikationer som hjärtinfarkt och stroke. Anti-HPV antikroppar efter vaccinationer med HPV vaccin används som surrogatmått för prevention av morbiditet och mortalitet från HPV infektioner. Bestående virologiskt svar (sustained viral response) vid vecka 12 är ett surrogatmått vid behandling av hepatit C (HCV) och prevention av följande morbiditet och mortalitet. Cytogenetik/hematologisk respons är ofta ett surrogatmått för överlevnad vid blodcancer.

Uppfattningen om hur bra surrogatmått prognosticerar utfallen i form av hårda utfallsmått skiljer sig dock mellan olika HTA organisationer och andra aktörer som involveras i arbetet med att värdera behandlingarna. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [10] i Tyskland och Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [11] i Australien har utvecklat detaljerade rekommendationer avseende tolkningen av surrogatmått. IQWiG säger t ex att relationen mellan

surrogatmättet och hårda viktiga utfallsmått måste valideras och att ett tröskelvärde med en korrelation på 0,9 kan vara tillräckligt för att acceptera sambandet. PBAC är tveksamma till att acceptera flera steg i transformationen från surrogaten till slutlig endpoint, t ex av att använda svarsfrekvensen (overall response rate, ORR) som ett surrogat för progressionsfri överlevnad (PFS) som i sin tur förväntas ha en effekt på OS. PBAC säger sig föredra kliniska endpoint från studier även om de inte är signifikanta före transformation av värden utifrån tveksamma surrogatmått.

Flera andra HTA organisationer har en diskussion om värdet av surrogatmått i sina riktlinjer för utvärdering av nya terapier. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [12] i England och Zorginstituut Nederland (ZIN) [13] i Nederländerna uttalar sig ganska allmänt om att nyttan av ett surrogatmått för att beräkna effekten på QALY beror på hur stark evidens som finns för att uppskatta slutlig effekt på livskvalitet och överlevnad. Scottish Medicines Consortium (SMC) [14] i Skottland önskar en detaljerad förklaring till relevansen att använda surrogatmått och teoretisk bas som finns för valet av surrogatmått. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [15] i Kanada vill gärna kräva in data från den kliniska verkligheten (real world data) som verifierar resultatet. Tandvårds och läkemedelsförmånsverket (TLV) [16] i Sverige och Haute Autorité de santé (HAS) [17] i Frankrike betonar att modellering ska användas för att koppla surrogatmått till förväntat utfall i kliniskt relevant hårda utfallsmått.

Institute for Economic and Clinical Review (ICER) i USA anger PFS, ORR och tid till progression som surrogatmått medan OS och hälsorelaterad livskvalitet är de viktiga måtten för att bedöma den kliniska nyttan i ICER's analytiska ramverk.

För Sverige finns det anledning att nämna förslagen i Slutbetänkandet av Läkemedelsutredningen, SOU2018:89, sidan 249 ff. Utredningen föreslår att Läkemedelsverket ska få i uppdrag att upprätta kunskapsunderlag avseende samtliga läkemedel som fått ett positivt yttrande av EMA och som innehåller en ny aktiv substans [18]. Varje rapport ska innehålla en bedömning av läkemedlets effekt och risker i förhållande till andra tillgängliga behandlingsmetoder (relativ risk), säkerheten i uppskattningen av effekten, svårhetsgraden av tillståndet och vilka ytterligare studier av läkemedlet som bör göras. Syftet är att bättre än idag nyttja den kunskap om läkemedlet som finns samlad i det material som de regulatoriska myndigheterna har tillgång till. Det innebär en ny uppgift för Läkemedelsverket eftersom de idag inte har till uppgift att göra bedömningar av relativ effekt av nya läkemedel.

För att demonstrera värdet av ATMP kan det bli nödvändigt att använda surrogatmått eftersom beslut om pris, subvention och användning inte kan vänta så länge att studiepopulationen ska hinna avlida eller drabbas av hårda utfallsmått. Det finns olika uppfattningar bland HTA myndigheter om hur väl surrogatmått fungerar för att bedöma effekten på det slutliga utfallsmåttet. Läkemedelsutredningen föreslår att Läkemedelsverket får i uppdrag att bedöma behandlingens relativa effekt och det blir då ett ansvar för denna myndighet att ta ställning till hur surrogatmått för bl a ATMP bör hanteras. En

möjlig utveckling är att det ställs större krav på validering av surrogatmått och uppföljning av effekten i klinisk verklighet (real world data).

## 2.2 ATMPs utmaningar för hälsoekonomisk värdering

En HTA bedömning är en ”multidisciplinär aktivitet som systematiskt bedömer de tekniska framstegen, säkerheten, kliniska effekten, kostnaderna, kostnadseffektiviteten, de organisatoriska implikationerna, sociala konsekvenserna och legala och etiska övervägandena” fritt översatt från [19]. Drummond m fl (2008) föreslog 15 principer för god praktik och för genomförande av HTA och dess användande i beslutsfattandet [20]. Emellertid har frågan väckts om dessa etablerade metoder också kan vara lämpliga för HTA utvärdering av ATMP? ATMP erbjuder potentiella möjligheter till engångsbehandling, möjligheter till bot och långvariga bestående effekter av initiala behandlingar. NICE i England genomförde en hypotetisk utvärdering av en ATMP i syfte att utvärdera om metoderna fungerade för ATMP. Resultatet presenterades i en rapport från NICE [21], där slutsatsen presenterades i fyra punkter: (1) de existerande utvärderingsmetoderna och beslutsprinciperna är tillämpbara även för regenerativa mediciner; (2) kvantifiering av osäkerheten är en nyckel i beslutsfattandet; (3) där osäkerheten är substantiell kan innovativa betalningsmodeller spela en viktig roll och möjliggöra att patienter får tillgång till terapierna i rimlig tid; (4) valet av diskonteringsränta är extremt viktigt och kan ha inverkan på skattningen av den inkrementella kostnads-effekt kvoten (ICER). I en kommentar till NICE rapporten framför Marsden och Towse synpunkten att även om det är möjligt att utvärdera ATMP med etablerade metoder så kanske det inte är lämpligt att göra så [5]. Anledningen är att ATMP möter extrema problem vad gäller osäkerheten i samband med bot, mycket hög initial kostnad och nyttor som kan utfalla över en mycket lång tidsperiod.

Som en uppföljning av dessa diskussioner har en internationell expertpanel med medverkande från Storbritannien, Frankrike, Tyskland och Sverige försökt formulera lösningar på dessa utmaningar [7]. Expertpanelen tar framförallt fasta på tre metodologiska frågor:

1. Osäkerheten vid utvärdering av nya ATMP
2. Diskonteringen av kostnader och nyttor
3. Hälsoresultatet och värdering av botande terapier

### 2.2.1 Osäkerhet

Osäkerhet är oundvikligt vid beslut om allokering av resurser till hälso- och sjukvård. Hantering av osäkerhet kan ske genom (a) scenarioanalys där man varierar jämförelsealternativen, datakällorna och metoderna; (b) känslighetsanalys som kan var deterministisk (punktskattning och range) eller (c) probabilistisk (parameteriserad fördelning); (d) vid multivariat skattning kan osäkerheten i korrelationen mellan variablerna t ex i kostnads-effekt-skattningen analyseras med hjälp av

kostnadseffekt acceptabilitetskurvor och (e) värde av informationsanalys [22]. Under den senare metoden försöker man ta reda på om det är värt sitt pris att inhämta mer information för att reducera osäkerheten och vad sådan ytterligare information för att förbättra kunskapen om evidensen kostar. Osäkerheten i samband med ATMP kan bli särskilt framträdande eftersom flera nya ATMP kan förväntas utvecklas för små patientpopulationer och att det därmed är särskilt svårt att genomföra stora studier som kan dimensioneras för att visa signifikanta skillnader i hårda endpoint som t ex överlevnad. I andra fall kan det innebära att bedömningarna får förlita sig på enarmade kliniska studier utan jämförelsearm överhuvudtaget.

Jönsson m fl förutspår att utvärderingar av ATMP sannolikt kräver att man i större utsträckning än tidigare kommer att utnyttja surrogatmått och utveckla nya metoder för att uppskatta det långsiktiga kliniska utfallet [7]. I denna rapport har vi därför diskuterat nya möjliga strategier i följande kapitel 2.3.

## 2.2.2 Diskontering och kalkylränta

Diskontering är en metod att göra framtida värden jämförbara med värden i nutiden. Diskontering kan motiveras med åtminstone tre argument. Det första har med alternativkostnaden för kapital att göra. En investering av ett projekt A innebär att ett annat projekt B inte kan genomföras och då måste avkastningen av A överstiga värdet av avkastningen för projekt B för att investeringen ska vara rationell. Räntorna på kapitalmarknaden ger information om alternativkostnaden för kapitalets användning. Det andra argumentet för diskontering har att göra med individers preferenser för att få något idag snarare än i morgon. Detta är den individuella tidspreferensräntan och den kan avspeglas i individers utbildningsval, yrkesval och många beteenden i vardagen. Individer med hög diskonteringsränta prioriterar utkomst i närtid medan individer med låg diskonteringsränta mycket väl kan tänka sig att vänta på avkastningen. Det tredje argumentet för diskontering har med avtagande marginalnytta att göra. Om välfärd och inkomster förväntas stiga över tiden, om framtida generationer får det bättre i någon mening än nutida, så kommer en nytta idag att värderas högre än samma nytta som utfaller i morgon.

Expertpanelen uppmärksammar att valet av diskonteringsräntan är en central komponent i värderingen av ATMP eftersom kostnader och effekter infaller olika i tid [7].

Arrow och Lind hävdade i en viktig artikel i *Economic Review*, Arrow och Lind, (1970) [23] att det relevanta avkastningskravet för offentliga investeringar är den riskfria räntan. Deras artikel ledde till att offentliga avkastningskrav i många länder sänktes. I Sverige från 8 % i början av 1980-talet till 3 % i sjukvården respektive 3,5 % i trafiksektorn idag, Hultkrantz (2018) [24]. Riskfri avkastning kan skattas från marknadsräntor för statsobligationer eller från den så kallade Ramseyekvationen. Avkastningskravet på ett specifikt investeringsprojekt kan enligt Ramseyekvationen delas upp i två delar, Ramsey (1928) [25]. Den första delen är en ren tidspreferensränta. Den andra delen anger hur mycket

kommande generationers marginalnytta av konsumtion minskar p g a ekonomisk tillväxt. Det här leder ofta till en ränta i storleksordningen 2-4 %, Hultkrantz (2018) [24].

Under senare år har Arrow och Linds argumentation starkt ifrågasatts [24]. Enligt den grundläggande modellen för riskvärdering i finansvärlden, den s k CAPM (Capital Asset Pricing Model), kan man visa att ett investeringsprojekt ger ett kassaflöde som är korrelerat med makroekonomin, egentligen konsumtion per capita. Avkastningskravet delas upp i två termer, en riskfri ränta och en genomsnittlig riskpremie. I maj 2018 var den riskfria räntan (10-årig statsobligation) 0,8 % och riskpremien för noterade svenska aktier 6,4 % enligt konsultfirman PWC [24]. Problemet med Arrow och Lind är att de hävdar att riskpremien kan sättas till noll för offentliga investeringar eftersom de menar att den offentliga sektorn genomför många investeringar och att dessa kan antas var oberoende av varandra. Detta kan inte vara sant enligt kritiker som Baumstark och Gollier (2014) [26]. De menar att det inte finns någon anledning att tro att riskpremien skulle vara systematiskt lägre än i den privata sektorns och i varje fall inte noll.

En slutsats är därför att det avkastningskrav som idag tillämpas i trafiksektorn på 3,5% är för lågt, d v s lönsamheten av sådana investeringar överskattas.

Riskpremien skiljer sig mellan olika slags investeringar. Te x kan avkastningskravet för skogsägare som väljer att plantera skog vara lågt. De har erfarenhetsmässigt lärt sig att detta är en relativt säker investering. Riskutsatt pensionssparande i aktiefonder kan kräva högre avkastningskrav. Detsamma kan man hävda bör gälla för investeringar i form av behandling med ATMP läkemedel. Investeringen i hälsa är knappast lika säker som investeringen i skog. En planterad gran som växer upp om 50 år kommer säkert att se ut på samma sätt som granar gjort i många hundra år. Däremot är det inte alls säkert att den alternativa behandlingen till en ny ATMP behandling ser likadan ut om 50 år som den gör idag. Såväl nya sjukvårdsbehandlingar som jämförelsealternativen till dessa behandlingar kan förändras och är okända idag. Detta talar för att räntor eller avkastningskraven från ATMP bör vara högre än de räntor på 3 % som normalt används i sjukvården.

Nuvärdet av en årlig inbesparad kostnad på 1,0 Mkr under 50 år blir med 1 % ränta 39,2 Mkr, med 3 % ränta 25,7 Mkr och med 8 % ränta 12,2 Mkr. En beräknad avkastning av 1,0 Mkr som utfaller om 50 år blir omräknad till nuvärde 608 000 kr med 1 % ränta, 228 000 kr med 3 % ränta och endast 21 000 kr med 8 % ränta.

Det finns också argument för att diskontera hälsovinster på samma sätt som kostnader. Ett välkänt argument är Keeler och Cretins paradox, Keeler och Cretin (1983) [27]. De menar att om hälsovinster diskonteras med en lägre räntesats än kostnaderna så kommer kostnadseffektkvoten alltid att kunna förbättras genom att vänta med att genomföra investeringen och det blir således rationellt att hela tiden skjuta investeringen framåt i tiden.



2011 införde NICE en möjlighet att diskontera hälsovinster med en lägre ränta (1,5 %) än för kostnader (3,5 %) i de fall då behandlingen kan återställa hälsan till en betydande del och har en ihållande effekt under en mycket lång period (minst 30 år) [28]<sup>2</sup>. Bakgrunden till detta tillägg i riktlinjerna var att en diskontering enligt rekommendationerna för ”reference case”, d v s 3,5 % för både kostnader och hälsoeffekter, skulle innebära att mifamurtid – ett läkemedel för behandling av en sällsynt och svår sjukdom bland barn och unga (osteosarkom) – skulle bli icke kostnadseffektivt. Med en lägre diskontering av hälsovinster, skulle ICER sjunka från £57,000 till £36,000 och kunna betraktas som kostnadseffektivt. Denna ändring i riktlinjerna möttes av kritik för att inte vara motiverad teoretiskt eller empiriskt samt för att skapa oklarheter och motsägelsefullheter som är svåra att motivera. Ett bättre sätt ansågs vara att explicit inkludera hänsyn till specifika patienter eller sjukdomar genom att acceptera en högre kostnad per QALY [29].

### 2.2.3 Hälsoutfallet och värdet av botande behandlingar

Kommer QALY vinsten att vara ett tillräckligt bra mått för att fånga värdet av ATMP? Detta är den tredje frågan som diskuteras av Jönsson m fl (2018) [7]. QALY kombinerar livskvalitet och livslängd i ett enda sammansatt mått. Det finns också ett antal olika tröskelvärden som används av HTA organisationer som beslutstöd för hur mycket ett vunnet QALY får kosta för att en investering i vård ska anses vara motiverad. Tröskelvärdet kan sättas utifrån en befintlig budget och avse alternativkostnaderna för undanträngningseffekter inom befintlig budget eller så kan tröskelvärdet avse en öppen ekonomi där värdet av ett QALY kan skattas utifrån befolkningens betalningsvilja för förbättrad hälsa.

Tröskelvärdet tillåts också variera beroende på sådana faktorer som sjukdomens eller hälso-tillståndets svårhetsgrad i Sverige, Norge, Nederländerna och i Storbritannien [30]. Tröskelvärdet är också högre vid behandling av mycket sällsynta sjukdomar/tillstånd i Storbritannien [31] och i Sverige [32]. I England använder NICE ett högre tröskelvärde för behandlingar som leder till hälsoförändringar i livets slutskede [12].

Exempel på attribut som nämns som potentiella värde drivare för nya terapier är sjukdomens svårighetsgrad, ålder vid sjukdomsdebut, livstidsbördan för sjukdomen, socioekonomisk påverkan, möjliga spridningseffekter från den initiala innovationen eller förbättringar av vårdprocessen som kan förbättra hälsoutfallet, t ex via förbättrad följsamhet eller vård i hemmet istället för på institution. Det finns emellertid inte mycket empiriska skattningar som belyser enskilda individers värderingar av dessa attribut. Det finns nyligen genomförda studier i Sverige som skattat värdet av en marginell överlevnadsvinst i storleksordningen 3 månader där överlevnadsvinsten tilldelas ett extra högt värde

<sup>2</sup> I 2013 års riktlinjer ändrade NICE denna riktlinje och angav att både hälsovinster och kostnader skulle diskonteras med 1,5 % i dessa specifika fall.

om den förväntade överlevnaden är mycket kort (mindre än ett halvår) jämfört med om den förväntade livstiden är längre, d v s något eller några år [33].

Det finns också studier från Sverige som visar att svårhetsgraden av den återstående livstiden spelar roll för värderingen. Att förebygga död med cancer eller ALS betraktas som mer värt än att förebygga en död i hjärtinfarkt eller p g a trafikolyckor [34]. Dessa studier visar tillsammans med studier av Viscusi [35] också att bot, d v s en eliminering av risken har ett större värde än en riskminskning av samma storleksordning, där risken inte elimineras. Viscusi, m fl (1987) definierar säkerhetspremien som ett extra värde för fullständig eliminering av risken [36]. En säkerhetspremie existerar om individer för varje given risk, tilldelar ett ytterligare värde för en eliminering av risken. Säkerhetspremier kan bero på att individers oro för osäkerhet och beslutsfattande förknippat med tankar på sannolika utfall. Ängslan för osäkerhet är konsistent med rationellt beteende. En ytterligare förklaring till individers säkerhetspremie kan vara att individer övervärderar små sannolikheter. Lichtenstein m fl (1978) har visat att individer tenderar att överskatta risken för utfall med små sannolikheter, som t ex att träffas av blixten, samtidigt som individer tenderar att underskatta risken för utfall med stora sannolikheter, såsom hjärtinfarkt och stroke [37]. Om individer överskattar sannolikheten att sällsynta händelser ska inträffa, som t ex risken för att träffas av blixten, är det logiskt att de även övervärderar riskens eliminering.

En tredje förklaring till att en riskpremie existerar har att göra med teorin om prospect theory, Kahneman och Tversky (1979) [38]. Enligt denna teori är referenspunkten, den upplevda bas-risken, viktig för hur en riskförändring värderas. Förluster upplevs vara förknippade med större värdeförändringar än vinster. Detta är en aspekt som inte inkluderas i expected utility theory där en rationell agent är indifferent till referenspunkten. Eftersom individer enligt prospect theory ger olika vikter till olika riskförändringar så kan det förklara att en eliminering av risken får större värde än en lika stor förändring av varje given risk.

En behandling som eliminerar risken för återfall, t ex en benmärgstransplantation som ger komplett respons för de personer som svarar på terapin eller en genterapi som förändrar cellernas egenskaper så att det är osannolikt att sjukdomen ska återkomma är exempel på terapier som kan uppfylla kraven på en säkerhetspremie.

ATMP är förknippade med attribut som kan vara aktuella för separat värdering och som inte alltid fångas av QALY måttet. Behandling till bot, behandling av individer med hög svårhetsgrad, behandling i livets slutskede, möjliga spridningseffekter av teknologin (externa effekter) och värdet av att inge hopp för patienterna kan vara sådana attribut.

## 2.3 Nya metoder för att skatta ytan under OS-kurvan

Nuvarande teknik för att beräkna genomsnittlig överlevnad utgår förenklat från överlevnadsdata från den pivotala prövningen för att skatta en överlevnadsfunktion (exponentialfördelning, Weibullfördelning, log-normalfördelning e dyl). 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. Detta är en accepterad teknik för beräkning av överlevnadsvinsten för nya terapier där överlevnadsvinsterna jämfört med standardbehandlingen är begränsad. Metoden 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, eller åtminstone som för patienter med avsaknad av aktiv sjukdomsaktivitet, i samma kön och ålder. Grafiskt betyder detta att överlevnadskurvan uppnår en plåtå istället för att hastigt gå mot noll. Ett ökande antal nya cancerbehandlingar och andra läkemedelsbehandlingar erbjuder möjligheter att ”bota” patienterna eller åtminstone ge patienterna så stor förbättring att deras framtida överlevnads-sannolikhet kommer upp i samma storlek som för friska individer eller som för en kohort av patienter med samma avsaknad av aktiv sjukdomsaktivitet, t ex djup respons.

Otus m fl utvecklade en botande modell för att beräkna överlevnadsvinsten (OS) [6]. För att illustrera modellen använde de sig av data från en randomiserad klinisk prövning (RCT) av behandling av melanompatienter med det nya läkemedlet ipilimumab jämfört med glykoprotein. De fann att om man ignorerade botade patienter hade patienter som behandlats med ipilimumab en skattad OS på 8 månader längre än patienter behandlade med glykoprotein. Då analysen utfördes genom att separera botade respektive inte botade patienter fick man ett helt annat resultat. Ipilimumab armen uppvisade 21 % botade patienter och glykoprotein armen endast 6 %. Den genomsnittliga OS bland de icke-botade var 10 eller 9 månader med Ipilimumab respektive glykoprotein. Den genomsnittliga OS för botade patienter var 26 år i båda armarna. När man ignorerade att andelen botade patienter skilde sig åt fann man en ICER på \$324 000 per QALY. Beräkningen med den botande modellen ger en ICER på \$113 000 per QALY dvs 67 % lägre.

## 2.4 En enkel modell för plåtå-beräkning

IHE har konstruerat en enkel modell för att göra liknande analyser som Otus m fl [6]. Analyserna ska användas för att illustrera vad de olika ansatserna betyder för QALY beräkningen och dess konsekvenser för resultatet i ICER.

Modellen är en sk mixture cure modell där den initiala utvecklingen av totalöverlevnaden för en ny behandling jämfört med en jämförande behandling baseras på Kaplan Meier kurvor under två år. Därefter följer möjligheten att antingen extrapolera utvecklingen av totalöverlevnaden med

traditionell parametrisk funktion eller med data från en historisk kohort. Flera parametriska funktioner kan väljas (Weibull, exponential eller log.logistisk). För de historiska kohorterna kan det vara aktuellt med en generell svensk population eller en sjukdomsspecifik kohort, t ex där patienterna behandlats med utfallet fullständig respons. Individer med full respons har samma överlevnad i extrapoleringen av överlevnadskurvan. Däremot förväntas andelen patienter med full respons variera. Andelen individer som antas få fullständig respons och därmed följer överlevnaden för svensk generell population eller sjukdomsspecifik kohort kan varieras så att den nya behandlingen har en större andel patienter med full respons och den äldre behandlingen en mindre andel. I modellen finns data för svensk generell population inlagd och denna kan också justeras så att man kan analysera en årlig överdödlighet av önskad storlek.

Kostnader för interventioner samt årlig kostnad för de olika behandlingsarmarna kan anges som input i modellen. Vidare kan genomsnittlig årlig livskvalitet anges (0,00 – 1,00). Både kostnader och livskvalitet kan diskonteras med vald diskonteringsränta.

Nedan visas resultatet av en tillämning med modellen där vi jämför en traditionell analys med parametrisk exponentiellt skattad överlevnadskurva för år tre och flera följande, d v s efter det att en RCT upphört och en variant med svensk genomsnittlig överlevnadssannolikhet. I analysen antas den gamla behandlingen medföra att 10 % av patienterna uppnår djup respons (blir botade) vid slutet av år två medan den nya behandlingen leder till att 30 % av patienterna får djup respons.

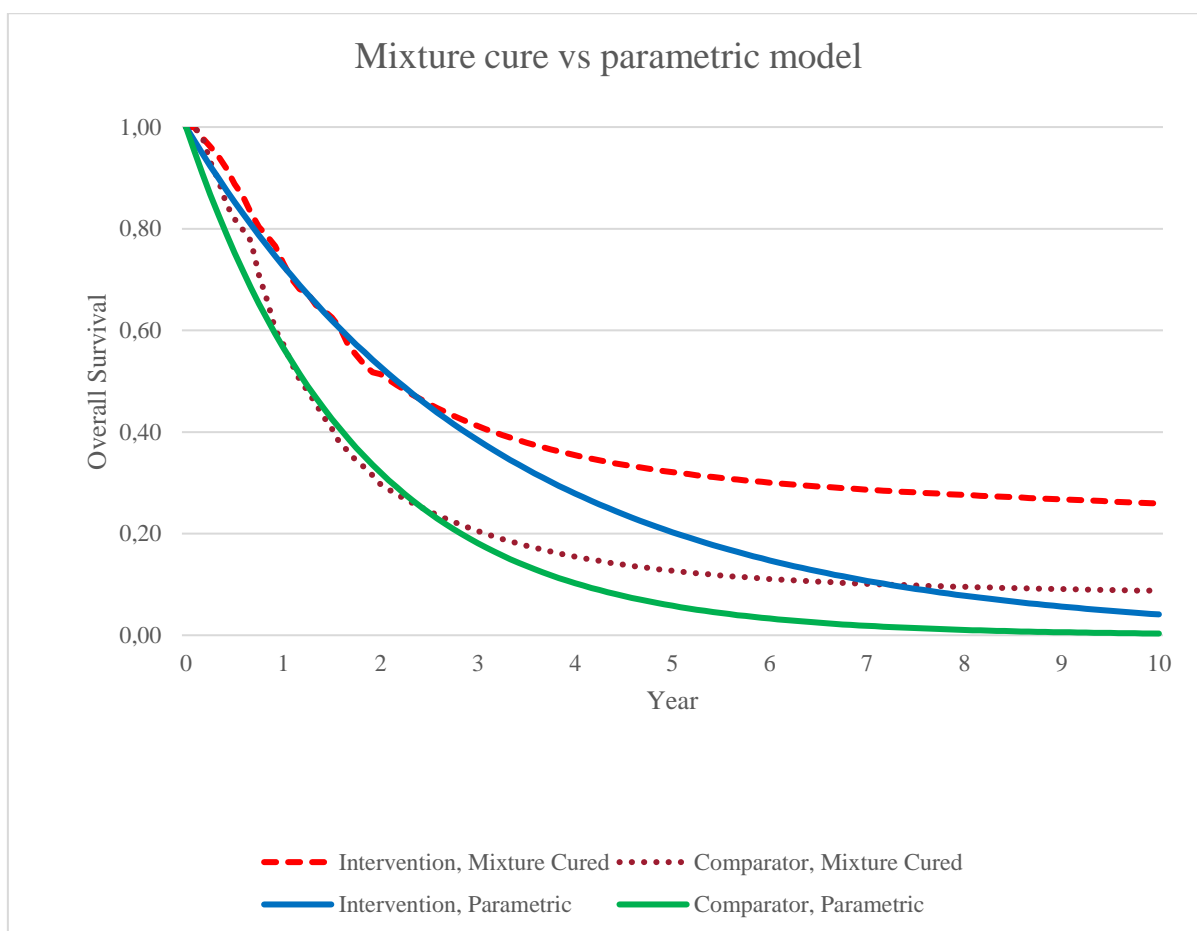
Patienterna i analysen antas vara 60 år gamla. Dödligheten för de patienter som inte uppnår komplett respons (CR) är 5 % per månad. Interventionskostnaderna är 1 Mkr för den nya behandlingen och 100 000 kr per patient för den gamla behandlingen. Årlig övrig behandlingskostnad är 20 000 kr under de första 2 åren i båda armarna, därefter 10 000 kr för de botade och 30 000 kr för ej botade. Livskvaliteten antas vara 0,70 under de första två åren, därefter 0,8 för botad och 0,6 för inte botad. Allt diskonteras med 3% årligen.

**Tabell 1.** Resultaten beräknade med mixture cure modellen och med traditionell parametrisk exponentiell modell.

	<b>Mixture Cure Modell</b>		
	<b>Intervention</b>	<b>Comparator</b>	<b>Difference</b>
<b>Life years</b>	7,24	3,38	3,86
<b>QALYs</b>	4,21	2,03	2,18
<b>Costs</b>	1 076 501	145 911	930 591
<b>ICER</b>	-	-	427 270

	<b>Parametric Model</b>		
	<b>Intervention</b>	<b>Comparator</b>	<b>Difference</b>
<b>Life years</b>	3,17	1,80	1,38
<b>QALYs</b>	2,03	1,20	0,84
<b>Costs</b>	1 058 029	134 170	923 859
<b>ICER</b>	-	-	1 106 329

Resultaten visar att ICER blir 1,1 Mkr för den traditionella exponentiella parameter-modellen och det innebär förmodligen att den nya behandlingen skulle få svårt att bli godkänd för pris och subvention. Med tillämpning av mixture cure modellen så blir resultatet en ICER på knappt 40 % av detta och sannolikheten för acceptans av pris och subvention ökar.



**Figur 1.** Grafisk illustration av överlevnadssannolikheterna beräknade för den gamla och den nya behandlingen med traditionell exponentiell parametrisk funktion (heldragna kurvor) och med mixture cure modellens platå (streckade kurvor) för patienter med komplett respons.

För behandlingar som har visat sig leda till ”bot” eller där behandlingseffekterna i det närmaste eliminerar den underliggande sjukdomen tenderar extrapolering med traditionella parametriska metoder att underskatta de långsiktiga överlevnadsfördelarna. Där är det rimligt att kombinera försöksdata med långsiktiga överlevnadsdata från en kohort av patienter som har uppnått bot eller där den underliggande sjukdomen eliminerats på annat sätt. Det kan ha uppnåtts genom benmärgstransplantation eller genom operation/strålning där sjukdomen eliminerats. För att uppfylla detta andra mål måste vi söka efter lämpliga data genom befintliga litteraturdatabaser och modifiera överlevnadsfunktionerna i den befintliga modellen.

Vilken typ av överlevnadsdata som behövs, t ex från historiska kohorter är sannolikt sjukdomspecifikt. Likhetererna är stora med de kohorter som kunde leverera överlevnadsdata för och information för att skatta sannolikheten för kardiovaskulära händelser såsom hjärtinfarkt och stroke och som används för analyser av lipidsänkning eller sänkt blodtryck. För dessa skattningar används sedan 1980-talet Framingham Heart Study (FHS) som baseras på en uppföljning av en population individer i Massachusetts i USA. Dessa kohorter används fortfarande i kombination med resultat från RCT för värdering av läkemedel mot diabetes, blodtrycksmediciner och statiner.

En viktig fråga är vilka utfallsmått i RCT som behövs för att kunna kombinera RCT resultat med historiska kohorter med lång uppföljningstid. Vid hematologisk cancer är det ofta möjligt att klassificera djupheten i respons och följa varje kohort över tiden. Olika djup respons brukar klassificeras som komplett respons (CR), nära komplett respons (nCR), mycket god partiell respons (VGPR), partiell respons (PR), stabil sjukdom (SD) och progressiv sjukdom (PD). För varje kohort kan man finna överlevnadsdata för att göra långsiktig prognos av utfallet. Från den randomiserade studien är det då nödvändigt att individerna klassificeras enligt vilken djup respons som uppmäts. För andra typer av cancer, t ex solida cancrar kan det vara kohorter där cancern opererats bort eller där man inte helt lyckats ta bort cancern som ska vara klassificeringen som ger möjlighet att långsiktigt modellera överlevnaden. För andra typer av sjukdomar kan det krävas helt andra typer av utfallsmått.

Förmodligen handlar det om att hitta befintliga kohorter som kan användas och det i sin tur får kanske styra val av utfallsmått i RCT, d v s RCT designen blir viktig för att kunna demonstrera platå och därmed värdet av terapin.

## 2.5 TLVs utvärdering av Yescarta

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller flera linjer av systemisk terapi. I Sverige insjuknar cirka 600 personer årligen i aggressiv B-cellslymfom. Yescarta är den första CAR-T-cellbehandlingen som TLV utvärderat och är därför av principiellt intresse. Behandling med Yescarta består av att patientens egna celler förändras i laboratorium. De modifierade cellerna, CAR-T-cellerna, känner igen proteinet CD19 som finns på tumörcellens yta och när CAR-t celler binder till CD19 leder det till att cellen som uttrycker CD19 dör.

Effekten av Yescarta har undersökts i en fas I/II-studie, ZUMA-1 omfattande 111 patienter. Studien har ingen kontrollgrupp varför det är svårt att bedöma effekten jämfört med dagens standardbehandling. Företaget har designat en studie SCHOLAR-1 för att beskriva behandlingsutfall vid dagens standardbehandling.

Priset för Yescarta inklusive förberedande behandling som används i den hälsoekonomiska analysen är 3,5 Mkr och TLV har bedömt ICER, d v s kostnaden per vunnet QALY för Yescarta till intervallet 1,0 -1,4 Mkr.

TLV accepterar en indirekt jämförelse mellan en enarmad studie och en konstruerad studie av standardbehandling av patienter med lymfom. TLV bedömer också att en mixture-cure modell är rimlig för att modellera överlevnad för patienter behandlade med Yescarta eftersom behandlingen troligtvis är botande för en andel av patienterna. Som förväntat är företaget och TLV inte helt överens

om antagandena som används i den hälsoekonomiska modellen men principerna om att använda andelen patienter med CR som ett mått på botade patienter är TLV och företaget överens om.

De principer och den metod som TLV accepterat och använt vid den hälsoekonomiska utvärderingen av Yescarta överensstämmer i flera avseenden med våra förslag i kapitel 2.3. Vi föreslår där en modell för plåtå-beräkning och att man utnyttjar intermediära utfallsmått såsom CR för att modellera utvecklingen av överlevnaden efter det att interventionsstudien avslutats. Det liknar mycket de principer och metoder som TLV accepterat för utvärderingen av Yescarta.



## 3. Betalning för ATMP

### 3.1 Vilka egenskaper hos ATMP är det som gör det svårt att tillämpa etablerade betalningsmodeller?

I Sverige tillämpas VBP för öppenvårdsläkemedel vilket innebär att ett läkemedel prissätts utifrån det förväntade värdet i form av hälsovinster och kostnadsbesparingar. Detta skapar incitament att utveckla läkemedel som leder till största möjliga värde för patienten samtidigt som priset i viss mån kontrolleras genom kravet på kostnads-effektivitet.

ATMP inriktar sig mot att påverka mekanismen bakom sjukdomen och har därför potential att bota patienter [39, 40]. De flesta ATMP förväntas inrikta sig på små patientpopulationer med sjukdomar som har en hög svårighetsgrad och som saknar effektiva behandlingsalternativ eller förutsätter livslång behandling. Det förväntade värdet av en botande behandling för dessa sjukdomar kan därför vara mycket högt [41, 42].

Det nuvarande systemet för betalning av hälso- och sjukvård bygger på att betalningen sker då behandlingen ges. Då ATMP ges som en engångsbehandling koncentreras betalningen till en kortare period trots att värdet av hälsovinster och eventuella kostnadsbesparingar realiserar över flera år framöver [39, 41]. Med VBP kan det därför uppstå en konflikt mellan vad som är värt att betala för och vad den organisation som har betalningsansvaret har råd att betala för. En terapi kan bedömas vara kostnadseffektiv men hälso- och sjukvårdens budget räcker inte till för att betala för den [8, 43]. Introduktionen av de botande läkemedlen mot hepatit-C är ett exempel där terapiernas kostnadseffektkvot bedömdes understiga det vanligtvis accepterade tröskelvärdet. Ett snabbt upptag av hepatit-C läkemedlen och behandling av prevalensen av patienter, som uppskattats till ca 45 000, i Sverige skulle inte vara möjligt inom befintlig budget. Denna konflikt brukar kallas budgetbarriären eller ”affordability barrier” och den existerar oavsett om budgeten byggs upp i ett politikerstyrt skattefinansierat sjukvårdssystem eller ett marknadsorienterat försäkringsfinansierat sjukvårdssystem.

En betalningsmodell ska balansera flera olika målsättningar, inklusive tillräckliga incitament för utveckling av nya och innovativa terapier, tillgänglighet för patienter till nya och kostnadseffektiva terapier samt ett finansiellt hållbart hälso- och sjukvårdssystem [44]. En risk med nuvarande betalningsmodell är att den ger incitament att framförallt utveckla långvariga behandlingar framför botande behandlingar [41]. Ett exempel är hemofili som idag förutsätter en livslång behandling med faktor VIII preparat som kostar cirka 1,6 miljoner kronor per patient och år [45]. Sammanlagt kostar behandlingen 80 miljoner kronor per person. Hälso- och sjukvårdssystemet klarar av att betala för denna behandling eftersom kostnaderna sprids över tid och incidensen av sjukdomen är låg. En ny, botande genterapi kan erbjudas till ett pris av 40 miljoner kronor, det vill säga vara kostnadsbesparande, men samtidigt vara mycket svår att finansiera under ett enda behandlingsår. Trots att det

skulle vara en kostnadsbesparande åtgärd så skulle det inte finnas resurser att betala för behandlingen [46]. Med dagens betalningsmodell finns en risk att finansiell stabilitet nås på bekostnad av tillgänglighet för patienten och incitament för innovation. I en del fall har man tidigare löst konflikten genom att avgränsa behandlingen till en subpopulation som är i störst behov av terapin. Möjligheterna för detta i samband med ATMP är dock begränsade eftersom patientpopulationerna redan är små och effekterna av terapin stora [41, 47].

Effekten av ATMP förväntas infalla under en lång period. Samtidigt förväntas evidensen vid introduktionstillfället vara svag. Flera ATMP godkänns i ett tidigt skede (så kallat ”fast track”) eftersom de har en potential att ge stora hälsovinster till patienter med stora behov [39]. Detta innebär att det för det mesta finns begränsad klinisk evidens vid tidpunkten för lanseringen. De flesta ATMP förväntas dessutom inrikta sig på små patientpopulationer med sjukdomar som har en hög svårighetsgrad och avsaknad av effektiva alternativ. Detta reser flera hinder för upplägget av RCT [41, 42]. Sannolikt kommer det vara svårt att få tag i tillräckligt många patienter för att randomisera och det kan vara oetiskt att använda en kontrollgrupp. Effekten av ATMP förväntas infalla under lång tid och en kartläggning av den fulla effekten skulle därför förutsätta en mycket lång uppföljningstid. Detta skulle resultera i en försenad tillgänglighet för patienter och en potentiell förlust av hälsa [48]. Behovet av snabb tillgänglighet skapar i viss mån en konflikt med behovet av evidens. Detta leder till en osäkerhet som ytterligare problematiserar betalningen. Denna ska ske under en kort tid medan effekten uppstår på sikt. Betalaren vet då inte om man får det man betalar för.

ATMP innebär flera utmaningar för dagens betalningsmodell. Dessa nya terapier förväntas leda till stora värden som ska betalas under en mycket kort tid. Samtidigt är dessa förväntade värden osäkra och det är svårt att veta om man får det man betalar för. Det finns en uppenbar risk att både tillgänglighet för patienter och incitament till innovation inom ATMP får stå tillbaka på bekostnad av finansiell stabilitet med den nuvarande betalningsmodellen. Det är ett välkänt faktum att landsting/regioner har arbetat med budgetkontroll som ett överordnat mål. Staten med sina myndigheter, Socialstyrelsen och TLV (som inte har budgetansvar för läkemedel), har däremot haft rationell läkemedelsanvändning som ett överordnat mål i sina beslut om pris och subvention och riktlinjearbete.

## 3.2 Affordability – en nyligen uppmärksammas barriär

Budgetbarriären (”Affordability”) för ATMP har blivit en mycket uppmärksammas fråga. Vid ett möte mellan betalare och industri kring införandet av nya genterapier ansåg man att budgetbarriären utgjorde den viktigaste utmaningen [41], och budgetbarriären har även kallats den nya barriären (”the next frontier”) [43] och en global kris [9]. Även om varje terapi i sig inriktar sig mot små patientpopulationer så är den potentiellt aggregerade patientpopulationen omfattande [8, 9, 47]. I maj 2018 fanns det över 500 pågående kliniska prövningar i EU för ATMP och 10 produkter hade godkänts av

EMA [3]. Under de kommande 10 åren förväntas redan ytterligare 40 produkter söka godkännande i Europa [49]. De ATMP som har fått ett godkännande har stött på hinder i ersättningssystemen vilket till stor del beror på den höga kostnaden som är en konsekvens av ett högt pris per patient. Inkluderingen av ATMP i subventionssystem varierar mellan länder och ges i flera fall endast för en begränsad subpopulation eller vid ett begränsat antal centra. Vid en genomgång av det kommersiella utfallet av åtta ATMP fann man att hälften hade dragits tillbaka på grund av olönsamhet [50, 51].

Utmaningen består i att kostnadseffektiva terapier inte är möjliga att introducera i sjukvården på grund av att hälso- och sjukvården inte klarar av att betala den höga kostnad som uppstår då en engångsbehandling på sikt resulterar i stora värden. Det är viktigt att notera att denna problematik skiljer sig från andra orsaker till budgetbarriärer. Danzon 2018 tar upp tre orsaker till att det kan uppstå en budgetbarriär [8]. Den första handlar om progredierande sjukdom med hög prevalens. Ett typexempel på denna situation är en mer effektiv behandling av HCV som var kostnadseffektiv, men som på grund av en hög prevalens skapade en stor budgetpåverkan. Det andra handlar om högt prissatta botemedel på grund av ett högt värde som realiserar över en längre tid, vilket motsvarar problematiken för ATMP. Det tredje handlar om säriläkemedel som förutsätter en hög betalning per patient för att täcka utvecklingskostnaden. Dessa orsaker kan överlappa men det är viktigt att hålla isär dem vid problemformuleringen eftersom varje orsak har sin egen lösning.

Det finns huvudsakligen två olika förhållningssätt till vad som utgör en budgetbarriär och hur den ska hanteras. Det ena förhållningssättet bygger på att hälso- och sjukvården är ett slutet system och att budgetbarriären uppstår då en betalning för alla patienter till det värdebaserade priset leder till att man överskrider budgeten eller att andra kostnadseffektiva behandlingar trängs ut [8]. För att hantera detta bör alternativkostnaden i form av annan hälso- och sjukvård tas med i beräkningen och detta kan ske genom att ta fram ett tröskelvärde för vad ett QALY får kosta som reflekterar detta. Ju större budgetpåverkan, ju lägre bör tröskelvärdet vara [52]. En sådan modell tillämpas av PBAC [52, 53]. Dessa beräkningar är dock komplicerade och bygger på flera osäkra antaganden. En annan lösning har därför föreslagits vara att komplettera tröskelvärdet för vad en QALY får kosta med ett tröskelvärde för budgetpåverkan. Sedan 2017 tillämpar NICE i England ett nettobudget-tröskelvärde på £20 miljoner per år [54]. Om en terapi förväntas överstiga detta tröskelvärde under något av de tre första åren initieras förhandlingar för att få ned kostnaden. Om man inte lyckas med det sker istället en infasning av terapin. I USA har även ICER (Institute for Clinical and Economic Review) inkluderat den potentiella budgetpåverkan som ett ytterligare attribut för HTA-processen. Gränsen sätts så att hälso- och sjukvårdsbudgeten inte överstiger BNP-tillväxten med mer än 1 % [55]. Dessa tröskelvärden för budgetpåverkan sätter gränser för patienters tillgång till nya läkemedel [50, 56] och kan på sikt påverka incitamenten för innovation. Både NICE och ICER betraktar dock inte dessa gränser som absoluta utan menar att de ska fungera som en signal eller trigger för att det finns ett behov av att se över budgetpåverkan [52].

Det andra förhållningssättet till budgetbarriären är att hälso- och sjukvården inte är ett slutet system och att hälso- och sjukvårdsbudgeten kan öka på längre sikt om skattebetalarna är beredda att ge mer resurser till hälso- och sjukvård [8]. Budgetbarriären betraktas ur detta perspektiv som ett kortsiktigt problem och som en konsekvens av hur hälso- och sjukvårdssystemet är konstruerat [44] och alternativkostnaden söks istället brett i förhållande till vad samhället är berett att betala för de nya behandlingarna. Så länge som samhället anser att resurser ger ett högre värde för de nya behandlingarna än för andra ändamål så är budgetbarriären bara en kortsiktig blockering som är en följd av hälso- och sjukvårdens budgetsystem. Med detta förhållningssätt söker man istället en betalningsmodell som gör det möjligt att tillföra resurser för att betala för värdet och möta den förväntade efterfrågan hos befolkningen.

Införandet av andra generationens antivirala behandlingar för HCV speglar dessa två olika perspektiv. Behandlingarna – som innebär bot för över 90 % av patienterna - har bedömts vara kostnadseffektiva för samtliga patienter med HCV. Kostnaden för att behandla dem skulle dock innebära utträngning av sjukvård för andra patienter med svår sjukdom. Därför begränsades användningen till patienter med längre fram progredierande form av HCV [57]. Detta skapade dock en debatt om bristande tillgänglighet till kostnadseffektiva terapier. Slutligen kom svenska staten och landstingen överens om att staten skulle tillföra resurser för att landstingen skulle ha råd att ge läkemedlen till samtliga patienter med HCV [58].

### 3.3 Ingen vill ha ”Svarte-Petter”

Då en patient botas kan det leda till stora samhällsvinster dels i form av hälsovinster men också i form av kostnadsbesparingar på grund av att patienten inte längre har samma behov av vård och omsorg samt kan återfå sin arbetsförmåga. Ett bot kan betraktas som en positiv externalitet. Det finns ingen enskild vårdgivare som erhåller det fulla värdet av boten och därför finns det ingen enskild vårdgivare som har incitament att betala den fulla kostnaden för boten. Detta speglar ett klassiskt så kallat ”free-rider” problem, som typiskt sett leder till en underinvestering i förhållande till vad som kan ses som optimalt för samhället. Även om detta är ett problem för alla hälso- och sjukvårdsåtgärder så blir problemet större för behandlingar som ges under kort tid och som samtidigt ger långvariga (kanske livslånga) hälsovinster, vilket är typiskt för flera ATMP [59, 60].

Denna problematik är särskilt angelägen för försäkringsbolag i USA, där patienten kan byta mellan olika försäkringsbolag. Av denna anledning finns det få ekonomiska incitament för ett försäkringsbolag att investera i bot eftersom de inte har möjlighet att säkerställa att de får ta del av de eventuella ekonomiska fördelar som detta kan generera [59, 60]. Problemet kan dock också vara aktuellt för en svensk kontext där patienter kan flytta mellan olika regioner. Det är sedan tidigare känt att regioner och landsting kan ha ett snävt budgetperspektiv då de beslutar om vad som bör finansieras. Tillgängligheten till flera kostnadseffektiva läkemedel har fördröjts delvis på grund av att stora värden

faller utanför hälso- och sjukvårdens budget [48]. Vid rehabilitering av skadade och sjuka patienter medverkar ofta Försäkringskassan som har större ekonomiska incitament för att få människor tillbaka i arbetet. Det sjukdomsförebyggande arbetet har varit eftersatt och Socialstyrelsen har tagit fram nationella riktlinjer och undersökt vilka ekonomiska incitament som finns för att få landsting och regioner att jobba med frågan [61, 62]. Dessa tendenser pekar på att landsting och regioner inte alltid investerar i hälso- och sjukvård utifrån ett brett samhällsekonomiskt perspektiv. Ett av skälen till detta är att besparingarna faller utanför deras budget på grund av att det handlar om besparingar för kommuner, individer eller stat och företag. Ett annat skäl är att besparingarna faller på en annan region då patienten som genomgått en botande behandling flyttar till en annan region.

Sammanfattningsvis finns det skäl att anta att ATMP kommer stöta på begränsningar i implementeringen på grund av att betalaren måste betala det fulla värdet under en kort period trots att det är osäkert om det fulla värdet förverkligas och om betalaren kommer kunna ta del av det framtida värdet av minskade sjukvårdskostnader.

Det svenska hälso- och sjukvårdssystemet är inte ett slutet system där alternativkostnaden bara ska sökas i utträngd hälso- och sjukvård. Den värdebaserade prissättningen för öppenvårdsläkemedel och tillförsel av resurser för att betala för HCV-läkemedel speglar ett öppet system som söker alternativkostnaden ur ett brett samhällsperspektiv där betalningsviljan för värdet av nya innovativa läkemedel styr hur mycket som ska betalas. Därför bör lösningen av budgetbarriären för kostnads-effektiva terapier sökas i en praktiskt genomförbar betalningsmodell som kan hantera finansiell stabilitet, osäkerhet och patienternas rörlighet.

## 3.4 Betalningsmodeller

En betalningsmodell eller ”managed entry agreement” (MEA) är en överenskommelse mellan betalaren och företaget om att göra behandlingen tillgänglig under bestämda villkor. Olika mekanismer kan användas för att uppnå olika syften såsom att begränsa budgetpåverkan, maximera en effektiv användning eller hantera osäkerhet [50]. Nedan redogörs för tre mekanismer som används idag – finansiella överenskommelser, volymbaserade överenskommelser och utfallsbaserade överenskommelser – samt ett antal innovativa betalningsmodeller som föreslagits som en lösning på problemen som introduktionen av ATMP och andra innovativa läkemedel för med sig.

### 3.4.1 Finansiella överenskommelser

Finansiella eller kostnadsbaserade överenskommelser syftar till att göra kostnaden för betalaren förutsägbar och hanterbar inom budgetens ramar [50]. Överenskommelserna kan bestå i att priset sänks genom konfidentiella rabatter eller att den totala kostnaden begränsas genom att priset sänks efter att en viss volym har överskridits [63].

Ett exempel på en finansiell överenskommelse är ersättningen för Zytiga, ett läkemedel som kan förlänga överlevnaden vid prostatacancer. TLV ansåg att priset för läkemedlet var för högt och gav inte godkännande för inklusion i subventionssystemet. En del landsting valde då att själva stå för kostnaden medan andra landsting lät patienten betala själv. I en överenskommelse mellan läkemedelsföretaget och NT-rådet kom man fram till ett rabatterat och konfidentiellt pris som skulle få ned kostnaden för läkemedlet till en nivå som troligen skulle ha accepterats av TLV [64].

Dessa överenskommelser är normalt konfidentiella för att göra det möjligt att sänka priset utan att påverka listpriset som används i referensprissättning. Detta har dock kritiserats för att riskera att underminera den internationella referensprissättningen i Europa [44]. Ett annat problem med dessa överenskommelser är att de skickar signaler till industrin om värdet av innovation och det finns en risk att fokus flyttar från nya och innovativa terapier till terapier som leder till inkrementella förbättringar [5, 41, 50].

### 3.4.2 Volymbaserade överenskommelser

Volymbaserade överenskommelser syftar till att minska den totala kostnaden för betalaren genom att begränsa tillgången till en subpopulation som får det högsta värdet av läkemedlet [41, 65].

Det finns idag tre sätt att prissätta och köpa in läkemedel i Sverige; (1) För receptfria läkemedel och förskrivningsläkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna sätts priserna fritt av läkemedelsföretag och apotek, (2) Rekvisitionsläkemedel, d v s läkemedel som ges till patienten av personal inom öppen- och slutenvården, upphandlas av landstingen enligt lagen om offentlig upphandling (LOU); (3) För förskrivningsläkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna fastställer TLV ett inköps- och försäljningspris som ska tillämpas av öppenvårdsapoteken. För rekvisitionsläkemedel kan köparen och säljaren komma överens om ett rabatterat pris som kan vara knutet till en volym. För förskrivningsläkemedel har det under senare år också blivit möjligt för köparen och säljaren att komma överens om en rabatt på det fastställda priset som kan vara knutet till volym. Överenskommelsen kan vara resultatet av en förhandling som förs mellan företaget och NT-rådet parallellt med och integrerat i TLVs process för beslut om pris och subvention av läkemedlet.

Under de senare åren har det skett förändringar i prissättningen av förmånsläkemedel som ger landstingen större förutsättningar att påverka kostnaderna för nya läkemedel. Trepartsöverläggningar och återbäringsavtal har inneburit nya möjligheter för landstingen att påverka kostnaderna för förmånsläkemedel.

Ett exempel på en volymbaserad överenskommelse är HCV läkemedel. Dessa bedömdes vara kostnadseffektiva för alla patienter med HCV, men på grund av att en introduktion av denna behandling för samtliga patienter skulle riskera att tränga ut sjukvård för andra, svårt sjuka patienter fick initialt endast de med längre fram progredierad sjukdom tillgång till läkemedlet [57].

Ett problem med att begränsa tillgängligheten till nya terapier är att det uppstår en förlust av hälsa. Terapierna har en potential att förbättra hälsan för fler patienter än för dem som får ta del av dessa [48]. Då det gäller en del ATMP läkemedel, till exempel generapi, finns det ytterligare problem med att identifiera en subpopulation i en redan liten patientpopulation [41, 47]. Dessutom kan det framstå som mycket kontroversiellt att vägra patienter tillgång till botande behandlingar [47], vilket framgick av debatten kring HCV läkemedel. Slutligen finns det en risk att incitamenten för innovation av nya och innovativa läkemedel påverkas negativt då tillämpningen av terapierna blir begränsad och oförutsägbar [47].

Läkemedelsutredningen [18] (Sidan 308 ff) föreslår att det lagstiftas om vilka roller de avtalslutande parterna ska ha när det gäller rabattavtal om förmånsprodukter. Utredningen föreslår att det är landstingen (regionerna) som är förhandlande och avtalslutande part. Kostnads- och finansieringsansvaret ger landstingen en ökad förhandlingsstyrka och landstingen kan föra förhandlingar om andra komponenter än pris, t e x volymer, kvalitet och leveransvillkor. TLV ska inte vara en avtalspart och ska inte delta i avtalsförhandlingarna.

### 3.4.3 Utfallsbaserade överenskommelser

Utfallsbaserade överenskommelser syftar framförallt till att hantera osäkerhet vid introduktion av en ny terapi genom att betalningen villkoras mot uppvisande av effekt i klinisk praxis. Detta kan ske genom att betalningen återbetalas om det inte går att uppvisa effekt eller att fortsatt behandling sker på villkoret av uppvisande av effekt [50]. Effekten kan mätas på gruppnivå eller på individnivå [63].

Överenskommelsen mellan läkemedelsföretag och NT-råd för Zytiga innehöll även en utfallsbaserad överenskommelse. Kostnaden för behandlingen skulle betalas tillbaka om klinisk effekt inte kunde uppvisas inom tre månader. Det var upp till den enskilde läkaren att avgöra om klinisk effekt hade uppnåtts, bland annat baserat på PSA-prov [64].

Utfallsbaserade överenskommelser förutsätter att parterna kommer överens om ett utfallsbaserat mått och tiden tills detta ska mätas [66]. En annan förutsättning är att det finns resurser för att följa upp och dokumentera utfall. Överenskommelsen kan medföra fler hälso-och sjukvårdsbesök för att följa upp patienter och behov av att registrera och analysera utfall. Detta kan i många fall utgöra ett hinder för denna typ av överenskommelser [42, 47]. I Storbritannien upprättade man en utfallsbaserad överenskommelse för läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS) mellan staten och fyra läkemedelsföretag. Överenskommelsen gick ut på att priset skulle reduceras för patienter som hade sämre utfall än förväntat. Resultatet visade att utfallet var sämre än förväntat men det ledde inte till någon prisreduktion. Överenskommelsen fick kritik för att vara för dyr och komplicerad. Den förutsatte att man anställde ny sjukvårdspersonal och mätningen av utfall tog mycket lång tid [67, 68].

Patientstyrd uppföljning är en möjlig lösning på problemet med resurskrävande utfallsbaserade överenskommelser. Istället för att hälso- och sjukvården samlar in och sammanställer utfall så rapporterar patienten själv in sina uppgifter. Det finns redan flera försök att låta patienter styra sin egen uppföljning via digitala hjälpmedel. Till exempel har Telia i samarbete med AbbVie, Bühlmann, svensk hälso- och sjukvård, patientrepresentanter, och det nationella kvalitetsregistret SWIBREG (Swedish Inflammatory Bowel Disease Registry) tagit fram en mobilapplikation (IBD home) för patientstyrd monitorering vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Patienten mäter inflammationsgrad via ett hembaserat test och rapporterar in detta och andra utfall i en personlig hemsida. Utvald information skickas vidare till kvalitetsregistret SWIBREG. Där sammanställs patientens utfall över tid och vid avvikande värden skickas en signal via e-post till vårdgivaren [69]. Ett annat exempel är en pågående utveckling av en mobilapplikation för patienter med psoriasis. Applikationen ska användas för regelbunden patientrapportering av livskvalitet till det nationella kvalitetsregistret PsoReg. Vid ett möte mellan representanter för industrin och beslutsfattare fann samtliga att det kunde vara relevant att använda patientrapporterade utfall för en utfallsbaserad överenskommelse. TLV baserar sina beslut på ett patientrapporterat utfall (QALYs) och det kan därför vara rimligt att även det fortsatta utfallet följs upp på samma sätt [70].

Andra problem med utfallsbaserade överenskommelser är att de kan skapa incitament hos vårdgivaren att behandla fler patienter än nödvändigt eftersom utebliven effekt inte behöver betalas, eller incitament hos företaget att sätta ett extra högt initialt pris för att ta höjd för förväntade minskade intäkter vid utebliven effekt. Ett tillbakadragande av en terapi som inte fungerar kan också uppfattas som kontroversiellt och ge upphov till protester bland patienter [44].

Utfallsbaserade överenskommelser kan utgöra en viktig del för att hantera osäkerheten vid introduktionen av ATMP men de kan sannolikt inte användas för att hantera budgetbarriären [63]. Vid introduktionen av ett läkemedel för hjärtsvikt (Entresto) utformade dock läkemedelsföretaget och betalaren en utfallsbaserad överenskommelse för att hantera budgetbarriären. Effekten mättes i form av minskningen av sjukhusvårdade patienter till följd av hjärtsvikt. Genom att använda ett effektmått som hade en direkt ekonomisk konsekvens för betalaren ökade incitamenten att introducera läkemedlet. Effektmåttet ingick också i de kliniska studierna och den utfallsbaserade överenskommelsen utformades därför som ett sätt att replikera resultaten i klinisk praxis [71].

### 3.4.4 Innovativa modeller

#### ATMP fond eller särskilda ekonomiska bidrag till vissa läkemedel (flexibla budgetar)

En ATMP fond har syftet att bryta budgetbarriären genom att betalningen tas från en fond som ligger utanför den reguljära budgeten [63]. Ett exempel på en sådan fond är Cancer Drugs Fond (CDF) i



England som betalar för cancerläkemedel som förväntas vara förknippade med stor osäkerhet av NICE och för vissa cancerläkemedel under perioden mellan marknadsgodkännande och HTA-processen. Syftet är att skapa snabbare tillgänglighet. CDF ordnar också utfallsbaserade överenskommelser mellan NHS och företagen för att hantera osäkerhet [72]. CDF introducerades 2010 och dess ursprungliga utformning fick stark kritik för att budgeten växte okontrollerat. Då en ny version av CDF presenterades hade den ursprungliga versionen lett till utgifter på £1,27 miljarder. Den nya versionen får inte överskrida £340 miljoner per år [73].

I Frankrike, Tyskland och Italien finns möjlighet att tillföra budget för innovativa terapier som leder till höga kostnader. Kriterierna bygger i Frankrike och Tyskland på en bedömning av terapiernas effekt och kostnader. I Frankrike ges till exempel ett extra tillägg till DRG (Diagnosrelaterade grupper) för terapier med hög kostnad som uppnår klassificeringen ASMR I-III, vilket bygger på förbättring i visad fördel gentemot ett relevant jämförelsealternativ. I Italien är kriterierna för vilka terapier som ges extra ersättning mindre explicita och bestäms av respektive region [42]. I Sverige finns inget liknande på nationell nivå, men i en del regioner och landsting (bland annat Västra Götalandsregionen) finns möjlighet för så kallad introduktionsfinansiering för ny, innovativ och resurskrävande läkemedelsbehandling [74]. Denna möjlighet till en mer flexibel budget har visat sig ge en snabbare introduktion av vissa läkemedel.

CDF har kritiserats för att ge en omotiverad särbehandling åt cancerläkemedel. En ATMP fond skulle också kunna innebära en särbehandling av vissa patientgrupper som är svår att motivera. En annan risk är att de första behandlingarna som lanseras tar hela budgeten. En speciell fond kan också ses som en kortsiktig lösning och frågan kvarstår om var budgeten ska tas ifrån.

I Slutbetänkandet av Läkemedelsutredningen (SOU 2018:89) [18], föreslås att staten, efter att det nuvarande läkemedelsbidraget, som är ett särskilt bidrag för regionernas läkemedelskostnader, förts över till det generella statsbidraget, ska ge regionerna ett särskilt bidrag för nya effektiva läkemedel. Bidraget är avsett att stödja en ändamålsenlig användning av nya effektiva läkemedel och förbrukningsartiklar. Bidraget ska inte finansiera användningen av utvalda produkter.

Utredningen motiverar detta med att ett särskilt stöd behövs vid introduktion av nya unika läkemedel som leder till nya plötsliga kostnadsökningar (SOU 2018:89, sid 160 ff). Ett exempel som illustrerar behovet och effekten av ett sådant bidrag är läkemedel mot hepatit C, där staten sköt till ytterligare medel vilket bidrog till ett brett och jämlikt införande av behandlingarna. Utredningen anger att ”framtida exempel där landstingens budgetar kan möta stora utmaningar är cell- och genterapier eller fungerande behandlingar för Alzheimers sjukdom”. Utredningen säger också att besluten om ytterligare tillskott ska baseras på i vilken ”grad de nya behandlingarna är unika och effektiva, och alltså inte huvudsakligen ersätter en annan behandlingsform med liknande kliniskt resultat”.

Utredningen föreslår att TLV ges i uppdrag att ta fram underlag inför regeringens beslut om ändringar i statens stöd för nya läkemedel. Underlag för beslut bör tas fram i en process där staten och landstingen samarbetar för att identifiera vilka läkemedelsgrupper som kommer att introduceras och vilka effekter det förväntas få. Det ska ske ”i samråd med företrädare för landstingen, horisontspaningsarbetet, Socialstyrelsen och Life Science-kontoret” (SOU 2018:89, sid 170).

Under åren 2007-2017 steg det offentliga kostnader för läkemedel med i genomsnitt 300 Mkr per år (6 % per år). Under de senaste åren har dock ökningen för nyare läkemedel motsvarat drygt 900 Mkr per år. ”Det förväntade normalvärdet för ökningen av det särskilda bidraget bör därför vara mellan 200 och 650 Mkr”, med ett ”punktvärde på 500 Mkr”, (SOU 2018:89, sid 172).

Slutbetänkandet av Läkemedelsutredningen föreslår också en vidareutveckling av systemet med solidarisk finansiering som inkluderar ett särskilt finansiellt stöd från staten. Utredningen föreslår att staten avsätter en särskild post i statens budget för hälso- och sjukvård för att hantera höga kostnader för en begränsad grupp läkemedel för vissa landsting. Det föreslagna Läkemedelsrådet föreslås besluta vid återkommande tillfällen under året om vilka läkemedel som ska inkluderas eller tas bort. Kriterier för att ett läkemedel ska vara föremål för solidarisk finansiering är att (1) produkten är ett läkemedel (både förskrivnings- och rekvisitionsläkemedel), (2) Läkemedlet bedöms som kostnads-effektivt, (3) Läkemedlet är ovanligt kostsamt och sjukdomen är ojämnt fördelad geografiskt. Läkemedelsutredningen anger ett statligt stöd motsvarande cirka 30 % av hela omsättningen och analyser visar att en sådan utformning kan leda till ett statligt stöd i storleksordningen 200 Mkr årligen, SOU 2018:89, sid 180.

## Annuitetsbetalning

Ett annat förslag för att bryta budgetbarriären är att företag och betalare kommer överens om att sprida betalningen över tid, det vill säga som en form av avbetalning. Tanken är att betalningsperioden ska sammanfalla bättre med den period då patienten får behandlingsvinster och på så sätt bli mer hanterbar för betalaren [39, 66]. En ytterligare fördel med denna betalningsmodell är att betalningen kan kopplas till behandlingens effekt. Eftersom betalningen sker över den period som effekten realiserar kan den villkoras i en utfallsbaserad överenskommelse [46, 63, 75].

Ett exempel på hur en annuitetsbetalning kan fungera kan illustreras med en hypotetisk, botande genterapi för hemofili. Kostnaden för behandling av hemofili uppgår till omkring 1,6 miljoner kronor per år, vilket motsvarar en total kostnad på cirka 80 miljoner kronor per patient. En botande genterapi skulle kunna prissättas till 40 miljoner kronor och ändå vara kostnadsbesparande. Det är dock mycket svårt för hälso- och sjukvården att betala en så pass stor kostnad inom den årliga budgetens ramar. En annuitetsbetalning skulle istället innebära att hälso- och sjukvården betalar för genterapin över patientens resterande livstid. På så sätt skulle betalningen bli lika hanterbar som för nuvarande

behandling. Dessutom skulle betalningen kunna villkoras med att effekt uppvisas. På detta sätt hanteras både problemet med budgetbarriären och osäkerheten.

En annuitetsbetalning innebär att betalaren är bunden att betala även om patienten flyttar till en annan region eller landsting. Denna form av betalning skulle därför kunna leda till en situation där inget landsting eller region vill ge behandlingen eftersom de inte vet om de kommer få ta del av de eventuella ekonomiska vinsterna [46, 76, 77]. En annuitetsbetalning innebär även att man låser framtida beslutsfattare till att betala för vissa behandlingar. Ett annat problem är att betalningen till företaget fördröjs vilket skulle kunna påverka incitamenten för innovation på sikt [39, 75]. En ytterligare begränsning kan vara hur man praktiskt ska avtala och implementera en sådan betalningsmodell. På samma sätt som för utfallsbaserade överenskommelser, förutsätter en annuitetsbaserad betalning att det upprättas system för att följa upp utfall och betalning [75].

En möjlig lösning på kraven på uppföljning är att låta betalningen upphöra så snart som patienten är i behov av en ny behandling på grund av att den initiala behandlingen inte fungerat som den ska. Detta beslut tas i samband med ett reguljärt besök hos sjukvården och därför skulle det inte kräva tillförsel av mer resurser.

Läkemedelsutredningen [18] (s. 424) innefattade ett övervägande om att lämna förslag på att skapa bättre förutsättningar för att använda annuitetsbetalning. Då annuitetsbetalning kan betraktas som ett lån från företagen till betalaren fann man dock flera skäl till att ställa sig tveksam till en sådan modell. Det ansågs troligt att läkemedelsföretagen som tillhandahåller ”lån” behöver ta betalt för själva lösningen eftersom de behöver få betalt för sina kapitalkostnader. Dessutom skulle hela kostnaden ändå behöva redovisas under det år som behandlingen ges, vilket skulle kunna skapa ekonomisk obalans hos landstinget. Detta kan dock hanteras med en framtida plan för att hantera obalansen (se avsnitt 3.4.4.5). En annan farhåga var att man i samband med överenskommelsen inte känner till de långsiktiga effekterna och biverkningarna med behandlingen. I likhet med ovanstående förslag med en kompletterande utfallsbaserad överenskommelse ansåg dock Läkemedelsutredningen att detta eventuellt skulle gå att reglera i avtal.

## Återförsäkring och riskfond

Återförsäkring innebär att försäkringsbolag försäkrar sig för extremt stora utbetalningar hos ett större återförsäkringsbolag. Detta gör att utbetalningarna blir mer förutsägbara och hanterbara. Ett förslag på lösning av budgetbarriären för ATMP är att försäkringsbolagen tecknar återförsäkring för att kunna betala för introduktionen av innovativa terapier med mycket hög kostnad [41, 63]. För en svensk kontext där betalarna är regioner utgör riskfonder en motsvarighet till återförsäkring. Detta innebär att samtliga betalare avsätter en viss procent av sin budget till en fond som syftar till att betala för utvalda läkemedel med högt värde. Då kostnaden för en patients behandling överstiger ett förhands definierat tröskelvärde betalas pengar ut från fonden [66]. Denna typ av lösning skulle också

hjälpa regioner att fördela bördan av en ansamling av patienter som behöver behandling med ATMP och skulle på så sätt också undvika problemet med att en region betalar för en patient som sedan flyttar till en annan region [66].

Det finns några exempel på denna typ av lösningar inom svensk hälso- och sjukvård. Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag (Löf) är en form av återförsäkringsbolag. Det ägs av Sveriges 21 landsting och regioner och har som syfte att försäkra de vårdgivare som finansieras av regioner och landsting. Löf utreder och betalar ersättning till patienter som skadats i sjuk- och tandvården [78]. I Region Halland finns en riskfond för att täcka höga kostnader för vissa tandbehandlingar. Samtliga offentliga och privata tandläkare avsätter 4,5 % av barntandvårdspengen till fonden [79].

Återförsäkring och riskfond har kritiserats för att endast sprida risken och inte lösa den långsiktiga finansiella hållbarheten. I USA har återförsäkringsbolag börjat överväga att exkludera genterapier, vilket kan vara en indikation på att detta inte är en långsiktigt hållbar lösning [41, 47].

### Hälsomynt (“Health coin”)

Flera ATMP förväntas ha potential att bota patienter, vilket innebär att en kortvarig behandling leder till långvariga hälsovinster och kostnadsbesparingar. I ett hälso- och sjukvårdssystem där betalarna utgörs av försäkringsbolag finns det ett så kallat ”free-rider” problem eftersom patienten kan byta försäkringsbolag efter att ha fått sin behandling. Försäkringsbolaget som betalade för behandlingen får då inte ta del av de eventuella kostnadsbesparingar som uppstår till följd av att patienten är botad. Eftersom inget försäkringsbolag kan förväntas få ta del av det totala värdet av boten finns det inget försäkringsbolag som vill stå för den totala kostnaden. Detta kan leda till en underinvestering i nya och innovativa terapier i förhållande till vad som är optimalt ur ett samhällsperspektiv [59]. Ur svenskt perspektiv handlar motsvarande problem om att patienter flyttar mellan regioner.

Ett sätt att lösa detta problem är genom någon form av kollektiv lösning, till exempel en nationell ATMP fond eller en riskfond. En annan lösning är så kallade hälsomynt eller ”health coin”. Tanken med denna lösning är att det försäkringsbolag som betalat för behandlingen ersätts av det nya försäkringsbolaget som kompensation för det värde som det gamla försäkringsbolaget förlorar i och med att patienten byter försäkringsbolag [59]. I en svensk kontext skulle det innebära att den region som patienten flyttar till ersätter den region som patienten flyttat från.

Hälsomynt är en handlingsbar valuta som motsvarar inkrementella konsekvenser av en behandling som uttrycks i en gemensam enhet, till exempel levnadsår. Hälsomynt avtar i värde över tid. Handel med hälsomynt sker digitalt över året och justeras och översätts till verkliga pengar vid årets slut. Om patienten dör innan hälsomynten är betalda så tillfaller den resterande skulden patientens dödsbo [59, 60].

Anta till exempel att en ATMP ger upphov till 5 extra levnadsår för en patient. Detta översätts till 5 hälsomynt till ett värde av 1 miljon kronor styck. Anta vidare att försäkringsbolag (eller region) A betalar 5 miljoner kronor till läkemedelsföretaget för denna behandling. Efter två år byter patienten till försäkringsbolag B (eller flyttar till region B). Då betalar försäkringsbolag B 3 miljoner kronor till försäkringsbolag A för att kompensera för de tre år som försäkringsbolag A har betalat för men som de inte längre kan få något värde av. Efter år tre byter patienten till försäkringsbolag C som då ersätter försäkringsbolag B med 2 miljon kronor. Efter år fyra dör patienten och då återstår 1 miljon kronor som ersätts av patientens dödsbo till försäkringsbolag C.

Konstruktionen med hälsomynt har utarbetats för en kontext med försäkringsbolag som betalare, med särskilt fokus på USA. Tanken är att ett försäkringsbolag inte har incitament att betala för en botande behandling utan hälsomynt eftersom den förväntade vinsten blir lägre än den förväntade kostnaden. Med hälsomynt kan försäkringsbolaget försäkra sig om att de får in en vinst som är i nivå med kostnaden och har därför incitament att investera i bot. Då statliga Medicare är den slutliga betalaren finns det en statlig garant för värdet av hälsomynt [59, 60]. Huruvida hälsomynt är relevanta för en svensk kontext där regioner utgör betalare kan diskuteras. Det finns dock indikationer på att regionerna har ett snävare budgetperspektiv med fokus på vilka kostnader och besparingar som kan göras inom ramen för hälso- och sjukvården som sådan. Därför kan det finnas skäl att anta att incitamenten att investera i bot kan påverkas av att framtida kostnadsbesparingar kan tillfalla andra regioner. Frågan är dock om hälso- och sjukvården faktiskt tar hänsyn till en sådan faktor och om de överhuvudtaget kan uppskatta andelen patienter som kommer flytta från regionen.

Ett problem som har lyfts i en amerikansk kontext är att hälsomynt kan göra att patienter som fått en botande behandling av försäkringsbolag A inte får lov att teckna försäkring hos bolag B på grund av att de för med sig en hög kostnad, det vill säga en liknande problematik som för patienter med befintligt hälsotillstånd (pre-existing condition) [76]. Denna problematik lär dock inte uppstå i en svensk kontext. Däremot kan hälsomynt vara förknippade med svårigheter i utformning – till exempel vilket mått som ska användas och hur det ska värderas – och implementering. Dessutom erbjuder de ingen lösning på budgetbarriären eller osäkerheten.

## Hälso- och sjukvårdslån

Betalning för en botande behandling liknas ibland vid att köpa en bostad medan betalning för en icke-botande, livslång behandling kan ses som att hyra en bostad [8, 80]. Analogin har sina svagheter men avser belysa att ett bot förutsätter en stor engångsbetalning för en permanent vinst medan en kronisk behandling förutsätter en mindre återkommande betalning för temporära vinster. Vid köp av en bostad uppstår dock vanligtvis en budgetbarriär för betalaren som löses med hjälp av kreditmarknaden. Lån har därför också angetts som ett förslag på att lösa budgetbarriären för ATMP [41, 80].

Det finns flera olika lösningar på ett lån för nya och innovativa terapier. Ett förslag är att en tredje part (t ex en bank) ger ett lån till betalaren. Ett annat förslag är att läkemedelsföretaget kommer överens med betalaren om en avbetalning i en form av upplägg som kan liknas vid annuitetsbetalning (se avsnitt 3.4.4.2). Ytterligare lösningar är att staten lånar ut pengarna via statliga obligationer eller att patienten har möjlighet att själv ta ett lån för att betala för behandlingen [41, 47]. ”Health impact bonds” är en ny finansieringsform som bygger på att privata finansiärer står för investeringskostnaden. Det offentliga betalar sedan ut en ersättning baserat på vilket utfall som uppnåts. Finansieringsformen är en variant av sociala utfallskontrakt (Social Impact Bonds, SIB) som påbörjades i Storbritannien 2010 med syfte att minska återfall i kriminalitet [81]. Ett av de främsta syftena med ”Health impact bonds” är att stimulera åtgärder för sjukdomsprevention, men en variant av denna finansieringsform – ”Health impact funds” – syftar till att stimulera utvecklingen av läkemedel. Läkemedlen säljs till självkostnadspris och ersättning ges baserat på beräknad samhällsnytta från stora fonder [82].

I Spanien lånade staten ut pengar till regionerna för att täcka kostnaderna för behandling av HCV [65]. I Sverige kan regionerna låna till investeringar, men inte till löpande kostnader. Läkemedel klassas idag som en löpande kostnad. Inom ramen för Läkemedelsutredningen [18] (s.422ff) övervägde man att ge förslag som skulle göra det möjligt för regionerna att redovisa botande behandlingar som en investering. Detta skulle innebära att endast den del som skrivs av respektive år förs in som en kostnad och skulle inte äventyra kravet på balans mellan löpande utgifter och löpande intäkter som ställs i Kommunallagen. Tillgången man investerat i måste dock kontrolleras av regionen. Eftersom patienten som fått den botande behandlingen, och som därmed utgör ”tillgången”, kan flytta från regionen finns ingen möjlighet att säkerställa denna kontroll. Därför går det inte att redovisa en botande behandling som en investering. Däremot finns en möjlighet att tillåta ekonomisk obalans under förutsättning av att det finns synnerliga skäl för detta samt en plan för hur obalansen ska hanteras. Botande behandlingar som leder till besparingar på sikt anses kunna uppfylla kriteriet för synnerliga skäl enligt Rådet för kommunal redovisning (RKR).

Förslag finns också på att villkora återbetalning av lånet baserat på behandlingens effekt. Om behandlingen slutar fungera så stoppas återbetalningen av lånet. Detta innebär att risken bärs av långivaren. Under förutsättning av att långivaren är en tredje part (t ex bank) så kommer räntan att sättas tillräckligt högt för att hantera denna risk [80]. En kritik mot denna lösning är därför att det tillkommer kostnader för tredje part. En annan kritik är att man skjuter kostnaden på framtiden och binder framtida betalare att stå för kostnaden [41, 47]. Patientlån har kritiserats för att inte vara förenligt med själva principerna för en rättvis hälso- och sjukvårdsförsäkring [41]. Andra argumenterar att detta kan vara att föredra framför att patienter inte får någon tillgång alls [80]. En ytterligare problematik är att patienten kan flytta mellan försäkringsbolag (eller mellan landsting) och då behöver lånet följa med patienten för att det försäkringsbolag (landsting) som patienten lämnar inte

ska behöva fortsätta betala för det bot som de inte längre kan hämta in några kostnadsbesparingar för [8].

I samband med ett möte mellan betalare och industri inom genterapi i USA identifierades en uppsättning förutsättningar som skulle kunna göra det lämpligt att lösa en budgetbarriär med hjälp av lån. Dessa förutsättningar inkluderade hög säkerhet om en långvarig effekt, botande behandling, en patientpopulation som är större än för sällsynta diagnoser samt ett värdebaserat pris [47].

### 3.5 Vilka problem som ATMP har kan de olika betalningsmodellerna lösa?

Hälso- och sjukvårdslån och annuitetsbetalning är betalningsmodeller som kan lösa problemet med att det inte finns budget tillgängligt under en viss begränsad tid. Då betalningen sker över den tid då effekten realiserar kan betalningen också villkoras med en utfallsbaserad överenskommelse. Dessa modeller kan därför bidra till att lösa både problemet med budgetbarriären och problemet med osäkerhet. Däremot kan de skapa ett nytt problem i form av ”Svarte-Petter”, det vill säga att den som betalar inte kan tillgodogöra sig nyttan av den botande behandlingen om patienten flyttar till en annan region.

Hälsomynt är en möjlig lösning på ”Svarte-Petter” problematiken genom att den nya regionen får ersätta den region som investerat i ett botemedel som leder till lägre behandlingskostnader över tid. En annan lösning är någon form av kollektiv lösning i form av till exempel en ATMP fond eller riskfond. Dessa lösningar bidrar också till att lösa budgetbarriären genom att göra det möjligt att tillskjuta resurser för nya terapier som inte kan betalas för inom ramen för den årliga budgeten. Däremot löser de inte problematiken med osäkerhet.

Notera att val av diskonteringsränta hanterar den strukturella osäkerheten omkring en oviss framtid med okända teknologier, emedan betalningsmodeller ”coverage with evidence” hanterar osäkerheten omkring behandlingseffekt över tid. Räntan behandlar inte denna del av osäkerheten.

**Tabell 2. Lösningar och utmaningar med innovativa betalningsmodeller**

<b>Betalningsmodell</b>	<b>Lösning</b>	<b>Utmaning</b>
1. ATMP fond	Budgetbarriär	Osäkerhet, Rättvisa – val av patienter
2. Annuitetsbetalning	Budgetbarriär	Osäkerhet, patienten flyttar
3. Riskdelning med uppföljning av kliniskt utfall	Budgetbarriär + klinisk osäkerhet	Administrativ börda, patienten flyttar
4. Lån	Budgetbarriär	Tredje part involverad, ökade kostnader, jämlikhet
5. Hälsomynt	Patienten flyttar	Administrativ börda
6. Återförsäkring eller riskfond	Budget osäkerhet	Högre premier



## 4. Förslag till värdering och betalning av ATMP i Sverige

### 4.1 Vårt förslag till modifiering av metoderna för värdering av nya ATMP behandlingar

Nuvarande metoder för värderingar av läkemedel kan användas även för värdering av nya ATMP. Vår slutsats är dock att det finns tre förhållanden som gör att nuvarande etablerade metoder inte är lämpliga för HTA värdering av ATMP. ATMPs värderingsproblem sammanhänger med:

1. Nuvarande värderingar har inget speciellt värde tilldelat till botande terapier.
2. De långsiktiga positiva hälsoeffekterna, t ex för förlängd överlevnad för en delmängd av patienterna som behandlas med ATMP, uppskattas inte alltid på rätt sätt med nuvarande extrapoleringsmodeller.
3. Osäkerheterna om effekterna på lång sikt, skattade i små patientgrupper, med en okänd framtida och okänd utveckling av andra nya behandlingar medför att vi bör ställa högre avkastningskrav än vad som normalt görs idag.

Vårt förslag till att skapa en mer ändamålsenlig värdering av ATMP består av tre delar.

#### 4.1.1 Införa en riskelimineringsspremie för botande terapier

Detta innebär att en högre kostnad per vunnet QALY kan accepteras då behandlingen leder till bot. Det finns empiriska studier som ger stöd för att enskilda individers preferenser tilldelar ett värde av att eliminera oron för återfall och ser ett egenvärde i helt säker miljö. Studier som stöder en riskelimineringsspremie finns både från vården och från andra sektorer som t ex trafiken [33-35, 83, 84]. Det innebär att en förväntad vunnen riskreduktion på 10 procentenheter ska vara mer värd om den ursprungliga risken är 10 procent och elimineras än om den ursprungliga risken är 20 procent och sjunker till 10 procent. Hur stor riskelimineringsspremien bör vara vill vi inte uttala oss om. Det beror på att en riskelimineringsspremie bör balanseras mot andra kriterier i en HTA organisations beslutsriterier. Exempelvis tillämpar både TLV och NT-rådet en premie för svårhetsgrad på så sätt att man i besluten accepterar en högre kostnad per vunnen QALY för tillstånd som anses mycket svåra. Hur denna klassificering av svårighetsgraden sker är inte helt transparent och det kan vara så att patienter med en högre risk för återfall anses svårare sjuka och prioriteras i pris och subventionsbesluten. Patienter med högre risk kan ha mindre sannolikhet till bot och då verkar en riskelimineringsspremie i motsatt riktning varför dessa effekter bör bedömas tillsammans.

### 4.1.2 Använda s k plåtå-modeller eller mixed cure modeller för skattning av de långsiktiga effekterna.

De långsiktiga hälsoeffekterna bör skattas med delvis nya metoder för att fånga värdet av att en fraktion av patienterna behandlade med ATMP ofta blir botade.

### 4.1.3 Tillämpa högre avkastningskrav för botande ATMP behandlingar än för kontinuerliga botande behandlingar

Den stora osäkerheten om framtiden, både osäkerheten om effekter av behandlingen och osäkerhet om hur alternativa behandlingar utvecklas föreslår vi ska hanteras genom att tillämpa högre avkastningskrav för botande ATMP behandlingar än för kontinuerliga botande behandlingar.

Förutom osäkerheten omkring huruvida den botande effekten består över tid finns en osäkerhet om vilka nya behandlingar som kan uppkomma i framtiden. Om t ex en andra generations botande behandling dyker upp tre år efter den första så kommer kostnaden för den icke botande behandlingen bli tre års behandling plus efterkommande, nu okända, behandling och inte kostnaden för en livslång behandling med nuvarande teknologi. Det finns helt enkelt en osäkerhet om vad kostnaden för att behandla kommer att bli i framtiden.

Med dessa förslag förväntar vi oss att värderingen av ATMP blir mer ändamålsenlig eftersom den tar hänsyn till den specifika karaktären för de flesta av dessa produkter, d v s att de är botande och samtidigt förknippade med osäkerhet. Förslag (1) och (2) ökar värdet av ATMP medan förslag (3) minskar värdet av ATMP.

## 4.2 Vårt förslag till betalningsmodell för ATMP

ATMPs betalningsproblem kännetecknas av att behandlingen kan leda till bot samtidigt som behandlingen sker under en begränsad tid och ger en långsiktig positiv behandlingseffekt. Behandlingseffekten följer individen oavsett vilket försäkringsbolag eller huvudman som har ansvar för individens vård.

Nuvarande betalningsmodell kännetecknas av:

1. Det finns ingen etablerad kapitalmarknad för läkemedel. Det leder till en budgetbarriär som gör det svårt att betala för hela nyttan av behandlingen genom att koppla betalningen till behandlingen så som den gängse metoden gör.
2. Kapitalinvesteringen följer individen och är svår att koppla till försäkringsbolag eller huvudman, det s k Svarte Petter-problemet.
3. Både problemet med budgetbarriär och problemet med Svarte-Petter kan leda till underutnyttjande av ATMP.
4. Vårt förslag är att utveckla tre olika betalningsmodeller för ATMP.

### **4.2.1 Annuitetsbetalning med utfallsbaserad överenskommelse för ATMP som främst avser behandling av små populationer eller behandling av incidensen**

Med en annuitetsbetalning delas kostnaden upp i årliga betalningar under en längre tid eller under den tid då effekten av behandlingen infaller. Utfallsbaserad överenskommelse leder också till att risken delas mellan säljare och köpare vilket minskar osäkerheten vad gäller framtida effekter och kostnader. En mindre population ger bättre förutsättningar för en praktiskt genomförbar uppföljning av utfall.

### **4.2.2 Flexibla statliga och eller regionala budgetar (som vid Hepatit C) för finansiering av ATMP för stora populationer eller vid behandling av prevalensen**

Denna modell förutsätter ingen uppföljning av patienter, vilket kan underlätta implementeringen. Eventuellt kan dessa flexibla budgetsystem kompletteras med återförsäkringar för staten/regionerna. Osäkerheten kan hanteras i samband med avtalslösningar på nationell nivå mellan företag och betalare.

### **4.2.3 Hälso- och sjukvårdslån som ett alternativ till annuitetsbetalning och flexibla budgetar**

Med ett hälso- och sjukvårdslån betalas hela kostnaden till företaget under ett år, men betalaren gör en avbetalning under flera år. Enligt Läkemedelsutredningen kan regionen tillåtas ha ekonomisk obalans under förutsättning av att det skapas en plan för att hantera obalansen och att det finns synnerliga skäl, vilket kan inkludera botande behandlingar. Detta gör att botande behandlingar kan betalas för som en investering, vilket kan lösa budgetproblematiken. Betalningsperioden bör dock lämpligen begränsas till en överblickbar period (t ex fem år) för att göra det administrativt hanterbart att planera för en obalans och eventuellt följa upp patientens utfall.

Med dessa förslag förväntar vi oss att det finns större förutsättningar att lösa budgetbarriären för kostnadseffektiva ATMP. Detta kan leda till bättre tillgänglighet för patienter till effektiva behandlingar och till ökade incitament för innovation och utveckling av dessa typer av produkter.

## Referenser

1. EMA. *Advanced therapy medicinal products: Overview*. 2018 [cited 2018 19 december ]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products>.
2. Hanna, E., et al., *Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives*. J Mark Access Health Policy, 2016. 4.
3. EMA. *Advanced therapy medicinal products (ATMPs) and ATMP Regulation - 2nd International Awareness Session - The EU medicines regulatory system and the European Medicines Agency*. 2018 [cited 2018 December 5 ]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-module-4-advanced-therapy-medicinal-products-atmps\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-module-4-advanced-therapy-medicinal-products-atmps_en.pdf).
4. Brixner, D., et al., *Regenerative medicine and health technology assessment: vision and challenges* J J Regener Med 2016. 1(3): p. 014.
5. Marsden, G. and A. Towse. *Exploring the Assessment and Appraisal of Regenerative Medicines and Cell Therapy Products: Is the NICE Approach Fit for Purpose?* . OHE Consulting Report - February 2017 2017 [cited 2018 November 2]; Available from: <https://www.ohe.org/publications/exploring-assessment-and-appraisal-regenerative-medicines-and-cell-therapy-products>.
6. Othus, M., et al., *Accounting for Cured Patients in Cost-Effectiveness Analysis*. Value Health, 2017. 20(4): p. 705-709.
7. Jönsson, B., et al., *Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare* The European Journal of Health Economics, 2018.
8. Danzon, P.M., *Affordability Challenges to Value-Based Pricing: Mass Diseases, Orphan Diseases, and Cures*. Value Health, 2018. 21(3): p. 252-257.
9. Watkins, J.B., *Affordability of Health Care: A Global Crisis*. Value Health, 2018. 21(3): p. 280-282.
10. IQWiG. *Validity of surrogate endpoints in oncology*. 2011 [cited 2019 17 januari ]; Available from: file:///C:/Users/so/Downloads/A10-05\_Executive\_Summary\_v1-1\_Surrogate\_endpoints\_in\_oncology.pdf.
11. PBAC. *Report of the Surrogate to Final Outcome Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: a framework for evaluating proposed surrogate measures and their use in submissions to PBAC* [cited 2019 17 januari]; Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/useful-resources/pbac-technical-working-groups-archive/surrogate-to-final-outcomes-working-group-report-2008.pdf>.
12. NICE. *Guide to the methods of technology appraisal 2013*. 2013 [cited 2019 17 januari ]; Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
13. ZIN. *Guideline for economic evaluations in healthcare* 2016 [cited 2019 17 januari ]; Available from: file:///C:/Users/so/Downloads/Guideline+for+economic+evaluations+in+healthcare.pdf.
14. SMC. *Guidance to submitting companies for completion of New Product Assessment Form (NPAF)*. 2018 [cited 2019 17 januari ]; Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/making-a-submission/>.
15. CADTH. *Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 4th Edition*. 2017 [cited 2019 17 januari]; Available from:

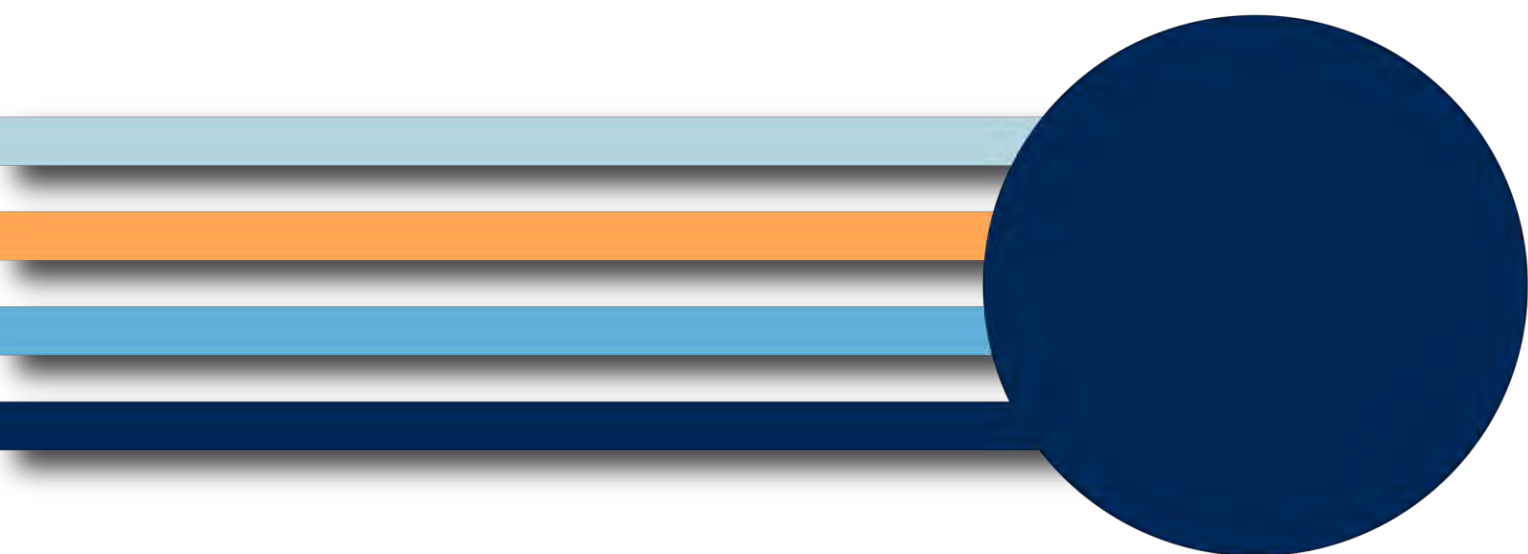
- [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines\\_for\\_the\\_economic\\_evaluation\\_of\\_health\\_technologies\\_canada\\_4th\\_ed.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf).
16. TLV. *Ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2017:1* 2017 [cited 2019 17 januari ]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLV\\_AR\\_2017\\_1.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLV_AR_2017_1.pdf).
  17. Haute Autorité de santé. *Choices in Methods for Economic Evaluation* 2012 [cited 2019 17 januari ]; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/choices\\_in\\_methods\\_for\\_economic\\_evaluation.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf).
  18. SOU 2018:89, *Tydligare ansvar och regler för läkemedel - Slutbetänkande av Läkemedelsutredningen*. 2018.
  19. Velasco, M., et al., *Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working group 4 report*. Int J Technol Assess Health Care, 2002. 18(2): p. 361-422.
  20. Drummond, M.F., et al., *Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions*. Int J Technol Assess Health Care, 2008. 24(3): p. 244-58; discussion 362-8.
  21. Hettle, R., et al., *The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal*. Health Technol Assess, 2017. 21(7): p. 1-204.
  22. Briggs, A.H., et al., *Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6*. Value Health, 2012. 15(6): p. 835-42.
  23. Arrow, K.J. and R.C. Lind, *Uncertainty and the Evaluation of Public Investment Decisions*. American Economic Review, 1970. 60: p. 364-378.
  24. Hultkrantz, L., *Kalkylräntan* Ekonomisk debatt 2018. 46(7): p. 50-54.
  25. Ramsey, F.P., *A mathematical theory of savings*. The Economic Journal, 1928. 38: p. 543-59.
  26. Baumstark, L. and C. Gollier, *The Relevance and the Limits of the Arrow-Lind Theorem*. Journal of Natural Resources Policy Research, 2014. 6: p. 45-49
  27. Keeler, E.B. and S. Cretin, *Discounting of life-saving and other nonmonetary effects* Manag. Sci. , 1983. 29(3): p. 300-306.
  28. NICE. *Discounting of health benefits in special circumstances* 2011 [cited 2019 27 februari ]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta235/resources/osteosarcoma-mifamurtide-discounting-of-health-benefits-in-special-circumstances2>.
  29. O'Mahony, J.F. and M. Paulden, *NICE's selective application of differential discounting: ambiguous, inconsistent, and unjustified*. Value Health, 2014. 17(5): p. 493-6.
  30. Angelis, A., A. Lange, and P. Kanavos, *Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries*. Eur J Health Econ, 2018. 19(1): p. 123-152.
  31. NICE. *Technology Appraisal and Highly Specialised Technologies Programmes - Procedure for varying the funding requirement to take account of net budget impact*. 2016 [cited 2019 21 januari ]; Available from: [https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/technology-appraisals/NICE\\_NHSE\\_TA\\_and\\_HST\\_consultation\\_document.pdf](https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/technology-appraisals/NICE_NHSE_TA_and_HST_consultation_document.pdf).

32. TLV. *Cerezyme (imiglukeras) och Vpriv (velaglukeras alfa) Underlag för beslut om subvention - Omprövning, Dnr 1961/2015* 2015 [cited 2018 21 maj ]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33d95/1510316366212/Bes161219\\_underlag\\_for\\_beslut\\_cerezyme\\_vpriv.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33d95/1510316366212/Bes161219_underlag_for_beslut_cerezyme_vpriv.pdf)
33. Olofsson, S., et al., *Measuring the end-of-life premium in cancer using individual ex ante willingness to pay*. Eur J Health Econ, 2018. 19(6): p. 807-820.
34. Olofsson, S., et al. *Dread and Risk Elimination Premium for the Value of a Statistical Life Working Paper 2016:22*. Working Papers, Department of Economics School of Economics and Management, Lund Univesity 2016 Available from: [https://project.nek.lu.se/publications/workpap/papers/wp16\\_22.pdf](https://project.nek.lu.se/publications/workpap/papers/wp16_22.pdf).
35. Viscusi, W.K., J. Huber, and J. Bell, *Assessing whether there is a cancer premium for the value of a statistical life* Health Economics, 2014. 23: p. 384-396.
36. Viscusi, W.K., W. Magat, and H. J., *An investigation of the rationality of consumer valuations of multiple health risks* RAND Journal of Economics 1987. 18(4): p. 465-479.
37. Lichtenstein, S., et al., *Judged Frequency of Lethal Ecents*. Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory 1978. 4 p. 551-578.
38. Kahneman, D. and A. Tversky, *Prospect Theory - An Analysis of Decisions under Risk* Econometrica 1979 47: p. 263-292
39. Gottlieb, S. and T. Carino. *Establishing new payment provisions for the high cost of curing disease* AEI Research 2014 [cited 2018 November 1]; Available from: <http://www.aei.org/publication/establishing-new-payment-provisions-for-the-high-cost-of-curing-disease/>.
40. Cook, F., T. Slocomb, and M. Werner, *Regenerative Medicine Is Here: New Payment Models Key to Patient Access In Vivo* 2018. July/August
41. Hampson, G., et al., *Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system*. J Comp Eff Res, 2018. 7(1): p. 15-28.
42. 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.
43. Towse, A. and J.A. Mauskopf, *Affordability of New Technologies: The Next Frontier*. Value Health, 2018. 21(3): p. 249-251.
44. EXPH, *Innovative payment models for high-cost innovative medicines - Report of the Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH)* European Comission 2018.
45. Persson, U., K. Steen Carlsson, and B. Jönsson, *Alternative payment models in haemophilia treatment IHE RAPPORT 2016:10*, 2016.
46. Brennan, T.A. and J.M. Wilson, *The special case of gene therapy pricing*. Nat Biotechnol, 2014. 32(9): p. 874-6.
47. Marsden, G., et al. *GENE THERAPY: Understanding the Science, Assessing the Evidence and Paying for Value* ICER and OHE 2017 [cited 2018 November 2 ]; Available from: <https://www.ohe.org/publications/gene-therapy-understanding-science-assessing-evidence-and-paying-value>.
48. Persson, U. and F. Hjalte, *Ett nytt subventionssystem för innovativa läkemedel som kombinerar värdebaserad- och fri marknadsprissättning* IHE RAPPORT 2018:1 2018.
49. LIF, EFPIA, and IQVIA, *IQVIA\_IFPIA Pipeline Review 2018* 2018
50. Jorgensen, J. and P. Kefalas, *Annuity payments can increase patient access to innovative cell and gene therapies under England's net budget impact test*. J Mark Access Health Policy, 2017. 5(1): p. 1355203.

51. Macaulay, R., *Advanced therapy medicinal products - Transformational patient benefits but destined for commercial failure?*. Value in Health 2017. 20: p. A702.
52. Lomas, J., et al., *Resolving the "Cost-Effective but Unaffordable" Paradox: Estimating the Health Opportunity Costs of Nonmarginal Budget Impacts*. Value Health, 2018. 21(3): p. 266-275.
53. Wang, S., D. Gum, and T. Merlin, *Comparing the ICERs in Medicine Reimbursement Submissions to NICE and PBAC-Does the Presence of an Explicit Threshold Affect the ICER Proposed?* Value Health, 2018. 21(8): p. 938-943.
54. NICE. *Budget Impact Test 2018* [cited 2018 12 december]; Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/budget-impact-test>.
55. Pearson, S.D., *The ICER Value Framework: Integrating Cost Effectiveness and Affordability in the Assessment of Health Care Value*. Value Health, 2018. 21(3): p. 258-265.
56. Jorgensen, J., S. Servos, and P. Kefalas, *The potential price and access implications of the cost-utility and budget impact methodologies applied by NICE in England and ICER in the US for a novel gene therapy in Parkinson's disease*. J Mark Access Health Policy, 2018. 6(1): p. 1500419.
57. TLV, *Underlag för beslut om subvention - Nyansökningar - Hepatit C* [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac336c0/1510316388182/Underlag\\_beslut\\_hepatit\\_c.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac336c0/1510316388182/Underlag_beslut_hepatit_c.pdf) [Hämtad 20180309], 2015-06-11.
58. Regeringskansliet Socialdepartementet and SKL. *Statens bidrag till landstingen för kostnader för läkemedelsförmånerna m.m. - Överenskommelse mellan Staten och Sveriges Kommuner och Landsting 2017*. 2017 [cited 2018 November 6 ]; Available from: <https://www.regeringen.se/4a0a35/contentassets/fcf7d63d79624fc9a9455c151ee2651e/overenskommelse-om-statens-bidrag-till-landstingen-for-kostnader-far-lakemedelsformanerna-m-m-for-ar-2017.pdf>.
59. Basu, A., *Financing cures in the United States*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2015. 15(1): p. 1-4.
60. Basu, A., P. Subedi, and S. Kamal-Bahl, *Financing a Cure for Diabetes in a Multipayer Environment*. Value Health, 2016. 19(6): p. 861-868.
61. Johansson, H. *Ekonomiska styrsystem och sjukdomsförebyggande insatser i primärvården En sammanställning av landstingens/regionernas regelverk för år 2013*. 2013 [cited 2018 12 december]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/Delrapport-ekonomiska-styrsystem.pdf>.
62. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer – Utvärdering 2014 - Sjukdomsförebyggande metoder, Rekommendationer, bedömningar och sammanfattning*. 2015 [cited 2018 12 december]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19598/2015-1-1.pdf>.
63. Hanna, E., et al., *Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation*. Health Policy, 2018. 122(3): p. 217-229.
64. Obminska, A. *Ny överenskommelse om Zytiga*. Dagens Medicin, 2012-12-21 2012 [cited 2018 13 december ]; Available from: <https://www.dagensmedicin.se/artiklar/2012/12/21/ny-overenskommelse-om-zytiga/>.
65. Schaffer, S.K., et al., *Paying for Cures: Perspectives on Solutions to the "Affordability Issue"*. Value Health, 2018. 21(3): p. 276-279.
66. Slocomb, T., et al., *New Payment And Financing Models For Curative Regenerative Medicines In Vivo*, 2017. July/August

67. Raftery, J., *Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure*. BMJ, 2010. 340: p. c1672.
68. Scolding, N., *The multiple sclerosis risk sharing scheme*. BMJ, 2010. 340: p. c2882.
69. Abbvie. *IBD HOME*. 2018 [cited 2018 14 december ]; Available from: <https://www.abbvie.se/for-varpersonal/sjukvardsomrade/gastroenterologi-ibd/ibd-home.html>.
70. Norlin, J., et al., *An outcome-based payment model for biologic agents in psoriasis* IHE Rapport 2018:2, 2018.
71. Malik, N.N., *Pay-for-performance pricing for a breakthrough heart drug: learnings for cell and gene therapies*. Regen Med, 2016. 11(3): p. 225-7.
72. NHS England. *Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry*. 2016 [cited 2018 17 december ]; Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>.
73. Hawkes, N., *New cancer drugs fund keeps within pound340m a year budget*. BMJ, 2018. 360: p. k461.
74. Wallerstedt, S., *Nya läkemedel kan nomineras för introduktionsfinansiering*. Läkartidningen 2016. 113(D43D ).
75. Edlin, R., et al., *Sharing risk between payer and provider by leasing health technologies: an affordable and effective reimbursement strategy for innovative technologies?* Value Health, 2014. 17(4): p. 438-44.
76. Yeung, K., et al., *Paying for Cures: How Can We Afford It? Managed Care Pharmacy Stakeholder Perceptions of Policy Options to Address Affordability of Prescription Drugs*. J Manag Care Spec Pharm, 2017. 23(10): p. 1084-1090.
77. Abou-El-Enein, M., G. Bauer, and P. Reinke, *The business case for cell and gene therapies*. Nat Biotechnol, 2014. 32(12): p. 1192-3.
78. Löf. *ANMÄLNINGAR TILL LÖF 2017*. 2017 [cited 2018 18 december ]; Available from: <https://lof.se/wp-content/uploads/Statistik-2017-Hela-Sverige.pdf>.
79. Region Halland. *Tandvårdstaxor 2018, barntandvårdspeng, karensbelopp och procentuell avsättning av barntandvårdspengen för riskfond 1 och fri tandvård t o m 22 år*. 2017 [cited 2018 18 december ]; Available from: <http://www.regionhalland.se/politiskahandlingar/2017/a4afc7b824424012814057961cda8f0b/Tj%C3%A4nsteskrivelse%20Tandv%C3%A5rdstaxor%202018.pdf>.
80. Montazerhodjat, V., D.M. Weinstock, and A.W. Lo, *Buying cures versus renting health: Financing health care with consumer loans*. Sci Transl Med, 2016. 8(327): p. 327ps6.
81. Sanandaji, N. *Vägar till välfärdsinnovation - Hur ersättningsmodeller och impact bonds kan stimulera nytänkande och innovation i offentlig verksamhet*. VINNOVA RAPPORT 2014:01 2014 [cited 2019 25 januari ]; Available from: [https://www.vinnova.se/contentassets/692c93e7b9cd4f63b234a86b14aa8f25/vr\\_14\\_01.pdf](https://www.vinnova.se/contentassets/692c93e7b9cd4f63b234a86b14aa8f25/vr_14_01.pdf).
82. Sanandaji AB. *Nytänkande sätt att finansiera vården*. 2013 [cited 2019 25 januari ]; Available from: <http://www.reforminstitutet.se/wp/wp-content/uploads/2013/03/2013-03-18-Health-Impact-Bonds.pdf>.
83. Pennington, M., et al., *Comparing WTP values of different types of QALY gain elicited from the general public*. Health Econ, 2015. 24(3): p. 280-93.
84. Song, H.J. and E.K. Lee, *Evaluation of willingness to pay per quality-adjusted life year for a cure: A contingent valuation method using a scenario-based survey*. Medicine (Baltimore), 2018. 97(38): p. e12453.





Institutet för Hälsa- och Sjukvårdsekonomi  
The Swedish Institute for Health Economics  
[www.ihe.se](http://www.ihe.se)