

SÄRLÄKEMEDEL

– EN UTMANING FÖR DET VÄRDEBASERADE
PRISSÄTTNINGSSYSTEMET FÖR LÄKEMEDEL

Ulf Persson

Marianne Svensson

IHE RAPPORT

2011:3



SÄRLÄKEMEDEL

– EN UTMANING FÖR DET VÄRDEBASERADE PRISSÄTTNINGSSYSTEMET FÖR LÄKEMEDEL

Ulf Persson & Marianne Svensson

IHE - Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

IHE RAPPORT 2011:3

ISSN 1651-7598

Rapporten kan laddas ner från IHEs hemsida
eller beställas direkt från IHE.

Box 2127 | Visit: Råbygatan 2
SE-220 02 Lund | Sweden
Phone: +46 46-32 91 00
Fax: +46 46-12 16 04
E-mail: info@ihe.se
www.ihe.se
Org nr 556186-3498
Vat no SE556186349801

Innehåll

Förord.....	4
Sammanfattning	5
1 Bakgrund.....	7
1.1 Värdebaserad prissättning – en definition.....	9
1.2 Vad är sär läkemedel?	9
1.3 Jämfört med andra länder.....	10
2 Tillämpning av VBP för sär läkemedel.....	13
3 Analys.....	17
4 Avslutande konklusion.....	22
Referenser	24



Förord

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Läkemedelsindustriföreningen (Lif) beskrivit på vad sätt så kallade säräkemedel är en utmaning för det värdebaserade prissättningssystemet i Sverige. Med hjälp av litteraturen beskrivs de argument och åtgärder som är relevanta i diskussionen om hur det värdebaserade prissättningssystemet kan utvecklas för att även framöver främja innovationen av säräkemedel. Vår förhoppning är att rapporten kan vara ett värdefullt bidrag i den pågående utredningen om prissättningssystem för originalläkemedel.

Lund i december 2011

Ulf Persson

Verkställande direktör



Sammanfattning

Särläkemedel är läkemedel som utvecklats för behandling av allvarliga sjukdomstillstånd och som drabbar ett fåtal patienter världen över, s.k. sällsynta sjukdomstillstånd. Försäljningsvolymen förväntas därför bli liten, vilket ger industrin svaga incitament till innovationer. För att åstadkomma en effektivare marknad har särskilda rättigheter införts vid godkännande om försäljning av läkemedlet. Någon motsvarande särskild ordning vid pris- och subventionsbeslut av särläkemedel finns däremot inte. I Sverige utgår dessa beslut från principen om Value Based Pricing (VBP), d.v.s. läkemedelspriset sätts med hänsyn till vilket framtida positiva värde läkemedelsbehandlingen förväntas ge befolkningen. Eftersom VBP-principen inte är anpassad till särläkemedlens särdrag (få patienter och svaga kliniska och ekonomiska evidens) diskuteras i denna rapport VBP-principen och dess möjlighet att främja utvecklingen av innovativa särläkemedel. Frågan är om VBP och dess utvärderingsmetoder kan utvecklas så att den överensstämmer med strävan om att främja innovationer av läkemedel även då antalet patienter är litet.

Diskussionen är angelägen eftersom det inom läkemedelsmarknaden pågår en utveckling för att identifiera vilka patienter som kan tänkas svara på en viss typ av behandling. Patienturvalet för en behandling blir då mindre och fler läkemedel kan i framtiden betraktas som särläkemedel. I den pågående Läkemedels- och apoteksutredningen (S 2011:07) om prissättningsmodell för originalläkemedel är särläkemedel en läkemedelsgrupp som utredningen ska studera särskilt.

I rapporten sammanfattas och analyseras argumenten för ett högre pris för särläkemedel och de åtgärder som presenteras i litteraturen för att reducera utvecklingskostnaden för särläkemedel. Studien sammanfattas med att ge förslag på åtgärder som bör övervägas för att främja forskning och tidigt införande av läkemedel för behandlingar av sällsynta sjukdomar framöver. Bland annat föreslås:

- att berörda myndigheter bör genomföra en försöksverksamhet med syfte att koordinera den information som behövs för att bedöma läkemedlets säkerhet med den ekonomiska evidens som behövs för att bedöma läkemedlets kostnadseffektivitet. Det kan t.ex. innebära att subventionsbeslut villkoras genom att ställa krav på ytterligare evidens och omprövas när mer evidens finns tillgängligt.



- att en diskussion om att bredda nuvarande tolkning av behovsbegreppet vid subventionsbeslut och prissättning. En breddad definition av begreppet skulle kunna innebära att TLV accepterar en högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på grund av sjukdomens kontextuella faktorer.
- att en nationell budget för läkemedelsbehandling av sällsynta sjukdomstillstånd bör övervägas för att skapa ökade möjligheter att utveckla och tillämpa VBP för sär läkemedel.



1 Bakgrund

I syfte att främja spridningen av effektiva metoder och tekniker i vården etableras olika utvärderingsorganisationer i Sverige och internationellt. Traditionellt har dessa Health technology assessment (HTA)-organisationer (exempelvis Statens beredning för medicinsk teknologi – SBU) svarat på frågan om ett läkemedel eller annan teknologi är tillräckligt effektivt och säkert för att användas i sjukvården. Under senare år har andra HTA-organisationer etablerats (exempelvis Tandvårds- och läkemedelsverket). Dessa verkar parallellt med de tidigare, men ska istället presentera underlag för beslut om hur vårdens resurser ska allokeras – exempelvis om ett läkemedel ska ingå i den statliga läkemedelsförmånen (Drummond m fl, 2008; McCabe m fl, 2009).

I Sverige betalar patienten som mest 1 800 kr per år för receptbelagda läkemedel som ingår i förmånen. För många av de nya läkemedel som idag blir godkända på marknaden är subventionen en förutsättning för att patienten ska kunna få en adekvat vård. Kostnaden för exempelvis nya biologiska läkemedel för inflammatoriska sjukdomar är 135 000 kr per person och år¹. För så kallade säräkemedel kan kostnaden per patient och år bli än högre. År 2008 var läkemedelskostnaden per person som behandlas med säräkemedel i genomsnitt 180 000 kr (LIF, 2011), men behandlingsskostnader motsvarande mer än det dubbla förekommer. Behandlingskostnaden för hemofilpatienter uppgår till ca 1 Mkr per patient och år (Steen Carlsson m fl, 2004a).

För att åstadkomma en möjlig marknad för säräkemedel arbetar EU med olika åtgärder för att göra det attraktivt för företagen att forska fram och utveckla dessa läkemedel. Exempelvis ges företaget ensamrätt för försäljning av ett säräkemedel under tio år – även om läkemedlet saknar giltigt patent - och avgiftsfri vetenskaplig rådgivning inför ansökan om godkännande för försäljning. Marknadsexklusiviteten ger företagen en möjlighet att lägga sig på en högre prisnivå för att på så sätt täcka kostnader för FoU eftersom priskonkurrensen fördröjs. Det har således skapats särskilda rättigheter (intellectual property -IP) för att ge företagen ekonomiska incitament att satsa på forskning för behandling av sällsynta sjukdomar. Någon särskild ordning har däremot inte skett inom de ”nya” HTA-organisationerna när

¹ TLVs subventionsbeslut maj 2010, TNF-alfahämmare Simponi



det gäller utvärdering av prissättning och subvention av sär läkemedel vilket kan begränsa värdet av IP för att stimulera FoU.

I Sverige har principen om kostnadseffektivitet och information om kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) hittills haft en framträdande roll för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLVs) beslut om subvention för läkemedel (Persson & Ramsberg, 2007). Samtidigt godkänns allt fler sär läkemedel på den europeiska marknaden till följd av de IP-åtgärder som initierats för godkännande – en utveckling som ställer krav på nuvarande prisbildning inte bara i Sverige utan också internationellt. Under perioden 2001-09 har 58 av totalt 690 klassificerade sär läkemedel godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för försäljning (EMA, 2010). Under åren 2007-09 var 20-30 procent av samtliga godkända läkemedel av EMA sär läkemedel.

Den värdebaserade prissättningsmodellen och kostnadseffektivitetsprincipen som TLV tillämpar kännetecknas av 1) ett brett samhällsekonomiskt perspektiv, 2) avtagande marginalnytta och 3) att samhällets betalningsvilja för en hälsoförbättring är definierad och bestämd. På grund av sär läkemedlets kontextuella faktorer (scope) är det inte lika lätt att uppfylla dessa kriterier som för vanliga läkemedel (Drummond m.fl., 2007). Till exempel kan det vara svårt att visa på läkemedlets kostnadseffektivitet eftersom de kliniska studierna karaktäriseras av små studiepopulationer och kort studietid vilket bland annat innebär en osäkerhet i behandlingens effekter, såväl medicinskt som resursmässigt. Läkemedelspriset (och behandlingskosten per patient) är ofta höga eftersom utvecklingskostnaden för läkemedlet endast kan slås ut på ett mycket litet antal patienter. Om hälsoekonomiska studier har genomförts är det få av dem som visat att sär läkemedel är kostnadseffektiva, d.v.s. den skattade nettokostnaden per vunnet QALY överstiger det tröskelvärde som HTA-organisationen anser acceptabelt för att bevilja subvention. Syftet med denna artikel är att belysa möjligheter och begränsningar med värdebaserad prissättning för sär läkemedel vid beslut om subvention samt diskutera möjliga åtgärder för att främja utvecklingen av innovativa sär läkemedel.



1.1 Värdebaserad prissättningen – en definition

VBP innebär att läkemedelspriset sätts med hänsyn till vilka framtida positiva effekter läkemedelsbehandlingen förväntas ge för befolkningen och inte efter läkemedlets produktionskostnad, referenspriser eller historiska priser. Målsättningen med VBP är att i prissättningen beakta behandlingens mervärde vilket förutsätter en förståelse och kunskap om hur konsumenterna värderar behandlingens nytta. Vilken betalningsvilja subventionsmyndigheten har för ett ytterligare vunnet QALY varierar eftersom myndigheten i sina beslut väger samman läkemedlets kostnadseffektivitet med behovs- och solidaritetsprincipen², d.v.s. att patienter med störst behov ska ges företräde. TLVs beslutsprocess är ett exempel på multikriterieanalys (Delvin m fl, 2011).

1.2 Vad är ett sär läkemedel?

Vilka läkemedel som klassificeras som sär läkemedel regleras på EU-nivå efter ansökan från läkemedelsföretaget. Ett sär läkemedel - ”Orphan Medicinal Product” - är enligt EU-förordningen (EG) nr 141/2000 ett läkemedel som antingen är 1) avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning och som högst 5 av 10 000 individer inom EU lider av, eller 2) att det inte är troligt att försäljningen av läkemedlet kan generera tillräcklig avkastning för att motivera nödvändig investering. Utöver detta krävs, enligt samma förordning, att det vid ansökningstillfället saknas tillfredsställande metoder för att ställa diagnos, förebygga eller behandla tillståndet eller att det nya läkemedlet bedöms ge en betydande fördel för patienterna.

För att åstadkomma en mer effektiv marknad för sär läkemedel arbetar EU med olika åtgärder för att stimulera utvecklingen av dessa läkemedel. Exempelvis har företaget rätt till avgiftsfri vetenskaplig rådgivning och protokollassistans från den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) inför ansökan om godkännande för försäljning. Företaget får dessutom avgiftslättnader vid ansökan om godkännande av försäljning inom andra EU länder (www.ema.europa.eu).

² Myndigheten ska även beakta människovärdesprincipen (människors lika värde). Denna princip har emellertid störst betydelse vid prioriteringar på individnivå, vilket inte är aktuellt för ex-ante utvärderingar.



Efter läkemedelsmyndighetens godkännande ges företaget ensamrätt på marknaden för försäljning under tio år. Denna marknadsexklusivitet och monopolställning gäller även om det saknas giltigt patent för läkemedlet (TLV, 2009). Immateriala rättigheter för läkemedel generellt innebär ett patent på 20 år. Ett och samma läkemedel kan registreras som säräkemedel för mer än en ovanlig indikation vid olika tillfällen. Vidare kan samma substans (exempelvis sildenafil) dokumenteras för olika sjukdomar och registreras som olika namn, varav ett av dem kan vara ett säräkemedel för en sällsynt sjukdom (jämför Revatio och Viagra) (TLV, 2010).

1.3 Jämfört med andra länder

Sveriges värdebaserade prissättningsmodell är unik i ett europeiskt perspektiv. Det mest förekommande är referensprissättning som innebär att priset på den inhemska marknaden begränsas genom att binda dem till priser i andra länder (en priskorg) (TLV, 2010; Persson m fl, 2009a; 2009b; KCE; 2009). Exempelvis använder Belgien, Frankrike, Italien och Holland ett referensprissättningssystem vid prissättning av säräkemedel. Storbritannien däremot använder fri prissättning, d.v.s. företaget anger priset efter de föreskrifter som förhandlats fram mellan departementet och läkemedelsindustrins branschorganisation. I Holland kan både referensprissättning och ett fast pris utifrån underlag för subvention bli aktuellt för ett läkemedel. De läkemedel som prissätts efter referenspriser i Holland är de läkemedel som är utbytbara, vilket också kan bli aktuellt för säräkemedel. I Italien används fortfarande ett referenssättningssystem även om det inte är ett formellt krav sedan några år tillbaka (KCE, 2009).

Principen för ansökan om subvention för säräkemedel är i stort desamma inom respektive land för ett säräkemedel som för ett vanligt läkemedel. Men som framgår av tabell 1 ställs inte alltid samma krav på hälsoekonomiskt underlag. I Belgien exempelvis behöver företagen inte presentera ett hälsoekonomiskt underlag vid ansökan om säräkemedel, vilket krävs för vanliga läkemedel inom samma bedömningsklass. I Holland kan företagen begära att få dispens när det gäller att lämna in hälsoekonomiskt underlag om det saknas en relevant alternativ behandling som jämförelse eller om läkemedlet förväntas få en låg budgetpåverkan. Inte heller i Italien skiljer HTA-bedömningen av säräkemedel från vanliga läkemedel, men vid det italienska läkemedelsverket finns reserverade medel dels för subvention för säräkemedel och ”livräddande” läkemedel, dels för oberoende forskning varav säräkemedel är ett av de forskningsområden som prioriteras.



Tabell 1. En översikt av pris- och subventionssystem för sär läkemedel i olika länder

	Sverige ¹⁾	Belgien	Frankrike	Holland	Storbritannien	Italien
Prissättning	Värdebaserad prissättning (Företag anger pris som fastställs vid subventionsbeslut)	Referensprissättning	Referensprissättning	Referensprissättning eller efter prövning av subvention	Fri prissättning enligt föreskrift mellan departement och industriförening	Referensprissättning
Subventionssystem särskilt ordnat för sär läkemedel	Nej	Ja, inget krav på HE underlag	Nej	Ja, kan beviljas dispens för HE-underlag	Nej	Nej
Beslut om subvention /behandlingsriktlinjer för sär läkemedel baseras på:						
kostnadseffektivitet	Ja	Nej	Ja	För vissa	ja	ja
budgetpåverkan	Nej	ja	Ja	ja	ja	ja
Subventionsnivå	100%	100%	Olika	Olika	100%	100%
Antal sär läkemedel ²⁾					Enbart Skottland	
Med subvention	28	33	35	12 ¹⁾	15	23
Utan subvention	1	2	Okänt	8	13	8

1) Endast öppenvårdsläkemedel

2) Perioden juni 2003-juli 2010

Källa; KCE, 2009

I Sverige tas ingen hänsyn till läkemedlets förväntade budgetpåverkan vid beslut av subvention, vilket förekommer i andra länder. I exempelvis Belgien tas subventionsbeslutet av socialministern efter samråd med finansministern, varför budgetimplikationer kan få stor betydelse för beslutet (KCE, 2009). I England har läkemedlets kostnadseffektivitet stor betydelse för NICE rekommendationer. De uttalade gränsvärden om behandlingens kostnadseffektivitet som NICE hänvisar till i sina rekommendationer (£20 000 – £30 000) är fastställda utifrån budgetimplikationer. För sär läkemedel har NICE i sina rekommendationer accepterat en kostnad per QALY som överstiger dessa gränsvärden (NICE, 2006).

Enligt tillgänglig statistik är det en relativt frikostig tolkning av VBP-systemet som TLV tillämpar för sär läkemedel i Sverige (se tabell 1). Av 29 identifierade



subventionsbeslut av säräkemedel i Sverige under perioden juni 2003 - juli 2010 har endast ett läkemedel fått avslag och inte inkluderats i förmånen. För fem läkemedel begränsades beslutet till att enbart gälla en viss indikation (ett beslut) eller som andra eller tredje linjens läkemedel (fyra beslut). För sju läkemedel har myndigheten ställt villkor med krav på att komma in med ytterligare underlag för att minska osäkerheten i besluten. Det kompletterande underlag som efterfrågas är hälsoekonomisk analys (eller förbättrad sådan), hur läkemedlet används i klinisk praxis eller studier som styrker den kliniska effekt som företaget presenterat. En genomgång av besluten visar att hälften av ansökningarna saknade initialt hälsoekonomiskt underlag. Av dessa 15 beslut togs 9 beslut utan begränsning och/eller villkor.



2 Tillämpning av VBP för säräkemedel

I detta kapitel ges exempel på hur TLV tillämpat VBP för tre säräkemedel. Dessa har valts ut utifrån olika perspektiv – läkemedlets nuvarande försäljningsvolym, att läkemedlet vid subventionsansökan fick avslag och att beslutet villkorades med begäran om ytterligare underlag. Avslutningsvis inkluderas även ett läkemedel där VBP sannolikt skulle innebära en begräsning mot beaktan av de resultat om behandlingens kostnads-effektivitet som hittills presenterats internationellt.

God kostnadseffektivitet

Glivec var när det introducerades på marknaden år 2001 en ny typ av cancerläkemedel som redan initialt visade på mycket goda resultat på progressionsfri överlevnad för patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) (NICE, 2003; Läkemedelsverket, 2003; Druker m fl, 2006). Eftersom Glivec godkändes för subvention i Sverige av Riksförsäkringsverket före TLVs (dåvarande LFN) bildande, prövades inte Glivec initialt enligt VBP-principen. Den dokumenterade överlevnadsvinst som tidiga kliniska studier visade talar emellertid för att Glivec även skulle godkännas av TLV. Enligt NICE skattades kostnaden per QALY till £37 000 (ca 395 000 kr) för behandling av patienter i en kronisk fas jämfört med dåvarande alternativa behandling (Drummond m fl, 2007; 2008; NICE, 2003) – en kostnad per QALY som understiger de nivåer som TLV under senare år accepterat i motsvarande fall. År 2007 beviljades subvention för en alternativ läkemedelsbehandling (Sprycel) för patienter som utvecklat resistens för Glivec. Kostnaden per QALY hade skattats till ca 670 000 kr³.

KML klassificeras som en sällsynt sjukdom – ca 80 patienter insjuknar årligen i Sverige (Regionalt Onkologiskt Centrum, 2010). Behandlingen med Glivec kostar ca 300 000 kr per patient och år (LIF, 2008) och läkemedlet står för ca en tredjedel (ca 211 Mkr år 2010) av den totala försäljningen av säräkemedel i Sverige (Apotekens Service AB, 2011; LIF, 2011).

³ LFNs beslut 1976/2006 daterat 2007-03-02



Avslag

År 2009 avslag TLV ansökan om subvention för sär läkemedlet Kuvan – ett läkemedel för att behandla patienter med en genetisk störning av fenylketonuri (PKU)⁴. PKU är en sjukdom där patienten inte kan omvandla aminosyran fenylalanin i kosten till en annan, vilket kan förorsaka hjärnskada. För att förebygga dessa behandlas patienten med särskild diet. I Sverige föds cirka 5 barn med PKU per år och sedan 1965 har cirka 200 barn upptäckts.

Den kostnad per QALY som företaget presenterade vid ansökan om subvention översteg 1,3 Mkr vid tilläggsbehandling av Kuvan jämfört med enbart dietbehandling och nämnden ansåg inte att Kuvan kunde betraktas som kostnadseffektiv för att bevilja ansökan. TLV övervägde även begränsad subvention till ungdomar (16 och 18 år), men en kompletterande kostnadseffekt-analys kunde inte motivera en begränsning av subventionen till patientgruppen. Ett ytterligare alternativ övervägdes – enbart subvention för behandling av patienter som med Kuvan helt och hållet kunde avstå dietbehandlingen. Eftersom det saknades möjlighet att före påbörjad behandling identifiera de patienter som förväntas uppnå goda behandlingsresultat utan diet, valde TLV att inte bevilja subvention med begränsning.

I detta sammanhang kan nämnas att den av landstingen tillsatta NLT-gruppen vid SKL menade bland annat att extra landstingsstöd för behandling med Kuvan är motiverad för en liten grupp patienter där enbart dietbehandling är utan effekt, men inte till patienter som kan uppnå tillfredsställande resultat med enbart dietbehandling⁵.

En process på fem år

Särläkemedlet Duodopa används för behandling av svår Parkinsons sjukdom och ingår sedan 2008 i läkemedelsförmånen⁶. Beslutet hade redan då varit föremål för tre tidigare beslut, varav två villkorades med begäran om ytterligare hälsoekonomiskt underlag⁷. I sin första ansökan hade företaget visat på positiva hälsoeffekter, men nämnden saknade en hälsoekonomisk utvärdering och tidsbegränsade beslutet med begäran om en sådan. Den hälsoekonomiska analys som presenterades ett år senare bedömdes däremot av nämnden ha så stora brister att den inte kunde användas för att bedöma om Duodopa kan betraktas som kostnadseffektivt eller inte. Kostnaden per QALY uppgick till 6 Mkr. Företaget fick återigen villkorad subvention på ytterligare 2,5 år.

⁴ TLVs beslut 1310/2009 daterat 2009-12-18

⁵ NLT gruppens rekommendation till landstingen gällande landstingsstöd för behandling med Kuvan daterat 2010-03-12

⁶ LFNs beslut 395/2008 daterat 2008-06-25

⁷ LFNs beslut 1443/2003; 1680/2004;984/2007



Vid en tredje ansökan presenterade företaget en enligt nämnden väl genomförd hälsoekonomisk studie, men kostnaden per vunnet QALY varierade mellan 1-4 Mkr – en nivå som inte kunde motivera fortsatt subvention för Duodopa. Knappt ett år senare beslutande emellertid nämnden efter en förnyad ansökan att återigen inkludera Duodopa i förmånen. Den då bifogade hälsoekonomiska modellskattningen visade på en kostnadseffektivitet på mellan 430 000 kr och 900 000 kr, beroende på antaganden om behandlingens effekt (Willis m fl, 2010). Den senare modellskattningen inkluderade även direkta kostnader för kommunala omvårdnadsinsatser samt indirekta kostnader till följd av produktionsbortfall, d.v.s. hade ett bredare samhällsperspektiv jämfört med tidigare skattningar vilket gav en lägre kostnad per QALY jämfört med tidigare skattningar.

År 2008 behandlades ca 100 personer med Duodopa och totalt uppgick läkemedelskostnaden för detta läkemedel till 49 Mkr år 2010 (Apotekens Service AB, 2011). Även för Duodopa är behandlingskostnaden per patient och år hög – ca 400 000 kr⁸.

Svag evidens över patientens livstid

Koagulationsfaktor VIII vid behandling av hemofili A är inte klassat som ett säräkemedel, men enligt Socialstyrelsen är denna blödarsjukdom en ovanlig sjukdom. Antalet patienter som idag ges förebyggande substitutionsbehandling i Sverige för svår eller medelsvår hemofili A uppskattas till drygt 300 personer och förskrivningen uppgick år 2010 till 488 Mkr (SBU, 2011; Apotekens Service AB, 2011).

Faktor VIII ingår i förmånen men har inte prövats av TLV och enligt VBP. Vid TLV pågår en genomgång av läkemedel för blödningsrubbningar, vilken inkluderar behandling för sjukdomen hemofili. I förhållande till de studier som hittills presenterats internationellt kan VPB innebära en begränsning för framtida beslut om subvention för faktor VIII. Analyser av läkemedlets kostnadseffektivitet överstiger de nivåer som TLV hittills accepterat för subvention (se exempelvis Lippert m fl, 2005; Risebrough m fl, 2008).

Antalet kostnadseffektivitetsanalyser av olika behandlingsstrategier är emellertid mycket begränsade och de resultat som presenteras visar dessutom på stora variationer i resultat. Skillnaderna kan till stor del förklaras av att de studier som skattningarna baseras på bygger på mycket små patientpopulationer och med svag evidens för effekter över patientens återstående livslängd. Som jämförelse kan nämnas att en profylaktisk behandlingsregim har använts i Sverige sedan 80-talet, vilket hittills har gett en möjlighet att följa patienter till 30 års ålder. I detta

⁸ Se not 6



perspektiv kan nämnas att dagens patienter har i stort samma förväntade livslängd som befolkningen generellt. Vidare kan effekten på patientens livskvalitet till följd av den profylaktiska behandlingen inte bli så stor om patienten redan till följd av tidigare behandling redan har lefskador. Studier visar dessutom att vid profylaktisk behandling får kostnaden för läkemedlet (beroende på dos och doseringsintervall) stor betydelse för resultatet. Även om såväl indirekta kostnader för minskade sjukskrivningsdagar och direkta kostnader för slutenvård var högre för en så kallad on-demand-behandling kunde det inte kompensera de högre läkemedelskostnaderna vid profylaktisk behandling (Steen Carlsson m fl, 2004a).



3 Analys

Det finns i huvudsak två anledningar till att sär läkemedel ska regleras annorlunda än andra läkemedel vid beslut om subvention. Den ena anledningen är de *utbuds-stimulerande drivkrafter* som skapats för företagen i syfte att utveckla effektiva sär läkemedel, såsom perioder av ensamrätt och avgiftslättnader för godkännande för försäljning. Läkemedelsmarknadens utveckling mot att kunna identifiera vilka patienter som kan tänkas svara på en viss typ av behandling (personalized medicin) innebär att patienturvalet blir allt mindre varför fler läkemedel kan i framtiden betraktas som sär läkemedel (McCabe m fl, 2009). Denna utveckling ökar kraven även på de ”nya” HTA-organisationernas beslutsordning för subvention att främja utbudet av sär läkemedel.

Den andra anledningen är *efterfrågerelaterad* och tar sin utgångspunkt i just sär läkemedlets särdrag och dess svårigheter att uppfylla de hälsoekonomiska krav som VBP-principen ställer. Hittills har subventions- och prissättningsystemet för läkemedel generellt utvecklats mot en långsiktigt hållbar läkemedelsmarknad och är ett effektivt optimerings- och resursallokeringsinstrument. Frågan är således om VBP-principen och dess utvärderingsmetoder kan utvecklas så att den överensstämmer med strävan om att främja innovationer av läkemedel även då antalet patienter är få.

Efterfrågesidan

De motiv som beskrivs i litteraturen (Huges m fl, 2005; McCabe m fl, 2006; Drummond m fl 2007; McCabe m fl 2007; Cookson m fl, 2008; Rosenberg-Yunger m fl, 2009; Denis m fl, 2010) för att ett sär läkemedel ska prissättas (värderas) annorlunda i beslutsprocessen jämfört med vanliga läkemedel kan delas in i två grupper - dels egenskaper till följd av småskaligheten (scale), dels kontextuella egenskaper (scope).

En ex-ante utvärdering av behandlingens kostnadseffektivitet kan försvåras av att sjukdomens sällsynthet (scale). Utvärderingen kan snarare liknas med en ex-post utvärdering där samtliga patienter som är aktuella för behandlingen redan är kända just på grund av sjukdomens sällsynthet. I en situation då patienterna är identi-



fierade - ”identifiable victim effect” – kan alltid åtgärden betraktas som kostnads-effektiv eftersom det kontrafaktiska förloppet är okänt. Liknelser kan göras med en räddningsinsats av en större olycka - exempelvis gruvolycka i Chile hösten 2010 - då en ex-post utvärderingen endast anger hur mycket resurser som måste allokeras för att räddningen ska lyckas. Enligt Cookson, m fl (2010) står ”Role of rescue” i motsatsförhållande till principen om kostnadseffektivitet, eftersom räddningen är befogad oavsett kostnad. Ett sätt att undvika risken för identifiable victim effect är att basera ex-ante utvärderingarna på patientdata från flera länder.

Med sjukdomens sällsynthet följer att beslut om subvention för ett säräkemedel förväntas få en begränsad budgetpåverkan. Detta skulle således vara ett skäl till att bevilja subvention för dessa läkemedel, vilket förekommer i vissa länder. Att argumentera utifrån läkemedlets begränsade budgetpåverkan för att motivera en högre prissättning är inte självklar – Glivec och Faktor VIII är exempel på detta sett till deras försäljningsvolym i Sverige.

Ett annat alternativ är att införa en nationell särskild budget för finansiering av läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomstillstånd (jämför exempelvis Italien) eller för finansiering av säräkemedel. Men även en särskild nationell budget förutsätter en utvärderingsmetod för att kunna besluta vilket/vilka säräkemedel som ska finansieras via dessa öronmärkta medel.

Att subventionera en behandling för att den omfattar mycket få patienter kan också ifrågasättas. Enligt McCabe m fl (2006) kan det jämföras med en situation då vi till varje pris räddar en person som befinner sig i en bil som är på väg att explodera, men avstår från att rädda passagerare i en jumbojet från samma situation - och då endast utifrån kriteriet att passagerarna är så många.

Kontextuella egenskaper exemplifieras i litteraturen med att det saknas en alternativ behandlingsmöjlighet eller att läkemedlet är livräddande – d.v.s. de egenskaper som definierar ett säräkemedel och som idag ger marknadsexklusivitet för företaget inom EU. Att motivera en högre värdering utifrån kriteriet att det inte finns någon annan behandling tillgänglig skulle enligt McCabe m fl (2006) kunna liknas med följande situation - finns det endast ett sätt att rädda en person från att avlida gör vi det oavsett var det kostar, men så snart vi har två olika sätt att rädda honom/henne måste vi avstå. Att bevilja subvention för ett läkemedel utifrån kriteriet att läkemedlet är livräddande skulle innebära att samhället värderar en förbättring av hälsan högre om hälsoförbättringen består av ökad livslängd än ökad livskvalitet. Det skulle i sin tur innebära överprövning av QALY-begreppet som TLV tillämpar.



Andra kontextuella faktorer som påverkar betalningsviljan är om risken för händelsen upplevs som mer eller mindre obehaglig (Savage, 1993; Carlsson, 2004). Allmänhetens betalningsvilja för en riskreduktion kan också vara lägre om individerna upplever risken som okänd (Savage, 1993). Studier har också visat att QALY-vinster som uppkommer genom akuta insatser, tenderar att ha ett högre värde än om livskvalitetsvinsten uppkommit vid planerad vård, vilket också tyder på att kontextuella faktorer har betydelse för betalningsviljan (Mason m fl, 2009). Steen Carlsson m fl (2004b) har visat att befolkningen har en högre betalningsvilja för att behandla patienter med diagnosen hemofili profylaktiskt jämfört med on-demand-behandling när blödningen uppstår. En högre betalningsvilja motiverades med patientens möjlighet att få känna sig ”säker” i sina dagliga aktiviteter. Jämfört ex resultat från Viscusi m fl (1987) som fann att konsumenter var villiga att betala extremt stora premier för total riskminimering.

Utbudssidan

Metodologiska svårigheter att nå evidens om sär läkemedlets medicinska effekter och ekonomiska konsekvenser på grund av avsaknaden av scale framförs i litteraturen också som ett argument för att avstå från VBP-principen vid subventionsbeslut om sär läkemedel. Inom de nya HTA-organisationerna pågår en utveckling mot *Coverage with Evidence Development (CED)*, vilket innebär att subventionsbesluten villkoras genom att ställa krav på ytterligare evidens och omprövas när mer evidens finns tillgänglig (Hutton m fl, 2007). CED kan även vara en framgångsfaktor för VBP och subventionsbeslut för sär läkemedel, vilket inte minst exemplet med läkemedlet Duodopa visat. Med en bred samhällsekonomisk ansats och villkorat beslut med uppmaning till företaget att förbättra sitt hälsoekonomiska underlag tillkom evidens som visade på god kostnadseffektivitet bland annat till följd av konsekvenser inom den formella och informella omvårdnaden i hemmet inkluderades i analysen (Willis, m fl, 2010).

CED påskyndar upptaget av ny teknologi samtidigt som staten genom marknads-access bidrar till FoU. Samtidigt innebär informationskrav höga kostnader och frågan är vilket värde som denna information har i förhållande till den kostnad som CED genererar – en kostnad som dessutom ökar i takt med att fler läkemedel blir föremål för villkorade beslut (Hutton m fl, 2007; Rosenberg-Younger m fl, 2010). En stor del av uppföljningskostnaden och risktagandet läggs idag på industrin. För att minimera denna finansiella osäkerhet kan så kallade risk-sharing-kontrakt utformas. Risk-sharing innebär att myndigheten kopplar en prestationsbaserad ersättning till läkemedlets framtida resultat. Risk-sharing kontrakt har använts för läkemedel för behandling av svårare indikationer, där behandlingsalternativ saknas eller där det finns en osäkerhet i kliniska resultat och vissa menar



att det är för dessa läkemedel som risk-sharing borde ha bäst förutsättningar att uppnå sitt syfte (McCabe, m fl, 2009; Adamski, 2010). En avgörande faktor för att risk-sharing ska fungera är att prestationsmått är mätbara och att det finns tillräckligt med data att kunna följa exempelvis behandlingsresultat i utvärderingssyfte och dessutom till en rimlig kostnad (Towse m fl, 2010; McCabe m fl, 2009; Adamski, 2010). Tidiga erfarenheter har exempelvis visat på höga transaktionskostnader och begränsade möjligheter till kontraktsuppföljning (Pugatch m fl, 2010). För sällsynta läkemedel och sällsynta sjukdomar är det därför nödvändigt att data inhämtas i nationella och i vissa fall globala kvalitetsregister och är överförbara mellan olika länder för att begränsa kostnaden för informationskrav vid subventionsbeslut i olika länder.

Vid avsaknaden av economics of scale är även ett internationellt samarbete angeläget mellan de nya HTA-organisationerna för att ge bättre förutsättningar att påskynda introduktionen av sällsynta läkemedel och begränsa FoU kostnaden. Vidare bör kraven från de nya HTA-organisationerna och godkännandemyndigheterna harmoniseras när det gäller de vetenskapliga råd som ges till företagen när läkemedlet är under utveckling. I detta perspektiv accentueras även frågan om nuvarande finansieringsform för läkemedel för sällsynta sjukdomar i Sverige bör förändras, från som idag ett regionalt system till ett nationellt.



4 Avslutande konklusion

För att främja forskning och tidigt införande av läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar bör dels policyförändringar / lagändringar, dels ytterligare FoU övervägas.

På utbudssidan föreslår vi att företagen och berörda myndigheter som Läke- medelsverket, TLV, Statens beredning för medicinskteknologi (SBU) och Sveriges Kommuner och Landsting genomför en försöksverksamhet i syfte att koordinera den kliniska information som behövs för att bedöma läkemedlets säkerhet och effekt med den ekonomiska evidens som behövs för att bedöma läkemedlets kostnadseffektivitet. Vi anser att läkemedel för sällsynta sjukdomar är utmärkta kandidater för ett utökat samarbete kring design av kliniska studier som kan besvara båda frågeställningarna. Vidare är det angeläget att skapa resurs- mässiga förutsättningar att utveckla kvalitetsregister såväl nationellt som globalt för att förbättra förutsättningar för CED i samband med subventionsbeslut.

På efterfrågesidan är det initialt angeläget att diskutera TLVs nuvarande tolkning av ”behov”. En breddad definition av begreppet kan innebära att TLV kan acceptera en högre kostnad per QALY p.g.a. speciella kontextuella förhållanden som gäller vid vissa ovanliga sjukdomar. Det behöver inte innebära några lagändringar utan är endast en modifierad tillämpning av kostnadseffektivitetsprincipen i kombination med principen om att individer med störst behov ska prioriteras i svensk sjukvård.

Som exempel på ytterligare FoU finns ett unikt tillfälle att utnyttja data från ett europeiskt forskningsprojekt från 13 universitet i 10 länder. Inom det s.k. EuroVaQ-projektet har en stated preference-studie genomförts som syftade till att direkt skatta individens betalningsvilja för en hälsovinst motsvarande ett QALY. En analys av detta material skulle kunna identifiera vilka faktorer som bidrar mest till att höga QALY- värden, de s.k. värde-drivande faktorerna.

Vidare föreslår vi en diskussion avseende i vilken uträkning som innovations- upphandling, och då en internationell sådan, är aktuellt för läkemedel för sällsynta sjukdomar. Behovet av innovationsupphandling ses som ett alternativ när marknaden inte hittar möjliga lösningar för fortsatt FoU (SOU 2010:56). Jämförelse



kan göras till den diskussion om lösningar som förs inom EU för utvecklingen av nya antibiotika.

Slutligen förslår vi en separat budget för läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomstillstånd. Ett decentraliserat kostnadsansvar inom landstingen kan begränsa läkemedlets tillgänglighet på grund av höga behandlingskostnader. En nationell budget kan överbrygga detta. Men den främsta anledning till en särskild budget är att VBP-principen har, trots allt, bäst förutsättningar att utvärdera ny teknologi och bedöma värdet av en sådan. Framför allt är det nationella organ, såsom Socialstyrelsen och TLV, som har kapacitet att tillämpa VBP. Enskilda landstingen har inte tillgång till den hälsoekonomiska kompetens som krävs. Dessutom kan incitament för att undvika överprövning vid upphandling leda till en prisjämförelse snarare än att jämföra behandlingars värden. En nationell budget för läkemedelsbehandling av sällsynta sjukdomstillstånd krävs för att VBP ska kunna utvecklas och tillämpas på säräkemedel. VBP är ett effektivt instrument för att stimulera innovationer för bättre hälsa.



Referenser

Adamski, J, B Godman, G Ofierska-Sujkowska, B Osinska, H Herholz, K Wendykowska, O Laius, S Jan, C Sermet, C Zara, M Kalaba, R Gustafsson, K Garuolienè, A Haycox, S Garattini och L L Gustafsson (2010), "Risk Sharing Arrangements for Pharmaceuticals: Potential Considerations and Recommendations for European Payers". *BMC Health Service Research*, vol 153,nr 10.

Apotekens Service AB, *Statistikrapport preparat 2010 (jfr 2009)* (2011-04-07) www.apotekensservice.se/Global/Externa%20webben/statistik/L%c3%a4kemedel%202010/L%c3%a4kemedelsf%c3%b6rs%c3%a4ljning%20alfabetisk%20ordning%202010%201.0.pdf (2011-03-22).

Carlsson, F, O Hohansson-Stenman och F Martinsson (2004), "Is Transport Safety More Valuable in the Air?" *The Journal of Risk and Uncertainty*, vol 28,nr 2,s 147-163.

Cookson, R, C McCabe och A Tsuchiya (2008), "Public Healthcare Resource Allocation and the Rule of Rescue", *J Med Ethics*, vol 34,s 540-544.

Delvin, N J och J Sussex (2011), *Incorporating multiple criteria in HTA. Methods and processes*, Office of Health Economics (OHE), London.

Denis, A, L Mergaert, C Fostier, I Cleemput och S Simoens (2010), "Issues Surrounding Orphan Disease and Orphan Drug Policies in Europe", *Appl Health Econ Health Policy*, vol 8,nr 5,s 342-350.

Desser, A S, D Gyrd-Hansen, J A Olsen, S Grepperud och I S Kristiansen (2010), "Societal Views on Orphan Drugs: Cross Sectional Survey of Norwegians Aged 40 to 67. *BMJ* 241:c4715, doi:10.1136/bmj.c4715.

Druker, B J, F Guilhot, S G O'Brian och m fl, (2006), "Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia", *The New England Journal of Medicine*, nr 355, s 2408-2417.

Drummond, M F, D A Wilson, P Kanavos, P Ube loch J Rovira (2007), "Assessing the Economic Challenges Posed by Orphan Drugs", *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol 23,nr 1,s 36-42.



Drummond, M F, J Sandford Schwartz, B Jönsson, B R Luce, P J Neumann, U Siebert och S D Sullivan (2008), "Key Principles for the Improved Conduct of Health Technology Assessments for Resource Allocation Decisions", *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol 24, nr 3, s 244-258.

Drummond, M och C Sorenson (2009), "Nasty or Nice? A Perspective on the Use of Health Technology Assessment in the United Kingdom", *Value in Health*, vol 12, supplement 2, s S8-S13.

EMA – European Medicines Agency (2010), "Performance of the Agency's Scientific Procedures: Survey 2009 for Medicinal Products for Human Use", EMA, London (EMA/MB/78873/2010).

Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 141/2000 om särläkemedel.

Hughes, D A, B Tunnage och S T Yeo (2005), "Commentary: Drugs for Exceptionally Rare Diseases: Do They Deserve Special Status for Funding?", *Q J Med*, vol 98, s 829-836.

Hutton, J, P Trueman och C Henshall (2007), "Coverage with Evidence Development; An Examination of Conceptual and Policy Issues", *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol 23, nr 4, s 425-435.

Jones-Lee, M W och G Loomes (1995), "Scale and Context Effect in the Aviation of Transport Safety", *Journal of Risk and Uncertainty*, vol 11, s 183-203.

KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre (2009), *Policies for Rare Diseases and Orphan Drugs*, KCE, Brussel (KCE Report 112c).

LIF (2008), *Läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet*, LIF, Stockholm (LIF rapport 2008:6).

LIF (2011), *Särläkemedel – Viktiga läkemedel för sällsynta sjukdomar*.
www.lif.se/cs/E_Handel/Dokument/9B26F0EE-91FA-4209-820E-D35AFBEF22E3.pdf (2011-02-23).

Lippert, B, K Berger, E Berntorp, P Giangrande, M van den Berg, W Schramm, U Siebert och The European Haemophilia Economic Study Group (2005), "Cost Effectiveness of Haemophilia Treatment: a Cross-national Assessment", *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, vol 16, s 477-485.

Läkemedelsverket (2003) "Glivec (imatinibmesylat)", Information från Läkemedelsverket, 14(2).



Mason, H, M Jones-Lee och C Donaldson (2009), "Modelling the Monetary Value of a QALY: A new Approach Based on UK Data", *Health Economics*, vol 18,s 933-950.

McCabe, C, A Tuschya, K Claxton och J Raferty (2006), "Commentary: Orphan Drugs Revisited", *QJ Med*, vol 99,s 341-345.

McCabe, C, A Tuschya, K Claxton och J Raferty (2007), "Letters to the Editor: Assessing the Economic Challenge Posed by Orphan Drugs: A Comment on Drummond et al." *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol 23,nr 3,s 397-404.

McCabe, C, L Bergmann, M E Bosanquet, H Enzman, M von Euler, B Jönsson, K-J Kallen, D Newling, V Nussler, B Paschen, R de Wilde, N Wilking, C Teale, H Zwierzina och Biotherapy Development Association (2009), "Market and Patient Access to New Oncology Products in Europe: a Current, Multidisciplinary Perspective", *Annals of Oncology*, vol 20,s 403-412.

NICE – National Institute for Clinical Excellence (2003), "Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia", NICE, London (Technology Appraisal Guidance 70, October 2003)

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (2006), "Appraising Orphan Drugs, draft 3. (16 Mars 2006)
www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf (2011-04-23)

Persson, U och J Ramsberg (2007), "Hälsoekonomiska utvärderingar har stor betydelse för LFNs beslut", *Läkartidningen*, vol 104,nr 42,s 3046-3050.

Persson, U, S Nordling och B Pettersson (2009a), "Kostnadseffektivitetsanalyser – ett instrument för en långsiktigt hållbar läkemedelsmarknad?" *Ekonomisk debatt*, vol 37,nr 3,s 42-53.

Persson, U, L-Å Levin och B Pettersson (2009b), "Viktigt hålla fast vid principen om värdebaserad prissättning av läkemedel", *Läkartidningen*, vol 106, nr 44,s 2862-2864.

Pugatch, M, P Healy och R Chu (2010), "Sharing the burden: Could risk-sharing change the way we pay healthcare?", The Stockholm network, London.

Regionalt Onkologiskt Centrum (2010), "Blodcancerregistret – Nationellt register för kronisk myelosik leukemic (KML) Redovisning av material 2002-2008", Akademiska Sjukhuset i Uppsala, Uppsala (Rapport nr 4).



Risebrough, N, V Blanchette, J Curtin, J Hitzler, och B M Feldman (2008), "Cost-utility Analysis of Canadian Tailored Prophylaxis, Primary Prophylaxis and On-demand Therapy in Young Children with Severe Haemophilia", *Haemophilia*, vol 14,s 743-752.

Rosenberg-Yunger, Z R S, A S Daar, H Thorstendottir och D K Martin (2010), "Priority Setting for Orphan Drugs: An International Comparison", *Health Policy*, doi:10.1016/j.healthpol.2010.09.008

Savage, I (2003), "An Empirical Investigation into the Effect of Psychological Perceptions on the Willingness-to-pay to Reduce Risk". *Journal of Risk and Uncertainty*, vol 6,nr 1,s 75-90.

SBU (2011), *Behandling av blödarsjuka med koagulationsfaktorer. SBU:s slutsatser och sammanfattning*, SBU, Stockholm.

SOU 2010:56, *Innovationsupphandling*, Näringsdepartementet, Betänkande av Innovationsupphandlingsutredningen, Stockholm.

Steen Carlsson, K, S Höjgård, A Lindgren, S Lethagen, S Schulman, A Glomstein, L Tengborn, E Berntorp och B Lindgren (2004a), "Cost of On-demand and Prophylactic Treatment for Severe Haemophilia in Norway and Sweden", *Haemophilia*, vol 10,s 515-526.

Steen Carlsson, K, S Höjgård, S Lethagen, A Lindgren, E Berntorp och B Lindgren (2004b), "Willingness to Pay for On-demand and Prophylactic Treatment for Severe Haemophilia in Sweden", *Haemophilia*, vol 10,s 527-541.

TLV (2009), "Ska TLV genomföra hälsoekonomiska bedömningar av rekvisitionsläkemedel?", TLV, Stockholm (Dnr 2731/2009)

TLV (2010), "TLV:s uppdrag angående omreglering av apoteksmarknaden", TLV, Stockholm (Slutrapport den 13 april 2010).

Towse, A och L P Garrison (2010), "Can't Get No Satisfaction? Will Pay for Performance Help?", *Pharmacoeconomics*, vol 28,nr 2,s 93-102.

Willis, M, U Persson, Y Zoellner och B Gradl, (2010), "Reducing Uncertainty in Value-based Pricing Using Evidence Development Agreements: the Case of Continuous Intraduodenal Infusion of Levodopa/carbidopa (Duodopa®) in Sweden", *Applied Health Economics and Health Policy*, vol 8, nr 6,s 377-86.

Viscusi K, A Wesley, W A Magat, J Huber (1987), "An Investigation of the Rationality of Consumer Valuations of Multiple Health Risks RAND", *Journal of Economics*, vol 18.s 465-479.

