

# Värdebaserad prissättning av läkemedel – Teori, evidens och utmaningar



Ulf Persson  
Sara Olofsson



IHE Rapport  
2021:8

## **VÄRDEBASERAD PRISSÄTTNING AV LÄKEMEDEL - TEORI, EVIDENS OCH UTMANINGAR**

Ulf Persson  
Sara Olofsson

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

Citera rapporten som:

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

Denna studie har finansierats av Bluebird Bio och Janssen Cilag AB. Författarna själva ansvarar för studiens design, genomförande och slutsatser.

IHE RAPPORT 2021:8

e-ISSN: 1651-8179

ISSN: 1651-7598

Rapporten kan laddas ner från IHE:s hemsida.

# Förord

Inom den närmaste framtiden väntas en ökande takt i introduktionen av nya typer av medicinska teknologier. Dessa teknologier karakteriseras av potentialen att generera ett mycket högt värde per behandling som en följd av en långvarig (i vissa fall botande) effekt efter engångsbehandling (avancerade terapiläkemedel, ATMP) eller behandling av personer som med stor sannolikhet kommer svara på behandling (precisionsmedicin).

Detta innebär utmaningar för den värdebaserade prissättningen (VBP) som vägleder beslutsfattarna i vilka läkemedel som ska subventioneras av samhället, dels till följd av att de nya medicinska teknologierna för med sig nya värdeattribut som inte beaktas i den traditionella hälsoekonomiska analysen (t ex värdet av bot, värdet av minskad osäkerhet), dels till följd av att stora värden behöver betalas under kort tid.

Syftet med denna rapport är att ge en beskrivning av vad VBP är, hur det fungerar samt utmaningar för VBP i och med introduktionen av nya medicinska teknologier.

Denna studie har finansierats av Bluebird Bio och Janssen Cilag AB. Författarna själva ansvarar för studiens design, genomförande och slutsatser.

Lund, oktober 2021

Peter Lindgren

Verkställande direktör, IHE

# Sammanfattning

Värdebaserad prissättning (VBP) innebär att läkemedel prissätts primärt, men inte enbart, baserat på det upplevda eller uppskattade värdet av en produkt eller tjänst till kunden (samhället) istället för baserat på kostnaden för produkten eller pris i andra länder. Syftet med denna rapport är att ge en beskrivning av vad VBP är och hur det fungerar samt utmaningar för VBP i och med introduktionen av nya typer av behandlingar som precisionsmedicin och avancerade terapiläkemedel (ATMP).

VBP skapar incitament för läkemedelsföretagen att ta fram behandlingar som samhället värderar samtidigt som principen säkerställer att samhället inte betalar mer än vad det är värt. Den bidrar på så sätt både till effektiv allokering av resurser på den nuvarande marknaden (statisk effektivitet) och till att skapa korrekta incitament för hur resurser bör användas för att ta fram produkter för den framtida marknaden (dynamisk effektivitet).

Enligt ekonomisk teori motsvarar värde vad individer är villiga att betala, och därmed uppoffra, för att få något. Inom hälsoekonomin har värde kommit att likställas med hälsovinster samt kostnadsbesparingar. Hälsovinster mäts som kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) vilket innebär att värde för hälsa inkluderar vinster i livskvalitet och överlevnad. Med de nya typerna av behandling (precisionsmedicin och ATMP) har det väckts en debatt kring QALY-måttet då detta inte tar hänsyn till andra viktiga värdeattribut av hälso- och sjukvårdsåtgärder, såsom till exempel värdet av att veta, värdet av hopp och försäkringsvärde. Det finns också en debatt kring vilka kostnadsbesparingar som ska ingå i den hälsoekonomiska analysen. De svenska beslutsfattarna tillämpar ett samhällsperspektiv, men sedan 2015 tillämpar TLV ett snävare samhällsperspektiv utan produktionsbortfall i syfte att vara förenligt med de etiska riktlinjerna. Detta har dock nyligen fått kritik från Riksrevisionen för otydlighet i tillämpningen av samhällsperspektivet då detta avviker från den vedertagna nationalekonomiska definitionen. En viktig princip för en transparent process inom HTA (Health Technology Assessment) är att den hälsoekonomiska utvärderingen görs utifrån vedertagen teori och metod och att andra etiska och politiska bedömningar sker separat i samband med att beslutsfattaren tar ställning till om behandlingen ska godkännas för subvention eller ej.

Då beslutsfattaren (t ex Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, och Nya Terapier (NT)-rådet) ska ta ställning till vad som är att betrakta som kostnadseffektivt tas hänsyn till den hälsoekonomiska utvärderingen men också till andra politiska ställningstaganden i enlighet med etiska riktlinjer för prioritering. Faktorer som sjukdomens svårighetsgrad, sällsynthet, behandlingens effektstorlek, analysens osäkerhet samt behandlingens budgetpåverkan vägs in i bedömningen. De nya typerna av behandlingar (precisionsmedicin och ATMP) innebär nya utmaningar även för beslutsfattarens bedömning. Detta beror för det första på att de kan vara förknippade med värden som inte ingår i den traditionella hälsoekonomiska utvärderingen. Samtidigt finns det begränsat utrymme för myndigheterna att ge detta en vikt i beslutsfattandet. För det andra innebär de nya

behandlingarna en ytterligare nivå av osäkerhet då det i flera fall handlar om (irreversibla) engångsbehandlingar med effekt långt in i framtiden. Slutligen är många av de nya behandlingarna förknippade med stora värden som ska betalas för under kort tid vilket kan skapa budgetproblem samt behov av betalningsmodeller och statlig medfinansiering.

VBP är ett system för att allokera resurser i enlighet med behandlingens värde och därmed stimulera innovation av de behandlingar som har störst värde. En viktig princip för en transparent och enhetlig tillämpning av VBP är att den hälsoekonomiska utvärderingen baseras på ekonomisk teori och metodik, medan beslutsfattarens ställningstaganden görs separat med utgångspunkt i den hälsoekonomiska utvärderingen och andra faktorer enligt kriterier såsom de etiska riktlinjerna. De nya typerna av behandlingar (precisionsmedicin och ATMP) innebär nya utmaningar och kan skapa ett behov av att utveckla nya metoder för den hälsoekonomiska analysen och nya kriterier för beslutsfattarens bedömning i syfte att bibehålla en modell som förmår upprätthålla sitt syfte att allokera resurser till och stimulera innovation av behandlingar med störst värde för samhället.

# Förkortningar

ATMP = Avancerade terapiläkemedel

HTA = Health Technology Assessment

IRP = Internationell referensprissättning

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

NT-rådet = Nya Terapier rådet

PTO = Person Trade Off

QALY = Quality Adjusted Life Years

SG = Standard Gamble

TLV = Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

TTO = Time Trade Off

VAS = Visual Analogue Scale

VBP = Värdebaserad prissättning

VBDP = Värdebaserad diskriminerande prissättning

VSL = Värdet av ett statistiskt liv

WTP = Willingness to Pay

# Innehållsförteckning

Förord.....	2
Sammanfattning .....	3
Förkortningar.....	5
1. Bakgrund.....	7
2. Vad menas med värde? .....	9
2.1 Utveckling av värdeattribut .....	11
2.1.1 Svenska beslutsfattare .....	15
2.2 Utmaningar i att kartlägga evidens för traditionella värdeattribut .....	16
2.2.1 Svenska beslutsfattare .....	16
3. Vilket perspektiv? .....	18
3.1 Vems hälsa värderas och vem gör värderingen? .....	18
3.1.1 Svenska beslutsfattare .....	20
3.2 Vad inkluderas i ett hälso- och sjukvårds- respektive samhällsekonomiskt perspektiv? ....	21
3.2.1 Svenska beslutsfattare .....	21
3.3 Hur skattas värdet av ett QALY? .....	23
3.3.1 Befolkningens betalningsvilja för ett QALY .....	24
3.3.2 Marginalkostnaden för ett QALY .....	24
3.3.3 Svenska beslutsfattare .....	25
3.4 Värdet av ett läkemedel varierar över tiden .....	26
4. Vad bör priset vara i förhållande till värdet? .....	28
4.1 Kostnadsprissättning .....	28
4.2 Internationell referensprissättning.....	29
4.3 Värdebaserad prissättning .....	29
4.4 Utmaningar.....	30
5. Varför varierar priset mellan länder över tiden? .....	34
5.1 Internationell referensprissättning (IRP) och parallellhandel.....	35
5.2 Prisskillnader på läkemedel mellan länder och marknader i praktiken .....	36
5.3 Konkurrens, nettopriser och prisvariation över tid.....	36
6. Beslutsfattande kring subvention och prissättning inom myndigheter och organisationer .....	39
6.1 Institutionella förhållanden av betydelse för VBP .....	39
6.2 Faktorer vid bedömning av vad som ska betraktas som kostnadseffektivt .....	41
6.3 När utfaller värdet och när utfaller betalningen?.....	42
6.3.1 Svenska beslutsfattare .....	43
6.4 Några exempel på värde och pris för ATMP.....	44
7. Diskussion.....	47
7.1 Utbudssidan.....	49
7.2 Efterfrågesidan .....	50
8. Slutsats .....	52
Referenser .....	53

# 1. Bakgrund

Värdebaserad prissättning (VBP) syftar till att basera pris- och subventionsbeslut för läkemedel på deras uppskattade värde. Värdet ska spegla nyttan av läkemedelsbehandlingen. I praktiken är diskussionen om värdet ofta begränsat till den uppskattade ökade hälsovinsten, ofta mätt med kvalitetsjusterade levnadsår (Quality-Adjusted Life-Years, QALYs), jämfört med standardbehandlingen, samt den minskade behandlingsskostnaden. Hälsovinsten består både av ökad livslängd och ökad livskvalitet. De inbesparade kostnaderna kan vara begränsade till minskade utgifter för en sjukvårdsorganisation eller betraktas med ett brett samhällsperspektiv och då ingår kostnader och fördelar även utanför sjukvården, såsom patienternas minskade utgifter för läkemedel, hjälpmedel, läkarbesök, vårdkontakter, omsorg och produktivitetsförluster. Genom att låta priset, ersättningen till producenterna, återspegla värdet på ett läkemedel skapas incitament för innovationer.

VBP är inte lätt att förstå av betalare och andra intressenter inom hälso- och sjukvården. Det uppstår ofta frågor om VBP som till exempel: "Varför är tillverkarna inte mer transparenta om sina utvecklingskostnader? Varför används VBP och inte internationella referenspriser? Varför skiljer sig priset mellan vårt land och grannländerna?"

Traditionellt har betalningen av läkemedel skett samtidigt som den faktiska läkemedelsbehandlingen. Det är också vanligt att behandlingen tas under en lång tidsperiod eller, för kroniska sjukdomar, under en hel livstid. Läkemedel för avancerad terapi (ATMP, advanced therapy medicinal products) är medicinska produkter som involverar genterapi, cellterapi eller vävnadsteknik, vilket potentiellt kan leda till bot av allvarligt sjuka patienter. ATMP skapar ofta långvariga positiva effekter på både hälso- och sjukvårdskostnader. I ett system med VBP betyder detta att betalning för stora värden som realiserats under en lång tidsperiod måste betalas i förskott.

I många fall ges läkemedel till en stor grupp individer med en förhöjd risk att bli sjuka och i förväg vet man inte vilka av dessa som kommer att få nytta av behandlingen. Personalized medicine, s k precision medicin, kännetecknas av att vi i förväg kan identifiera de individer som troligen svarar på behandlingen och man behöver inte behandla en stor mängd individer med ökad risk, utan kan koncentrera behandlingen till de som sannolikt får nyttan av behandlingen.

Läkemedel med potential att bota innebär en utmaning eftersom de ofta innebär stora hälsovinster och/eller stora kostnadsbesparingar vilket tillsammans med VBP kan leda till stora värden vilket i sig kan motivera ovanligt höga priser. Trots höga priser kan behandlingarna ofta betraktas som kostnadseffektiva. Denna snabba förändring som inletts med precision medicin och ATMP utgör en utmaning för VBP och det finns därför ett ökat behov av att kommunicera den verkliga innebörden av VBP till betalare och andra intressenter i Sverige.



Syftet med denna rapport är att försöka öka förståelsen för vad VBP är samt ge en inblick i vilka utmaningar VBP står inför då läkemedelsmarknaden nu är under snabb utveckling till följd av till exempel precisionsmedicin och genterapier.

I denna rapport diskuteras principer för värdering i kapitel 2. Olika perspektiv och dess implikationer för värderingen tas upp i kapitel 3. Principer för prissättning tar vi upp i kapitel 4 och prissättning i ett internationellt perspektiv diskuteras i kapitel 5. Slutligen kopplar vi samman värdering och prissättning med hjälp av ett antal aktuella läkemedel i kapitel 6. Rapporten avslutas med en sammanfattande diskussion och slutsats i kapitel 7 och 8.

## 2. Vad menas med värde?

På marknaden bestäms värde av vad individer är villiga att betala för varor och tjänster (1). Detta bestäms i sin tur av individens preferenser och betalningsförmåga. Betalningsviljan vid köp av en bil bestäms till exempel av individens preferens för bilens märke, storlek, prestanda, design, teknik, elegans, bekvämlighet, miljövänlighet, bensinförbrukning, säkerhet och utseende med mera. Betalningsviljan bestäms också av priserna för andra bilar på marknaden och av vad individen annars kan få för pengarna. Enligt ekonomisk teori motsvarar därför värdet betalningsviljan (willingness to pay, WTP), vilket i sig också visar värdet av vad man behöver ge upp för att få något (alternativkostnaden) och formar efterfrågan på varor och tjänster.

För den enskilda individen ger betalningsviljan stöd för beslut om att köpa en vara eller tjänst och är ett sätt att tänka igenom de val vi behöver göra. Så länge som priset är lägre eller lika med betalningsviljan så är det värt att genomföra köpet. För företagen ger betalningsviljan stöd för hur stor intäkt som kan förväntas vid olika prissättning. Betalningsviljan styr efterfrågan på varor och tjänster och sänder signaler om värdet av att ta fram nya typer av varor och tjänster. En betalning utifrån värde bidrar därmed både till en effektiv allokering av resurser på den nuvarande marknaden (statisk effektivitet) och till att skapa korrekta incitament för hur resurser bör användas för att ta fram produkter för den framtida marknaden (dynamisk effektivitet).

Om det funnits en fri marknad för sjukvård så skulle patient A bedöma behandling A utifrån sina preferenser för behandlingen, till exempel baserat på dess förväntade effekt, biverkningar och bekvämlighet. Patient A skulle också ta hänsyn till priset för andra behandlingar och vad som annars kan fås för pengarna. Både behovet och effekten av behandlingar inom sjukvård är dock förknippade med stor osäkerhet. Därför skulle ett sådant system leda till betydande osäkerheter vad gäller individens faktiska kostnad för sjukvård samt svårigheter för individen att på egen hand avgöra om behandlingen är värd sin kostnad.

Som en följd av dessa osäkerheter, asymmetrisk information, och inkomstfördelningsskäl köps sjukvård inte direkt av enskilda individer, utan av representanter för försäkringssystem. I Sverige (liksom i Storbritannien och övriga nordiska länder) är sjukvården till stor del skattefinansierad och drivs till stor del i offentlig regi. I andra länder (t ex Tyskland och Frankrike) är sjukvården finansierad via obligatorisk försäkring och drivs till stor del av privata utförare. I USA finansieras sjukvården till äldre (Medicare) och utsatta grupper (Medicaid) av federala skattemedel. Dessa finansierar cirka hälften av kostnaderna för sjukhus och övrig vårdkostnad. Totalt finansieras 60-70 procent av vårdkostnaden i USA direkt av skattemedel eller indirekt via skattesubventioner. Övrig vård finansieras huvudsakligen av frivilliga privata försäkringar ofta betalda av arbetsgivare (s k health plans) och drivs av privata huvudsakligen icke-vinstsyftande utförare.

Beslut om vilka behandlingar som ska köpas fattas därmed av aktörer som agerar som representanter för de försäkrade (1). I Sverige fattar Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslut om vilka förskrivningsläkemedel som ska ingå i subventionssystemet, medan regionerna via Nya Terapier (NT)-rådet fattar beslut om vilka rekvisitionsläkemedel (läkemedel i sluten vård) som ska rekommenderas baserat på en ekonomisk utvärdering av TLV. Staten ger årligen ett riktat statsbidrag till regionerna för att täcka kostnaderna för förskrivningsläkemedel medan regionerna står för kostnaderna för rekvisitionsläkemedel (2). Den totala kostnaden för läkemedel i Sverige uppgår till omkring 50 miljarder kronor per år, varav staten står för cirka 35 miljarder kronor, regionerna för cirka 10 miljarder kronor och patienter via egenavgifter står för cirka 5 miljarder kronor (3).

För att fatta beslut om vilka läkemedel som ska subventioneras tillämpas VBP. Denna princip förväntas stimulera innovation av de behandlingar som har störst värde samtidigt som det bidrar till att reglera kostnaderna för nya läkemedel genom att sätta ett tak som ska motiveras av värdet.

Ur ett ekonomiskt perspektiv skulle värdet kunna fastställas genom att låta ett representativt urval av de försäkrade ange sin betalningsvilja för behandling A på en hypotetisk marknad (1). Trafikverket använder detta angreppssätt för att bedöma betalningsviljan för investeringar i nya vägar och låter ett representativt urval av befolkningen i hypotetiska scenarier ange sin betalningsvilja för att skatta värdet av bland annat kortare restid och minskad olycksrisk (4). Vid investeringar i infrastruktur vägleder detta hur mycket som ska satsas av samhället på till exempel nya vägar.

Inom sjukvården har man i stället valt att fokusera på värdet av hälsa, mätt i termer av livskvalitet och tid (överlevnad). Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) är ett mått som kan användas för att skatta hälsoförluster och hälsovinster i samband med olika typer av hälsoproblem. I stället för att söka betalningsviljan för en hälsovinster, låter man till exempel ett representativt urval av de försäkrade ange hur mycket de hypotetiskt skulle kunna tänka sig att förkorta sin livslängd med för att slippa vissa nedsättningar av hälsan. Via denna metod, kallad Time Trade Off (TTO)<sup>1</sup>, kan man få fram en livskvalitetsvikt mellan 0 och 1. Ett år med livskvalitetsvikten 1 motsvarar ett QALY.

Då en ny behandling ska introduceras efterfrågar representanten för försäkringssystemet en skattning av antalet vunna QALYs i förhållande till det relevanta jämförelsealternativet. Detta baseras vanligen på data från den kliniska prövningen och undersökningar av livskvaliteten för hälsotillståndet. Skattningen av QALY-vinsten ligger sedan, tillsammans med eventuella kostnadsbesparingar, till grund för att bedöma värdet av en ny behandling. Detta utgör en hälsoekonomisk utvärdering, så kallad kostnadseffektanalys (Cost Effectiveness Analysis, CEA eller Cost Utility Analysis, CUA<sup>2</sup>),

<sup>1</sup> I TTO konstrueras ett scenario där individen väljer mellan (1) nedsatt hälsa under en viss tid (t), till exempel 10 år eller (2) full hälsa under en kortare tid (t-x), till exempel 5. Livskvalitetsvikten härleds genom att dividera tiden i alternativ 2 (t-x) med tiden i alternativ 1 (t) då individen är indifferent mellan alternativen, till exempel  $(10-2)/10 = 0,8$ .

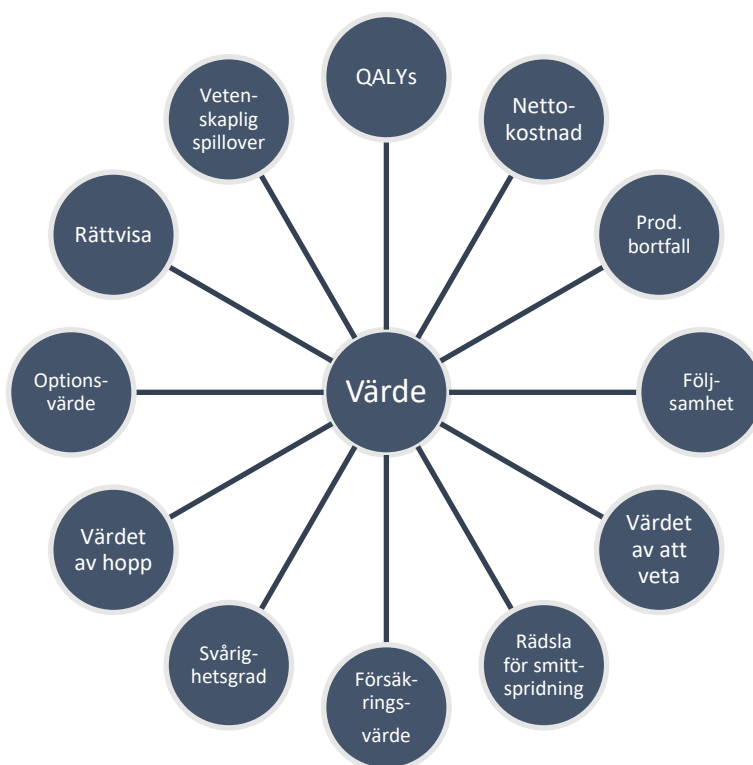
<sup>2</sup> CUA är en CEA med QALY som effektmått. CEA kan även använda andra enheter som effektmått, till exempel antalet vunna levnadsår.

där den inkrementella (ytterligare) kostnaden per vunnet QALY (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) skattas för att ge underlag till en bedömning av behandlingens kostnadseffektivitet.

## 2.1 Utveckling av värdeattribut

Det finns en pågående debatt om huruvida QALY-måttet förmår fånga hela värdet av behandlingar inom hälso- och sjukvården (1, 5-8). Denna debatt har tagit fart efter att nya typer av behandlingar har introducerats som förväntas vara särskilt förknippade med extra värdeattribut. Detta inkluderar bland annat precisionsmedicin, det vill säga behandlingar som ges till individer som man på förhand vet, via till exempel ett diagnostiskt test av biomarkör, har en stor sannolikhet att få en medicinsk effekt, och avancerade terapiläkemedel (ATMP), det vill säga behandlingar som i flera fall har potential att leda till mycket stora hälsoförbättringar och i vissa fall bot.

I en ISPOR (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) Special Task Force Report från 2018 (6) definieras ett antal värdeattribut som är relevanta för hälsoekonomiska utvärderingar. Denna presentation har blivit känd som värde-blomman ("value flower") och baseras delvis på tidigare arbeten av Garrison med flera (1, 5), se Figur 1.



**Figur 1.** Värdeattribut i den så kallade "Värde-blomman", Lakdawalla m fl 2018 (6)

Utöver de allmänt accepterade värdeattributen, det vill säga livslängd, livskvalitet och förändrad resursförbrukning föreslås ytterligare tio värdeattribut. Två av dessa, följsamhet och produktivitet,

är relativt vanligt förekommande i ekonomiska utvärderingar åtminstone då syftet är att belysa värdet i verklig behandlingsmiljö och då man vill belysa värden i ett bredare perspektiv än endast sjukvårdsperspektivet.

För alla dessa attribut finns det etablerade metoder för att skatta värdet. För att belysa resursförbrukningens och produktionens värde finns marknadspriser, för att belysa livslängd och livskvalitet finns QALY och för följsamhet handlar det om att försöka mäta QALY och resursförbrukningen i verkliga livet med beaktande av incitament som kan styra utfallet i annan riktning än under kontrollerade former i en speciell modellerad situation som till exempel en randomiserad klinisk prövning (randomized controlled trial, RCT).

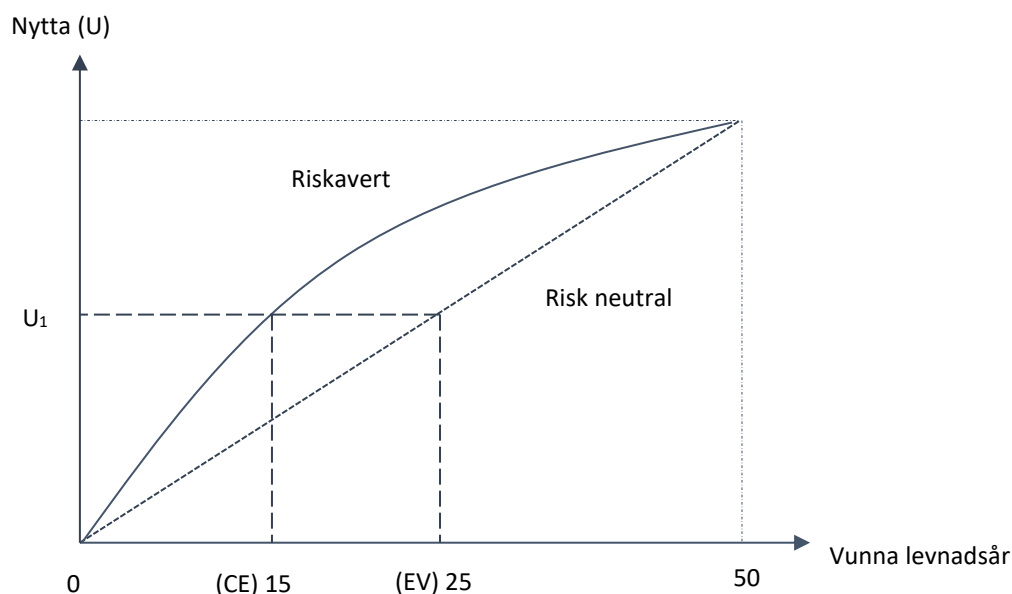
De övriga föreslagna åtta attributen är värdet av att veta (*reduction in uncertainty*), rädsla för smittspridning (*fear of contagion*), försäkringsvärde (*insurance value*), sjukdomens svårighetsgrad (*severity of disease*), värde av hopp (*value of hope*), optionsvärde (*real option value*), rättvisa (*equity*) samt vetenskaplig spill-over (*scientific spill-over*).

Värdet av att veta (*reduction in uncertainty*) är relevant då man kan använda ett diagnostiskt test för att fastställa om man har en sjukdom eller ej och/eller om en specifik medicinsk behandling kommer att fungera eller ej. Detta kan visserligen påverka QALY-vinsten men det finns ett ytterligare värde i form av den minskade oro och ängslan som kan vara förknippad med att inte veta om behandlingen kommer ha en effekt. Även om det saknas medicinska behandlingar för den diagnos som ställs kan det också finnas ett värde för patienten att känna till sin diagnos för att kunna planera sitt fortsatta liv.

Rädsla för smittspridning (*fear of contagion*) är relevant för behandlingar mot infektionssjukdomar. En behandling som minskar risken för smitta påverkar inte bara de behandlade utan alla som riskerar att smittas. Detta brukar kallas för extern effekt (eller externalitet), en situation där beteendet hos individ A ger upphov till en fördel eller nackdel för individ B utan att individ A tar någon hänsyn till (internaliserar) detta i sitt beteende. Den förväntade hälsovinsten av behandlingen för både individ A och individ B kan ingå i QALY-skattningen. Däremot ingår inte oron och rädslan för att bli smittad. Denna komponent kan också delvis likställas med försäkringsvärde eftersom det handlar om ett värde för alla (eller de flesta) försäkringstagare till följd av riskaversion.

Försäkringsvärde (*insurance value*) är framför allt aktuellt för behandlingar som kan leda till större hälsoförluster. Dessa behandlingar har inte bara ett värde för dem som är i direkt behov av dem utan även för alla som riskerar att vara i behov av dem. Till exempel skulle ett bot av en vanlig cancer ha ett värde för de flesta försäkringstagare. Detta värde går utöver det förväntade värdet av hälsoförlusten (d v s QALYs) eftersom den genomsnittliga personen är riskogillare, det vill säga får lika stor nytta av ett säkert utfall (*certainty equivalent, CE*) för den enskilde individen av till exempel 15 ytterligare levnadsår som av ett osäkert utfall med högre förväntat värde (*expected value, EV*) för

hela populationen av till exempel 25 ytterligare levnadsår (50 % får 50 extra levnadsår, 50 % får 0 extra levnadsår), se Figur 2. En högre nytta av det säkra utfallet innebär att en riskavert individ vill betala mer för att få ingå i det skydd som en försäkring ger än vad individen förväntar sig få tillbaka från försäkringen.



**Figur 2.** Förväntad nytta av livsförlängande behandling för en riskavert respektive en riskneutral individ (CE=certainty equivalent/säkerhetsekvivalent, EV=expected value/förväntat värde)

Sjukdomens svårighetsgrad (*severity of disease*) syftar på att hälsovinsten kan ha ett högre värde vid en sämre prognos. Detta innebär till exempel att det kan vara av ett högre värde att öka livskvaliteten från 0,3 till 0,5 än från 0,5 till 0,7. Försäkringsvärde och svårighetsgrad hänger ihop och ska diskuteras gemensamt enligt Lakdawalla och Phelps (9).

Värdet av hopp (*value of hope*) är relevant för behandlingar som kan ge en längre förväntad överlevnad vid sjukdomar med kort förväntad överlevnad. Det finns stöd för att personer vid sjukdomar med kort förväntad överlevnad är villiga att ta större risker för att få chansen till en längre förväntad överlevnad, det vill säga individer tenderar att bli riskgillare vid kort tid kvar att leva. I motsats till den generellt riskaverta försäkringstagaren föredrar individen som har kort tid kvar att leva ett osäkert utfall med chans till längre tid kvar att leva (50 % får 5 extra levnadsår, 50% får 0 levnadsår) framför ett säkert utfall med kortare tid kvar att leva och samma förväntade värde (100 % får 2,5 extra levnadsår). Värdet av hopp uppstår då individen upplever högre nytta av att få en chans att få tillhöra den del av populationen som får en längre ytterligare levnadstid än vad genomsnittet av populationen får.

Optionsvärde (*real option value*) är relevant vid behandlingar som kan förlänga livet vid kort förväntad överlevnad. Värdet består i att en förlängd överlevnad gör det möjligt att ta del av framtida behandlingar som ytterligare kan förlänga livet eller till och med bota sjukdomen. Det finns flera exempel på situationer som har potential att skapa detta värde, till exempel introduktionen av nya behandlingar för patienter med HIV och hepatit C.

Rättvisa (*equity*) syftar på att det kan finnas ett extra värde av att ge mer likvärdiga förutsättningar till god hälsa genom att till exempel öka hälsan för de fattiga eller de med sämre hälsa. I ju högre utsträckning en behandling utjämnar skillnaderna mellan olika grupper i samhället, ju större värde finns det med avseende på rättvisa.

Vetenskaplig spill-over (*scientific spill-over*) är relevant för behandlingar som medför en innovativ mekanism för behandling som kan leda till flera nya behandlingar tas fram. Både rättvisa och vetenskaplig spill-over är attribut på system-nivå som kan beaktas som en del av beslutsfattandet.

Det flera av dessa värdeattribut har gemensamt är att de handlar om osäkerhet som är en central aspekt av sjukvården sett ur individens perspektiv. Osäkerheten gäller dels risken för att drabbas av sjukdom, dels utfallet av sjukdomen givet dess svårighetsgrad och tillgången till effektiva behandlingar.

Dessa nya identifierade "element" av värde ska inte ses som något nytt i den meningen att attributen inte existerat tidigare. De ska snarare ses som ofullständigheter med tillämpningar av kostnads-effektivitetsanalyser som de idag ofta tillämpas. Det nya är att värde ska etableras utifrån ett ekonomiskt perspektiv i kontrast till ett kliniskt perspektiv (10). Värde från ett ekonomiskt perspektiv är vad individer är villiga att betala (alternativkostnaden) för att få tillgång till en försäkring som täcker mer sjukvård.

På marknaden är individer beredda att betala för att minska osäkerheten (spridningen i utfall). Allmänhetens aggregerade betalningsvilja för försäkringar överstiger i allmänhet den aggregerade utbetalningen som utlovas och detta ger ett överskott för försäkringsbolagen som skapar utrymme för en försäkringsmarknad. Om den aggregerade betalningsviljan inte vore större än aggregerade utbetalningen skulle det inte finnas några incitament för försäkringsbolagen att utbjuda sina tjänster och vi skulle inte ha någon försäkringsmarknad. Existensen av en försäkringsmarknad kan förklaras av att köparen av en försäkring är beredd att betala mer för försäkringen än vad som förväntas betalas ut om bilen går sönder eller huset brinner ned. Förklaringen är att individer har aversion mot risker och vill försäkra sig mot förluster. Riskaversion och betalningsviljan för denna kan vara betydande och när det gäller betalningsviljan för trafiksäkerhetsåtgärder är den mycket större än kostnaderna för sjukvård, och värdet av bortfallen produktion (11).

Försäkringsperspektivet är naturligtvis relevant och uppenbart i en kontext som det amerikanska där försäkringsaktörer vänder sig till allmänheten (potentiella patienter) med erbjudanden att teckna sjukvårdsförsäkringar för olika sjukvårdsplaner innehållande försäkringar om utlovad vård om sjukdom inträffar. Försäkringsvärdet är dock inte endast relevant för USA, Schweiz, Israel och andra sjukvårdssystem med stora inslag av försäkringar. Det kan också vara relevant att beakta i analyser som utgår från ett samhällsperspektiv där värde definieras utifrån individens betalningsvilja. Detta tas också hänsyn till inom vissa sektorer i Sverige, till exempel trafiksektorn och miljösektorn.

Konventionell kostnads-effektanalys (C/E) inkluderar dock inte värdet av riskaversion och försäkringsvärdet finns inte med som ett värdeattribut i sjukvården. Kanske kan det förklaras av att C/E-analysen så som den utvecklats i England framför allt efter andra världskriget har varit ett medel att bistå NHS (United Kingdom National Health Service) i dess strävan av kostnadskontroll av en given skattefinansierad nationell sjukvårdsbudget. De nordiska ländernas sjukvårdssystem har hämtat mycket från England och mindre från länder där sjukvården betraktas som en försäkring för att täcka uppkomna vårdkostnader för enskilda individer.

ISPOR Special Task Force rekommenderar att betalningsvilja används för att mäta en del av dessa värdeattribut. Det finns dock en generell skepsis mot att inkludera betalningsvilja inom ramen för en hälsoekonomisk utvärdering. En del av detta motstånd handlar om att betalningsvilja ofta härleds via svar på frågor i enkäter och intervjuer som konstruerar en hypotetisk marknad, så kallade stated preferences. Denna typ av studier kan ge upphov till en del bias eftersom respondenterna inte faktiskt behöver betala. Detta problem kan dock sägas vara generellt för alla typer av studier med stated preference metod. De metoder som används för att skatta livskvalitetsvikter för QALY baseras också på stated preferences. I dessa studier får respondenter ange hur mycket risk de är villiga att ta (Standard Gamble, SG)<sup>3</sup> eller hur mycket livslängd de kan tänka sig att offra (TTO) för att undvika hälsoförluster. Skillnaden med betalningsviljestudier är att individen istället tillfrågas om hur mycket pengar de kan tänka sig att betala. Principiellt är dock studierna likartade i upplägg, det vill säga en hypotetisk situation konstrueras för att undersöka värdet av något genom att be respondenten ange vad de är villiga att uppoffra (risk för att dö, levnadsår, pengar).

### 2.1.1 Svenska beslutsfattare

Värdet av hopp, värdet av att veta och optionsvärdet är framför allt aktuellt i samband med precisionsmedicin och vid värdering av ATMP. Dessa attribut är alla relaterade till osäkerhet ur patientens perspektiv. Det finns ett flertal empiriska skattningar från andra länder som visar på förekomsten av några av dessa värden (12-14).

<sup>3</sup> I SG konstrueras ett scenario där individen väljer mellan (1) att leva med nedsatt hälsa eller (2) genomgå en botande behandling med risk för att dö (p). Livskvaliteten härleds genom att subtrahera risken för att dö (p) från 1 då individen är indifferent mellan alternativen.



TLV har nyligen redogjort för sin syn på dessa tre värdeattribut samt värdet av bot (fri från oro för sjukdomen och från fortsatt behandling) i en rapport kring utvärdering och betalningsmodeller för ATMP (2). De anser att dessa värden kan förekomma och att de sannolikt inte ingår i en skattning av QALY. TLV tar inte ställning till om det finns anledning att i framtiden inkludera någon/några av de ytterligare värdeaspekter som har föreslagits. TLVs slutsats är att det idag inte finns tillräckligt utvecklade metoder för att fånga dem på ett adekvat sätt. Det finns studier som rekommenderar att en del av dessa värden mäts via betalningsvilja (6, 14) men TLV anser att det är osäkert hur resultatet av betalningsviljestudier ska tolkas.

## 2.2 Utmaningar i att kartlägga evidens för traditionella värdeattribut

De nya typerna av behandlingar (precisionsmedicin och ATMP) innebär inte bara att nya värdeattribut kan bli aktuella som inte fångas i dagens hälsoekonomiska utvärdering. De kan också innebära utmaningar i skattningen av de traditionella värdedrivarna, det vill säga QALY-vinsten och kostnadsbesparingar.

Flera av dessa nya behandlingar förväntas ha en effekt under mycket lång tid, i vissa fall livslång effekt (d v s botande behandlingar). Detta kan leda till stora värden. Samtidigt är dock underlaget för att bedöma effekten på lång sikt ofta svagt i samband med att beslut om subvention ska tas. Detta beror dels på att uppföljningen av patienter inte är tillräckligt lång, dels på att många kliniska prövningar för de nya behandlingarna saknar kontrollarm, använder surrogatmått och/eller inkluderar ett litet antal patienter.

Utöver denna osäkerhet i kliniskt utfall finns det också en osäkerhet kring vad som kommer att hända på marknaden under överskådlig framtid. Den nya behandlingens värde skattas i förhållande till ett relevant jämförelsealternativ. Om det inom en kortare tid förväntas att ett nytt relevant och effektivare jämförelsealternativ dyker upp på marknaden förändras det förväntade värdet. I de fall den nya behandlingen är en engångsbehandling – vilket ofta är fallet för ATMP – har man betalt för ett större inkrementellt värde än vad som faktiskt var motiverat.

### 2.2.1 Svenska beslutsfattare

För att hantera osäkerheten i kliniskt utfall föreslår TLV att skattningen av effekten baseras på en sannolikhetsviktad analys av olika storlek på effekten (2). TLV anser att dessa typer av osäkerheter kan bli särskilt angelägna för de nya typerna av behandlingar och att de är särskilt problematiska då de har potential att påverka om behandlingens utfall kommer hamna över eller under gränsen för vad som är kostnadseffektivt enligt beslutsfattarna (d v s den s k beslutsosäkerheten). Större osäkerhet kan accepteras då det är en svårare eller irreversibel hälsoförlust eftersom det i dessa fall innebär en större kostnad att vänta med behandling. För mindre svåra och icke irreversibla hälsoförluster, anser

TLV, att det kan vara bättre att vänta för att dels få mer kunskap om den långsiktiga effekten och dels för att invänta eventuellt andra konkurrerande behandlingar på marknaden (2).

Förslag på att ta hänsyn till värde av att vänta utvecklas i en underlagsrapport till TLV (15). I de fall det handlar om en engångsbehandling som inte är oersättlig (d v s som inte innebär att patienten dör eller får bestående hälsoförlust till följd av senare behandling) kan det finnas skäl att vänta med behandling om det förväntade värdet av att vänta (i form av prisreduktion till följd av större konkurrens) är större än den förväntade kostnaden av att vänta (förlorad hälsa till följd av senare behandling).

Det är dock få nya engångsbehandlingar som inte är oersättliga. De flesta riktar sig mot mycket svåra hälsotillstånd. Från försäkringstagarens, och än mer ur patientens perspektiv, är det svårt att se rationaliteten av att vänta. I några fall rör det sig dock om i huvudsak en mindre hälsovinst och istället en större kostnadsbesparing, till exempel nya behandlingar för hemofili. I dessa situationer kan det möjligen vara aktuellt med en skattning av värdet av att vänta.

En ytterligare svårighet med flera av de nya behandlingarna, i synnerhet precisionsmedicin, är att deras värde är beroende av en behandlingskedja. Värdet av en behandling kan till exempel vara beroende av att ett test först genomförs med syfte att identifiera de personer som kan förväntas svara på behandlingen. Enligt TLV ska i dessa fall testkostnaden inkluderas om det är en direkt konsekvens av behandlingen (till exempel gentest följt av behandling). Kostnadseffektiviteten påverkas av testets förmåga att identifiera de som kommer svara på behandlingen (sant positiva, sensitivitet) och de som inte kommer svara på behandlingen (sant negativa, specificitet). En annan situation där behandlingskedjan får betydelse för kostnadseffektiviteten är då en kombination av flera olika behandlingar ger upphov till ett visst hälsoutfall som inte kan uppnås av någon av dessa behandlingar separat. TLV menar att företagen i dessa situationer bör förhandla om hur de kan prissätta för att fördela värdet (2).

## 3. Vilket perspektiv?

### 3.1 Vems hälsa värderas och vem gör värderingen?

Den konventionella hälsoekonomiska analysen utgår ifrån att QALY-måttet fångar de viktigaste konsekvenserna av hälso- och sjukvårdsåtgärder. Detta mått tar hänsyn till livskvalitet och tid i ett visst hälsotillstånd. Livskvaliteten mäts på en skala från 0 (död) till 1 (fullt frisk). Ett år i full hälsa motsvarar ett QALY. Två år med livskvaliteten 0,5 motsvarar också ett QALY ( $2 \times 0,5$ ). QALY-måttet tillåter därmed en jämförelse av hälsotillstånd av olika livskvalitet och varaktighet vilket gör att det är fördelaktigt att använda vid beslut om resursallokering.

Livskvaliteten kan mätas via direkt eller indirekt metod. Direkta och individbaserade metoder inkluderar Standard Gamble (SG), Time Trade Off (TTO) samt Visual Analogue Scale (VAS). Metoderna SG och TTO är preferensbaserade, vilket innebär att de förutsätter att individen gör en hypotetisk uppoffring/val mellan bättre hälsa och ökad risk (SG) eller mellan bättre hälsa och kortare livslängd (TTO). Metoden VAS förutsätter endast att individen graderar livskvaliteten på en skala och betraktas därför ha mindre teoretisk validitet. Indirekta och individbaserade metoder består av frågeformulär (till exempel EQ-5D) för att få fram en så kallad hälsoprofil. Livskvaliteten för denna hälsoprofil kan sedan härledas indirekt via tidigare genomförda studier med direkt metod.

Alla dessa metoder härleder livskvaliteten från individens perspektiv eller ”det personliga perspektivet” som Dolan med flera (16) kallar det i sitt ramverk över olika perspektiv vid härledning av preferenser för hälsa. Det personliga perspektivet kan vidare härledas antingen för de personer som har det aktuella hälsotillståndet, så kallade erfarenhetsbaserade livskvalitetsvikter eller preferenser ex post, eller för de personer som kan komma att hamna i det aktuella hälsotillståndet, så kallade hypotetiska livskvalitetsvikter eller preferenser ex ante. Dessa perspektiv skiljer sig åt och empiriska skattningar visar generellt att erfarenhetsbaserade livskvalitetsvikter är högre än hypotetiska livskvalitetsvikter (17). Ett exempel skulle kunna vara värderingen av hälsan hos individer i rullstol. Deras vilja att uppoffra framtida livslängd för att kunna gå och slippa rullstol kanske avviker mycket från den värdering av att vara rullstolsbunden som en från början fullt frisk individ anser. Förklaringen brukar tillskrivas adaptation, det vill säga att individen anpassat sig till sin nya situation med fysiskt handikapp.

Det finns också metoder för att härleda livskvalitetsvikter för andra. Person trade off (PTO) innebär att individen agerar som beslutsfattare och väljer mellan två konkurrerande hälso- och sjukvårdsåtgärder (18), till exempel 100 patienter med cancer som kan förbättra sin livskvalitet från 0,6 till 0,8 eller 200 patienter med reumatism som kan förbättra sin livskvalitet från 0,75 till 0,85. Denna metod tillåter respondenten att väga in ytterligare aspekter, till exempel etiska, politiska och andra mer eller mindre uttalade värderingar. En härledning av preferenser för andra kallas för ”det sociala perspektivet” i ramverket av Dolan m fl (16). I de fall personen skulle kunna vara en del av dessa andra

kallas perspektivet för ”det sociala inklusive det personliga perspektivet”. Det finns få studier som direkt jämför det personliga och det sociala perspektivet, men resultat tyder på att individer väljer olika beroende på om de själva är involverade eller ej (19-21).

Dessa olika perspektiv och metoder ger upphov till två viktiga frågeställningar. För det första, är det preferenserna hos de som befinner sig i hälsotillståndet som är relevanta (t ex patienterna) eller är det preferenserna för de individer för vilka resursfördelningsbesluten sker (t ex försäkringstagarna) och vilka endast i begränsad utsträckning befinner sig i det aktuella hälsotillståndet? För det andra, vilken relevans har individers preferenser för andra i en viss grupp där möjligheten finns att individen är en medlem?

Weinstein m fl (18) menar att svaret på dessa frågor får sökas i vem som är beslutsfattare och vad de ställer för frågor. Syftet med värderingen är viktigt för vilket perspektiv som är relevant.

Det personliga perspektivet är relevant då det är den enskilde individen som ska fatta ett beslut om att genomgå en viss åtgärd eller köpa en försäkring som ger tillgång till en viss åtgärd. Det perspektiv som föreligger vid tidpunkten för beslutet är det som ska anses vara relevant, det vill säga om individen inte har någon erfarenhet av det aktuella hälsotillståndet som åtgärden riktar sig mot får detta beslut fattas baserat på en bedömning ex ante. Det personliga perspektivet är även relevant vid utvärdering av behandlingsprogram över tiden för att beskriva hälsan för personer i ett visst hälsotillstånd. För denna frågeställning är det relevant med erfarenhetsbaserade livskvalitetsvikter (18).

Då beslut ska fattas om samhällsekonomisk resursallokering kan det vara relevant med både det personliga och det sociala perspektivet (16, 18). Det personliga perspektivet är det som har använts mest frekvent och det är också det som är förenligt med principen om konsumentsoveränitet som är grundläggande inom välfärdsekonomisk teori, det vill säga utgångspunkten att individer är de bästa bedömarna av sin egen välfärd. Dessa preferenser skattas också vanligen ex ante, det vill säga för hypotetiska hälsotillstånd bland representativt urval av befolkningen. Beslut om samhällsekonomisk resursallokering berör normalt alla de försäkrade och inte bara de som för tillfället befinner sig i det aktuella hälsotillståndet. Därmed kan det vara relevant att ta hänsyn till dessa preferenser.

Det sociala perspektivet kan också vara relevant vid beslut om samhällsekonomisk resursallokering eftersom fördelningsmässiga hänsyn kan ha betydelse för hur samhället väljer att allokera resurser (16, 18). Det finns dock skilda uppfattningar om detta bör mätas med hjälp av metoder som PTO eller om dessa aspekter bör vägas in separat av beslutsfattarna.

Tabell 1 sammanfattar olika perspektiv och deras relevans för olika frågor baserat på Weinstein m fl (18).

**Tabell 1.** *Matris för användning och definition av QALYs, delvis baserad på Weinstein m.fl (18)*

Fråga	Val av sjukförsäkring	Utvärdering av behandlingsprogram över tiden	Samhälls-ekonomisk resursallokering, individuella preferenser	Samhälls-ekonomisk resursallokering, kollektiva preferenser
Vems preferenser	Individens värdering av egen hälsa ex ante	Individens upplevda hälsa, ex post	Individens värdering av egen hälsa ex ante	Populationens värdering av någon annans hälsa
Värderingsmetod	SG, TTO, VAS	SG, TTO, VAS	SG, TTO, VAS	PTO
Ytterligare attribut att beakta	-	Fördelning	Fördelning	Jämlikhet och fördelningsfrågor inkluderas

SG=Standard Gamble. TTO=Time Trade Off. VAS=Visual Analogue Scale. PTO=Patient Trade Off.

Den fjärde och femte kolumnen avser det vi brukar kalla samhällsekonomiskt perspektiv. Den fjärde kolumnen är egentligen samma perspektiv som vi har i den andra kolumnen med försäkringsperspektiv och bygger på individuella preferenser ex ante (innan individen hamnat i hypotetiska tillstånd med nedsatt hälsa). Skillnaden är att en individ som väljer försäkring inte har någon anledning att fundera på hur andra individer värderar sin hälsa.

Resursallokering med samhällsekonomiskt perspektiv kan definieras på olika sätt. I femte kolumnen redovisas ett perspektiv som innebär att de individer som genomför värderingen ser sig som ”goda” representanter för populationen och lägger in andra attribut, som till exempel fördelningsaspekter, i värderingen. Det kan göras genom att tillämpa PTO metoden. Eftersom empiriska studier visar att individer väljer olika då de prioriterar för sig själv respektive för andra (19-21) kan metoden leda till att den behandling som betraktas som bäst (mest önskvärd) för andra inte accepteras av de individer som medverkat i värderingen eftersom de hellre vill ha en annan behandling som de tycker är bättre för egen del.

Oavsett om individen ingår i det sociala perspektivet eller inte så finns det två sätt att aggregera preferenserna. Det ena sättet innebär att man aggregerar individuella preferenser. Det andra sättet att aggregera bygger på att beslutsfattaren antas vara representant för individerna och agerar som en överordnad beslutsfattare. Det innebär att representanten även kan lägga in andra etiska, politiska och andra mer eller mindre transparenta värderingar i aggregatet.

### 3.1.1 Svenska beslutsfattare

Vems hälsa som värderas får betydelse för värdet eftersom val av perspektiv ger olika resultat. TLV efterfrågar ett personligt perspektiv ex post i sina riktlinjer (22) medan TLV:s motsvarighet NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), i England, efterfrågar ett personligt perspektiv ex ante (23). De flesta empiriska skattningar är ex ante (24) och vanligtvis är det denna

version som efterfrågas av HTA organisationer. Det sociala perspektivet ingår normalt som en del av beslutsfattandet och inte som en del av själva QALY-skattningen. Studier med det sociala perspektivet har dock genomförts med syfte att undersöka om det finns stöd för viktning av QALY hos NICE (25-27).

Med ett samhällsperspektiv är det också relevant att ta hänsyn till de anhörigas livskvalitet. Detta sker sällan idag, men en debatt om detta pågår och TLV har resonerat om att detta kan vara en faktor som bör ingå i framtida hälsoekonomiska utvärderingar (2, 28).

I TLVs riktlinjer för ekonomisk utvärdering (22) framgår:

1. ”QALY vikter bör i första hand baseras på SG eller TTO metoderna”. Det betyder att TLV önskar basera QALY skattningen på individernas egna preferenser (fjärde kolumnen i tabell 1.) och inte på någon annans värdering av populationens hälsa via till exempel PTO-metoden.
2. ”QALY vikter baserade på värderingar av personer i det aktuella hälsotillståndet föredras framför vikter som beräknats utifrån ett genomsnitt av en population som värderat ett hälsotillstånd som beskrivits för dem.” Det betyder att TLV föredrar QALYs enligt ex post (tredje kolumnen i tabell 1). Detta är unikt och korresponderar inte med ett syfte där värdering av hälsovinster ska användas för resursfördelningsbeslut i ett försäkringsperspektiv eller i ett samhällsperspektiv där värde definieras utifrån betalningsvilja.

## 3.2 Vad inkluderas i ett hälso- och sjukvårds- respektive samhällsekonomiskt perspektiv?

Representanten för försäkringstagarna, eller de potentiella sjukvårdskonsumenterna, behöver ta ställning till vilka värden som ska tas hänsyn till. Detta ställningstagande beror på vilket perspektiv som tillämpas. Vanligen brukar man skilja på hälso- och sjukvårdsperspektiv och samhällsperspektiv. I båda perspektiven beaktas värdet av förbättrad hälsa, vanligen i form av QALY-vinsten. Däremot skiljer perspektiven sig med avseende på vilka kostnadsbesparingar som inkluderas i analysen. Med ett hälso- och sjukvårdsperspektiv begränsas analysen till kostnadsbesparingar inom hälso- och sjukvården. Med ett samhällsperspektiv inkluderas även kostnadsbesparingar för övriga samhället, till exempel kostnadsbesparingar för enskilda individer, omsorg och produktionsbortfall.

### 3.2.1 Svenska beslutsfattare

De svenska myndigheter som tar ställning till kostnadseffektiviteten av olika behandlingar (TLV, Socialstyrelsen, Folkhälsomyndigheten) utgår ifrån ett samhällsperspektiv. Sedan 2015 tillämpar dock TLV ett begränsat samhällsperspektiv som inte tar hänsyn till produktionsbortfallet vid bedömningen av om ett läkemedel är kostnadseffektivt (2). Skälet till detta är att det anses strida mot den etiska plattformen för prioritering inom hälso-och sjukvården. Den etiska plattformen består av

tre etiska principer: människovärdesprincipen, behov- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen. Människovärdesprincipen innebär att alla människor ska ha samma rätt till vård oavsett inkomst, ålder, etnicitet eller någon annan faktor. Behov- och solidaritetsprincipen innebär att vårdens resurser i första hand ska satsas på patienter som har de största behoven. Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att kostnaden bör stå i rimlig relation till effekten av åtgärden. Denna princip är underordnad de övriga principerna och TLV menar att hänsyn till produktionsbortfall kan strida mot människovärdesprincipen eftersom det skulle ge större värde till behandlingar för patienter i arbetsför ålder.

Enligt TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar anges fortfarande att ett samhälls-ekonomiskt perspektiv ska tillämpas (22). I traditionell mening betyder detta att produktionsbortfall ska ingå. TLV anger också i sina allmänna råd att den hälsoekonomiska analysen ska göras med och utan produktionsbortfall (22). Riksrevisionen har nyligen granskat TLV:s prövning av subventionsärenden och fann att TLV trots denna rekommendation i praktiken inte beaktar produktionsbortfallet i beslutsunderlaget. Riksrevisionen ifrågasätter TLV:s tillämpning av samhällsperspektivet och menar att detta behöver förtydligas. De anser att denna tillämpning inte följer gängse användning av begreppet som normalt innebär att produktionsbortfall bör ingå (29). Enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner (förmånslagen) ska ett läkemedel subventioneras om dess kostnader framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Bakgrunden till tillämpningen av ett samhällsekonomiskt perspektiv är att många sjukdomar ger upphov till betydande produktionsbortfall (2). Lagstiftarens intention kan därför sägas vara att ett samhällsperspektiv ska inkludera produktionsbortfall vilket också är förenligt med hur begreppet används inom nationalekonomin.

Socialstyrelsen och Folkhälsomyndigheten har, till skillnad från TLV, inte tagit ställning emot att inkludera produktionsbortfall i underlag för att bedöma om en behandling är kostnadseffektiv och fortsätter att inkludera det i hälsoekonomiskt underlag för nationella riktlinjer (Socialstyrelsen) och vaccinationsprogram (Folkhälsomyndigheten). Folkhälsomyndigheten inkluderar dock inte produktionsbortfall till följd av för tidig död. Detta följer av att de använder friktionskostnadsmetoden vid beräkning av produktionsbortfall. (28).

TLV har förtydligat sin syn på det samhällsekonomiska perspektivet och menar att de tillämpar ett så brett samhällsekonomiskt perspektiv som ryms inom den etiska plattformen och att det är oförenligt med människovärdesprincipen att inkludera produktionsbortfall. Vidare anförs även att en inkludering av produktionsbortfall sällan leder till att en behandling blir kostnadsbesparande och att beräkningen av produktionsbortfall ofta bygger på antaganden. Detta gäller dock i många fall även för besparingar inom sjukvården. Ytterligare motargument till att använda produktionsbortfall är att detta faller på privat konsumtion och därmed har en annan alternativkostnad eftersom den inte tränger ut annan sjukvård. Detta skulle dock även kunna anses gälla för andra kostnadsposter som fortfarande

ingår i analysen, till exempel kommunal omsorg. Endast vid ett rent hälso- och sjukvårdsperspektiv blir det relevant att helt avgränsa till de konsekvenser som har potential att tränga ut annan sjukvård. Det bör även beaktas att en del av produktionsbortfallets alternativkostnad är sjukvård eftersom en inte obetydlig del av produktionsvärdet går till skatt som används inom sjukvården (30).

Det ska också påpekas att alla sjukvårdskostnader, kostnader för vård och omsorg också är värdet av produktionsbortfall. Det följer av alternativkostnadsbegreppet som är definitionen på vad en kostnad är. Om vi inte fördelade så mycket resurser (läkare, sköterskor och annan personal) till vård och omsorg så skulle dessa personer istället kunna tillbringa sin tid till att producera andra efterfrågade varor och tjänster. Det är detta produktionsbortfall som utgör kostnaderna för sjukvård och omsorg.

### 3.3 Hur skattas värdet av ett QALY?

Som Brouwer med flera (31) tydliggör, finns det två sätt att fastställa vad ett QALY får kosta, det så kallade tröskelvärdet. Det kan antingen fastställas via befolkningens betalningsvilja, vilket också har kallats konsumtionsvärdet av hälsa, eller via marginalkostnaden för QALY inom sjukvården. Enligt ekonomisk teori bestäms beloppet då något är för dyrt av beslutsfattarens budgetbegränsning. Detta beror i sin tur på vilket perspektiv som tillämpas. I England tillämpas ett hälso- och sjukvårdsperspektiv utifrån en fast budget och målet är att maximera hälsan utifrån denna budget. Med detta perspektiv kan det vara relevant att utgå ifrån marginalkostnaden för ett QALY. Då man tillämpar ett samhällsperspektiv där målet istället är att maximera välfärden från en mer flexibel budget är det istället mer relevant att utgå ifrån befolkningens betalningsvilja.

Studier av befolkningens betalningsvilja (WTP) används av Trafikverket för att bland annat fastställa värdet av att minska risken för personskador och dödsfall i trafiken och värdet av att minska restiden. Denna typ av studier genomförs vanligen med stated preference metod, det vill säga individer tillfrågas om vad de som mest skulle kunna tänka sig att betala på en hypotetisk marknad via enkät eller intervju. Metoden är väletablerad inom samhällsekonomin och förankrad i välfärdsekonomisk teori (välfärden ökar om betalningsviljan överstiger kostnaden) och principen om konsumentsoveränitet (individen är den bästa bedömaren av sin egen välfärd).

Värdet av ett QALY kan härledas via det accepterade värdet av ett statistiskt liv (VSL) hos Trafikverket. VSL tas fram genom att fråga ett representativt urval av befolkningen hur mycket de skulle kunna tänka sig att betala för att minska risken för att dö i samband med en vägtrafikolycka. Det ska alltså inte ses som ett värde på ett faktiskt dödsfall utan som ett värde på ett mindre dödsfall (okänt vem) i en stor grupp människor under en viss tid. Betalningsviljan för ett QALY kan härledas via VSL genom att dividera VSL med antalet diskonterade QALYs som förloras i samband med ett dödsfall i trafiken. Tidigare resulterade en sådan beräkning i omkring 1 miljon kronor. 2018 höjde Trafikverket VSL från 24,5 miljoner kronor till 40,5 miljoner kronor. En ny skattning skulle således motivera en betalningsvilja för ett QALY på omkring 2,4 miljoner kronor (32).



### 3.3.1 Befolkningens betalningsvilja för ett QALY

Betalningsviljan för ett QALY kan också härledas direkt genom att fråga individer vad de skulle kunna tänka sig att betala för att undvika en hälsoförlust som motsvarar en viss andel av ett QALY. I en litteraturgenomgång från 2015 över studier av betalningsviljan för ett QALY visar Ryen och Svensson (33) att det finns en betydande variation. Den genomsnittliga betalningsviljan med direkt härledning uppgick till knappt 100 000 EUR, men då estimerat från en av studierna utslöts uppgick betalningsviljan endast till drygt 25 000 EUR. En nyligen publicerad litteraturgenomgång kommer fram till liknande resultat, en median om PPP\$ 25 000 med en extremt stor variation i estimerat (34). Detta visar att det fortfarande finns metodologiska utmaningar i att fastställa betalningsviljan för ett QALY. Ryen och Svensson konstaterar att betalningsviljan för ett QALY är lägre vid betalning för större QALY-förluster. Detta kan bero på bristande känslighet för storleken på hälsovinsten (så kallad skalokänslighet), men kan också vara en följd av avtagande marginalnytta och/eller budgetrestriktion. En annan viktig faktor vid härledning av betalningsviljan för ett QALY är vilket perspektiv som tillämpas. Betalningsviljan härledd ex ante (d v s i scenarier då individen har en risk att bli sjuk) blir högre än betalningsviljan härledd ex post (d v s i scenarier då individen är, eller antas vara sjuk) eftersom betalningsvilja ex ante inkluderar riskaversion samt betalas för som en försäkringslösning medan betalningsvilja ex post betalas för som en behandlingskostnad. Detta har bland annat visats av Bobinac med flera (19, 35). Det genomsnittliga värde som redovisas i Ryen och Svensson baseras till största delen på ex post perspektiv. Med ex ante perspektiv uppgår betalningsviljan för ett QALY till ungefär detsamma som det som härleds via VSL, det vill säga 2-3 miljoner kronor (11, 34, 35).

### 3.3.2 Marginalkostnaden för ett QALY

Det finns ett annat sätt att fastställa vad ett QALY får kosta som används av TLV:s motsvarighet i England, NICE. Detta baseras på att det finns en fast sjukvårdsbudget och att målet är att inom denna budget maximera hälsovinsten. En introduktion av ett nytt läkemedel innebär normalt att kostnaden ökar. Med en fast sjukvårdsbudget måste kostnaden täckas genom att ta från ett annat område, det vill säga introduktionen av det nya läkemedlet leder till utträngning av annan sjukvård. Det nya läkemedlet ska därför endast introduceras om värdet av hälsovinsten det bidrar med är högre än värdet av den hälsovinst som trängs ut på marginalen. Ett QALY får därför inte kosta mer än marginalkostnaden för ett QALY inom sjukvården. Empiriska skattningar av marginalkostnaden för ett QALY inom sjukvården i England har indikerat ett förhållandevis lågt värde (£ 12 936 per QALY (36)), men detta har också ifrågasatts (37). I Sverige finns det skattningar som visar på en marginalkostnad per QALY om 370 000 kronor (38).

Eftersom det finns en betydande diskrepans i empiriska skattningar av de olika sätten att fastställa tröskelvärdet är det viktigt att tydliggöra förhållningssättet till dessa två angreppssätt. Marginalkostnaden för ett QALY är generellt betydligt lägre än befolkningens betalningsvilja för ett QALY.

Det bör dock nämnas att det för närvarande fortfarande finns betydande osäkerhet i de empiriska skattningar som har tagits fram för båda typer av tröskelvärden.

En begränsning med marginalkostnaden för ett QALY utifrån sjukvårdens budget är att empiriska skattningar ofta baseras på underlag för hela sjukvården och inte för det specifika sjukdomsområdet trots att detta kan skilja sig åt. En annan begränsning är att andra aspekter än QALY inte värderas. En tredje begränsning är att de investeringar i pengar (privata försäkringar, egenavgifter), tid och uppoffring för motion och träning som enskilda individer lägger på att bygga upp och bibehålla sin hälsa inte räknas. Det bygger också på att beslutsfattarnas allokering av sjukvårdens resurser ska anses vara styrande för samhällets preferenser för sjukvård (31). Detta innebär att man bortser ifrån konsumentsoveränitetsprincipen inom välfärdsekonomin och utgår från att public-choice skolans slutsatser<sup>4</sup> inte existerar. Sammanfattningsvis är därför valet av ansats för att fastställa det så kallade tröskelvärdet beroende av vilket perspektiv som tillämpas och vems preferenser som räknas. Med betalningsvilja utgår analysen ifrån att ett samhällsperspektiv ska råda och att individerna är de bästa bedömarna av sin egen välfärd. Med marginalkostnad för ett QALY utgår analysen ifrån att ett hälso- och sjukvårdsperspektiv ska råda och att beslutsfattarna är de bästa bedömarna av hur resurserna bör allokeras.

### 3.3.3 Svenska beslutsfattare

De svenska beslutsfattarna anger ingen uttrycklig gräns för sin betalningsvilja för ett QALY utan detta bestäms från fall till fall. I en genomgång av TLV:s beslut mellan 2005 och 2011 fann Svensson och Nilsson att TLV:s betalningsvilja låg i intervallet 700 000 kronor till 1 220 000 kronor (39), med högre betalningsvilja vid högre svårighetsgrad och lägre osäkerhet. Vid sällsynta sjukdomar har TLV uppgett en betalningsvilja på upp till 2 miljoner kronor (40). Socialstyrelsen har graderat kostnaden per QALY som ”mycket hög” om den överstiger 1 miljon kronor, som ”hög” om den är mellan 500 000 kr och 1 miljon kr, som ”måttlig” om den är mellan 100 000 kr och 500 000 kr och som ”låg” om den är under 100 000 kr (41).

Generellt tycks myndigheternas betalningsvilja för ett QALY uppgå till omkring 1 miljon kronor. Det är dock oklart vad detta grundas på. I ett dokument från TLV angående apotekens omreglering från 2010 (42) anges att betalningsviljan delvis grundar sig på det accepterade VSL hos Trafikverket (4).

TLV:s motsvarighet i England, NICE, har uttryckt en explicit betalningsvilja per QALY på £ 20 000-30 000 (43), vilket är en sänkning sedan tidigare då den uppgick till £ 30 000-£ 40 000 per QALY (23). Efter att många nya cancerläkemedel inte godkändes i England, trots att de godkändes i flera

<sup>4</sup> Skola inom nationalekonomi och statsvetenskap som använder en marknadsekonomisk modell för att analysera politiskt agerande i demokratier. Aktörerna ses som rationella och styrda av egenintresse. Se avsnitt 6.1 för mer en mer utförlig beskrivning.

andra länder, uppstod en debatt om tillgängligheten för patienter. Detta ledde fram till bildandet av Cancer Drugs Fund (CDF) som har möjlighet att godkänna läkemedel trots att de inte anses kostnadseffektiva av NICE (44, 45). För behandlingar som förlänger livet vid kort återstående förväntad livslängd tillämpade NICE också en så kallad end-of-life premie för att ta hänsyn till att det kan finnas ett extra värde av denna typ av behandlingar ur individens perspektiv (46). För sällsynta sjukdomar accepterar NICE en kostnad på upp till och med £300 000, det vill säga tio gånger så högt som det normala (47). Dessa undantag kan tolkas som tecken på begränsningar med marginalkostnaden för ett QALY som utgångspunkt för bestämning av tröskelvärdet.

I en underlagsrapport till TLV (15) resonerar Bergman med flera om förekomsten av 'hård' respektive 'mjuk' budgetrestriktion. En hård budgetrestriktion innebär att den är exogent förutbestämd vilket leder till utträngning av annan sjukvård om kostnaderna ökar. En mjuk budgetrestriktion innebär att kostnadsramen är justerbar och att ökade kostnader därmed leder till ingen eller endast delvis utträngning. TLV:s tröskelvärde är relativt konstant och påverkas inte av prognosticerade kostnader. Detta tyder på att budgeten för förmånsläkemedel kan betraktas som mjuk (endogent bestämd). Dessutom anpassas statsbidraget till regionerna för förmånsläkemedel utifrån de prognosticerade kostnaderna vilket skapar en mer flexibel budget (3). Inom regionerna finns det en mer tydlig koppling till en fast budget där tillgången till sjukvård ransoneras med köer. För rekvisitionsläkemedel kan det därför vara mer relevant att tala om en fastare budget (15). Som NT-rådet beskriver i sin policy för betalningsvilja är det dock av värde om både TLV och NT-rådet utgår från liknande principer i sitt beslutsfattande (48). Utgångspunkt i en fast budget där betalningsviljan ankras i marginalkostnaden för ett QALY har fördelen att kontrollera kostnaderna för hälso- och sjukvård. Nackdelen är att det kan påverka patienttillgängligheten och incitamenten för innovation negativt om tröskelvärdet hålls så pass lågt att det inte blir lönsamt att utveckla och/eller lansera nya behandlingar med potentiellt stora värden sett från patienternas och försäkringstagarnas perspektiv.

### 3.4 Värdet av ett läkemedel varierar över tiden

Värdet av ett läkemedel varierar över tiden till följd av att de indikationer som behandlas förändras. Värdet av ett läkemedel beror på dess användning. Om ett läkemedel i början av sin livscykel används till en väldigt begränsad population, till exempel som en följd av att subventionen villkorats till en subpopulation av den regulatoriskt godkända indikationen. Det är vanligt att betalaren eller sjukvårdsproducenten är restriktiv initialt med att sprida läkemedlet till hela den population som det finns licens för. Osäkerheten om hur säkert och effektivt ett läkemedel är i den verkliga populationen kan skilja sig från vad som demonstrerats i välkontrollerade randomiserade kliniska prövningar.

Senare när ökad kunskap finns från real world (klinisk praxis) kan läkemedelsanvändningen breddas och inkludera hela den licensierade populationen. Detta sker oftast i samband med att priset revideras, sänks. Det är emellertid inte säkert att en utökad användning alltid leder till att värdet på de tillkommande patientbehandlingarna sjunker. Det är också fullt möjligt och relativt vanligt till

exempel inom cancer, att läkemedlet efter en tid får en utökad indikation. Värdet i den nya indikationen kan vida överstiga värdet av att använda behandlingen i den initialt godkända indikationen. Behandling med läkemedel mot hiv, Philipson och Jena (2005) (49), med statiner vid höga blodfetter är två exempel, Lindgren och Jönsson (2012) (50). Behandling av bröstcancer med trastuzunab mot HER2-positiv bröstcancer, Garrison och Veenstra (2009) (51) och Tamoxifen vid bröstcancer är två ytterligare belysande exempel, Lundqvist m fl (2013) (52). Risperidone och dess användning som ett antipsykotiskt läkemedel är ett ytterligare exempel på hur värdet skattats över ett läkemedels livscykelperspektiv från ytterligare terapiområden, Berdud et al (2019) (53).

Philipson och Jena (49) värderade de ackumulerade överlevnadsvinsterna vid användningen av bromsmediciner för hiv och aids fram till år 2000 till ca 400 miljarder dollar i US. För tiden efter 2000 värderades de förväntade överlevnadsvinsterna för framtida årskullar som smittats till 1 000 miljarder dollar. Totals skulle värdet uppgå till 1 400 miljarder dollar. Enligt beräkningarna erhöll tillverkarna/utvecklarna 5 % av det totala värdet medan konsumenterna/patienterna fick 95%.

Lindgren och Jönsson (50) beräknade värdet av simvastatin (en statin för behandling av hyperkolesterolemi). Deras resultat visar att hälsovinsterna under 1987-2008 uppskattas till 29 miljarder kronor. Av de 29 miljarderna är 70 % av den totala hälsoförmånen relaterad till den ökade volymökningen till följd av att patentet löper ut i början av 2000. Priserna på simvastatin sjönk då med ca 90 % och det åtföljdes av en mycket stor volymökning.

## 4. Vad bör priset vara i förhållande till värdet?

Nya innovativa läkemedel kan ge minskad mortalitet och morbiditet. Många av dessa läkemedel har dock en högre kostnad än de idag bästa befintliga standardbehandlingarna. Ofta gäller detta läkemedel avsedda för att behandla cancer och sällsynta sjukdomar. Under senare tid gäller detta också för de nya gen- och cellterapierna även om dessa ofta karaktäriseras av att behandlingen sker under kort tid men effekten blir långvarig och jämförelsen med kontinuerliga standardbehandlingars kostnader därför blir svårare att göra.

I föregående avsnitt beskrivs hur kostnadseffektivitetsanalys används för att förstå och demonstrera nya innovativa läkemedels värde i vården. Det diskuteras också vilka konsekvenser som ska ingå och värderas i sådan analys. I detta avsnitt beskrivs och diskuteras olika system för prissättning.

### 4.1 Kostnadsprissättning

En av de viktiga observationerna i detta avsnitt är att priserna på innovativa läkemedel har liten eller ingen alls relation till kostnaderna för att utveckla läkemedlen, de s k R&D (Research & Development Costs). En sådan relation mellan priser och utvecklingskostnader brukar kallas ”cost plus pricing”, vilket kan översättas till kostnadsprissättning. Ett argument som framförts är att priser därmed bättre skulle spegla investeringarna som gjorts i forskning och utveckling.

Även om detta argument kan förefalla logiskt och rättvisande så finns det ett flertal argument mot kostnadsprissättning eller ”cost plus pricing”. Några av dessa diskuteras i en artikel av Annemans (2019) (54).

Enligt Annemans kan det för det första leda till felaktiga incitament genom att höga forsknings- och utvecklingskostnader skulle rättfärdiga ett högre pris. En effektiv forsknings- och utvecklingsprocess ska ju inte utformas för att bli kostsam utan snarare använda så lite resurser som möjligt för att nå målet (54).

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

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

## 4.2 Internationell referensprissättning

Att jämföra priserna på läkemedel som förekommer i andra länder och sedan beräkna ett genomsnitt eller välja ett av de lägsta förekommande priserna för accepterad prissättning i det egna landet eller i den egna sjukvårdsorganisationen är vanligt förekommande. Ofta väljs ett antal jämförbara länder ut och bildar en korg som utgör referensländer. Deras priser blir sedan de priser som ingår i korgen och som kommer att användas för prisjämförelsen.

Det finns flera nackdelar med denna prissättningsstrategi. För det första måste det finnas priser på det aktuella läkemedlet tillgängliga i de länder som ingår i korgen. Det innebär att metoden förutsätter att det egna landet måste vänta med egen prissättning till dess att många andra länder fastställt sitt pris. Det kan leda till att upptaget i det egna landet blir försenat och beslutet om pris och subvention inte blir fattat förrän efter det att alla de jämförbara länderna har gjort sina bedömningar. En annan nackdel är att det är vanligt att de officiella priserna som anges inte är de verkliga priserna eftersom det kan finnas konfidentiella rabatter. Då får vi som följd att de priser som hamnar i korgen kommer att vara högre än de verkliga priserna och de priser som importerats via det internationella referensprissystemet kan bli högre än vad de skulle blivit med ett annat prissättningsystem.

En tredje nackdel är att företag som introducerar läkemedel har möjlighet att introducera läkemedel i den sekvens som är önskvärd och att det därmed kan finnas en vilja att välja en strategi för introduktion av läkemedel. Den strategin kan gå ut på att först gå till länder med fri prissättning och/eller höga priser så att dessa priser slår genom i andra länders korgar och därför ger relativt högre priser i länder som använder sig av referensprissättning. Det kan ytterligare fördröja introduktionen av nya effektiva läkemedel i de länder som tillämpar referensprissättning.

## 4.3 Värdebaserad prissättning

Värdebaserad prissättning innebär att priset ska sättas i relation till värdet av behandlingen med läkemedlet. En mycket kort förklaring till värdebaserad prissättning har formulerats av den amerikanska investeraren och affärsmannen Warren Buffet: ”Value is what you get – price is what you pay”.

Inom läkemedelsvärden har det blivit vanligt att använda hälsoekonomisk utvärdering i form av kostnadseffektanalyser för att demonstrera värdet av behandlingar. Ofta är det läkemedelsföretagen som tar fram den kliniska evidensen och den hälsoekonomiska evidensen som krävs för att demonstrera och beräkna värdet.

Betalare, försäkringsbolag, sjukvårdshuvudmän eller speciella organisationer, är agenter för alla de individer som ger upp del av sin inkomst för att få tillgång till sjukvård om och när de skulle efterfråga sådan. Dessa agenter har en viktig uppgift att sända signaler om vad som värderas och hur högt det värderas till sjukvårdsproducenter, till exempel läkemedelsföretag och medicinteknisk industri. Det är viktigt att dessa får signaler om vad som efterfrågas så att de kan utveckla den vård och de läkemedel och den medicinteknisk utrustning som efterfrågas. I Sverige och flera andra europeiska länder är det HTA organisationer som ger service till försäkringsbolag eller sjukvården i ett land eller region om hur evidensen bör tolkas. HTA organisationer kan vara statliga myndigheter eller andra organisationer

HTA myndighetens analyser kan sedan användas för beslut direkt av HTA myndigheten eller som underlag för prissförhandlingar med försäkringsbolag eller hälso- och sjukvårdshuvudmän för att fastställa slutliga officiella eller konfidentiella priser.

Här vill vi göra en viktig distinktion mellan hälsoekonomisk utvärdering och värdebaserad prissättning baserad på hälsoekonomisk utvärdering. Syftet med den hälsoekonomiska utvärderingen är att förstå och beräkna värdet av terapin. Detta värde kan betraktas utifrån ett snävt budgetperspektiv eller utifrån ett bredare samhällsekonomiskt perspektiv. Gemensamt, oavsett perspektiv är att basera de ingående värdena på enskilda individers preferenser för konsekvenserna. Dessa värden kan hämtas från priser på marknader eller från experimentella situationer som avslöjar individers värderingar. Marknadpriser för löner, byggnader etc. är exempel på de förra. Vikter för livskvalitet eller värden av vunna QALYs är exempel på de senare. Metoder för ekonomisk utvärdering grundar sig på hälsoekonomisk teori och är ett vetenskapligt angreppssätt för att belysa och beräkna värden producerade med hjälp av olika teknologier i hälso- och sjukvården.

Värdebaserad prissättning bygger på information från tillämpad hälsoekonomisk utvärdering men innebär att även andra aspekter inkluderas. Sådana aspekter kan vara svårhetsgradering, sällsynthet, rättviseaspekter, fördelningsfrågor, avsaknad av alternativ, innovationsgrad m m. Sådana aspekter är som regel inte baserade på hälsoekonomisk teori utan kan vara baserade på politiska och etiska överväganden. Vi vill inte bedöma dessa aspekter som mer eller mindre viktiga än de ekonomisk teoribaserade principerna utan bara peka på att det finns en ekonomiskt vetenskaplig del och en annan del som kan grunda sig på andra vetenskaper eller på politiska överväganden.

## 4.4 Utmaningar

Finansiärer av nya innovativa läkemedel står idag inför nya utmaningar p g a precisionsmedicin och till följd av utvecklingen av de nya gen- och cellterapierna. De nya gen- och cellterapierna kännetecknas av ett enda behandlingstillfälle (engångsbehandling) eller behandling under en mycket kort tid samtidigt som effekten är bestående över lång tid. I vissa fall har dessa terapier potential att leda till bot. Exempel på sådana utmaningar är genterapier för behandling av hemofili (blödarsjuka) och

flera cancerbehandlingar samt behandling för beta-talasemi (en blodsjukdom) som idag kräver ständigt återkommande blodtransfusioner. Dessa är ofta utformade som individuella behandlingar och det finns numera i många fall möjlighet att med hjälp av tester identifiera de individer som förväntas svara på behandlingen. Det finns dock flera behandlingar som kan definieras in under begreppet precisionsmedicin utan att vara gen- eller cellterapi.

Trastuzumab (Herceptin) som introducerades 2006 för behandling av HER2 positiv bröstcancer är ett exempel. Trastuzumab introducerades först för behandling av avancerad HER2+ bröstcancer för att senare flyttas fram till en tidigare plats i behandlingslinjen som en adjuvant behandling av HER2+ bröstcancer. HER2+ bröstcancer utgör ungefär en fjärdedel av all bröstcancer och möjligheten att testa vilka som var HER2+ eller inte innebar att behandlingen kunde riktas till endast de kvinnor med bröstcancer som förväntades svara på behandlingen. Fler patienter skulle inte fått en positiv effekt genom att behandla alla kvinnor med bröstcancer. Förmodligen begränsades besvär med behandlingen till färre patienter genom att färre behövde behandlas med samma effekt som om alla behandlats.

Ur ett värdebaserat prissättningsperspektiv kom dock möjligheterna att prissätta läkemedlet att påverkas av att det blev möjligt att identifiera vilka som skulle svara positivt på behandlingen. Herceptin kunde prissättas ungefär fyra gånger så högt som om det skulle behövt ges till hela populationen kvinnor med bröstcancer. Värdet var ju detsamma trots att bara en fjärdedel behövde behandlas. Slutsatsen är att värdebaserad prissättning i kombination med precisionsmedicin kan innebära högre priser per behandling även om den totala kostnaden för behandlingen inte ökar utan kan t o m bli mindre eftersom färre läkemedel behöver administreras och behandling av eventuella biverkningar kan minimeras.

Gen- och cellterapierna är ofta exempel på precisionsmedicin. De första genterapierna som godkänts i USA har där prissatts mellan \$475 000 och \$850 000, motsvarande ca 4 Mkr och 7 Mkr, för en behandling (7). I en artikel har Pearson med flera (2019) (7) nyligen beskrivit metodologiska utmaningar med att använda traditionell värdebaserad analys för att motivera priset på gen- och cellterapi. Pearson med flera hävdar att nya metoder måste utvecklas för att knyta priset till värdet för sådana potentiellt botande terapi.

De föreslår tre olika modeller. Den första metoden bygger på att använda varierande ”tröskelvärden”, det vill säga variera acceptabel kostnad per vunnen QALY så att priset kan accepteras med hänsyn till befintlig årlig budget. Antag t e x att HTA organisationen normalt kan acceptera 1 Mkr per vunnen QALY för behandling av ett tillstånd med en viss svårighetsgrad. Varierande tröskelvärde betyder då att HTA organisationen endast är beredd att acceptera en fjärdedel av detta med syfte att behandlingskostnaden skulle rymmas i budgeten. I fallet med en hemofili behandling ger detta dock inte någon hjälp. Antar vi att en genterapi mot hemofili inte ger någon QALY vinst alls men leder till en kostnadsbesparing för minskad FVIII behandling under 10 år så får vi ett värde på genterapi



som kan motivera ett pris i storleksordningen 10 Mkr (utan diskontering). Det är inte säkert att detta kan rymmas i budgeten eftersom denna är bestämd utifrån förväntad FVIII kostnad per patient på i storleksordningen 1 Mkr per år.

Den andra metoden Pearson m fl (7) föreslår är att begränsa värdet av de förväntade kostnadsbesparingarna till vad de skulle vara om den jämförbara terapin skulle vara kostnadseffektiv. Detta tillämpas redan idag i Sverige av TLV i deras principer för beräkningar av värden. Jämförelsebehandlingen måste enligt TLVAR enligt revideringen 2015 betraktas som kostnadseffektiv för att kvalificeras som en accepterad jämförelsebehandling (22). Vi ska notera att det idag inte är så i USA, vilket Pearsons m fl förslag till modifierad prissättning av gen- och cellterapi och precisionsmedicin riktar sig till.

Den tredje metoden bygger på att gen- och cellterapi endast belönas för sin förväntade effekt på förbättrad livskvalitet och förlängd livstid (7). Ingen belöning ges till de förväntade kostnadsbesparingarna. Det blir värdet på en förväntad QALY-vinst som är signalen till producenterna på marknaden. Det skulle innebära att en förväntad framtida kostnadsbesparing för att inte behöva behandla hemofilpatienter med FVIII inte räknas med i värderingen. Nuvarande FVIII behandling kan uppgå till mer än en Mkr per patient och år och denna behandling är livslång för de ca 400 pojkar och män som idag lever med sjukdomen i Sverige och har diagnosticerats i tidig ålder för svår hemofili. I Sverige som är känt för att tillämpa en aggressiv profylaktisk FVIII behandling kan vi inte förvänta oss någon större vinst i livslängd. Livskvalitetsvinsten kan förmodligen främst hänföras till att patienterna kan bli av med den behandlingsbörda som injektioner två eller tre gånger i veckan innebär.

De cell- och genterapierna som utvecklats och som bedömts av HTA organisationer beräknas i genomsnitt ge ungefär 5 QALY per person, till skillnad från konventionella läkemedel som i genomsnitt bara ger 0,5 QALYs, Neuman et al (2019) (55). Med de värderingar som tillämpas av TLV och NT-rådet i Sverige för värdering av ett QALY, skulle detta innebära att gen och cellterapi skulle kunna värderas till i genomsnitt 4 - 7 Mkr per behandling eftersom tidigare beslut indikerar en värdering per QALY på 0,8 – 1,2 Mkr per QALY (39). Om de nya terapierna kvalificerar för den högre värderingen av 2 Mkr per QALY genom att avse mycket små populationer och patienterna har en mycket hög svårighetsgrad, så kan de nya terapierna värderas till 10 Mkr per behandling.

En sådan värderingsprincip skulle ge signaler till producenter om att försäkringstagarna och potentiella patienter önskar nya innovativa läkemedel som till exempel Luxturna för behandling av genetisk ögonsjukdom eftersom här inte finns några större kostnadsbesparingar att hämta. Värdet av Zolgensma för behandling av spinal muskelatrofi och värdet av Zynteglo för behandling av betaltalasemi skulle reduceras väsentligt eftersom kostnadsbesparing för minskad användning av nusinersen (Spinraza) och kostnadsbesparingen för livslånga blodtransfusioner inte räknas in. Allra

mest påverkas värdet av genterapi för hemofili. Värdet av en botande behandling för hemofili reduceras till något mycket mindre än om kostnadsbesparingen för FVIII skulle räknas in.

För detta tredje prissättningsförslag diskuterar Pearson et al (7) också att det skulle kunna innebära en delad värdering av kostnadsbesparingarna. Med detta avses att producenterna och köparna delar på den minskade kostnaden för FVIII, Nusinersen eller blodtransfusioner. De diskuterar en delad kostnadsbesparing som inte nödvändigtvis behöver vara att de delar lika utan att det skulle kunna var 25 % till industrin och 75 % till sjukvården eller tvärtom.

## 5. Varför varierar priset mellan länder över tiden?

Prisdiskriminering kallas det när producenter erbjuder samma vara till olika priser på olika marknader. Enligt teorin ska prisdiskriminering uppstå mellan rika och fattiga länder som ett led i att öka tillgången till läkemedel i låginkomstmarknader samtidigt som företagen genom ökade inkomster stimuleras till att avsätta forsknings- och utvecklingsresurser på att ta fram nya innovativa läkemedel.

Vad säger ekonomisk teori om optimal prissättning mellan länder och försäkringstagare? För det första gäller att om konsumenter på olika delmarknader har olika priskänslighet så kan en monopolist maximera sina intäkter genom att variera priserna över delmarknaderna så att de är omvänt proportionella mot priselasticiteten. Det betyder, sätt lägre priser till priskänsliga kunder än till mindre priskänsliga kunder.

Den andra grunden för prisdiskriminering av läkemedel är ”Ramsey-prissättning”. Den utvecklades som ett led i att finna välfärdsmaximerande skattesatser för att öka skatteintäkterna, Ramsey (1927) (56). Det här är analogt med problemet att finna optimala priser över olika marknader för att finansiera utveckling av nya innovativa läkemedel. Ramseys slutsats var att sätta priser som varierar omvänt mot priselasticiteten är det mest effektiva sättet att fördela gemensamma utvecklingskostnader. Ramsey-prissättning är därför en prissättningsstrategi som ger optimala priser för att främja statisk effektivitet. Ramsey-prissättning är ingen prissättningsstrategi för att främja dynamisk prissättning, det vill säga för att ge incitament för att främja optimal investering i forskning och utveckling av nya innovativa läkemedel.

Den tredje ansatsen för prisdiskriminering är den värdebaserade diskriminerande prissättningen (VBDP). VBDP är utformad både för att ge både statisk och dynamisk effektivitet på marknader som kännetecknas av att bygga på försäkringar. Det kännetecknar alla sjukvårdssystem i utvecklade länder, det vill säga patienter har ett försäkringsskydd som betalar om man behöver vård och patienter behöver inte betala den fulla kostnaden med egna medel för att vården ska levereras.

Den grundläggande principen är att priser i varje land ska spegla dess betalningsvilja för hälsa, Danzon (2019) (57). Värdebaserad diskriminerande prissättning kan också betraktas som attraktiv ur etiskt perspektiv, Elegido (2011) (58). I länder med omfattande sjukförsäkringssystem, oberoende av om det är privata eller offentliga betalare, är det agenter som företräder de försäkrade som sätter värdet på hälsan. Det kan ske genom att ange maximal betalningsvilja för en enhet hälsa till exempel ett QALY eller annat mått som till exempel värdet av ett statistiskt liv. Detta mått är en signal till producenten om vad som värderas och vad som genererar ersättning för lyckosam forskning och utveckling.

Tröskelvärden för maximal betalningsvilja för hälsovinster skapar incitament för producenter att förstå vilket värde en ny läkemedelsterapi kan skapa (tillsammans med kostnadsinbesparingar). Att investera i forskning och utveckling och se möjligheten av att investeringen kan ge en avkastning är de incitament som krävs för att åstadkomma dynamisk prissättning. Ett nytt läkemedel som är mer effektivt än dess jämförelsealternativ kan som regel räkna med att få en prisprenie, medan ett nytt likvärdigt läkemedel inte kan räkna med att få ett högre pris.

Ur ett globalt perspektiv, där alla sätter priser som avspeglar värdet av hälsa för de individer som är enrollerade i sjukförsäkringarna (i health plans eller i länder), skapas incitament för producenter att investera optimala resurser för utveckling av nya läkemedel och ny kunskap som på sikt kommer alla till del (public good).

## 5.1 Internationell referensprissättning (IRP) och parallellhandel

Värdebaserad diskriminerande prissättning (VBDP) av läkemedel kräver att marknaderna är separerade för att den ska kunna upprätthållas i praktiken. Det finns framför allt två företeelser som förekommer på läkemedelsmarknaden och som gör att VBDP inte förekommer globalt. Den första är parallellhandel som tillämpas i EU och av de länder som med olika avtal knutits till frihandelsblocket EU. Parallellhandel av läkemedel innebär, mycket kort, att ett patent-läkemedel kan återförsäljas av en distributör överallt inom EU och dit kopplade länder. Det betyder att om en producent diskriminerar priset så att ett EU land med låg betalningsförmåga erbjuder läkemedlet till ett lågt pris så kan en distributör köpa upp läkemedlet i det landet och köra med lastbil till ett annat land med högre betalningsvilja och sälja det där. Distributören kan naturligtvis göra en förtjänst genom att köpa billigt och sälja dyrt.

Parallellhandel leder därför till att producenten inte har några incitament att erbjuda varierande priser efter betalningsvilja. Följden blir att vi i praktiken har en sk priskorridor där priserna varierar mycket mindre än vad som vore möjligt utan parallellhandel. Resultatet blir i stället att tillgången till läkemedel varierar mellan länderna så att marknader med lägre betalningsförmåga har mindre upptag av innovativa patendläkemedel än länder med högre betalningsvilja.

Internationell referensprissättning (IRP), har beskrivits i tidigare avsnitt och innebär att prissättningen i ett land påverkas av prissättningen i andra jämförbara länder. Det innebär att IRP är en ytterligare företeelse som gör att det i praktiken blir svårt att tillämpa VBDP.

## 5.2 Prisskillnader på läkemedel mellan länder och marknader i praktiken

Hur stämmer då praktiken överens med teorin om prisdiskriminering? Förekommer prisdiskriminering mellan länder och marknader på det sätt som teorin säger? För det första är det inte lätt att samla information om hur priser är relaterade till per capita inkomster i olika länder eller marknader. De studier som finns med syfte att jämföra priser och betalningsförmåga hos köparna har ofta brister eftersom läkemedlen inte blir jämförbara avseende användning, doseringar, förpackningsstorlekar, växelkurser, mm. Teorin om prisdifferentiering gäller bara patenterade originalprodukter men empiriska studier av läkemedelspriser omfattar ofta även generika.

Empiriska studier av höginkomstländer visar ofta en positiv korrelation mellan priser och inkomster. En annan observation är att priserna i USA ofta har dragit ifrån priserna i EU. Inom EU förekommer parallellhandel och IRP i betydande utsträckning som begränsar möjligheterna att upprätthålla prisdiskriminering samtidigt som det reducerar tillgängligheten till patenträkemedel i länder med lägre inkomster. Företagen väljer ofta att vänta med att lansera läkemedel i dessa länder hellre än att sänka priserna. Det är inte heller säkert att parallellhandel reducerar priserna i de importerande länderna eftersom parallellimportören tillgodogör sig mellanskillnaden. Konfidentiella rabatter reducerar kostnaderna för köparna och det föredras ofta av företagen framför att sänka listpriserna vilket hindrar att prisreduktionerna inte spillover till andra länder via IRP systemet.

I låg och mellan-inkomstländer är det vanligt att inkomstfördelning inom landet är mycket skev. I sådana marknader kan en monopolist maximera sina intäkter genom att ta relativt höga priser och sälja sina produkter endast till den delmängd av marknaden där betalningsförmågan är störst. Det kan ge mer inkomster än att sälja produkterna till en bred befolkning med lägre genomsnittlig betalningsförmåga.

Vi har här pekat på förekomsten av flera incitament på marknaden för att minska prisdiskriminering. Trots detta förekommer prisdiskriminering på läkemedelsmarknaden. Slutsatsen är att olika priser mellan länder och marknader, grovt baserad på varierande BNP per capita, kan vara en effektiv strategi för att öka konsumenters välfärd jämfört med en strategi som innebär ett enhetligt pris över alla länder och marknader.

## 5.3 Konkurrens, nettopriser och prisvariation över tid

Priset varierar över tid. Vid patentutgång sker normalt en relativt stor prissänkning eftersom det uppstår konkurrens mot billigare generika. Det kan dock i vissa fall uppstå en prissänkning redan innan dess till följd av att andra konkurrerande läkemedel når marknaden. En viktig fråga är hur ökad konkurrens påverkar priset? Konkurrensens betydelse kan förväntas vara helt olika för läkemedel under patenttiden och för läkemedel som förlorat sina patent, generika. Det finns en mängd empiriska

studier från den amerikanska läkemedelsmarknaden om utvecklingen över tiden av listpriser, nettopriser (verkliga priser efter rabatter och andra konfidentiella prissänkningar), patienternas egen betalning och konkurrensens inverkan på dessa priser.

Helt nytt är också att flera stora läkemedelsföretag i USA (J&J, Eli Lilly, Merck) publicerar – ”Transparency Reports”- i syfte att visa upp hur stor skillnad det är mellan listpriserna och nettopriserna (59). Dessa rapporter visar att de rabatterade priserna till Veterans Affairs kan vara 9-74% lägre än listpriserna, Mattingly m fl (2018) (60). Rabatterna har ökat under senare år. Som exempel kan nämnas att för kommersiella sjukvårdsförsäkringar var rabatterna 20 % av listpriset år 2016 vilket ökat till 35 % under 2020, enligt Jansen, ett J&J företag (2020) (59). Samma år hade rabatterna som Janssen ger till Medicare och Medicaid ökat från 30% till 49 % respektive 55% till 56 % av listpriset.

Listpriserna för brand-named (patent) läkemedel i USA har ökat kraftigt under många år trots introduktionen av konkurrerande brand-name läkemedel i samma klass. Eftersom listpriserna inte avspeglar de verkliga priserna p g a rabatter som ges är det viktigt att förstå hur nettopriserna utvecklas till följd av konkurrens. En sådan studie visar hur priserna för tre klasser av diabetesläkemedel (GLP1, DPP4 och SGLT2) utvecklats mellan 2005 och 2017, Sarpatwari m fl (2021) (61). Den årliga ökningen av listpriserna för läkemedlen var för GLP1 15%, för DPP4 8% och för SGLT2 11%. Nettoprisernas utveckling däremot var för GLP1 10%, för DPP4 -2% och för SGLT2 -9%.

I Sverige är regionernas möjligheter att få rabatter på patenterade öppenvårdsläkemedel begränsade. Det visar den s.k. Cimzia-domen (62). Den innebar i korthet att Region Skåne och läkemedelsföretaget UCB Pharma år 2012 skrev ett avtal som gav regionen 15% i återbäring av all försäljning av läkemedlet till reumatiker. TLV menade att detta stred mot lagen eftersom alla priser inom läkemedelsförmånen (läkemedel som förskrivs i öppen vård) ska vara desamma över hela landet. TLV förbjöd därför Skåne att ingå sådana avtal. Detta överklagades av Region Skåne och hamnade i Högsta förvaltningsdomstolen som kom fram till att TLV inte hade lagligt stöd till förbudet. Domstolen avgjorde alltså inte om det var olagligt att ingå sådana avtal utan bara att TLV inte hade rätt att ingripa mot sådana avtal.

I Sverige förekommer rabatter på läkemedel på två sätt. För läkemedel i slutenvård kan varje region komma överens med företag om rabatter och genom upphandling göra nationella eller regionala avtal. För slutenvårdsläkemedel ersätter regionerna företagen för alla läkemedelskostnader och det finns inga lagliga krav på enhetligt nationellt läkemedelspris. För läkemedel i öppen vård där läkemedlen ingår i det nationella systemet för läkemedelsförmåner förekommer också rabatter. För dessa läkemedel betalar patienterna en egenavgift och det finns lagliga krav på enhetlig prisnivå över hela landet. Avtal om rabatter för subventionerade öppenvårdsläkemedel ingås mellan regionerna och företagen efter nationella förhandlingar där även TLV ingår med full insyn i förhandlingen och

som expert i värderingen. Dessa förhandlingar kallas trepartsförhandlingar och inleddes 2013 i och med att det blev nödvändigt med konfidentiella priser för att kunna få rabatter.

En intressant analys av den generiska svenska läkemedelsmarknaden visar att på lång sikt faller priserna med 81% på generiska läkemedel och med 29% på originalpreparat som en konsekvens av att antalet företag som säljer generiska preparat ökar från en till tio, Granlund & Bergman (2018) (63). De finner också att effekten av ytterligare konkurrens är stor även då många företag som säljer läkemedlen redan finns på marknaden. Till exempel innebär en ökning av antalet företag från sju till tio en prissänkning på generika av 21 %. Detta är en relativt stor prissänkning ur internationellt perspektiv. Den kan förmodligen delvis förklaras av att företag på den svenska generikamarknaden har starka incitament att reducera priserna eftersom det företag som har lägst pris i den månatliga auktionen får hälften av den nationella marknaden. I Sverige finns ett system där företagen som säljer generikaläkemedel får ge ett bud varje månad och TLV sätter månadens vara utifrån den som har lägst pris. Varje månad blir det läkemedel i varje förpackningsstorleksgrupp som har lägst försäljningspris per enhet periodens vara och dess pris anger hur mycket läkemedlet som ingår i läkemedelsförmånen får kosta. Väljer patienten ett annat läkemedel, måste de betala överskjutande belopp ur egen ficka.

Riksrevisionen menar i sin granskning av statens subventionering av läkemedel att det har funnits tecken på att VBP minskar prisdynamiken, det vill säga prissänkningar till följd av utökad konkurrens. Läkemedels- och apoteksutredningen från 2012 visade att läkemedelspriserna i Sverige var högre än i andra länder och att utredningen menade att det kan ha varit en följd av att Sverige inte infört internationellt referensprissystem (IRP). För att bevara VBP kom läkemedelsföretagen överens med staten om att sänka priserna för sina läkemedel efter 15 år (29). Enligt den så kallade 15-årsregeln som infördes 2015 kommer priset på läkemedel som blir äldre än 15 år och som saknar eller endast har svag generisk konkurrens att sänkas med 7,5 procent.

## 6. Beslutsfattande kring subvention och prissättning inom myndigheter och organisationer

### 6.1 Institutionella förhållanden av betydelse för VBP

Redan under 1970-talet utvecklades metoder för värdering av medicinsk teknologi i USA av Office of Technology Assessment (OTA). OTA gav till exempel ut rapporter som utvecklade det så kallade Bush-indexet som var en tidig grund för senare QALY mått och värderingsmetoder för hälsa (64). Rosser-indexet utvecklat av Rachel Rosser använde SG för värderingen och detta index var en föregångare till EQ-5D som utvecklades av en grupp forskare efter initiativ av Rosser och Williams, se bland annat Euroqol.

Utvecklingen av QALY som ett instrument för att värdera hälsovinster är naturligtvis inte okontroversiellt. Hur hälsovinster skulle tolkas och vägas mot resursförbrukning för vilket det vinnas ett etablerat index, pengar, har naturligtvis inte varit självklart. I många länder utvecklades därför institutioner för att hjälpa till i tolkningen och implementeringen av värderingen. Tidiga sådana var PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) i Australien och NICE i England. 2002 fick vi LFN (Läkemedelsförmånsnämnden) som en föregångare till TLV i Sverige. Dessa institutioner har olika huvudmän, och rapporterar till olika organisationer. Det innebär att de olika organisationerna har olika uppdrag. NICE rapporterar till exempel till NHS och har ett uppdrag att hjälpa NHS med att ta fram ”Guidance” för val av behandling. NICE har inget uppdrag som innefattar godkännande av pris för ett läkemedel som till exempel TLV har.

De olika institutionerna har också olika frihet från politiker och här har public choice-skolans teorier haft policyimplikationer på utformningen av våra institutioner som tolkar och implicerar skattningar av värdet av hälsan. Därför ska vi kort redogöra för några centrala delar i public choice-skolans teorier.

Centralt i ekonomisk analys finns antagandet om egenintresset. Konsumenten maximerar sin nytta och företagaren sin vinst. Public choice-skolan, med Buchanan och Tullock (1962) (65) som företrädare, utvecklades under 1970-90 talet inom nationalekonomin och överför detta till politikens och administratörers handlande, det vill säga överordnade beslutsfattare.

Det betraktas idag som en självklarhet att politiker inte nödvändigtvis alltid agerar i det allmännas intresse. Public choice-skolans teorier har tidigt introducerats i svensk nationalekonomi av Ingemar Ståhl, vid Lunds universitet. Han beskrev flera av de viktiga teorierna bakom public choice: medianväljarteoremet, kohandeln och byråkratins drivkraft till storleksmaximering (66). Medianväljarteoremet har tydligt illustrerats i hur den förre Labourledaren Tony Blair flyttade sitt parti



åsiktsmässigt in mot mitten och vann tre val. Fredrik Reinfeldts omvandling av Moderaterna till Nya Moderaterna är ett svenskt exempel. Ett parti som eftersträvar makten måste positionera sig där medianväljaren finns. Kohandel underlättar politiskt beslutsfattande. Den konstellation som ger regeringspartierna sitt stöd kräver något i utbyte för att kunna visa upp för sina väljare som förklaring till att motståndarna fick hjälp. Den ekonomiska teorin om kohandel kan knappast vara mer aktuell än idag och framtiden får utvisa om den nyligen brutna Januariöverenskommelsen får efterföljare. Politiska beslut verkställs av byråkratin och övervakning och kontroll är viktiga instrument för styrning av byråkratin. En stor organisation är mer prestigefylld och det är lättare för anställda att göra karriär i en expanderande organisation än i en stagnerande. Egenintresset och incitamentsstrukturen är centrala i ekonomisk teori och vad public choice-teoretikerna gör är att överföra detta till att gälla även politikerns och myndighetspersoners handlande.

Sedan 1990-talet har det politiska inflytandet över ekonomin i allmänhet minskat i Sverige. Penningpolitiken sköts numera av tjänstemän på en oberoende riksbank. Sedan 1997 finns också en budgetram som inte får överskridas. Därmed har politikernas möjligheter att besluta om kostnadsdrivande reformer begränsats. Detta är helt i överensstämmelse med slutsatser från public choice-skolan. TLVs (och tidigare bildandet av LFN, Läkemedelsförmånsnämnden 2002) byggde också på att beslut om läkemedelspris och subvention uteslutande skulle fattas av en oberoende nämnd utan politisk inblandning. Ledamöterna i nämnden skulle inte representera någon part eller organisation. Denna ordning har mycket gemensamt med hur penningpolitiken i Sverige organiserats och sköts av en oberoende riksbank. Allt detta kan sägas vara förankrat i public choice-skolans förslag på det praktisk-politiska planet.

I USA finns exempel på hur politiseringen kan få ett inflytande på HTA. I den politiska debatten kring det så kallade Obamacare väcktes kritik mot byråkratiska beslut om hur hälso- och sjukvårdens resurser ska allokeras och specifikt användningen av kostnadseffektanalyser med QALY som utfallsmått ansågs leda till en diskriminering av dem med sämre hälsa i utgångsläget. Detta ledde fram till att det, enligt Patient Protection and Affordable Care Act (ACA), blev förbjudet för Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) att prioritera baserat på kostnad per vunnen QALY (67). En del av kritiken mot användning av kostnader per vunnen QALY härstammar från diskussionen om "Death-panels" där en för hög kostnadseffektkvot skulle kunna tolkas som en prioritering där sjukvården i första hand bör välja att behandla andra individer där kostnadseffektkvoten är tillräckligt låg för att accepteras.

I en nyligen publicerad artikel från ett stort antal hälsoekonomer rekommenderas att USA sätter upp en federal nationell HTA organisation (Institute for Health and Technology Assessment, IHTA) för värdering av medicinsk teknik och läkemedel, Lakdawalla m fl (2021) (68). Förslaget innehåller inte något förslag på att beräkna inkrementella kostnadseffektkvoter och därför undviks också mått som kan tolkas som prioritering och "death-panels". Däremot föreslås att QALY ska vara ett viktigt

hjälpmedel i värderingen av hälsovinster. Det betyder att man i artikeln fokuserar på de vetenskapliga metoderna och att utveckla metoder för medicinsk och ekonomisk värdering och hur dessa ska genomföras. Däremot lämnas metoder för prioritering och prissättning till andra organisationer, som kan ha olika ansvarsområden. Till exempel kan kommersiella försäkringsbolag efterfråga information om försäkringstagarnas preferenser för vilken sjukvård som de önskar ska finnas tillgänglig med subvention om försäkringstagaren blir sjuk. Medicaid och Medicare kanske efterfrågar information om preferenser från den population som ingår i deras ansvarsområde för att bygga upp en vårdkapacitet på lämpligt sätt för att tillfredsställa sina försäkringstagare.

## 6.2 Faktorer vid bedömning av vad som ska betraktas som kostnadseffektivt

Utfallet av en traditionell hälsoekonomisk utvärdering är den inkrementella kostnaden per vunnet QALY, så kallade ICER. För att bedöma om åtgärden är kostnadseffektiv behöver myndigheten ta ställning till betalningsviljan för ett QALY.

Den svenska myndigheten TLV och SKR:s organisation NT-rådet accepterar en högre betalningsvilja för ett QALY vid svårare hälsotillstånd. Det anses vara förenligt med behov- och solidaritetsprincipen. Detta innebär att de tar hänsyn till värdeattributen sjukdomens svårighetsgrad (*severity of disease*) även om denna inte uttryckligen kvantifieras. Riksrevisionen har nyligen riktat kritik mot TLV eftersom tillämpningen av svårighetsgrad är otydlig. Under senare år har svårighetsgrad blivit ett allt viktigare kriterium eftersom det tillkommit nya, dyrare läkemedel mot mycket svåra tillstånd. Riksrevisionen anser dock att det är oklart hur svårighetsgraden bestäms vilket kan skapa risk för omotiverade skillnader (29).

NT-rådet har nyligen förtydligat vilka kriterier som ingår i deras uppskattning av samhällets betalningsvilja (48). NT-rådet är regionernas representant och fattar beslut om ett rekvisitionsläkemedel ska rekommenderas baserat på ett hälsoekonomiskt underlag av TLV och i vissa fall även förhandlingar med företaget. Vid bestämning av betalningsviljan för ett QALY tar NT-rådet hänsyn till tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet, effektstorlek samt tillförlitlighet.

Vad gäller svårighetsgrad så ska det bedömas utifrån svårighetsgraden i sig och inte utifrån QALY-förlustens storlek eftersom detta kan strida mot människovärdesprincipen då unga personer förlorar fler QALY. Sällsynthet ska endast ges en vikt vid svårare tillstånd och motiveras inte av sällsyntheten i sig själv utan av effekten av sällsyntheten, det vill säga att utvecklingskostnaden måste fördelas på ett mindre antal patienter. Även TLV tar hänsyn till sällsynthet och accepterar en betydligt högre kostnad per QALY för behandlingar som riktar sig mot svåra, sällsynta sjukdomstillstånd (40).

NT-rådet menar också att effektstorleken kan ha betydelse för betalningsviljan då det finns en allmän uppfattning i befolkningen att man ska satsa resurser på behandlingar med större effekt. Man vänder

sig dock emot att prioritera utifrån störst nytta för flest människor eftersom detta kan leda till att man till exempel prioriterar livskvalitetsvinster för unga människor framför livräddande behandling för äldre människor. Förbättringar i livskvalitet ska generellt inte tas hänsyn till när man bedömer effektstorleken som en extra faktor för bestämning av betalningsviljan enligt NT-rådet. Överlevnads-vinsten ska vara styrande (48).

NT-rådet anser att botande behandling kan vara skäl för en högre betalningsvilja (48). Detta är också en faktor som ofta ses som ett relevant extra värde enligt ekonomisk teori. Ett bot leder till att individen inte längre behöver oroa sig för sjukdomen eller genomgå mer behandling vilket bör ha ett värde utifrån individens perspektiv. Hendriks och Pearson tar upp tre fördelar av botande behandlingar som kan vara aktuella att ta hänsyn till i HTA: (i) fri från identiteten av att vara sjuk, (ii) fri från stigma av att vara sjuk och (iii) fri från början av fortsatt behandling (69). TLV anser dock att det är tveksamt om man bör ta hänsyn till bot. De menar att det saknas en definition av bot och att patienten sällan vet att han eller hon är botad, åtminstone till en början. De menar också att det kan finnas en risk för dubbelräkning om andra hänsyn (t ex nya värdeattribut) tar hänsyn till aspekter som överlappar med bot (2).

Tillförlitligheten till kliniska data och den hälsoekonomiska utvärderingen är också en faktor som spelar roll i bestämningen av NT-rådets betalningsvilja (48). Detta har även en betydelse då TLV fastställer betalningsvilja (39). En högre osäkerhet kan således motivera en lägre betalningsvilja. NT-rådet nämner specifikt extrapolering av effektdata som en osäkerhet av betydelse. Flera nya typer av läkemedel som nyligen har lanserats eller som väntas lanseras inom de närmaste åren är förknippade med potential till extremt höga hälsovinster men också stor osäkerhet. En hel del av dessa terapier kan ha livslånga konsekvenser som förutsätter extrapolering. Dessa behandlingar kan ha ett stort värde, men eftersom det ofta saknas en långsiktig uppföljning i samband med deras introduktion på marknaden så föreligger också samtidigt en hög nivå av osäkerhet.

## 6.3 När utfaller värdet och när utfaller betalningen?

Läkemedel betalas för när de används i enlighet med priset per förpackning. En del behandlingar är tillfälliga (till exempel behandling med antibiotika) medan andra är mer långvariga (till exempel behandling av depression, diabetes, reumatism med mera). Värdet, traditionellt definierat som ökad livskvalitet, livslängd och besparingar, kan infalla en kortare tid efter behandling vid åtgärder med kortvarig effekt mot temporära (till exempel en infektion) eller permanenta (till exempel diabetes) hälsotillstånd. Vid åtgärder med långvarig/botande effekt mot långvariga eller dödliga hälsotillstånd (till exempel cancer) infaller värdet under en längre period efter behandlingen.

De nya typer av behandlingar som väntas introduceras på läkemedelsmarknaden i en större omfattning inom den närmaste tiden (ATMP) faller till stor del i den senare kategorin, det vill säga långvarig/botande effekt efter en kortare behandling, i flera fall engångsbehandling. Med dagens

system för betalning av läkemedel innebär det att hela betalningen måste ske vid ett tillfälle för värden som kan uppkomma under flera år framöver.

Då betalning behöver ske för värde som kan infalla långt in i framtiden uppstår vanligtvis ett budgetproblem för betalaren eftersom allt värde behöver betalas för under en och samma gång. På marknaden löses detta via kreditmarknaden, till exempel vid köp av hus eller bil. Denna möjlighet är dock begränsad inom hälso- och sjukvården. Ett annat sätt att hantera detta problem är att dela upp betalningen över tid.

Även om det går att lösa budgetproblemet så kvarstår ett annat problem för betalaren. Det finns en osäkerhet om det förväntade värdet faktiskt kommer att förverkligas och betalaren kan inte vara helt säker på att man får det man betalar för. Vid kontinuerlig behandling med kortvarig effekt, till exempel behandling av diabetes med insulin, sker betalning fortlöpande och betalaren kan upphöra att betala om det visar sig att behandlingen inte fungerar som tänkt och därför inte genererar det förväntade värdet. Vid engångsbehandling med långvarig effekt har betalningen redan skett då värdet realiserar och betalaren har inte möjlighet att få tillbaka några pengar om det visar sig att värdet inte blev fullt så högt som beräknat. Då evidensen för den långsiktiga effekten av ATMP kan förväntas vara svag i samband med introduktionen på marknaden kan det föreligga en betydande osäkerhet vid tidpunkten för betalningen.

På marknaden kan man minska problemet med osäkerhet kring det förväntade värdet genom bland annat garantier och avtal som ger betalaren rätt att få tillbaka en del av pengarna om det visar sig föreligga något allvarligare fel. Ett sätt att hantera osäkerhet kring det förväntade värdet på läkemedelsmarknaden är att betalningen styrs av det faktiska kliniska utfallet, en så kallad utfallsbaserad betalningsmodell. Detta förutsätter att man upprättar avtal som specificerar under vilken tid och under vilka villkor som betalningen ska ske. Eftersom det i de flesta fall är orealistiskt med ett så pass långt avtal att det slutliga kliniska utfallet har uppmätts behöver en bra indikator på det slutliga kliniska utfallet identifieras, så kallat surrogatmått. En utmaning är också att upprätta ett system för att kunna följa upp surrogatmått och justera betalningen utifrån detta.

### 6.3.1 Svenska beslutsfattare

TLV ställer sig tveksamma till om uppdelning av betalning över tid (delbetalning) kan lösa budgetproblemet som förväntas uppstå i samband med introduktionen av ATMP eftersom den aggregerade budgetpåverkan av samtliga lanserade ATMP i framtiden förväntas bli stor även med en avbetalning. För att hantera budgetproblemet föreslås istället en utredning om att staten kan ta över visst finansieringsansvar för ATMP och precisionsmedicin (2).

TLV förespråkar fortsatt utredning av en utfallsbaserad betalningsmodell med delbetalning efter utfall med lång uppföljning, väldefinierat surrogatmått och senarelagd betalning (2).

När värdet utfaller beror på när läkemedlet börjar användas av patienten. Detta beror dels på subventionsbeslut från TLV eller rekommendation från NT-rådet, dels på hur sjukvården faktiskt förskriver läkemedlet. Det finns exempel där förskrivning av nya läkemedel dröjt i vissa regioner vilket gett upphov till ett förlorat värde (70). Patienten har en förhållandevis svag ställning då det kommer till att hävda sina rättigheter inom sjukvården i Sverige. Patientlagen trädde i kraft 2015 med syfte att stärka patientens ställning, men i en utvärdering 2017 konstaterar Vårdanalys att lagen inte har stärkt patientens ställning, att patientens ställning är svag och sämre än i grannländerna Norge, Finland och Danmark samt att det finns behov av att stärka patientens ställning och rättigheter (71). I Danmark har patienter rätt att få en tid hos sjukvården inom 30 dagar och ifall detta inte uppnås har patienten rätt att söka vård i andra delar av landet. Detta har lett fram till att väntetiderna till sjukvård är betydligt kortare i Danmark (72) och till att den vårdskuld som byggts upp under covid-19 är betydligt lägre i Danmark (73, 74). Hur patientens rättigheter utformas får därför betydelse för hur vården ges och detta kan också gälla för tillgång till nya och innovativa läkemedel vilket i sin tur får konsekvens för det faktiskt förvekligade värdet.

## 6.4 Några exempel på värde och pris för ATMP

Figur 3 visar en jämförelse av skattat värde och läkemedelskostnad för några ATMP. Läkemedelskostnaden beräknas utifrån det pris som företagen angivit i ansökan om pris och subvention eller som i ett fall från listpriset i USA. Värdet beräknas i enlighet med en metod som använts i en tidigare IHE-studie om indikationsprissättning (75) som skillnaden i behandlingskostnad mellan jämförelsealternativet (inklusive läkemedelskostnad enligt listpriser) och den nya behandlingen (exklusive läkemedelskostnad) plus QALY-vinsten multiplicerat med värdet av ett QALY, vilket här antas motsvara 1 miljon kronor. Skattningen baseras på uppgifter från företagets grundanalys i TLV:s (FINOSEs<sup>5</sup>) underlagsrapport till NT-rådet (76-84) samt en kostnadseffektanalys (85). Läkemedelskostnaderna är de som anges i underlagsrapporterna och kan skilja sig från de faktiska läkemedelskostnaderna i de fall det finns avtal mellan regionerna och läkemedelsföretaget.

Zolgensma är ett genterapiläkemedel som används för behandling av spinal muskelatrofi (SMA). NT-rådet har ännu inte fattat något beslut om att rekommendera Zolgensma. De konstaterar dock att behandlingen ges vid ett tillfälle och innebär en extremt hög engångskostnad men att den samtidigt är potentiellt botande och kan ha en livsavgörande effekt. De menar vidare att de höga initiala kostnaderna för ATMP är en utmaning för regionerna och att det därför är viktigt med ett nationellt införande.

Zynteglo är en behandling vid beta-thalassemi. Denna behandling har utvärderats gemensamt av myndigheterna i Sverige, Norge och Finland via FINOSE. NT-rådet graderade effekten som stor men

<sup>5</sup> Samarbetet är mellan HTA- myndigheterna TLV (Sverige), Statens legemiddelverk, NoMA (Norge) samt läkemedelsverket Fimea (Finland).

tillståndets svårighetsgrad som måttlig. Med en måttlig svårighetsgrad ansåg NT-rådet att betalningsviljan ska vara något lägre och med utgångspunkt i pris efter den nordiska förhandlingen och den höga osäkerheten i underlaget fann de inte stöd för att rekommendera användning. Nationella prissäkringningar hann aldrig genomföras eftersom företaget som marknadsför Zynteglo beslutade att avveckla sin europeiska verksamhet efter svårigheter att nå överenskommelse om pris och subvention av Zynteglo även i Tyskland. Den avbrutna lanseringen i EU har väckt frågor internt i företaget om "kommersiellt genomförande och ledningens förståelse av ersättningslandskapet på viktiga slutmarknader." (86)

Valrox är en genterapi för behandling av hemofili A. En engångsbehandling skulle kunna ersätta den livslånga och förhållandevis dyra nuvarande behandlingen av hemofili A. Värdet består så som vi beräknat det därför primärt i form av kostnadsbesparingar. Valrox har ännu inget godkännande av EMA (European Medicines Agency). Uppgifterna i figur 3 baserar sig på en kostnadseffektanalys för USA.

Luxturna är en behandling för vuxna och barn som har synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska RPE65 mutationer. Det är ett mycket sällsynt tillstånd med hög svårighetsgrad. NT-rådet bedömde effektstorleken som måttlig och efter att avtal tecknats som skulle sänka kostnaderna för regionerna rekommenderades användning, dock med villkoret att insättning sker efter bedömning i en multidisciplinär konferens.

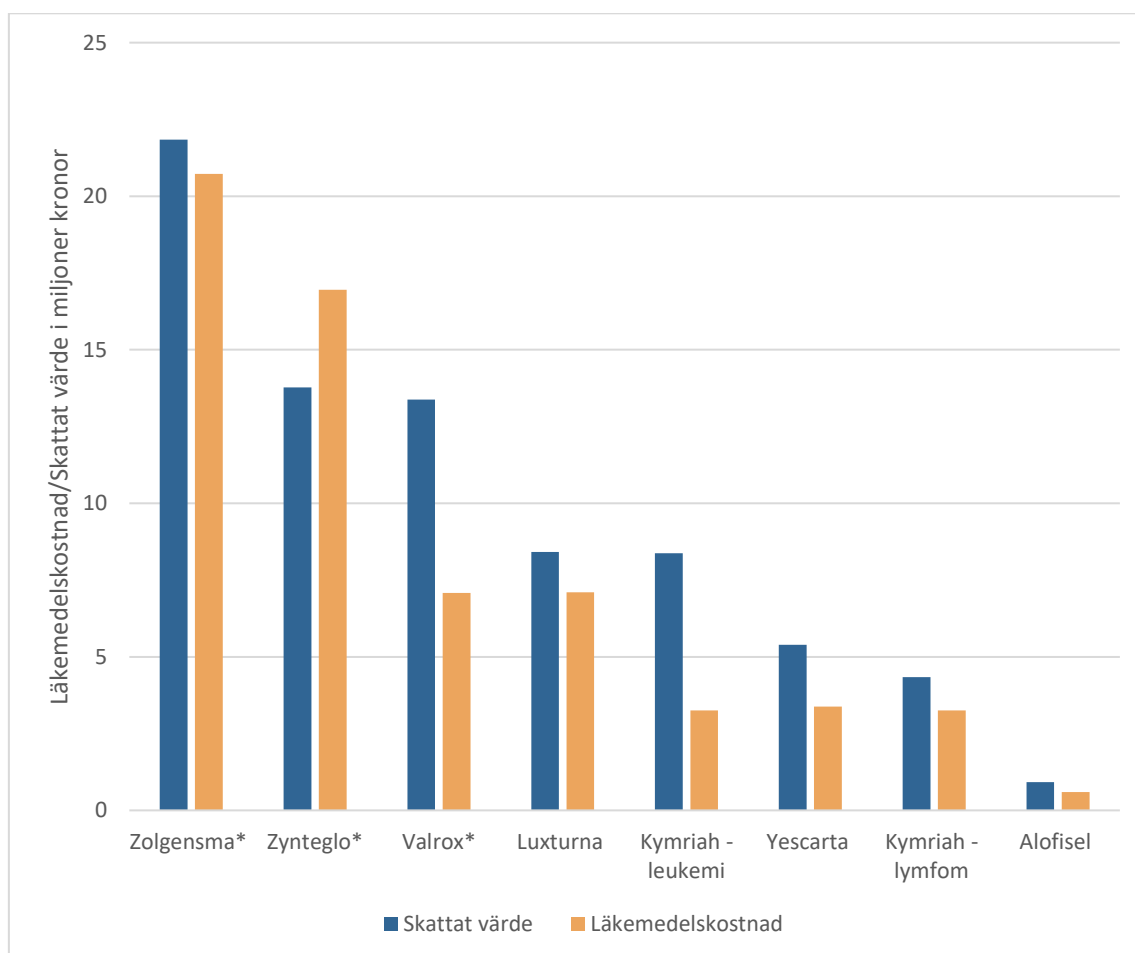
Kymriah är en så kallad CAR-T behandling indikerad för behandling av pediatrika och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL) samt för vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). NT-rådet rekommenderade regionerna att använda Kymriah för indikationen leukemi men inte för indikationen lymfom. Båda hälsotillstånden är sällsynta och ansågs ha en mycket hög svårighetsgrad. Effektstorleken bedömdes vara stor för indikationen leukemi medan den ansågs för svår att bedöma för indikationen lymfom. I båda fallen förelåg en betydande osäkerhet i det kliniska och hälsoekonomiska underlaget. För indikationen leukemi tecknades ett avtal mellan regionerna och läkemedelsföretaget.

Även Yescarta är en CAR-T behandling indikerad för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL). NT-rådet bedömde att hälsotillståndets svårighetsgrad var mycket hög och att effektstorleken var stor. Efter förhandlingar tecknades avtal som innebar återbäring av en del av kostnaden för Yescarta till regionerna. Sammantaget innebar detta att NT-rådet ansåg Yescarta vara kostnadseffektivt.

Alofisel används för behandling av perianala fistlar vid Chrons sjukdom. NT-rådet bedömde att tillståndets svårighetsgrad var hög men att effektstorleken var liten. NT-rådet rekommenderade inte

en användning av Alofisel till följd av den höga osäkerheten i underlaget. Företaget räknade med en effektskillnad i 40 år. Med en effektskillnad på 5 år skulle kostnaden per QALY överstiga 2 Mkr.

Denna sammanställning belyser återigen skillnaden mellan den hälsoekonomiska utvärdering som kartlägger värdet och beslutsfattarens bedömning. Det skattade värdet baseras på den hälsoekonomiska utvärderingen som styrs av underlag och vetenskaplig metod för att fastställa de faktiska besparingarna och hälsovinster. Priset bestäms med det hälsoekonomiska underlaget som en komponent, men kan avvika från det framräknade värdet till följd av beslutsfattarens bedömning av tillståndets svårighetsgrad, osäkerheten i underlaget och/eller efter förhandlingar mellan läkemedelsföretag och regioner.



**Figur 3.** Skattat värde och läkemedelskostnad för ATMP baserat på företagets grundscenario och ett värde per QALY motsvarande 1 Mkr

\*Resultat från nationell prissförhandling saknas.

## 7. Diskussion

Syftet med denna rapport har varit att beskriva vad som menas med värdebaserad prissättning. VBP innebär att läkemedel prissätts primärt, men inte enbart, baserat på det upplevda eller uppskattade värdet av en produkt eller tjänst till kunden (samhället) istället för baserat på kostnaden för produkten eller dess historiska pris. Denna princip förväntas stimulera innovation av de behandlingar som har störst värde samtidigt som den bidrar till att reglera kostnaderna för nya läkemedel genom att sätta ett tak som motiveras av värdet.

Tillämpningen av VBP styrs till stor del av hur värdet definieras. Enligt ekonomisk teori motsvarar värde vad individer är villiga att betala, och därmed uppföra, för att få något. Inom hälsoekonomin har värde kommit att likställas med hälsovinster och kostnadsbesparingar. Värdet av hälsa antas vidare vara begränsat till ökad livskvalitet och/eller överlevnad vilket gör det möjligt att mäta värdet med QALY-måttet. Värdet av kostnadsbesparingar kan inkludera konsekvenser för olika samhällssektorer (t ex produktionsbortfall) om ett samhällsperspektiv tillämpas, medan ett hälso- och sjukvårdsperspektiv avgränsar analysen ytterligare till kostnadsbesparingar inom sjukvården.

Det pågår för närvarande en debatt kring vad som bör ingå i en skattning av värde jämfört med vad som ingår i nuvarande modell. Denna debatt har sin grund i att hälsoekonomins värdering delvis avviker från den rent ekonomiska definitionen av värde genom att avgränsa detta till vad QALY-måttet kan mäta. Värdet av hälsa är, utöver livskvalitet och livslängd, även förknippat med risk och osäkerhet. Flera exempel på marknaden visar att individer ser ett värde i, och är villiga att betala för, minskad risk och osäkerhet. Detta värde ingår dock inte i QALY-måttet. Samtidigt har nya typer av behandlingar, som precisionsmedicin och ATMP, potential att ha en stor inverkan på aspekter kopplade till risk och osäkerhet. Konflikten mellan den ursprungliga ekonomiska definitionen av värde och hälsoekonomins tillämpning har därför blivit tydligare och i viss mån mer problematisk. Denna problematik är inte avgränsad till nya läkemedel inom precisionsmedicin och ATMP utan har även kommit att debatteras inom hälsoekonomiska utvärderingar för vaccin (28) och antibiotika (87).

Det finns två förhållningssätt till denna problematik. Det ena är att den hälsoekonomiska analysen behöver utvecklas för att kunna inkludera värdet av risk och osäkerhet eftersom detta utgör en central del av hälso- och sjukvårdsåtgärder vilka inte fångas med nuvarande modell. Det andra är att det från början funnits en medvetenhet om att den hälsoekonomiska analysen har vissa begränsningar men att det är den bästa modellen vi har för att på ett pragmatiskt sätt få en uppfattning om hur resurser bör allokeras (10).

De nya typerna av behandlingar, som ATMP, innebär också andra utmaningar för VBP eftersom de i flera fall är engångsbehandlingar som ger upphov till hälsovinster och besparingar under lång tid framöver. Detta innebär att hela betalningen behöver ske vid ett tillfälle för värden som förväntas uppstå i framtiden vilket kan ge upphov till budgetproblem och till större osäkerhet kring det faktiska



värdet. TLV har föreslagit att dessa problem löses med sannolikhetsviktad effekt, betalningsmodell samt eventuell statlig medfinansiering (2). Det finns också förslag om att avvakta med introducering baserat på en skattning av värdet av att vänta. Detta är dock endast aktuellt då uppskjutning av behandling inte har någon irreversibel effekt på patienterna vilket i nuläget gäller få nya ATMP.

En ytterligare utmaning som följer med introduktion av de nya typerna av behandling är att myndigheternas bedömning av svårighetsgrad blir allt viktigare. Både TLV och NT-rådet tar med utgångspunkt i behov- och solidaritetsprincipen hänsyn till svårighetsgrad i bedömningen av vad som ska betraktas som kostnadseffektivt. En sjukdom med högre svårighetsgrad kan motivera en högre kostnad per QALY. Hur svårighetsgrad ska definieras är dock inte helt klarlagt och Riksrevisionen har riktat kritik mot att det finns risk för omotiverade skillnader i myndigheternas beslutsfattande. En del av denna problematik kan också vara en följd av att det finns aspekter kopplade till de nya typerna av behandling som inte ingår i den traditionella hälsoekonomiska analysen, men som myndigheterna ändå vill ta i beaktning. Exempel på detta kan vara mycket stora behandlingsvinster eller till och med bot för allvarigare tillstånd. I Riksrevisionens rapport framgår också att TLV ser ett problem med att dagens kriterier för prissättning inte tillåter att man gör skillnad på olika läkemedel och att det finns ett behov av att se över kriterierna för att kunna godkänna vissa läkemedel med högre pris och osäkerhet men med potential till betydande hälsovinster (29).

Denna sista problematik handlar också i viss mån om att den traditionella hälsoekonomiska analysen är begränsad till hälsovinster som kan mätas med QALY. Extra värde av vissa typer av hälsovinster, till exempel värde av bot, inkluderas inte i en sådan modell. Detta innebär att den hälsoekonomiska utvärderingen inte kan ta detta i beaktande och att myndigheterna istället måste ta detta med i sin bedömning av kostnadseffektivitet för att det ska kunna tilldelas något värde.

En viktig princip är dock att göra skillnad på den hälsoekonomiska utvärderingen som ska baseras på vetenskaplig metod och teori och beslutsfattarnas bedömning av vad som är att betrakta som kostnadseffektivt och som baseras på den hälsoekonomiska utvärderingen och olika politiska överväganden, så som till exempel fördelningshänsyn. Det finns en viss tendens till sammanblandning av dessa två steg. Dels att politiska överväganden får inverkan på hur den hälsoekonomiska utvärderingen utförs, till exempel genom att etiska hänsyn används för att exkludera produktionsbortfallet i analysen, dels att brister i den hälsoekonomiska utvärderingen får inverkan på politiska överväganden, till exempel att extra viktning görs av vissa läkemedel utan grund i bestämda kriterier. Denna typ av sammanblandning gör beslutsfattandet mindre transparent och enhetligt. Genom att istället låta den hälsoekonomiska utvärderingen utföras enligt vetenskaplig teori och metod och därefter ta tydlig politisk ställning utifrån en given uppsättning kriterier finns mindre utrymme för otydligheter.

Vid beslut om vilka läkemedel som ska subventioneras finns en risk för två typer av fel. Det ena handlar om att läkemedlet bedöms vara icke kostnadseffektivt trots att det är det ("typ 1 fel") och det

andra handlar om att läkemedlet bedöms vara kostnadseffektivt trots att det inte är det ("typ 2 fel"). Beslutsfattande utifrån båda dessa fel leder till förluster för samhället, vid typ 1 fel uppstår en förlust av hälsa och minskade incitament för innovation, vid typ 2 fel uppstår förlust av sjukvårdsresurser.

Om TLV eller andra HTA myndigheter arbetar hårt på att förkasta  $H_0$  hypotesen att läkemedlet är kostnadseffektivt så kommer de i många fall att lyckas med det. Om myndigheten inte arbetar lika energisk med att förkasta hypotesen så kommer sannolikheten öka att de accepterar en läkemedelsbehandling trots att den inte är kostnadseffektiv, d v s myndigheten begår ett typ 2 fel. En strävan att minimera typ 1 fel leder oundvikligen till att risken för typ 2 fel ökar och vice versa. Frågan är vad försäkringstagarna prioriterar högst; undvika typ 1 fel med dess hälsoförluster eller undvika typ 2 fel med dess kostnadsförluster? HTA myndigheternas bedömning av Zynteglo bidrog sannolikt till tillbakadragandet av Zynteglo från den europeiska marknaden. Om detta var ett exempel på ett typ 1 fel eller inte får framtiden utvisa.

Genom att kartlägga värdet av nya behandlingar kan vi skaffa oss ett underlag för vad det innebär för samhället om vi väljer att subventionera den eller ej. Som Steven Pearson vid ICER (Institute for Clinical and Economic Review) i USA poängterar är värde en idé som får oss att acceptera att vi måste göra ett val och ett sätt att tänka igenom de val vi måste göra. Dåliga val sker då man låtsas att det inte finns svåra val att göra (88). VBP gör det möjligt att tydliggöra vilket val vi måste göra och vilka värden som ska premieras vilket i förlängningen får betydelse för innovation av framtida behandlingar.

Varför är det angeläget att kritiskt analysera hur VBP fungerar på läkemedelsmarknaden just nu? Vi tror att det är viktigt eftersom vi nu ser stora förändringar på läkemedelsmarknaden som ändrar förutsättningarna för värdering, prissättning och principer för subvention. Bland förändringar kan nämnas att vi sedan några år tillbaka har fått många orphan drugs, precisionsmediciner, gen- och cellterapi för små patientpopulationer och inte speciellt många nya läkemedel för behandling av de stora folksjukdomarna. Vi tror att det finns flera anledningar till denna utveckling. Några kan hänföras till förändringar som inträffat på utbudssidan. Andra anledningar återfinns på det som vi brukar kalla efterfrågesidan.

## 7.1 Utbudssidan

På utbudssidan har vi det som har kallats Erooms lag. Jack Scannell m fl, publicerade en artikel 2012 om läkemedelsindustrins fallande effektivitet (89). De visade att för varje miljard dollar som spenderats på forskning och utveckling sedan 1950 har antalet godkända nya läkemedel sjunkit med ungefär hälften vart tionde år, vilket innebär en total nedgång med en faktor 80. De kallade detta Erooms lag, eftersom det liknade en inversion av Moores Lag (iakttagelsen, först gjord av Intelgrundaren Gordon E. Moore 1965, att antalet transistorer i en integrerad krets fördubblas ungefär vartannat år).

De numera mycket höga utvecklingskostnaderna för läkemedel gör det svårt att finna avsättning för marginellt bättre nya läkemedel inom områden där kostnaderna till följd av patentutgång och konkurrens pressat ner priserna till nivåer nära marginalkostnaderna. Det är till exempel svårt att finna tillräcklig finansiering för att täcka utvecklingskostnaderna för en ny statin eller ett nytt diabetesläkemedel när det nya läkemedlet ska konkurrera med de lågt prissatta generiska läkemedlen som till exempel simvastatin eller metformin.

Det är därför inte förvånande om industrin söker sig mot terapiområden där de kan finna möjligheter att utnyttja monopol, såsom orphan diseases, precisionsmedicin och ATMP. Här finns möjligheter att sätta höga priser för där finns inga lågt prissatta behandlingsalternativ och där kan de regulatoriska myndigheterna och HTA organisationerna till och med acceptera lägre krav på dokumentation för sina beslut om licens och subvention. Detta möjliggör att utvecklingskostnaderna kan pressas nedåt.

I vissa fall finns det redan idag konkurrerande bra läkemedel på marknaden men om dessa är accepterade för subvention trots priser i de högre skalorna så kan det trots detta vara lockande att gå till dessa marknader. ATMP för SMA (spinal muskelatrofi) måste konkurrera med Nusinersen (spinraza) men eftersom spinraza fortfarande är relativt högt prissatt så kan ATMP för denna indikation sannolikt räkna med att ett högt pris kan motiveras.

## 7.2 Efterfrågesidan

På efterfrågesidan ser vi ökad strävan till kostnadskontroll från betalarna och försäkringsbolagen för att möta stora prisökningar. Det är dock svårt att få en korrekt bild av prisökningarna eftersom listpriserna inte är de verkliga priserna utan rabatter ges i ökande omfattning och de resulterade nettopriserna ofta är konfidentiella. Det resulterar i praktiska svårigheter att genomföra rättvisande läkemedelsvärderingar då beräkningar av verkliga kostnadsbesparingar inte kan göras när konkurrerande läkemedelspriser är okända samtidigt som listpriserna för det nya läkemedlet sannolikt kommer att vara högre än det verkliga förhandlade nettopriset.

En annan konsekvens på efterfrågesidan är att HTA myndigheterna inte är oberoende av de organisationer som ansvarar för finansieringen. I Storbritannien rapporterar NICE till NHS och det är naturligtvis ett önskemål från NHS att de guidance, det vill säga riktlinjer för kostnadseffektiva läkemedelsbehandlingar, som NICE ger ut inte ska äventyra den budget som NHS fått sig tilldelad. Det är därför logiskt att NICE använder sig av en värdering av hälsovinsten uttryckt i QALY som korresponderar med värdet av de QALY vinster som accepterats av NHS. Resultatet blir då att QALY vinster kommer att värderas till alternativkostnadsvärdet av hälsa ur ett vårbudgetperspektiv i storleksordningen £ 20,000 eller kanske lägre.

Med en värdering av hälsovinster utifrån ett vårbudgetperspektiv är det osannolikt att många nya innovativa läkemedel som till exempel orphan drugs ska få subvention. Vi ser därför olika undantag från denna värdering i flera länder där svårighetsgrad, avsaknad av alternativ, sällsynthet med mera betraktas utifrån speciella måttstockar och kostnader per QALY uppemot flera miljoner kronor eller £ 300,000 kan accepteras. Det inrättas också speciellt avsatta resurser för till exempel cancermediciner.

## 8. Slutsats

Med de nya typerna av läkemedel ändrar både värde drivarna och prissättningen karaktär. Värde drivarna ändrar karaktär då vi ser stora QALY vinster per person som för ATMP. Denna typ av behandling innebär att det är mer angeläget att kartlägga värdet av potentiell bot, riskaversion mm. Prissättningarna ändrar också karaktär vid engångsbehandlingar, som ATMP ofta är, och pris per individ ökar vid precisionsmedicin.

HTA har ett stort ansvar när det gäller att anpassa värderingsmetoder, och det är viktigt att tydliggöra om hälsa ska värderas utifrån individuella preferenser eller utifrån budgetperspektiv. Prissättningen kan anpassas med rabatter och upptaget med biosimilarer och generika för att uppnå kostnads kontroll. Tidigare utvecklade läkemedel har visat sig mycket kostnadseffektiva, speciellt efter patent utgång då konkurrensen har medfört att priserna många gånger fallit i storleksordningen 80-90 %. Konkurrensen har tvingat ner priserna till närheten av marginalkostnaderna för att producera läkemedlet efter det att utvecklingskostnaderna betalats.

För en transparent och konsekvent modell för VBP bör värdet baseras på vetenskap medan pris och prioritering kan ha betydande inslag av ”art” och strategi. En viktig slutsats av denna rapport är att skilja på värdering och pris. Värderingen bör ske utifrån vetenskapliga grunder och tjäna syftet att ge en så god kartläggning av det fullständiga värdet av en ny behandling. Prioritering eller prissättning bör ske utifrån en tydlig och transparent bedömning och/eller i förhandling med utgångspunkt i, men inte nödvändigtvis endast styrt av, värderingen.

**Tabell 2.** Principiella skillnader mellan värdering och prioritering/prissättning i en renodlad modell

	Värdering	Prioritering, Prissättning
<b>Vem?</b>	Oberoende aktör	Politisk aktör
<b>Hur?</b>	Vetenskaplig grund (Science)	Bedömning, Förhandling (Art)
<b>Vad?</b>	Empirisk skattning av värde	Perspektiv, budget, etik
<b>När?</b>	Före och efter prioritering (uppföljning)	Efter värdering
<b>Utmaning</b>	Metoder för att skatta nya värdeattribut (värdet av bot, riskaversion m m)	Modeller för att prissätta och betala för nya läkemedel med stora värden per behandling (engångsbehandlingar, precisionsbehandlingar)

## Referenser

1. Garrison LP, Towse A. Value-Based Pricing and Reimbursement in Personalised Healthcare: Introduction to the Basic Health Economics. *J Pers Med.* 2017;7(3).
2. TLV. Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala? Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP 2021 [cited 2021 May 4 ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.6dab39ff179179457163974e/1619976307258/Rapport\\_atmp\\_20210430.pdf](https://www.tlv.se/download/18.6dab39ff179179457163974e/1619976307258/Rapport_atmp_20210430.pdf).
3. Socialstyrelsen. Läkemedelsförsäljning i Sverige – analys och prognos 2019–2021. 2019 [cited 2021 15 juni ]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2019-4-11.pdf>.
4. Trafikverket. Analysmetod och samhällsekonomiska kalkylvärden för transportsektorn, ASEK 7.0. 2021 [cited 2021 5 maj]. Available from: <https://www.trafikverket.se/for-dig-i-branschen/Planera-och-utreda/Planerings--och-analysmetoder/Samhallsekonomisk-analys-och-trafikanalys/gallande-forutsattningar-och-indata/>.
5. Garrison LP, Jr., Kamal-Bahl S, Towse A. Toward a Broader Concept of Value: Identifying and Defining Elements for an Expanded Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health.* 2017;20(2):213-6.
6. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Jr., Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Health.* 2018;21(2):131-9.
7. Pearson SD, Ollendorf DA, Chapman RH. New Cost-Effectiveness Methods to Determine Value-Based Prices for Potential Cures: What Are the Options? *Value Health.* 2019;22(6):656-60.
8. Shafrin J, Dennen S, Pednekar P, Birch K, Bhor M, Kanter J, et al. For which diseases do broader value elements matter most? An evaluation across 20 ICER evidence reports. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021;27(5):650-9.
9. Lakdawalla DN, Phelps CE. Health technology assessment with risk aversion in health. *J Health Econ.* 2020;72:102346.
10. Goring S, Garrison LP, Jansen JP, Briggs AH. Novel Elements of the Value Flower: Fake or Truly Novel? . *Value & Outcomes Spotlight 2021*
11. Olofsson S, Gerdtham UG, Hultkrantz L, Persson U. Value of a QALY and VSI estimated with the chained approach. *Eur J Health Econ.* 2019;20(7):1063-77.
12. Lakdawalla DN, Romley JA, Sanchez Y, Maclean JR, Penrod JR, Philipson T. How cancer patients value hope and the implications for cost-effectiveness assessments of high-cost cancer therapies. *Health Aff (Millwood).* 2012;31(4):676-82.

13. Sanchez Y, Penrod JR, Qiu XL, Romley J, Thornton Snider J, Philipson T. The option value of innovative treatments in the context of chronic myeloid leukemia. *Am J Manag Care*. 2012;18(11 Suppl):S265-71.
14. Reed SD, Yang JC, Gonzalez JM, Johnson FR. Quantifying Value of Hope. *Value Health*. 2021;24(10):1511-9.
15. Bergman M, Björnerstedt J, Stennek J. Modeller för att värdera, betala och finansiera ATMP - En samhällsekonomisk analys 2021 [cited 2021 15 juni ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.180ba2da17917b0cbcb3a598/1619985187178/Underslagsrapport\\_Modeller\\_%20v%C3%A4rdera\\_betala\\_finansiera\\_ATMP.pdf](https://www.tlv.se/download/18.180ba2da17917b0cbcb3a598/1619985187178/Underslagsrapport_Modeller_%20v%C3%A4rdera_betala_finansiera_ATMP.pdf).
16. Dolan P, Olsen JA, Menzel P, Richardson J. An inquiry into the different perspectives that can be used when eliciting preferences in health. *Health Econ*. 2003;12(7):545-51.
17. Burstrom K, Teni FS, Gerdtham UG, Leidl R, Helgesson G, Rolfson O, et al. Experience-Based Swedish TTO and VAS Value Sets for EQ-5D-5L Health States. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(8):839-56.
18. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health*. 2009;12 Suppl 1:S5-9.
19. Bobinac A, Van Exel NJ, Rutten FF, Brouwer WB. Willingness to pay for a quality-adjusted life-year: the individual perspective. *Value Health*. 2010;13(8):1046-55.
20. Bobinac A, van Exel NJ, Rutten FF, Brouwer WB. Valuing QALY gains by applying a societal perspective. *Health Econ*. 2013;22(10):1272-81.
21. Olofsson S, Hjalte F, Persson U, Lindgren P. The importance of perspective when eliciting preferences for health - a study of the willingness to pay for hepatitis C treatment Submitted - not yet published 2021.
22. TLV. Ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2017:1 2017 [cited 2020 28 december ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLVAR\\_2017\\_1.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLVAR_2017_1.pdf).
23. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2013 [cited 2016 18 April]. Available from: <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>
24. Xie F, Gaebel K, Perampaladas K, Doble B, Pullenayegum E. Comparing EQ-5D valuation studies: a systematic review and methodological reporting checklist. *Med Decis Making*. 2014;34(1):8-20.
25. Baker R, Bateman I, Donaldson C, Jones-Lee M, Lancsar E, Loomes G, et al. Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. *Health Technol Assess*. 2010;14(27):1-162.

26. Linley WG, Hughes DA. Societal views on NICE, cancer drugs fund and value-based pricing criteria for prioritising medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Econ.* 2013;22(8):948-64.
27. Shah KK, Tsuchiya A, Wailoo AJ. Valuing health at the end of life: a stated preference discrete choice experiment. *Soc Sci Med.* 2015;124:48-56.
28. Persson U, Olofsson S, Althin R. Värdet av vaccin - vilken hälsoekonomisk evidens är relevant och vilken efterfrågas av olika intressenter? . IHE Rapport 2021:2 2021.
29. Riksrevisionen. Mesta möjliga hälsa för skattepengarna - statens subventionering av läkemedel 2021 [cited 2021 18 maj ]. Available from: [https://www.riksrevisionen.se/download/18.269b989517934ecd275a919/1620119135179/RiR%202021\\_14%20Anpassad.pdf](https://www.riksrevisionen.se/download/18.269b989517934ecd275a919/1620119135179/RiR%202021_14%20Anpassad.pdf).
30. Olsen JA, Richardson J. Production gains from health care: what should be included in cost-effectiveness analyses? *Soc Sci Med.* 1999;49(1):17-26.
31. Brouwer W, van Baal P, van Exel J, Versteegh M. When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making. *Eur J Health Econ.* 2019;20(2):175-80.
32. Persson U, Olofsson S. Ett QALY är värt mer än två miljoner kronor. *Läkartidningen* 2018 115 E96F
33. Ryen L, Svensson M. The Willingness to Pay for a Quality Adjusted Life Year: A Review of the Empirical Literature. *Health Econ.* 2015;24(10):1289-301.
34. Ardy Junio Gloria M, Thavorncharoensap M, Chaikledkaew U, Youngkong S, Thakkinstian A, Culyer A. A Systematic Review of Demand-Side Methods of Estimating the Societal Monetary Value of Health Gain. *Value in Health* 2021;Article in Press
35. Bobinac A, van Exel J, Rutten FF, Brouwer WB. The value of a QALY: individual willingness to pay for health gains under risk. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(1):75-86.
36. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess.* 2015;19(14):1-503, v-vi.
37. Barnsley P, Towse A, Karlsberg Schaffer S, Sussex J. Critique of CHE Research Paper 81: Methods for the Estimation of the NICE Cost Effectiveness Threshold. 2013 [cited 2021 15 juni ]. Available from: <https://www.ohe.org/publications/critique-che-research-paper-81-methods-estimation-nice-cost-effectiveness-threshold#>.
38. Siverskog J, Henriksson M. Estimating the marginal cost of a life year in Sweden's public healthcare sector. *Eur J Health Econ.* 2019;20(5):751-62.
39. Svensson M, Nilsson F. TLV:s betalningsvilja för nya läkemedel har analyserats. 2016 [cited 2021 5 maj]. DX44]. Available from:



- <https://lakartidningen.se/halsoekonomi/2016/07/tlvs-betalningsvilja-for-nya-lakemedel-har-analyserats/>.
40. 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)
  41. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. . Hälsöekonomiskt underlag (bilaga) Stockholm: Socialstyrelsen; 2015 Artikelnr 2018-6-28. 2015
  42. TLV. TLV:s uppdrag angående omregleringen av apoteksmarknaden. Slutrapport den 13 april 2010 med anledning av regeringens uppdrag i samband med omregleringen av apoteksmarknaden (S2008/10720/HS). . Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2010. 2010
  43. Zhang K, Garau M. International Cost Effectiveness Thresholds and Modifiers for HTA Decision Making 2020 [cited 2021 17 juni ]. Available from: <https://www.ohe.org/publications/international-cost-effectiveness-thresholds-and-modifiers-hta-decision-making>.
  44. Smith WS. Key Questions for Legislators about the Institute of Clinical and Economic Review (ICER). Pioneer Institute White Paper Nr 189. 2019.
  45. CDF. Cancer Drugs Fund. 2015 [cited 2016 18 April]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/cancer-drugs-fund>.
  46. NICE. National Institute for Clinical Excellence - Appraising life-extending, end of life treatments. 2009 [cited 2016 18 April]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/resources/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2>.
  47. NICE. Changes to NICE drug appraisals: what you need to know. 2017 [cited 2021 16 juni ]. Available from: <https://www.nice.org.uk/news/feature/changes-to-nice-drug-appraisals-what-you-need-to-know>.
  48. NT-rådet. Policy för NT-rådets uppskattning av samhällets betalningsvilja 2021 [cited 2021 15 juni ]. Available from: <https://janusinfo.se/download/18.620884d01797fb131ed9bebe/1622012743434/Bedomning-av-betalningsvilja-210520.pdf>.
  49. Philipson T, Jena A. Who benefits from new medical technologies? Estimates of consumer and producer surpluses for HIV/AIDS drugs. NBER working papers Cambridge, MA, USA, National Bureau of Economic Research 2005. 2005.
  50. Lindgren P, Jonsson B. Cost-effectiveness of statins revisited: lessons learned about the value of innovation. Eur J Health Econ. 2012;13(4):445-50.
  51. Garrison LP, Jr., Veenstra DL. The economic value of innovative treatments over the product life cycle: the case of targeted trastuzumab therapy for breast cancer. Value Health. 2009;12(8):1118-23.

52. Lundqvist A, Wilking N, Gerdtham UG, Persson U, Steen Carlsson K. Målriktad behandling av bröstcancer. Rapport från SNS forskningsprogram Värde av nya läkemedel. 2013.
53. Berdud M, Bernardsson N, Zamora B, Lindgren P, Towse A. The Case of Risperidone. Assessing the Life-cycle Value of Second-Generation Antipsychotics in Sweden and the UK. . OHE Office of Health Economics Research Report, July 2019. 2019.
54. Annemans L. A proposal for value informed, affordable ("via") prices for innovative medicines. J Med Econ. 2019;22(11):1235-9.
55. Cohen J, Chambers J, Silver M, Lin P, Neumann P. Putting the costs and benefits of new gene therapies into perspective Health Affairs Blog, September 4,2019, . 2019.
56. Ramsey F. A contribution to the theory of taxation. . Econ J 1927;37:47-61.
57. Danzon PM. Differential Pricing of Pharmaceuticals: Theory, Evidence and Emerging Issues. Pharmacoeconomics. 2018;36(12):1395-405.
58. Eligido J. The Ethics of Price Discrimination. Business Ethics Quarterly. 2011;21(4):633-66+.
59. Janssen. BUILDING A HEALTHIER FUTURE FOR ALL: THE 2020 JANSSEN U.S. TRANSPARENCY REPORT. 2021 [cited 2021 6 september ]. Available from: <https://transparencyreport.janssen.com/>.
60. Mattingly TJ, 2nd, Levy JF, Slejko JF, Onwudiwe NC, Perfetto EM. Estimating Drug Costs: How do Manufacturer Net Prices Compare with Other Common US Price References? Pharmacoeconomics. 2018;36(9):1093-9.
61. Sarpatwari A, DiBello J, Zakarian M, Najafzadeh M, Kesselheim AS. Competition and price among brand-name drugs in the same class: A systematic review of the evidence. PLoS Med. 2019;16(7):e1002872.
62. LIF. Otydlig dom från HFD i ”Cimzia-målet”. 2015 [cited 2021 17 september ]. Available from: <https://www.lif.se/nyheter/otydlig-dom-fran-hfd-i-cimzia-malet/>.
63. Granlund D, Bergman MA. Price competition in pharmaceuticals - Evidence from 1303 Swedish markets. J Health Econ. 2018;61:1-12.
64. Bush J, Chen M, Patrick D. Health Status Index in Cost-effectiveness: analysis of PKU Program. In: Berg RL, editor. In Health Status Indexes Chicago Hospital Research and Educational Trust; 1973.
65. Buchanan J TG. The calculus of consent: University of Michigan Press, Ann arbor; 1962.
66. Pålsson A-M. Politisk ekonomi – public choice. Kap 8 I Jonung C och Jonung L (Red.). Ingemar Ståhl – en ekonom för blandekonomin. . Stockholm, Dialogus förlag, 2018. 2018.

67. Neumann PJ, Weinstein MC. Legislating against use of cost-effectiveness information. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1495-7.
68. Lakdawalla DN, Neumann PJ, Wilensky GR, Balch A, Doshi JA, Garrison LP, et al. Health Technology Assessment in the US - a vision for the future A white paper from the Schaeffer Center – Aspen Institute Advisory Board Panel on Health Technology Assessment in the US 2021
69. Hendriks S, Pearson SD. Assessing potential cures: are there distinctive elements of value beyond health gain? *J Comp Eff Res*. 2021.
70. Johannesen K, Janzon M, Jernberg T, Henriksson M. Subcategorizing the Expected Value of Perfect Implementation to Identify When and Where to Invest in Implementation Initiatives. *Med Decis Making*. 2020;40(3):327-38.
71. Vårdanalys. Lag utan genomslag - Utvärdering av patientlagen 2014–2017. Vårdanalys Rapport 2017:2 2017.
72. Bark C. Danmark och Sverige: Två skilda världar. 2016 [cited 2021 8 september ]. Available from: <https://www.sjukhuslakaren.se/danmark-och-sverige-tva-skilda-varldar/>.
73. Rydgren Stale S. Läkarnas uppmaning till riksdagen: Gör svensk vård mera dansk. 2021 [cited 2021 8 september ]. Available from: <https://lakartidningen.se/opinion/debatt/2021/01/lakarnas-uppmaning-till-riksdagen-gor-%E2%80%AF-svensk-var-d-mera-%E2%80%AFdansk/>.
74. Örtengren E. Svensk vård behöver en dansk piska. 2021 [cited 2021 8 september ]. Available from: <https://www.svd.se/svensk-var-d-beho-ver-en-dansk-piska>.
75. Persson U, Norlin JM. Multi-indication and Combination Pricing and Reimbursement of Pharmaceuticals: Opportunities for Improved Health Care through Faster Uptake of New Innovations. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(2):157-65.
76. TLV. Underlag för beslut i landstingen: Yescarta (axicabtagene ciloleucel) Infusion av autolog chimär antigenreceptor T-cellsterapi. 2018 [cited 2021 16 juni ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.192533fa166f516fb27bb5ab/1542290744988/bes181107\\_underlag\\_yescarta.pdf](https://www.tlv.se/download/18.192533fa166f516fb27bb5ab/1542290744988/bes181107_underlag_yescarta.pdf).
77. TLV. Underlag för beslut i landstingen: Alofisel (darvadstrocel). 2018 [cited 2021 16 juni]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.6f01c6ae16435df3f7e3853e/1530022954468/bes180619\\_alofisel\\_underlag.pdf](https://www.tlv.se/download/18.6f01c6ae16435df3f7e3853e/1530022954468/bes180619_alofisel_underlag.pdf).
78. TLV. Underlag för beslut i landstingen – tilläggsanalys Alofisel (darvadstrocel) 2019 [cited 2021 16 juni ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.563df833168e6660bd1458c3/1550234315404/bes190205\\_tillaggsanalys\\_alofisel.pdf](https://www.tlv.se/download/18.563df833168e6660bd1458c3/1550234315404/bes190205_tillaggsanalys_alofisel.pdf).
79. TLV. Underlag för beslut i regionerna - Kymriah (tisagenlekleucel). 2019 [cited 2021 16 juni ]. Available from:

- [https://www.tlv.se/download/18.251649d416a53507077d50bb/1556888662947/bes190415\\_underlag\\_kymriah\\_all.pdf](https://www.tlv.se/download/18.251649d416a53507077d50bb/1556888662947/bes190415_underlag_kymriah_all.pdf).
80. TLV. Underlag för beslut i landstingen - Kymriah (tisagenlekleucel). 2019 [cited 2021 16 juni ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.3af515b116b6f4c27dc1db55/1561033968718/bes190618\\_underlag\\_kymriah.pdf](https://www.tlv.se/download/18.3af515b116b6f4c27dc1db55/1561033968718/bes190618_underlag_kymriah.pdf).
81. TLV. Underlag för beslut i regionerna Luxturna (voretigen neparvovek). 2019 [cited 2021 16 juni]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.2e325bfb16afd0e62b5285d1/1559141988196/bes190506\\_underlag\\_luxturna.pdf](https://www.tlv.se/download/18.2e325bfb16afd0e62b5285d1/1559141988196/bes190506_underlag_luxturna.pdf).
82. TLV. Underlag för beslut i regionerna – tilläggsanalys Kymriah (tisagenlekleucel). 2020 [cited 2021 16 juni ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.4bca632917158a9da01bcc9e/1587130003254/bes200415\\_kymriah\\_tillaggsanalys.pdf](https://www.tlv.se/download/18.4bca632917158a9da01bcc9e/1587130003254/bes200415_kymriah_tillaggsanalys.pdf).
83. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Luxturna (voretigen neparvovek) - Tilläggsanalys. 2021 [cited 2021 16 juni ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.129f584917976cd4f813cfbc/1621589222499/bed210521\\_luxturna.pdf](https://www.tlv.se/download/18.129f584917976cd4f813cfbc/1621589222499/bed210521_luxturna.pdf).
84. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Zolgensma (onasemnogen abeparvovek). 2021 [cited 2021 7 juli ]. Available from: [https://www.tlv.se/download/18.2481e10b177db4d6d0ab7b0f/1615549930200/bed210224\\_zolgensma.pdf](https://www.tlv.se/download/18.2481e10b177db4d6d0ab7b0f/1615549930200/bed210224_zolgensma.pdf).
85. Machin N, Ragni MV, Smith KJ. Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood Adv.* 2018;2(14):1792-8.
86. Gosling H. Gene therapy company bluebird bio quits Europe. 2021 [cited 2021 13 oktober ]. Available from: [https://www.pmlive.com/pharma\\_news/gene\\_therapy\\_company\\_bluebird\\_bio\\_quits\\_europe\\_1374580](https://www.pmlive.com/pharma_news/gene_therapy_company_bluebird_bio_quits_europe_1374580).
87. Persson U, Olofsson S, Althin R. Värdering av och betalning för antibiotika – Litteraturöversikt och utarbetande av förslag för tillämpning i Sverige. IHE rapport 2021:1. 2021.
88. Watkins J. Expanding the Value Conversation 2021 [cited 2021 21 juni ]. Available from: <https://www.ispor.org/publications/journals/value-outcomes-spotlight/vos-archives/issue/view/expanding-the-value-conversation/expanding-the-value-conversation>.
89. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(3):191-200.

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi grundades 1979, som det första hälsoekonomiska forskningscentret i Sverige, för att ge forskare inom ämnet hälsoekonomi en bred plattform att bedriva sin forskning utifrån. IHE har varit ett centralt nav för hälsoekonomin sedan dess och visionen, som ett oberoende och multidisciplinärt forskningsinstitut med både privata och offentliga uppdragsgivare, är att bidra till ett sunt beslutsfattande inom hälso- och sjukvården genom att överbrygga klyftan mellan akademi, industri och vårdgivare.

IHE arbetar både i Sverige och internationellt och våra uppdragsgivare består bland annat av myndigheter, vårdgivare, bransch- och patientorganisationer samt life-science industrin. Därtill samarbetar vi kontinuerligt med både hälsoekonomiska och kliniska enheter inom akademien.

En förutsättning för IHE:s aktiviteter är att personalen deltar i nationella och internationella nätverk och samarbetsprojekt. Aktiv medverkan bidrar till att utveckla IHE:s hälsoekonomiska kompetens och att identifiera aktuella frågeställningar och metodutveckling.

Sedan 2002 organiserar IHE ett nätverk för svenska hälsoekonomer med årliga möten. IHE arrangerar även en policyinriktad, tvådagars årlig konferens där hälso- och sjukvårdens aktörer såsom industrin, nationella myndigheter och hälso- och sjukvården möts och diskuterar aktuella ämnen, samt håller öppna kurser inom hälsoekonomi och hälsoekonomisk modellering.



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