

Slutrapport för Swelife-ATMP systemutvecklingsprojekt 3 (SDP3)

Affärsmodeller och hälsoekonomi

December 2020

Kontakt: Anna Ridderstad Wollberg, PhD, senior projektledare, RISE. Projektledare för SDP3.

Anna.ridderstad.wollberg@ri.se

Innehåll

Förkortningar.....	4
Sammanfattning	5
Bakgrund och syfte	5
Projektets huvudbudskap.....	5
Under projektets gång har följande huvudbudskap utvecklats.....	5
Sammanfattade underlag till de fyra ovanstående budskapen	6
Bakgrund och metoder	7
Team och projektparter	8
Introduktion.....	9
Projektets avgränsningar	10
Projektets målgrupper	11
Effektmål	12
Resultat från projektarbetet	13
Problembeskrivning	13
Värdet av en behandling.....	13
Roadmap	14
Juridiska aspekter.....	15
Sjukhusundantaget	16
Generiska målprofiler (TPP) för typfall av ATMP	18
HTA och hälsoekonomiska utvärderingar i Sverige	21
Beskrivning av HTA.....	21
Komparatorm	22
Etiska plattformen.....	23
TLV	23
Folkhälsomyndigheten	23
SBU	24
Socialstyrelsen	24
Regionernas samverkansmodell	24
Mer om HTA och läkemedelsinförandet i Sverige.....	25
HTA och införandet av rekvisitionsläkemedel.....	25
HTA och införandet av förmånsläkemedel.....	27
Subventionsansökan.....	27
Trepartsöverläggningar	27
Uppföljning.....	28
HTA-praxis.....	28
Generiska målprofiler och konsekvenser för HTA.....	29

ATMP och värdebaserad prissättning	30
HTA för ATMPs	31
Konventionell behandling	32
Stor överlevnadsvinst	33
Stor kostnads-offset.....	33
Hänsyn till incidens och prevalens	33
Betalningsmodeller	38
Icke-resultatbaserade betalningsmodeller.....	38
Resultatbaserade betalningsmodeller.....	41
Innovativa betalningsarrangemang kopplat till ATMP-läkemedels egenskaper	43
Utveckling av innovativa resultatbaserade betalningsmodeller vid ATMP	44
Översikt över HTA-processen i andra länder.....	45
Övergripande sammanfattning om hälsoekonomisk analys av globala marknader.....	46
Hälsoekonomisk analys av ett urval europeiska marknader.....	47
Hälsoekonomisk analys av de asiatiska marknaderna	47
Hälsoekonomisk analys av den nordamerikanska marknaden.....	48
Olika länders insamlande och bedömning av "utility data" för HTA.....	48
Slutsatser	49
Källhänvisning	50
Rapportens källor	50
Om Västerbottens motion till SKR:s kongress (motion 10, s 18-19).....	54
Debattartikel före kongressen:.....	54
Debattartikel efter kongressen:.....	54
Hänvisning till motion/artiklar per 2019-12-06.....	54
Bilagor	54

Förkortningar

ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product
BeNeLuxAIr	Belgien, Nederländerna, Luxemburg, Österrike och Irland
BSC	Best Supportive Care
CAMP	Center for Advanced Medical Products
CAR	Chimeric antigen receptor
CAR-T celler	Genetiskt modifierade T-celler med CAR
CED	Coverage with Evidence Development
EMA	European Medicines Agency
FAP	Familjär Amyloidos med polyneuropati, även känd som ”Skelleftesjukan”
FINOSE	Finland, Norge, Sverige
FoU	Forskning & utveckling
FVIII	Faktor 8
GMP	Good Manufacturing Practice (God tillverkningssed)
HTA	Health Technology Assessment (används synonymt med “hälsoekonomiska utvärderingar” i denna rapport)
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Kostnadsvinst per QALY)
La Valetta Group	Italien, Spanien, Grekland, Portugal, Slovenien, Cypern, Malta, Kroatien
LFN	TLVs föregångare
LV	Läkemedelsverket
LY	Life Years (levnadsår)
MSC	Mesenchymal Stem Cells
NK-celler	Natural Killer cells
NT-Rådet	Rådet för nya terapier
OS	Overall survival
QALY	Quality-Adjusted Life Years (Kvalitetsjusterade levnadsår)
QoL	Quality of life
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SKR	Sveriges kommuner och regioner, tidigare Sveriges kommuner och landsting (SKL)
SMA	Spinal muskulär atrofi
SMF	Små och medelstora företag
TEP	Tissue engineered product (vävnadsteknisk produkt)
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TPP	Target Product Profile

TTR	Time to Relapse
TUFT	Tufts Center for the Study of Drug Development
Visegrad	Tjeckien, Ungern, Polen, Slovakien, Kroatien

Sammanfattning

Bakgrund och syfte

Syftet med projektet har varit att kartlägga ATMP-området, samla relevant information och skapa olika underlag i form av kartläggningar, checklistor, utvalda typfall och referenser, vilket presenteras i denna rapport med bilagor. Projektets långsiktiga mål är att bidra till att ATMP-läkemedel som utvecklas eller marknadsförs i Sverige (eller av svenska aktörer) ska lyckas och nå ut till patienterna (nationellt och internationellt).

Huvudfokus i rapporten är utmaningarna kring värdering av och betalning för ATMP-läkemedel. För att demonstrera värde krävs inte bara evidens som visar att behandlingen fungerar, utan också ekonomisk evidens som visar att kostnaden är acceptabel i förhållande till hälsovinst och relevanta behandlingsalternativ.

Rapporten är tänkt att vara ett stöd för den som vill sätta sig in i förutsättningar för att utveckla och kommersialisera ATMP-läkemedel. Det kan röra sig om akademiska grupper som överväger att omvandla ett projekt till produktutveckling eller SMF som står inför utveckling av sin verksamhet, men även andra intressenter inom området.

Projektets huvudbudskap

Under projektets gång har följande huvudbudskap utvecklats

- Vid utveckling av ATMP-läkemedel är det avgörande att ha goda insikter i förutsättningarna hela vägen fram till marknadsgodkännande och hälsoekonomisk bedömning som grund för vårdens prioriteringar.
- En väl underbyggd planering inför utvecklingsprocessens formella milstolpar minskar den finansiella och utvecklingsstrategiska risken vid produktutveckling vilket indirekt ökar projektets värde.
- ATMP-läkemedel kan ge möjlighet att behandla vissa sjukdomar på ett helt nytt sätt. Sjukvårdens systemmottaglighet behöver därför också utvecklas parallellt.
- Hälsoekonomisk utvärdering av ATMP-läkemedel är i grunden inte annorlunda än hälsoekonomisk utvärdering av annan ny teknik som är tänkt att införas i vården. ATMP-läkemedel kan dock medföra behov att hantera ökad osäkerhet i relation till jämförelsealternativ och långtidseffekter.

Sammanfattade underlag till de fyra ovanstående budskapen

Som utvecklare av ett ATMP-läkemedel är det viktigt att förstå att man befinner sig i området läkemedelsutveckling, ett område som regleras av specifika lagrum och som ofta bygger på en strukturerad process. Detta gäller såväl produktens framtagning som insamlandet av information som styrker nyttan i förhållande till riskerna både avseende effekt och hälsoekonomisk utvärdering. Marknadsgodkännande är en milstolpe på vägen till värdeskapandet för patienten. Det måste också finnas ett hälsoekonomiskt underlag, en villig betalare och hälso- och sjukvården måste ha förutsättningar för att kunna erbjuda behandling med produkten i fråga. ATMP-läkemedel är många gånger förenat med komplicerade tillverkningsprocesser där vårdens och företagans ansvarsområden överlappar på ett nytt sätt. ATMP-läkemedel är inte sällan riktade till små definierade patientgrupper där det kan vara etiskt utmanande att genomföra randomiserade studier. Studier med större patientunderlag är inte möjliga. Den kliniska utvecklingen kan ofta ske parallellt med uppbyggnad av produktionskapacitet vilket i sin tur ytterligare kan begränsa det kliniska patientunderlaget. Dessa faktorer kan medföra ökad osäkerhet i tolkningen av tillgängliga data om effekt och säkerhet.

För att man ska lyckas med sin affär i slutändan är en fundamental aspekt att tidigt förstå förutsättningarna för att passera de viktiga milstolparna i utvecklingsresan och ta höjd för att skapa tillräcklig och relevant kunskap längs vägen och därmed minska osäkerheten i bedömningen.

Vi står inför att behandlingsalternativ med en ny typ av komplexitet är på väg in i vården. Det är därför angeläget att samhället och vården utvecklar systemmottaglighet för att säkerställa så att svenska patienter på ett effektivt och säkert sätt ges tillgång till behandling. En del av komplexiteten handlar om att vårdens och företagans ansvarsområden överlappar på ett nytt sätt. Vårdens hantering av vävnader blir en del av den tillverkningsprocess där företaget har ansvar för produktens kvalitet, vilket också vägs in i prissättningen. Sverige behöver både uppvisa förmåga att säkerställa patienters tillgång till effektiv behandling, samt konkurrenskraft när det gäller forskning och produktutveckling inom området. Båda dessa aspekter uttrycks av politiken och genom den nationella strategin för Life Science som lyfter fram att Sverige ska vara en ledande nation inom life science. För att detta ska kunna bli verklighet krävs en effektiv process för implementering av nya terapier.

En del av förhoppningarna bakom de nya behandlingsmöjligheter som ATMP-läkemedel har potential att erbjuda är väsentligt ökad överlevnad och/eller ökad livskvalitet jämfört med dagens behandling; för vissa ATMP-läkemedel förväntas livslång effekt efter en engångsbehandling jämfört med livslång

behandling. När dessa möjligheter infrias kan en behandling beräknas vara kostnadseffektiv och väl inom den etablerade betalningsviljan även vid vad som uppfattas som höga kostnader för varje enskild patient. För andra ATMP-läkemedel kanske varken priset eller behandlingsfrekvensen skiljer sig från traditionella läkemedel, men nya behandlingsmöjligheter skapas där det idag inte finns alternativ. Den dagen vi ser ATMP-läkemedel introduceras för ett brett sjukdomsspektrum och till större patientgrupper kan den samlade kostnaden bli utmanande utifrån ett budgetperspektiv och leda till frågor om undanträngningseffekter, betalningsförmåga och behov av prioriteringar. Mot denna bakgrund behöver bland annat osäkerhet i de hälsoekonomiska underlagen hanteras, samt finansiering och betalningsmodeller utvecklas för att säkerställa så att patienter får tillgång till behandling.

Bakgrund och metoder

Denna rapport är framtagen inom delprojektet SDP3 (system development project 3) som ingår i det strategiska Swelife-projektet Swelife-ATMP¹. Swelife-ATMP startade juni 2017 och avslutas juni 2021. Fortsättningsvis benämns delprojektet SDP3 endast som "projektet" i denna rapport. Det är viktigt att poängtera att rapporten har tagits fram utifrån Swelifes mål att möjliggöra och accelerera innovation och samverkan inom life science – från idéer till samhällsnytta. Rapporten ska inte uppfattas som en nationell utredning.

Det initiala projektförslaget byggdes upp runt två arbetspaket, WP1 och WP2, bestående av flera olika delaktiviteter. Ansökan om WP3 tillkom under hösten 2019, och är således en förlängning av projektet till juni 2021. Detta arbetspaket leds av Region Västerbotten och kommer redovisas separat.

WP1 fokuserade på att definiera och planera projektet, kartlägga området, identifiera befintlig information, intressenter och frågeställningar att jobba vidare med. Detta arbetspaket har också adresserat sjukhusundantaget, olika legala aspekter runt ATMP-läkemedel, samt hur HTA (Health Technology Assessment) processen ser ut i andra länder utanför Sverige. Under detta arbete har också ett antal utbildningsaktiviteter skett inom projektet, genom seminarier och diskussioner som har letts av olika projektdeltagare, för att höja den gemensamma kunskapsnivån och förståelsen för olika expertområden som relaterar till projektets frågeställningar, vilket har varit en förutsättning för att kunna starta WP2.

¹ <https://swelife.se/projekt/atmp/>

WP2 fokuserade på HTA och affärsmodeller för ATMP-läkemedel i Sverige, utifrån olika målgruppers perspektiv. En viktig del i detta arbetspaket har varit att beakta olika intressenter och att föra dialog med dem, vilket har skett i små möten, seminarier och öppna projektmöten. WP2 har letts av ett kärnteam bestående av hälsoekonomer, som är verksamma inom flera olika sektorer (företag, sjukvårdsregioner och konsultverksamhet) med bred erfarenhet från HTA och prissättningsförhandlingar.

WP3 är en självständig fortsättning av projektet, som fokuserar på införandet av nya behandlingar mot familjär amyloidos med polyneuropati (FAP), även kallad "Skelleftesjukan", som visserligen inte i formell bemärkelse är ett ATMP-läkemedel men som delar flera av de utmaningar som gäller för ATMP. Målet är att utifrån detta konkreta exempel föra dialog med beslutsfattare och andra aktörer och därmed dra lärdomar och föreslå lösningar som är generiska och applicerbara för olika ATMP-läkemedel på en nationell nivå. Projektet har dessutom arbetat med intressentanalyser för ATMP-läkemedel området i Sverige på ett bredare perspektiv. Sammanfattning från detta arbete kommer inkluderas i rapporten för WP3, som ska levereras våren 2021.

Team och projektparter

Embryot till projektförslag togs fram av Anna Ridderstad Wollberg (RISE), Agneta Edberg (Idogen) och Örjan Norberg (Region Västerbotten) och skickades in som ansökan till programkontoret inom CAMP/Sweliflife-ATMP i augusti 2018 och bjöd in projektpartners till att delta i projektet. I tabell 1 ser ni alla projektpartners (organisationer) och namn på projektmedlemmar, som har varit med under en betydande del av projektarbetet. Vissa deltagare har varit med en kortare period och sedan ersatts av en annan deltagare från samma organisation, dessa finns inte listade nedan.

Tabell 1. Projektpartners (organisationer) och namn på projektmedlemmar.

Projektpartner	Projektmedlemmar
Akademiska Sjukhuset	Alexandra Karlström, Anna Björkland
CellProtect Nordic Pharmaceuticals	Karin Mellström
Idogen	Agneta Edberg
Institutet för hälsoekonomi (IHE)	Ulf Persson, Peter Lindgren
Karolinska Centrum för Cellterapi (KCC)	Kristina Kannisto (Projektägare), Pontus Blomberg
LIF (de forskande läkemedelsföretagen)	Dag Larsson, Johan Brun (Styrgrupp)
NextCellPharma	Mathias Svahn, Leo Groenewegen

<i>Projektpartner</i>	<i>Projektmedlemmar</i>
Novartis	Johanna Jacob, Katia Eriksson Bragazzi
BMS	Åse Rosenqvist
Pfizer	Ann-Charlotte Dorange, Kim Persson
Pre-GMP KI	Matti Sällberg, Anna Pasetto
Region Örebro Län	Petros Nousios
Region Skåne	Ulf Malmqvist
Region Västerbotten	Örjan Norberg, Elham Pourazar
RISE (Research institutes of Sweden)	Anna Ridderstad Wollberg (projektledare), Ronja Widenbring, Charlotte Nilsson
Swelife	Ebba Carbonnier (Styrgrupp)

Projektet är ett samverkansprojekt inom ramen för Swelife-ATMP som är ett strategiskt projekt finansierat av Swelife (strategiskt innovationsprogram för life science finansierat av Vinnova). Samverkan sker mellan de parter som har önskat att vara med, där parterna bidrar med medfinansiering kopplat till sin egen verksamhet och sitt kompetensområde. RISE som är en nationellt tillgänglig infrastruktur (ett statligt ägt bolag) har tagit projektledarrollen för detta projekt. Enligt Swelifes riktlinjer är projektets leveranser offentligt tillgängliga och det finns inget sekretessavtal parterna emellan inom ramen för projektet. Målet är att projektet ska underlätta för alla aktörer inom området, även om man inte har varit del i projektet.

Introduktion

ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products), d.v.s. cell- och genterapier samt modifierade vävnadstekniska produkter² skapar på ett helt nytt sätt möjligheter till lindring och bot för behövande patienter. Forskningen inom detta område har pågått i flera decennier, men nu har ny kunskap om bland annat immunsystemet och patologiska processer samt andra landvinningar inom biologin gjort att området har förflyttat sig till klinisk fas och håller på att inta världsmarknaden. ATMP-området är prioriterat i den nationella strategin för life science från regeringen³ som kom i december 2019 och en viktig del inom arbetsgruppen ”precisionsmedicin” i regeringens strategiska

²www.lakemedelsverket.se

³https://www.regeringen.se/4a48d8/contentassets/cdda3e9fc7be4ea5b55afc99c5221fab/2019_ls_webb_tlg.pdf

samverkansprogram inom Hälsa och life science. Ambitionen för de nationella samverkansprogrammen CAMP (Center for Advanced Medical Products), Swelife-ATMP och Innovationsmiljön - Visionsdriven Hälsa⁴ är också att bidra till Sveriges internationella attraktivitet inom ATMP-området.

Sverige har en djupt rotad tradition och expertis inom området läkemedelsutveckling som bland annat bygger på tidigare och befintliga läkemedelsbolag med FoU (Forskning & Utveckling) förlagd i Sverige, såsom Kabi, Pharmacia, AstraZeneca, SOBI och Medivir. Av historiska skäl ligger mycket av den kunskapen inom områdena kemiska- och proteinläkemedel. Utveckling av ATMP-läkemedel sker nu på global nivå och nya kunskaper om hela kedjan måste skapas. Här finns det ett stort behov att hjälpa framför allt SMF (Små och medelstora företag) att förstå hur processen ser ut, vad som är viktigt att inkludera i utvecklingskedjan, hur regelverken ser ut och vilka aktörer man måste interagera med för att ha goda förutsättningar att nå hela vägen till patient med sin produkt.

En utmaning som ATMP-läkemedelsutvecklare/-marknadsförare har är att erhålla beslut om subventionering eller nationell rekommendation om användning efter marknadsgodkännande. En specifik utmaning för ATMP-utvecklare är att tillsammans med betalande part hitta en modell som finansierar behandlingen på ett långsiktigt och ekonomiskt hållbart sätt. Det är dessa utmaningar vi adresserar i det här projektet och för att kunna göra det måste vi titta på hela utvecklingskedjan. Till exempel måste flera olika perspektiv vägas in under resans gång för att man ska kunna predicera värdet av behandlingen, så en hållbar affärsplan kan utvecklas. Givetvis har ATMP-läkemedel, liksom andra läkemedel, många andra utmaningar som inte behandlas i denna rapport.

Projektets avgränsningar

Projektets prioriterade områden relaterar till hälsoekonomiska utvärderingar, närmare bestämt en så kallad Health Technology Assessment (HTA) samt betalnings- och affärsmodeller för ATMP-läkemedel. För att kunna koppla resonemangen till olika steg i utvecklingsresan av ett ATMP-läkemedel har vi tagit fram en generisk road-map, från idé till patient. Vi har också tagit fram generiska målprofiler, baserade på target product profile (TPP) för olika typer av ATMP-läkemedel, med diverse tillägg som kopplar till HTA processen. Projektet kommer inte i detalj behandla frågeställningar runt utvecklingsprocesser såsom forskning, Good Manufacturing practice (GMP),

⁴<https://atmpsweden.se/>

toxikologi, kliniska prövningar eller det regulatoriska arbetet och dokumenteringen för marknads godkännande, då det till stor del täcks av ett annat projekt inom Swelife-ATMP⁵. Fokus kommer vara på produkter som klassificeras som ATMP-läkemedel och terapier med liknande utmaningar, även om jämförelser kommer göras mot celltransplantationer och till viss del även behandling under sjukhusundantaget.

Eftersom inte någon ATMP-läkemedel i dagsläget inkluderas i nationell högspecialiserad vård i enlighet med Socialstyrelsens uppdrag (Hälso- och sjukvårdsförordning (2017:80) kapitel 2) kommer denna vårdform inte adresseras i detalj inom projektet. Projektet kommer heller inte ta upp prevention av sjukdom som ett separat syfte eftersom ATMP-läkemedel i stor utsträckning idag har sin tillämpning i att kompensera för påtagliga patofysiologiska tillstånd. Projektets fokus handlar därför om att identifiera hinder och föreslå lösningar för att ATMP-läkemedel ska nå hela vägen till patient. Dock kan man notera att vissa ATMP-behandlingar, tex genterapier, utvecklas för att just bidra till att bromsa/förhindra sjukdomsprogress och dess komplikationer genom att korrigera defekta gener.

Projektets målgrupper

Projektets arbete förväntas beröra flera olika intressesfärer och vi har identifierat en rad målgrupper (listade nedan) som vi bedömer ha intresse för projektets resultat.

- Patienter
- Patientorganisationer
- Akademiska grupper och forskare samt start-ups inom ATMP-området
- Innovationsstödsystemet
- SMF inom ATMP-området
- Större läkemedelsbolag
- Personal inom hälso- och sjukvård
- Betalare (riskkapital och forskningsfinansiärer)
- Politiker
- SKR (Sveriges kommuner och regioner), TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket)
- Myndigheter

⁵ <https://atmpsweden.se/swelife-atmp-2/projects/regulatory-support-functions-and-educational-activities/>

Projektet bedömer att dessa målgrupper nås på olika sätt. Rapporten är skriven framför allt utifrån den ovana utvecklarens perspektiv (start-ups, SMF), då vi har lagt mycket fokus på roadmaps, checklistor, generiska målprofiler (TPP) för ATMP-läkemedel för svenska förhållanden och en insyn i HTA processen i länder utanför Sverige. Samma perspektiv är relevant för aktörer inom innovationsstödsystemet. Även större läkemedelsbolag och finansiärer har intresse av att SMF har kunskaper om processen och gör rätt från början, då de blir attraktivare för finansiering och eventuellt uppköp längre fram.

Projektet har också som mål att skapa ett kunskapsunderlag som kan bidra till konstruktiva lösningar och nödvändiga förändringar som möjliggör att fler patienter behandlas med och eventuellt botas av ATMP-läkemedel. Vi ser därför SKR, TLV⁶ och vårdanalys⁷ som viktiga mottagare av rapporten i sina respektive politiska uppdrag för ATMP-läkemedel.

Utöver rapporten har projektet utfört två öppna projektmöten⁸ med diskussion om bland annat patientperspektivet och politikerperspektivet, två målgrupper som rapporten inte fokuserar på. Projektrapporten med bilagor kommer levereras under hösten 2020, förhoppningen är också att materialet som har skapats under projektperioden kommer diskuteras i öppna forum med projektets intressenter och behandlas vidare i pågående nationella samverkansprogram inom ATMP-området.

Effektmål

Projektet förväntas skapa ett underlag samt initiera och till viss del även utföra insatser som ökar sannolikheten för att ATMP-läkemedel som utvecklas eller marknadsförs i Sverige (eller av svenska aktörer) ska lyckas och nå ut till patienterna.

Projektet möter **Swelifes effektlogik** genom att:

1. Främja samverkan och samordning av aktörer inom området.
2. Stärka kompetensen hos aktörerna inom området (i första steget inom arbetsgruppen, andra steget i projektets målgrupper).
3. Främja nationellt skalbara lösningar för bättre hälsa genom att skapa generiska fall, checklistor, roadmaps och lösningsförslag som kan skalas upp till nationell nivå och till olika produkter.

⁶ <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv/regeringsuppdrag.html>

⁷ <https://www.vardanalys.se/pagaende-projekt/uppdrag-att-analysa-precisionsmedicinens-paverkan-pa-halso-och-sjukvarden/>

⁸ <https://www.lif.se/kalendarium/2019/191115-oppet-projektmote-atmp-affarsmodeller-och-halsoekonomi/>

Resultat från projektarbetet

Följande stycken har tagits fram under projektarbetet, av projektets deltagare och i dialog med experter inom relevanta områden. De kan användas som ett kunskapsunderlag som beskriver viktiga aspekter vid utvecklandet av ett ATMP-läkemedel, med specifikt fokus på hälsoekonomi och affärsmodeller. Resultaten kan också användas som ett underlag i arbetet med att hitta lösningar för flera parter, inklusive utvecklaren, samhället och sjukvården, runt de nya problem som ATMP-läkemedel stöter på i sin resa från idé till patient.

Problembeskrivning

Ett problem för många nystartade företag är brist på kunskap om vad som krävs för att utveckla en forskningsidé hela vägen till en kommersiellt genomförbar produkt som når marknaden och patienten.

För att den slutliga produkten ska täckas av ett nationellt ersättningsystem eller accepteras av en organisation med betalningsansvar för sjukvården måste det finnas en hälsoekonomisk utvärdering. Hälsoekonomiska utvärderingar är ett hjälpmedel för att visa värdet av behandlingen och för att man ska kunna sätta ett pris på behandlingen, så kallad värdebaserad prissättning. Många länder tillämpar värdebaserad prissättning (se vidare Bilaga D: Värdebaserad prissättning). Ett högt pris kan vara motiverat för en behandling med en stor hälsovinst. En stor hälsovinst kan i bästa fall bidra till väsentliga kostnadsbesparingar i vården eller i samhället i stort även om budgetpåverkan ur ett kortsiktigt perspektiv kan vara betydande. Det kan därför finnas en budgetbarriär som gör att betalaren inte kan betala för den nya behandlingen dvs avsaknad av betalningsförmåga. Det har beskrivits som att vi har en kostnadseffektiv behandling inom ramen för en generell betalningsvilja men samtidigt ett problem med ekonomisk överkomlighet ("affordability") d.v.s. betalningsförmågan brister. Ett sätt att lösa dessa budgetproblem kan vara att identifiera och välja betalningsmodeller för att kunna betala för behandlingen.

De som arbetar med att utveckla nya behandlingar och speciellt ATMP-läkemedel måste beakta båda dessa aspekter, d.v.s. både kostnadseffektiviteten och betalarnas budgetbegränsningar, tidigt i utvecklingsprocessen.

Värdet av en behandling

För ATMP-läkemedel är det kanske ännu viktigare än för traditionella läkemedel att under hela utvecklingsresan generera evidens som styrker

värdet av den slutliga produkten och motiverar dess pris. Samtidigt är detta en stor utmaning för många ATMP-läkemedel då de av naturen är skraddarsydda för en patient, kontrollgrupper saknas och kliniska studier är små, vilket kan skapa stor osäkerhet och hög risk. Graden av osäkerhet i data påverkar betalningsviljan för produkten.

För att demonstrera värde krävs inte bara evidens som visar att behandlingen fungerar utan också ekonomisk evidens som visar att kostnaden är acceptabel i förhållande till relevanta behandlingsalternativ. Detta behöver man ta hänsyn till i den kliniska läkemedelsprövningen och dess datainsamling.

Värdet för ett läkemedel är beroende på effektivitet och säkerhet. Värdet kan också se olika ut från olika perspektiv, till exempel utifrån samhället eller sjukvården. Utöver detta är värdet också beroende av:

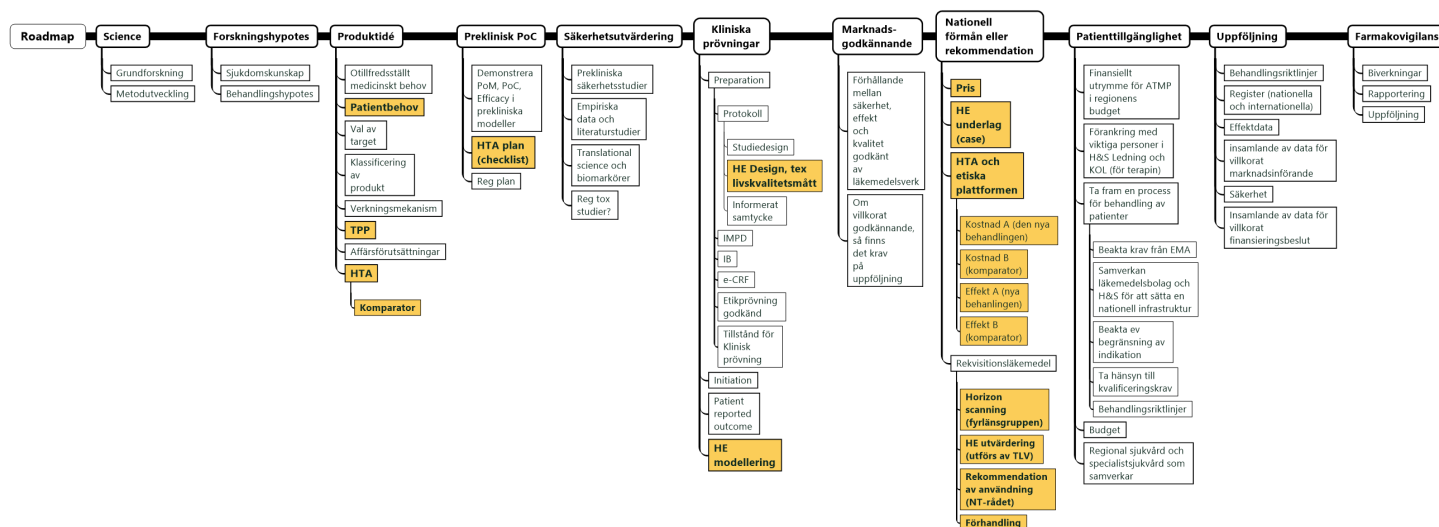
1. Vilken patientgrupp som är tänkt att ges behandling och vad som karaktäriserar den gruppen.
2. Vilket behandlingsalternativ som den nya behandlingen ska jämföras med. Man behöver kunna påvisa den nya behandlingens nettoeffekt i den utvalda patientpopulationen och att det är värt kostnaden som den nya behandlingen medför.

Hur kostnadseffektiv den nya behandlingen blir kan vara svårt att bedöma i tidiga skeden av utvecklingen av en ny behandling. Det hindrar dock inte att denna fråga måste beaktas i tidiga skeden och det är viktigt att inse att utvecklingsprogrammet för att demonstrera klinisk evidens inte kommer att ge hela bilden. För att visa värdet måste kliniska data ofta kompletteras med ytterligare data som kan användas för att ta fram hälsoekonomisk evidens.

Roadmap

Såväl akademi som SMF behöver ha en övergripande kunskap om hela utvecklingskedjan för avancerade terapier: alltifrån idéutveckling, prekliniska- och kliniska tester för ett marknadsgodkännande till nationell förmån eller rekommendation och slutligen patienttillgänglighet. Det är grundläggande för att kunna planera tidsåtgång, kostnader och kritiska leveranser i projekten. Projektet har tagit fram en "roadmap" (Figur 1) som beskriver stegen från forskning till patient på en övergripande nivå och utifrån denna kan man utläsa i vilka delar man behöver ha den hälsoekonomiska aspekten i åtanke. I denna färdplan får man också en känsla för och översiktlig kunskap om de många delarna som kan krävas för att nå framgång i utvecklingen av ATMP-läkemedel. Det gäller att säkerställa att behandlingen blir tillräckligt effektiv för att kunna bli hälsoekonomiskt försvarbar. Utmaningen är alltså stor för

vårdgivarna när det gäller att kunna erbjuda patienterna behandling med ATMP inom sina budgetramar.



Figur 1 Översiktlig bild av projektets "roadmap" för ATMP från idé till patient. Gula rutor behandlas på olika sätt i denna rapport.

Juridiska aspekter

Det är viktigt att förstå att gällande lagstiftning oftast släpar efter den tekniska och vetenskapliga utvecklingen och att de lagrum som omfattar ATMP-läkemedel inte alltid är utformade med ATMP-utveckling i åtanke. Lagstiftningen för läkemedel ska säkerställa att patienter får tillgång till säkra och effektiva läkemedel via marknaden. Annan lagstiftning som omfattar ATMP-läkemedel kan syfta till att exempelvis skydda individens integritet. Det är inte ovanligt med målkonflikter mellan olika lagstiftningsområden och den som utvecklar ATMP-läkemedel behöver förhålla sig till all relevant lagstiftning för att lyckas. I förlängningen är det också därför angeläget att utvecklingen av tillämpning av gällande lagstiftning skyndas på, och i förekommande fall utveckling av lagstiftningen för att kunna realisera alla de möjligheter som ATMP-läkemedel kan medföra. Det är också viktigt att förstå att varje ATMP-utvecklare har ansvar för, och måste förstå, vilka regelverk som är tillämpliga för den egna utvecklings- och forskningsverksamheten.

För att belysa några regulatoriska frågeställningar presenteras ett urval av frågor i Bilaga E. Tabellen är uppställd för att förtydliga skillnaden mellan traditionell läkemedelsutveckling, ATMP-läkemedel (som inte innehåller kontra innehåller mänskliga celler eller vävnader) respektive cell-/vävnads-transplantationer.

Tabellen utgår från projektdeltagarnas frågeställningar, är inte allomfattande och utgör endast exempel på när bättre kännedom om regelverk hade kunnat förbättra och förenkla utvecklingsprocessen. Utgångspunkten för tabellen är den lagstiftning som gäller i Sverige. Produktutvecklare och myndigheter kan använda tabellen som underlag vid diskussion om regeltolkningar och för att skapa förståelse för varför den som kommer från vänster (traditionella läkemedel) kontra höger (cell-/vävnadstransplantationer) i tabellen upplever svårigheter när den ”andra sidans” lagrum och regelverk blir gällande. För närmare vägledning för tillverkning, pre-kliniska tester och kliniska prövningar hänvisas till den regulatoriska guide som tagits fram i inom ett annat delprojekt inom Swelife ATMP⁹.

Sjukhusundantaget

Lagstiftningen som reglerar ATMP-läkemedel etablerades som ett komplement till den europeiska lagstiftningen som reglerar läkemedel¹⁰. Syftet med lagstiftningen är att säkerställa produktkvalitet samt klinisk nytta/risk-balans i och med ett regulatoriskt godkännande, i likhet med de förutsättningar som gäller för traditionella läkemedel. Samtidigt uppmärksammades att det redan fanns etablerade verksamheter och pågående utvecklingsprojekt med väl grundade underliggande argument för att ny lagstiftning inte fick bli störande. Detta förfarande behövde kompletteras med en reglering för att tillåta medicinskt motiverade undantag, vilket kom att benämnas som sjukhusundantaget¹¹, en Lex specialis av ATMP-förordningen.

Tillverkningstillstånd inom sjukhusundantaget tillåter ett sjukhus att, under särskilt ansvar för en behandlande läkare och med tillstånd av kompetent tillsynsmyndighet (i Sverige Läkemedelsverket), tillverka ATMP-läkemedel och behandla patienter. Notera att detta är just ett undantag som inte är tänkt att fungera som en skalbar och beständig lösning. Tillståndet är tidsbegränsat till fem år med krav på årlig rapportering som visar att spårbarhet, säkerhetsfynd (farmakovigilans) och specifika kvalitetsstandards har uppfyllts.

Behandling med ATMP-läkemedel innan produkten har godkänts för marknadsföring kan ske med stöd av sjukhusundantaget eller inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning. Sjukhusundantaget ger möjlighet att behandla enskilda patienter och den kliniska studien syftar till att utveckla kunskap om

⁹ <https://atmpsweden.se/atmp-regulatory-guide/>

¹⁰ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007

¹¹ <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter/2011-3-konsoliderad>

behandlingen. Förutsättningarna för dessa olika alternativ sammanfattas i Tabell 2.

Ett exempel på ATMP-läkemedel, som i Sverige i dag tillverkas och ges inom ramen för sjukhusundantaget, är autologa keratinocyter som ges vid svåra brännskador vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Tabell 2. Jämförelse avseende kravställning mellan sjukhusundantag respektive klinisk läkemedelsprövning för en ATMP. (LV: Läkemedelsverket, EMA: European Medicines Agency)

	Sjukhusundantag	Klinisk studie	Godkänd produkt
Tillverkningstillstånd	Ja	Ja	Ja
Ansvar för ställningstagande kring risk/nytta	Behandlande läkare/ verksamhetschef	LV och etikprövningsmyndighet	Företaget ansöker EMA/LV godkänner
Protokoll som definierar användning	Nej	Ja	Nej
Informerat samtycke	Ja	Ja	Nej
Biverkningsrapportering	Ja	Ja	Ja
Systematisk utvärdering av risk/nytta	Nej	Ja	Ja
Systematisk omprövning av risk/nytta	Nej	Nej*	Ja
Tidsbegränsning	Ja, fem år	Syftar att leda till en godkänd produkt	Nej

*) Ett protokoll för klinisk studie kan innehålla ”mellanavstämning” där extern expertgrupp värderar om det är etiskt försvarbart att fortsätta, s.k. futilitetsanalys.

På 1970 talet utvecklades en metod för *in vitro*-odling och expansion av autologa keratinocyter för behandling av patienter med stora hudförluster, företrädesvis orsakade av brännskador. Odlade keratinocyter är en strategi som kan tas till när standardbehandlingen med autologa delhudstransplantat inte räcker för att täcka sårytorna. Behandlingsstrategin har gått från att odla upp sjok av celler (poly-layer) till att idag företrädesvis applicera cellerna i en singelcellsuspension, vilket gör att en större del odifferentierade keratinocyter kan tillföras sårytan. Därmed befrämjas förmågan till proliferation och inläkning hos cellerna. En hudbiopsi tas, denna behandlas mekaniskt och enzymatiskt för att isolera keratinocyter vilka sedan odlas *in vitro* till den mängd som behövs för patientens sårytor. Cellerna tillförs sårytorna genom att de blandas i ett vävnadsklister och sprayas på sårytorna. Sårytorna bör vara väl preparerade både kirurgiskt (rena från mikrobiologisk kontamination) och biologiskt (välvasculariserade med en god sårbottnen). De

nytransplanterade keratinocyterna och den nybildade överhuden de skapar är skör och behöver initialt skyddas väl mot påfrestningar. På lite sikt erhålls dock en adekvat (ytter) hudtäckning för patienten.

Syftet med sjukhusundantaget är inte att ersätta en klinisk läkemedelsprövning utan som ett komplement till den möjliggöra behandling av ett fåtal patienter där få/inga alternativa behandlingsstrategier finns tillgängliga.

Vid tidpunkten då EU-direktiv och efterföljande nationell lagstiftning etablerades hade behandling av svårt brännskadade patienter redan varit i kliniskt bruk sedan flera årtionden, vilket innebar att det inte fanns etisk eller moralisk grund för en gängse läkemedelsutveckling med kliniska studier. Behandlingen görs med autologa celler och patientgruppen präglas av beslutsinkompetens vilket omöjliggör samtycke både till tillvaratagande av startmaterial och deltagande i en klinisk prövning.

Trots gjorda försök finns det i dagsläget ingen kommersiell produkt som bygger på odling av patientegna keratinocyter. Detta skulle kunna förklaras av att tillverkningen är manuell och individualiserad för varje patient och således hittills inte lämpat sig för automatisering. En kostsam tillverkningsprocess och en oförutsägbar patientgrupp kan vara orsaker till att det är svårt att utveckla en affärsmodell som är ekonomiskt hållbar.

Detta sammantaget gör att sjukhusundantaget fyller en central funktion för denna cellterapi.

Generiska målprofiler (TPP) för typfall av ATMP-läkemedel

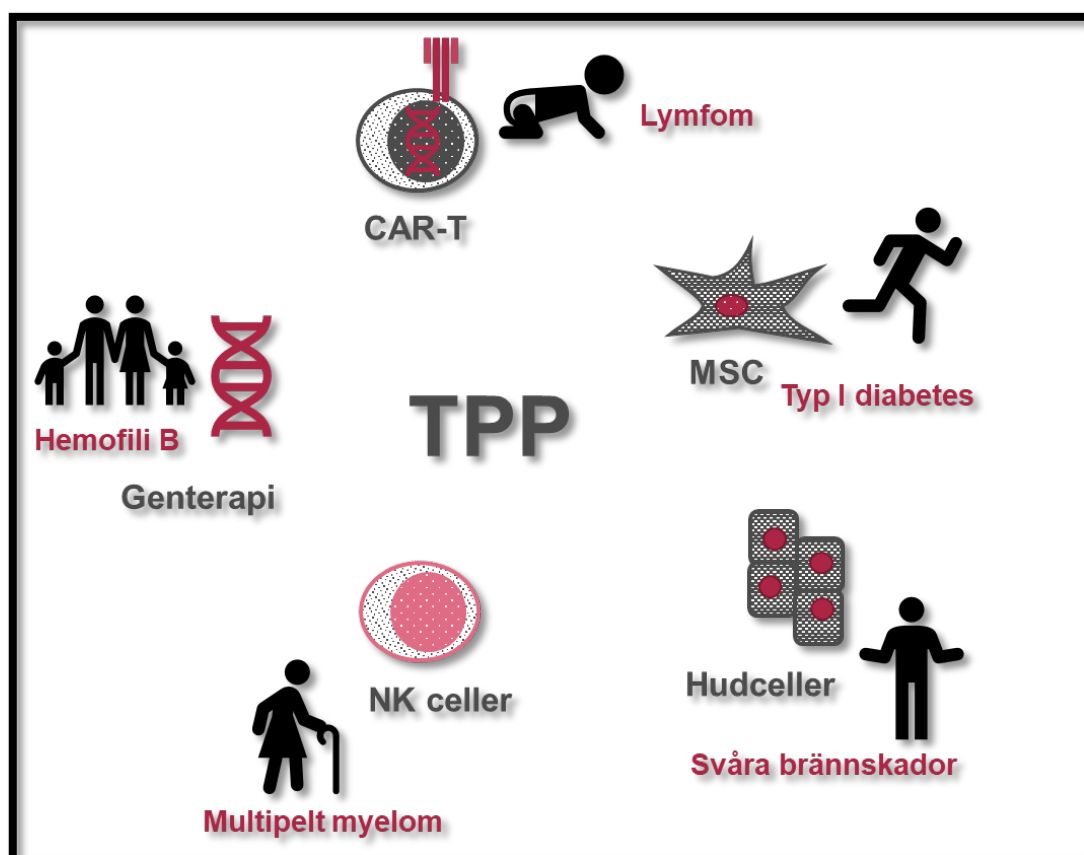
En TPP är just en målprofil, det vill säga en sammanfattning av de attribut (egenskaper) som behövs för att produkten ska klara både ett marknadsgodkännande och bli kommersiellt livskraftig.

Utvecklingsarbetet av en läkemedelskandidat (inklusive ATMP-läkemedel) och de kliniska prövningarna syftar till att nå ett marknadsgodkännande. Ett godkännande är dock inte detsamma som en kommersiellt bärkraftig produkt. Det finns redan ett antal exempel på ATMP-läkemedel där produktkvalitet och nytta/risk-balans är etablerad men betalningsviljan är lägre än det pris som är företagsekonomiskt försvarbart. Detta betyder att siktet bör ställas på att också och samtidigt utveckla ett underlag som motiverar ett hälsoekonomiskt försvarbart pris, ett pris som också ger en företagsekonomiskt trovärdig investeringskalkyl.

Avgörande är i vilken mån man har övertygande underlag för att övertyga betalaren, dvs den som ansvarar för finansiering av inköp och patienters tillgång till behandling. Här är "signal/brus-förhållandet" som visas i relation till dagens eller framtida standardbehandling helt avgörande, dvs nettoeffekten i relation till det behandlingsalternativ som behandlingen är tänkt att ersätta. Kan man på ett trovärdigt sätt visa att man vinner ett stort antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår med den nya behandlingen i jämförelse med en för betalarna acceptabel jämförbar behandling i en väldefinierad patientpopulation så har man sannolikt ett försvarbart ekonomiskt fall. Detta underlag kan dessutom fungera som ett argument för att övertyga investerare. Allt måste utgå ifrån den tänkta marknadens vilja att betala för den tilläggsnytta som produkten erbjuder. Och denna tilläggsnytta kan enbart etableras i relation till ett relevant jämförelsealternativ (komparator).

Fem olika generiska målprofiler med olika design beroende på typ av ATMP-läkemedel har konstruerats (Figur 2). Syftet med de generiska typfallen är att illustrera hur en TPP kan se ut och hur den kan användas i denna typ av processer för att illustrera att det finns olika typer av ATMP-läkemedel med olika utmaningar när det gäller regulatoriska krav och hälsoekonomiska förutsättningar. En TPP hjälper till att definiera vilka utvecklingssteg och studier som måste genomföras för att nå den önskade målbilden vid lansering av en produkt på marknaden.

En målprofil bör utgå ifrån en välgrundad uppfattning om det regulatoriska och konkurrensmässiga landskap som kan antas gälla vid tiden för marknadsintroduktion av produkten. Det är alltså en bra investering att skapa underlag för ett väl underbyggt sannolikt scenario som beskriver situationen vid tidpunkten då produkten introducerades. Som vid all annan målsättning bör målprofilen enbart ändras utifrån tydliga ändringar i de förutsättningar som omvärlden dikterar. En väl underbyggd målprofil bör inte ändras enbart utifrån egna framsteg eller bakslag. Det är att rekommendera att hålla aktuell målprofil åtskild ifrån annan dokumentation som sammanfattar de aktuella framsteg som dokumenterats. Motivet för detta är att en tillämpning i form av "rörliga målstolpar" inte är ett bra underlag för en saklig analys som syftar till att svara på om man har förutsättningar att kunna skapa en konkurrenskraftig produkt.



Figur 2. Skiss som illustrerar de fem olika generiska typfallen för ATMP (patient och typ av produkt).

I projektet har vi valt att på ett generellt sätt belysa de olika generiska målprofilerna utifrån olika intressenters perspektiv. Vår bedömning är att det kan vara av värde att uttrycka en form av ”kunderbudande” i olika skeden av utvecklingen av en produkt. Utgångspunkten är en uppsättning grundläggande attribut som sedan omsätts för att möta de behov som olika intressentsfärer har, för att kunna värdera vad produkten erbjuder. Det handlar framför allt om att adressera betalarens, patientens och investerarens/produktutvecklarens behov, samtidigt som produkten måste uppfylla de regulatoriska kraven. En väl underbyggd TPP som exponeras för betalarperspektivet ger värdefulla upplysningar om projektet har förutsättningar att bli kommersiellt framgångsrikt. Samma TPP kan i dialog med patienter eller patientföreträdare ge värdefulla insikter i vilken utsträckning produktens attribut möter patienternas behov. Dessutom kan ett kompletterande perspektiv som innefattar återstående utvecklingsaktiviteter och förväntade kostnader ge en generell ingång till finansiering i dialog med investerare.

Tabell 3. Fem generiska målprofiler (TPP) för ATMP. (TTR: Time to Relapse, QALY: Quality-Adjusted Life Years, TEP: Tissue engineered product)

	#1	#2	#3	#4	#5
Typ av ATMP	Cellterapi Patientens egna celler	Genterapi	Genterapi Patientens egna celler, genetiskt modifierade	TEP (vävnadsteknisk produkt) Patientens egna celler	Cellterapi Celler från en annan donator
Typ av fall	Autologa NK-celler, multipelt myelom	Genterapi, hemofili B	CAR-T, lymfom eller leukemi	Autologa keratinocyter, svåra brännskador	Allogen MSC, typ 1-diabetes
Beskrivande fall-definition	Autologa ex-vivo expanderade polyklonala NK-celler, bevarad cytotoxisk aktivitet	Adeno-associerad viral vektor (DNA) gen ersätter F8- eller F9-mutation av koagulationsfaktor VIII eller IX	Genetiskt modifierade autologa CAR-T celler, som uttrycker CD19 specifik Ig-receptor	Autologa ex-vivo expanderade keratinocyter från hudbiopsier	Allogena navelsträngs-deriverade, poolade MSC för behandling av större patientgrupper
Dosering	Flera infusioner	Engångs-behandling	Engångs-intervention	Intensivvård	Enstaka eller flera gånger
HE osäkerheter	Förväntat TTR variation i jämförande grupp	Hållbarhet för långsiktiga effekter	Ingen uppföljning efter 24 mån	Begränsad patientbas, effektmätning	Huvudsakligen en fråga om att fastställa rätt kostnad per QALY

HTA och hälsoekonomiska utvärderingar i Sverige

Beskrivning av HTA

Health Technology Assessment (HTA), även kallad en hälsoekonomisk utvärdering, är en metod för att kunna prioritera och prissätta (s.k. värdebaserad prissättning) inom hälso- och sjukvårdsområdet. Inte alla länder använder sig av en värdebaserad prissättning där HTA är en viktig del utan många länder använder sig istället av s.k. referensprissättning där andra länders priser utgör en viktig komponent. HTA är dominerande framförallt i Storbritannien, Norden och Kanada, men många fler länder använder HTA men då inte fullt ut för prissättningsbeslut utan som en vägledning vid prioritering. I bilagorna F, G, H och I ges en kort beskrivning av flera olika länders system och hantering av läkemedel och interventioner i sjukvården. Hälsoekonomiska utvärderingar spelar en central roll i Sverige för både

subvention och rekommendation av läkemedel men även vad gäller hälsoekonomiska bedömningar av medicintekniska produkter.

HTA kan definieras som ett multidisciplinärt systematiskt sätt att utvärdera konsekvenser av en behandling eller metod. En HTA innebär att metoder i vården utvärderas ur ett samlat medicinskt, ekonomiskt, etiskt och samhällligt perspektiv (Zethraeus, 2009) Generellt kan man säga att HTA är en bredare ansats än både den hälsoekonomiska utvärderingen och den systematiska översikten. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) menar att den systematiska HTA-översikten av effekter, risker och kostnader kompletteras med att även omfatta etiska och sociala aspekter vilket inte ingår i den hälsoekonomiska utvärderingen (SBU, Handbok 2010). I fortsättningen används dock dessa båda begrepp synonymt i rapporten.

Hälsoekonomiska utvärderingar går ut på att göra en jämförelse av kostnader och intäkter för en alternativ användning av resurser. Syftet med utvärderingen är att bedöma vilket "värde för pengarna" olika program och interventioner inom hälso- och sjukvården kan ge och är en inkrementell analys, dvs kostnaden av en intervention eller behandling jämförs mot en kostnad för en alternativ användning där även effektskillnader belyses. Det har beskrivits som "The comparative analysis of alternative courses of action in terms of both their costs and consequences in order to assist policy decisions" (Drummond et al. 1997, 2005).

I korthet kan det sammanfattas som att den bästa tillgängliga data sammanfattas och struktureras i en matematisk modell, en så kallad hälsoekonomisk modell där sjukdomen och dess behandling dikterar modellens uppbyggnad. De hälsoekonomiska modellerna skiljer sig därav från ett terapiområde till ett annat.

Komparatorn

Det är av stor vikt att inte enbart ha kontroll över vilka kostnader, intäkter och hälsoeffekter som en behandling medför, utan även jämförelsealternativet. Jämförelsealternativet, även kallat komparatorn, kan vara klinisk praxis idag, ingen behandling, läkemedelsbehandling, kirurgiska ingrepp, kognitiv beteendeterapi mm.

Val av jämförelsealternativ, komparator är grundläggande vid en HTA, liksom val av perspektiv (hälso- och sjukvårdsperspektiv, samhällsekonomiskt perspektiv). Praxis i Sverige är att komparatorn ska motsvara det som är mest kostnadseffektivt idag utifrån tillgänglig evidens. Därutöver är val av relevant hälsoekonomisk modell (t.ex. beslutsträd, Markov-modell o.s.v.) samt tidshorisont viktigt.

Kostnadseffektiviteten gäller alltid i jämförelse med något i en definierad patientpopulation, med ett visst perspektiv och är olika beroende på vem som får behandlingen.

Etiska plattformen

Beslut som fattas inom hälso- och sjukvården görs efter en sammanvägning utifrån en etisk plattform som riksdagen har beslutat där tre huvudprinciper tillämpas:

1. Människovärdesprincipen: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.
2. Behov- och solidaritetsprincipen: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behoven är störst.
3. Kostnadseffektivitetsprincipen: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

Beroende på hur läkemedlet/tekniken används finns en rad olika myndigheter och aktörer som alla har det gemensamt att hela den etiska plattformen tillämpas där kostnadseffektiviteten är av stor vikt:

TLV

För att receptförskrivna läkemedel ska kunna ingå i högkostnadsskyddet och omfattas av subventioner måste företaget som har markandsföringstillståndet skicka in en subventionsansökan till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) som efter en utredning fattar beslut om subventionsstatus. TLV har även ansvar för den hälsoekonomiska utvärderingen vad gäller s.k. klinikläkemedel/sjukhusläkemedel.¹² Hur detta går till beskrivs nedan under ”Mer om HTA och läkemedelsinförandet i Sverige”.

Folkhälsomyndigheten

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsohot. En viktig uppgift är att ta fram och sprida vetenskapligt grundad kunskap som främjar hälsa och förebygger sjukdomar och skador. I samverkan med andra aktörer tar myndigheten fram kunskapsunderlag och metodstöd

¹² TLV har tagit fram både allmänna råd och en handbok riktad till sökande aktör;
<https://www.tlv.se/download/18.467926b615do84471ac3396a/1510316400272/LAG-lfnar-2003-2.pdf>
<https://www.tlv.se/system/poc/publikationer/publikationer/2019-12-18-handbok-for-foretag-vid-ansokan-om-subvention-och-pris.html>;

samt följer upp och utvärderar olika metoder och insatser för en god och jämlik hälsa i hela befolkningen.

SBU

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har i uppdrag att göra oberoende utvärderingar av metoder och insatser inom hälso- och sjukvård, tandvård samt för metoder och insatser inom socialtjänsten och området funktionstillstånd/-hinder. SBU också tagit fram en metodbok för hälsoekonomiska utvärderingar.¹³

Socialstyrelsen

Socialstyrelsen arbetar bland annat med att ta fram nationella riktlinjer till stöd vid prioriteringar och för att ge vägledning om vilka behandlingar och metoder som olika verksamheter i vård och omsorg bör satsa resurser på.¹⁴ Socialstyrelsen har också till ansvar att prioritera vilka åtgärder i vården som ska inkluderas i högspecialiserad vård. I dagsläget ingår inga ATMP-läkemedel i prioriteringar för sådana beslut.

Regionernas samverkansmodell

Sveriges regioner har enats i en modell för nationellt ordnat införande av prioriterade läkemedel. Det innebär att man utifrån en horisontspaning väljer ut de läkemedel som uppfattas som särskilt angelägna eller utmanande vad gäller införande, patienters och samhällets förväntningar på jämlik tillgång till behandling. Hanteringen sker med stöd ifrån en hälsoekonomisk utvärdering utförd av TLV innan de blir föremål för ställningstagande till en rekommendation av införande genom NT-rådets (Rådet för nya terapier) beslut. I samverkansmodellen finns också livscykel- och marknadsfunktionerna, som bemannas av de fyra största regionerna, så kallade fyrlänsgruppen och NT-rådet.

Regionerna förväntas implementera de rekommendationer som NT-rådet utfärdar. NT-rådets rekommendationer kan villkoras genom överenskommelser mellan läkemedelsföretaget och regionerna som syftar till att uppnå en kostnadseffektivitetskvot inom ramen för etablerad betalningsvilja, se vidare under avsnittet ”Mer om HTA och läkemedelsinförandet i Sverige”.

¹³ <https://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap-och-praxis/sbu-beskriver-hur-utvardering-gar-till/>

¹⁴ <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/>

Mer om HTA och läkemedelsinförandet i Sverige

Läkemedel i Sverige kan generellt delas in i tre kategorier: 1) receptbelagda läkemedel inom läkemedelsförmånen (s.k. förmånsläkemedel), 2) rekvisitionsläkemedel (s.k. klinikläkemedel eller slutenvårdsläkemedel) och 3) receptfria läkemedel som kan köpas på apotek eller butiker.

Förmånsläkemedel skrivs ut till en patient som sedan köper det på ett öppenvårdsapotek via det så kallade högkostnadsskyddet. Regionerna är ansvariga för kostnaderna men får också ett särskilt bidrag (allmänt kallat läkemedelsbidraget) av staten via en överenskommelse som bygger på Socialstyrelsens årliga läkemedelsprognos som basen för ersättningen, både för förmånskostnaderna samt för läkemedel vid behandling av hepatit C.¹⁵ Läkemedelsbidraget betalas månadsvis med två månaders fördröjning (SOU 2018:89).

Rekvisitionsläkemedel administreras inom hälso- och sjukvården och finansieras direkt av regionerna.

De respektive processerna för införandet av rekvisitionsläkemedel och förmånsläkemedel redovisas nedan. Trots att införandet av rekvisitions- och förmånsläkemedel återspeglar olika beslutfattningsprocesser och regelverk, har gränsen mellan de olika läkemedelskategorierna ofta blivit flytande. Det som är gemensamt är den betydande roll som de hälsoekonomiska utvärderingarna har och som görs av TLV oberoende av kategorierna ovan. Med tanke på ATMP-läkemedels egenskaper, är vår bedömning i dagsläget att de allra flesta behandlingsalternativ kommer att falla utanför förmånssystemet och huvudsakligen beröra revisionsprocessen.

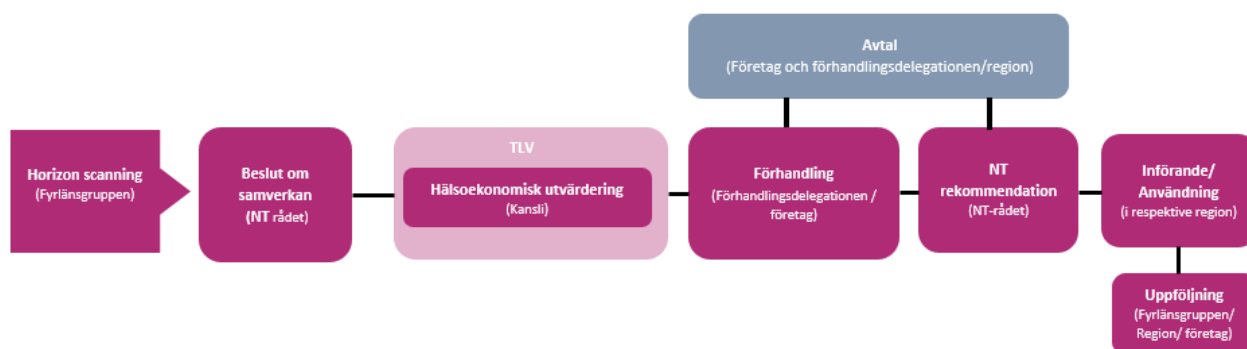
HTA och införandet av rekvisitionsläkemedel

Processen för införandet av rekvisitionsläkemedel består av följande steg: horisontspaning, beslut om nationell samverkan, hälsoekonomisk utvärdering, förhandling och rekommendation, samt uppföljning (Figur 3).

Vid horisontspaning identifieras nya läkemedel eller indikationer för befintliga läkemedel som kan bli aktuella för hälso- och sjukvården. Horisontspaning genomförs inom regionernas samverkansmodell för läkemedel och innebär att läkemedel som bedöms få en stor inverkan på vården identifieras enligt vissa kriterier, varefter det vetenskapliga kunskapsläget för dessa läkemedel/indikationer beskrivs i en bedömningsrapport.

¹⁵ <https://skr.se/halsasjukvard/lakemedel/kostnaderlakemedel/overenskommelselakemedelskostnader.26347.html>

NT-rådet bedömer om läkemedlet/indikationen ska omfattas (eller inte) av nationell samverkan baserat antingen på bedömningsrapporten från horisontspaning eller information från regionerna som nominerar ett läkemedel för rekommendation av NT-rådet¹⁶. För läkemedel som rekquireras och används inom slutenvården, behöver en hälsoekonomisk analys genomföras av TLV innan rekommendation från NT-rådet utfärdas. TLV:s bedömning skickas till NT-rådet samt företagen och består av en granskning av det befintliga evidensunderlaget samt resultaten av TLV:s och oftast företagets egna analyser. När det gäller rekvisitionsläkemedel som är föremål för nationellt ordnat införande ges i TLV uppgift att leverera en hälsoekonomisk analys som sedan fungerar som ett underlag för den värdering som leder fram till NT-rådets rekommendation. Rekommendationen ska baseras på den etiska plattform som riksdagen har beslutat för prioriteringar i vården och där kostnadseffektivitet är en aspekt tillsammans med människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen. Därefter kan förhandling mellan läkemedelsbolaget och regionerna/förhandlingsdelegationen, med syfte att skapa ett avtal genomföras, så kallad tvåpartsförhandling. Baserat på utfallet av förhandlingarna och TLV:s rapport skickar NT-rådet sin rekommendation till regionerna som publiceras på webbplatsen för nationellt ordnat införande¹⁷. Rekommendationen kan vara positiv, negativ eller avvaktande. NT-rådet utfärdar rekommendationer om införande som därefter implementeras utifrån regionernas ekonomiska förutsättningar.



Figur 3. Införande av rekvisitionsläkemedel.

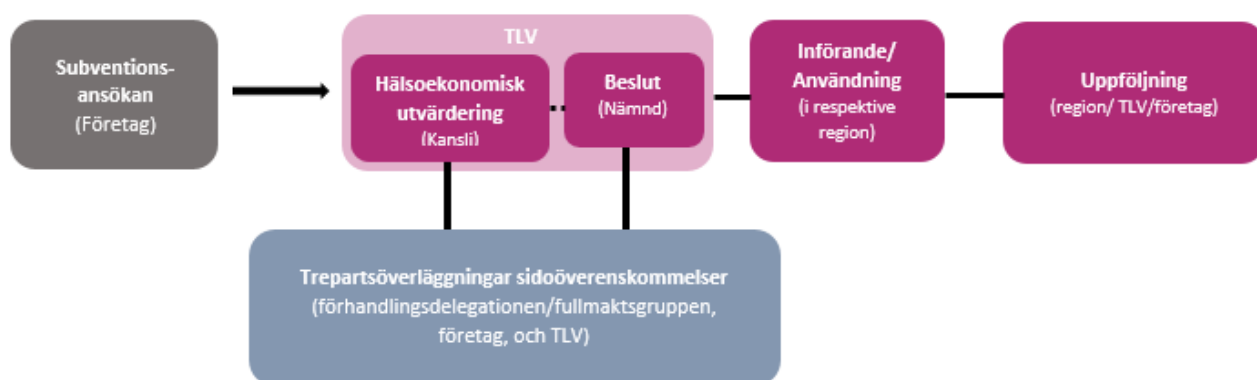
¹⁶ NT-Rådet. 2020. Beslut om samverkan hämtat 2020-03-02 från <https://janusinfo.se/nationelltordnatinförande/saarbetarvi/arkiv/beslutomsamverkan.5.4771ab7716298ed82ba97add.html>

¹⁷ <https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinförande/rekommendationer.4.728Coe316219da813569b2c.html>

HTA och införandet av förmånsläkemedel

Subventionsansökan

Processen för att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånen börjar med läkemedelsföretagets subventionsansökan till TLV (Figur 4). Ansökan struktureras enligt vägledningen och riktlinjerna som har publicerats på myndighetens webbsida. TLV genomför en hälsoekonomisk utredning baserat på underlaget som har lämnats in för att fastställa pris och besluta om subventionsstatus. Läkemedel kan beviljas en generell subvention, begränsad subvention eller få avslag. Värt att nämna är att TLV:s beslut om pris och subvention är möjligt att överklaga. Även här läggs stor vikt vid kostnadseffektiviteten. Även för förmånsbeslut kan det ske förhandlingar, så kallade trepartsöverläggningar. Både regioner och företag har rätt att begära överläggning med TLV:s nämnd inför beslut.



Figur 4. Införande av förmånsläkemedel.

Trepartsöverläggningar

Beslut om punkterna nedan kan ofta vara föremål vid trepartsöverläggningar mellan företag, regioner och TLV¹⁸. Det är överläggningar där TLV bidrar med tolkningen av det hälsoekonomiska underlaget och där regionerna och företagen är förhandlingsparter i det som syftar till att leda till en överenskommelse om acceptabelt pris som underlag för en rekommendation om att läkemedlet kan införas i svensk sjukvård:

- läkemedel med betydande osäkerhet vad gäller underliggande evidens (t.ex. behandlingens längd, urval och storlek av relevant patientgrupp, varaktighet av behandlingseffekt osv)

¹⁸ <https://www.tlv.se/lakemedel/utveckling-vardebaserad-prissattning/fordjupad-samverkan.html> [hämtat 2020-02-12]

- läkemedel som riktas mot sjukdomar med hög svårighetsgrad eller sällsynta sjukdomar
- läkemedel med stor budgetpåverkan

Överläggningarnas syfte är att hantera osäkerheter i evidensunderlaget, att dela risk mellan företaget och regionen, och kan resultera i en sidoöverenskommelse och ett förmånsbeslut med eller utan begränsningar eller uppföljningsvillkor. Begränsningarna kan gälla specifik behandlingstid, patientgrupp osv. Trots att trepartsöverläggningar inte alltid har lyckats, har dessa spelat en viktig roll i beslut kring läkemedel för hepatit C, cancer och olika inflammatoriska sjukdomar¹⁹. Sidoöverenskommelser spelar en viktig roll för att hålla nere ökningen av de offentliga läkemedelskostnaderna, inte minst på grund av att de definierar villkor och storleken av återbäring²⁰.

Uppföljning

Uppföljningen sker baserat på villkor som fastställs under trepartsförhandlingarna av TLV eller regionernas sida och kan handla om ytterligare datainsamling eller utförandet av en studie. Även subventionsbeslut från TLV kan vara villkorade med uppföljning.

HTA-praxis

Det finns en rad handböcker och allmänna råd för hur en korrekt hälsoekonomisk utvärdering bör göras för att vara transparent och svara på frågeställningen om en intervention är kostnadseffektiv.

Den svenska subventionsmyndigheten TLV har tagit fram allmänna råd TLVAR 2017:1, här framgår vad som bör inkluderas i en hälsoekonomisk analys²¹. I korthet innebär det att TLV menar att följande bör beaktas:

- Vilka kostnader och intäkter bör ingå? Dvs val av perspektiv för analysen.
- Val av jämförelsealternativ, komparator
- Val av patientgrupp
- Analytisk metod; D.v.s. både val av vilken typ av modell som bör användas samt vilken analysmetod som är bäst lämplig t.ex. kostnadseffektivitetsanalys, kostnadsminimeringsanalys.

¹⁹ <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2016-12-15-uppdaterade-subventionsbegransningar-for-hepatit-c-lakemedel-efter-trepartsoverlaggningar.html> [hämtat 2020-02-12]

²⁰

https://www.tlv.se/download/18.780dc01163ea3f00899a2aa/1529050689398/180615_uppfoljning_lakemedelskostnader.pdf [hämtat 2020-02-12]

²¹ <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv/regelverk/allmanna-rad.html>

- Samtliga relevanta kostnader (inklusive samhällsperspektivet), både direkta och indirekta kostnader bör beskrivas. Här ingår även kostnadsminskning om så är fallet liksom pris på tex läkemedelsbehandling samt kostnader för olika vårdinsatser som utförs.
- Hälsoutfall har två dimensioner, livskvalitet och levnadslängd. Detta brukar sammanfattas i måttet livskvalitetsjusterade levnadsår s.k. QALYs (Quality-Adjusted Life Years). Det finns en rad olika metoder för hur livskvalitet mäts och utvärderas och det är av stor vikt att detta fångas och mäts för att en utvärdering skall vara möjlig.
- Tidshorizonten bör täcka den period då de huvudsakliga hälsoeffekterna och kostnaderna uppstår.
- Både kostnader och hälsoeffekter bör diskonteras.
- Känslighetsanalyser genomförs för att hantera osäkerheter i antaganden och parametrar.
- Transparens i modellen är av stor vikt. Metoder och gjorda antaganden ska redovisas tydligt och lätt gå att följa.

SBU har tagit fram en metodbok för hälsoekonomiska utvärderingar som också kan fungera som råd vid framtagande av en hälsoekonomisk analys.²²

Även ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes – en organisation för hälsoekonomer och andra verksamma i denna bransch) har tillgängliggjort Modeling Good Research Practices offentligt i en drygt handfull rapporter (Caro et al. 2012).

Projektet har tagit fram en checklista (Bilaga A: HTA Checklista) och vägledning hur den ska användas (Bilaga B: Vägledning HTA Checklista) för att stötta utvecklare av ATMP-läkemedel (SMF) att bedöma värde och bygga en affärsmodell för kommunikation med finansiärer. Vi ser även att denna checklista är värdefull för innovationsstödsystemet i dialog med start-ups och SMF.

Generiska målprofiler och konsekvenser för HTA

Vi har skapat fem olika typfall av generiska målprofiler att använda som ett underlag för hur en produkt bör dokumenteras och karaktäriseras för att ta sig igenom olika beslut på vägen till en kommersiellt bärkraftig produkt. De fem typfallen är valda för att illustrera olika typer av ATMP-läkemedel som i sin tur har väsentligt olika karaktäristika.

²² <https://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap-och-praxis/sbu-beskriver-hur-utvardering-gar-till/>

En kortfattad sammanställning av de fem generiska fallen för ATMP-läkemedel som tagits fram av arbetsgruppen återfinns i Tabell 3 och en detaljerad sammanställning finns i Bilaga C.

ATMP och värdebaserad prissättning

ATMP-behandlingar har en potential att leda till ”botande” eller frånvaro av symptom eller sjukdomsaktivitet. Behandlingsprogrammen kan vara förknippade med behandling under kort tid men samtidigt ge mycket långvariga bestående positiva effekter på både hälsa och sjukvårdssystemets och övriga samhällets kostnader. Detta leder till utmaningar med att fastställa klinisk evidens och kostnadseffektivitet samt med hur de förväntade höga värdena som genereras ska kunna betalas för under en kort period. Det leder till två stora utmaningarna med ATMP-läkemedel: (1) Hur kan vi visa värdet av ATMP-behandlingen redan i ett tidigt skede av utvecklingen av den nya behandlingen? (2) Hur kan en betalningsmodell konstrueras för en behandling som kan ges vid ett enda tillfälle eller under kort tid och samtidigt genererar ett mycket stort värde ackumulerat under lång framtid?

Erfarenheterna hittills har visat att prissättningen för ATMP-läkemedel kan vara av en annan storleksordning än vad vi är vana vid för läkemedel. I Tabell 4 visas en sammanställning av några aktuella ATMP-läkemedel (januari 2020) och listpris i USA.

Tabell 4. Några aktuella ATMP, januari 2020.

Typ av ATMP	Sjukdom/indikation	Kostnad per behandling ²³
Genterapi	Hemofili	1,5-3 miljoner USD
Genterapi	Spinal muskulär atrofi	2,1 miljoner USD
Genterapi	Beta-thalassemi	1,8 miljoner USD
Genterapi (CAR-T)	Akut lymfoblastisk leukemi/lymfom	0,373 – 0,475 miljoner USD
Genterapi	Ärftlig näthinnesjukdom (mutation i RPE65-genen)	0,425 miljoner USD

Förkortningar: CAR-T: Chimeric antigen receptor *T* cells

Cohen et al. (2019) och Chambers et al. (2019) har gjort en sammanställning av publicerade kostnadseffektivitetsanalyser för ATMP-läkemedel. Sammanställningen baseras på sju ATMP-läkemedel i nio olika analyser. Hälsovinster har dessutom beräknats för 46 biologiska och 127

²³ Indikativa bruttoprisnivåer hämtade ifrån generell media. Aktuella prisnivåer i Sverige kan skilja sig ifrån de angivna och det kan dessutom tillkomma rabatt- eller riskdelningsavtal.

konventionella läkemedel godkända av FDA mellan 1999 och 2015 som återfunnits i TUFT:s institutsdatabas, Tufts Center for the Study of Drug Development. Resultaten visar att hälsovinster per genomsnittlig patient för cell- och genterapi vida överstiger motsvarande hälsovinster per patient för biologiska läkemedel och konventionella läkemedel. För de nio ATMP-analyserna har hälsovinster beräknats till i genomsnitt 5,78 QALY per patient. För biologiska läkemedel till 0,43 QALY och för konventionella läkemedel till 0,49 QALY per patient.

Enligt beräkningar av Cohen et al. kan de konsekvenser som genererar värde för ATMP variera från stor överlevnads- och livskvalitetsvinst 11,77 QALY per patient från Zolgensma för behandling av spinal muskulär atrofi (SMA) och 5.17 - 8.18 QALY per patient från Kymriah för akut lymfoblastisk leukemi, till liten överlevnads- och livskvalitetsvinst (t.ex. 1,3 QALY per patient från gen- och cellterapi för hemofili). Emellertid kan gen- och cellterapi för hemofili generera kostnadsbesparingar för minskad eller obefintlig användning av FVIII-preparat (Faktor åtta-preparat) som idag kan uppgå till mer än en miljon kr per patient och år för pojkar under en hel livstid.

Detta visar att de priser som satts för flera av ATMP-läkemedlen inte är orimliga ur ett värdebaserat prissättningsperspektiv, se Bilaga D. Eftersom hälsovinster kan vara mycket större för ATMP-läkemedel och kostnadsbesparingarna också kan vara betydande så kan det i flera fall motivera ett mycket högre pris än vad som kan motiveras för konventionella och biologiska läkemedel. Den andra egenskapen som också kan motivera ett högt pris på ATMP-läkemedlen är att det ofta är en enda behandling som krävs för att ge hälsoeffekten. För biologiska och konventionella behandlingar är det ofta kontinuerliga behandlingar eller behandlingar under lång tid och priserna per behandling kan vara relativt låga även om kostnaderna för en längre tids behandling blir höga.

HTA för ATMPs

Inför den hälsoekonomiska analysen och analysen av problemet med ekonomisk överkomlighet har vi konstruerat tre hypotetiska exempel, ett konventionellt läkemedel och två ATMP-läkemedel, som bygger på de fem generiska målprofilerna för ATMP-läkemedel som arbetsgruppen tagit fram. För vart och ett av de tre hypotetiska exemplen har vi antagit hälsovinster uttryckta i QALYs, livslängd och livskvalitet, kostnadsbesparingar i kronor och antagna patientpopulationer, incidens respektive prevalens.

Tabell 5. Tre hypotetiska läkemedel, varav ett konventionellt och två ATMP med stora hälsovinster och stora kostnadsbesparingar per patient.

	Konventionellt läkemedel	ATMP associerad med stor OS vinst	ATMP associerad med stor kostnadsbesparing
Nuvarande behandling:			
Övergripande överlevnad (OS)	70 år	30 år	70 år
Livskvalitet (QoL)	0,8	0,8	0,8
QALYs (OS x QoL)	56	24	56
Nuvarande behandling, Kostnad/pat.	0 SEK/år	200 000 SEK/år	1 miljoner kr/år
Total kostnad	0 SEK	6 miljoner kr	70 miljoner kr
Ny behandlingskostnad (tillägg)	800 000 (för 10 år 60-70)	16 miljoner kr (vid år 0)	20 miljoner kr (vid år 0)
Ny OS	72 år (+2)	60 år (+30)	72 år (+2)
Ny QALYs	57,6 (+1.6)	48 (+24)	57,6 (+1.6)
Kostnadsbesparing	0 SEK	6 miljoner kr	70 miljoner kr
ICER i miljoner kr per vunnet QALY	$(0,8-0,0)/(57,6-56)=0,5$	$(16-6)/(48-24)=0,42$	$(20-70) / (57,6-56)=\text{dominant (kostnadsbesparande med bibehållen eller bättre hälsa)}$

Förkortningar: ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; OS: Overall survival; QALY: Quality-adjusted Life-Year; QoL: Quality of Life

Konventionell behandling

Det första hypotetiska läkemedlet i Tabell 5 (det konventionella) är ett läkemedel som ska jämföras med en nuvarande situation som innebär att en patient lever i genomsnitt i 70 år med en livskvalitet motsvarande 80 procent av en fullt frisk individ. Det förväntade antalet QALYs för en individ blir då $70 \text{ år} \times 0,8 = 56 \text{ QALYs}$.

Den nya behandlingen beräknas ge 2 ytterligare levnadsår till en kostnad om 800 000 kr per patient. Livskvaliteten är oförändrad så ökningen blir $2 \text{ år} \times 0,8 = 1,6 \text{ QALYs}$. Då får vi en inkrementell kostnadseffektkvot, ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), på 0,5 miljoner kr per vunnet QALY (800 000 kr/1,6). Detta är en nivå som i många fall borde kunna accepteras av t e x TLV.

Stor överlevnadsvinst

Det andra hypotetiska exemplet representerar ett nytt ATMP-läkemedel som ger mycket stor hälsovinst. Nuvarande behandling innebär att en patient lever endast i 30 år med en livskvalitet på 0,8. Då blir förväntat antal QALY $30 \times 0,8 = 24$. Patienterna beräknas kosta 200 000 kr per år under sina 30 levnadsår och totala kostnaden per patient blir därför 6 miljoner kr för hela livstiden.

Det nya ATMP-läkemedlet ökar livslängden till 60 år, d.v.s. en ökning med 30 ytterligare levnadsår. Livskvaliteten förblir densamma och då får vi en förbättrad hälsa motsvarande 24 QALY. Här slipper vi nu den nuvarande årliga behandlingkostnaden på 200 000 kr per patient och får en kostnadsbesparing på 6 miljoner kr per patient. Nettokostnaden för den nya läkemedelsbehandlingen blir $16 - 6 = 10$ miljoner kr. Då får vi en ICER på $10 \text{ Mkr} / 24 \text{ QALY} = 0,42 \text{ Mkr per vunnen QALY}$.

Stor kostnads-offset

Det tredje hypotetiska exemplet innebär att patienter som idag lever i 70 år med livskvaliteten 0,8, har en förväntad QALY på 56 och kostar 1 miljon kronor per år att behandla under alla 70 åren. Nuvarande total behandlingkostnad för hela livstiden är 70 miljoner kronor. Den nya behandlingen påverkar inte livskvaliteten men ger 2 ytterligare levnadsår. Den stora vinsten med den nya behandlingen är att hela den nuvarande långvariga behandlingkostnaden kan sparas in. Den nya behandlingen beräknas kosta 20 miljoner per patient vid ett enda tillfälle. Vi får då både en inbesparad total kostnad per patient $20 - 70 \text{ Mkr} =$ på 50 Mkr i besparing och dessutom en vinst av 1,6 QALY. ICER blir då dominant eftersom vi vinner både kostnader och hälsa.

Resultatet blir att vi får den fördelaktigaste ICER:n i det tredje fallet eftersom den är dominant. Den näst bästa ICER:n får vi i andra fallet där vi har en stor hälsovinst. Vår sämsta ICER, även om den skulle kunna betraktas som acceptabel, får vi med det nya konventionella läkemedlet.

Hänsyn till incidens och prevalens

I det följande ska vi analysera vad som händer med våra hypotetiska läkemedel när vi antar att det finns en mängd patienter att behandla, d.v.s. när vi också beaktar incidens och prevalens.

Tabell 6. Konventionellt läkemedel - Prevalens och budgetpåverkan

	Ny behandling tillägg	Bästa stödjande vård (Best Supportive Care (BSC))
Kostnad miljoner kr	800 000 (10 år)	350 000 (10 år)
QALYs	57,6	56
LY	72	70
ICER (SEK)	500 000	
# patienter i Sverige	1000	
Total budgetpåverkan för det nya läkemedlet över 10 år (nationellt)	800 miljoner kr	
Första årets budgetpåverkan (nationellt)	80 miljoner kr	
Första årens behandlingarkostnader, fördelat årligen över 5 år (nationellt)	n.a.	

Förkortningar: BSC: Best supportive care; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; LY: Life-years; QALY: Quality-adjusted Life-Year; QoL: Quality of Life

En inkrementell kostnadseffektkvot, d.v.s. en kostnad per vunnen QALY på 500 000 SEK kan oftast accepteras av pris och subventions-myndigheter i Sverige och flera andra länder.

En total årlig budgetökning på 80 miljoner kr per år för hela landet någorlunda jämnt spridd över olika regioner är ofta möjlig att hantera. Hänsyn till att vi har en prevalens på 1000 patienter och därmed får en ökad belastning på budgeten genom att introducera ett nytt konventionellt blir inte oöverkomlig. Anledningen är att kostnaderna för den nya konventionella behandlingen sprids ut jämnt över en tio-årsperiod.

Innan vi ska analysera budgetimplikationerna av de nya hypotetiska ATMP-läkemedlen ska vi diskutera vad värdebaserad prissättning av ATMP-läkemedel kan betyda. Värdebaserad prissättning innebär kortfattat att priset för en ny teknologi ska sättas i relation till det värde som teknologin tillför utöver den nuvarande behandlingen. För en utförligare diskussion om värdebaserad prissättning se Bilaga D.

I detta hypotetiska fall med ett nytt ATMP-läkemedel ligger värdet huvudsakligen i den mycket stora hälsovinsten. Hälsovinsten är sammansatt av 30 års ökad överlevnad med en livskvalitet per år på 0,8 (dvs 80 % av full hälsa), vilket ger ett tillskott på 24 QALY.

Hur mycket en hälsovinst ska vara värd råder det delade meningar om. Flera värden på ett QALY förekommer i svensk och internationell litteratur. Ett vanligt värde som tillämpas av TLV och NT-rådet i Sverige är att ett QALY ska värderas under 1 miljon kr, men att man kan acceptera 1 miljon kr om hälsotillståndet som behandlas är mycket svårt. Det kan också vara möjligt att acceptera en värdering upp till 2 miljoner kr per QALY om det dessutom är ett mycket sällsynt tillstånd som behandlas.

I Tabell 7 har vi illustrerat vilket pris på läkemedlet som skulle kunna accepteras om hälsovinsten skulle värderas till 1 respektive 3 miljoner kr per QALY. Om företaget har satt ett pris på 16 miljoner kr på sitt ATMP-läkemedel så framgår det att ett ännu högre pris skulle kunna accepteras av betalaren eller pris- och subventionsmyndigheten under förutsättning av att hälsan värderas till 1 respektive 3 miljoner kr.

Tabell 7. ATMP läkemedel med stor hälsovinst och ett värdebaserat prissättningssystem.

	Ny ATMP stor OS vinst	BSC	Stegvis
Kostnad miljoner kr	16	6	+10
QALYs	48	24	+24
LY	60	30	+30
ICER (SEK)	417 000		
Värdebaserat pris för 1 miljoner kr per QALY	30 miljoner kr		
Värdebaserat pris för 3 miljoner kr per QALY	72 miljoner kr		

Förkortningar: BSC: Best supportive care; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; LY: Life-years; QALY: Quality-adjusted Life-Year; QoL: Quality of Life

I följande tabell analyserar vi budgetkomplikationerna av de hypotetiska ATMP-läkemedlen. Det första exemplet förväntas ge mycket stora hälsovinster i termer av stora QALY vinster. Det betyder att hälsovinsten är en kombination av överlevnadsvinst och vinst i livskvalitet. Jämförelsealternativet BSC har en kortare överlevnad och lägre livskvalitet där de associerade kostnaderna är mer jämnt fördelade över levnadslängden.

Tabell 8. Ny ATMP – Stor vinst i livslängd – prevalens och budgetpåverkan.

	Ny ATMP stor OS vinst		BSC	Stegvis
Kostnad miljoner kr	16		6 (0.2/år)	+10
QALYs	48		24	+24
LY	60		30	+30
ICER (SEK)	417 000			
# patienter i Sverige	10	100		
Total budgetpåverkan för det nya läkemedlet över 10 år (nationellt)	100 miljoner kr	1 000 miljoner kr		
Första årets budgetpåverkan (nationellt)	158 miljoner kr	1 580 miljoner kr		
Första årens behandlingarkostnader, fördelat årligen över 5 år (nationellt)	32 miljoner kr/år	320 miljoner kr/år		

Förkortningar: BSC: Best supportive care; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; LY: Life-years; QALY: Quality-adjusted Life-Year; QoL: Quality of Life

Den nya ATMP-behandlingen i exemplet ovan ger en inkrementell kostnads-effektivitetskvot på 417 000 kr vilket oftast är acceptabelt. Om vi antar att endast 10 patienter behandlas av en total population på 100 patienter så blir budgeteffekten 158 miljoner kr vilket kan vara överkomligt om patienterna är jämnt spridda över landet. Om vi däremot planerar för att behandla hela befolkningen så får vi en budgetpåverkan motsvarande 1 580 miljoner kr, vilket förmodligen är svårt att finansiera.

Om vi sprider ut betalningen över fem år så blir det 32 miljoner kr per år i det första fallet och 320 miljoner kr per år i det senare fallet då vi antar att alla behandlas. Att sprida ut betalningen över 5 år är dock inte förenligt med kommunallagen som tillåter högst 3 års annuiteter om inte särskilda skäl kan åberopas (SFS 2017:725, 11 kap).

Tabell 9. Stor kostnadsbesparing – prevalens och budgetimplikationer.

	Ny ATMP stor OS vinst		BSC	Stegvis
Kostnad miljoner kr	20		70	Spara 50
QALYs	57,6		56	+1,6
LY	72		70	+2
ICER (SEK)	Dominant			
# patienter i Sverige	40	400		
Total budgetpåverkan för det nya läkemedlet över 10 år (nationellt)	Spara 2 000 miljoner kr	Spara 20 000 miljoner kr		
Första årets budgetpåverkan (nationellt)	760 miljoner kr	7 600 miljoner kr		
Första årens behandlingarkostnader, fördelat årligen över 5 år (nationellt)	152 miljoner kr/år	1 520 miljoner kr/år		

Förkortningar: BSC: Best supportive care; ICER: Incremental cost-effectiveness ratio; LY: Life-years; QALY: Quality-adjusted Life-Year; QoL: Quality of Life

En ny dominant ATMP-behandling leder till att vi kan förvänta oss både kostnadsbesparingar och hälsovinster. Första årets budgetpåverkan motsvarande 760 miljoner kr för en behandling av 40 patienter är kanske acceptabel. En strategi där samtliga 400 fall behandlas under ett år medför dock en budgetpåverkan motsvarande 7 600 miljoner kr är knappast möjlig utan stora omfördelningar av resurser inom hälso- och sjukvårdssektorn.

En annuitet på 152 miljoner kr per år i ett riskdelningsprogram är förmodligen att föredra. Om en annuitet på 1 520 miljoner kr per år är möjlig är dock inte alls säkert. Annuitet över 3 år skulle innebära budgetpåverkan motsvarande 253 miljoner kr i det första fallet med behandling av 40 patienter och i det andra fallet där 400 patienter behandlas får vi en budgeteffekt motsvarande 2 533 miljoner kr per år. Detta skulle förmodligen vara förenat med stora omställningsproblem eller skulle innebära en betydande upplåning.

För det första ser vi att vi får ett budgetproblem för båda fallen med introduktion av nya ATMP-läkemedel så snart vi beaktar att det är en population som ska behandlas. Ju större population desto större budgetproblem. Vi ser också att vi får ett budgetproblem även för det ATMP läkemedel som förväntas ge stora kostnadsbesparingar. Det beror på att den initiala behandlingarkostnaden för ATMP-läkemedel uppstår omedelbart medan kostnadsbesparingen, även om den är många gånger större än kostnaden för ATMP-behandlingen, inte uppstår förrän i framtiden.

Det blir också uppenbart att vi med de långa tidsperspektiv som antas får stora osäkerheter i utfallet vad gäller både QALY vinsterna och kostnadsbesparingarna. Det är två osäkerheter om det kliniska utfallet som är viktiga. Dels handlar det om hur stor sannolikheten är att patienten svarar på behandlingen dels att behandlingens effekt består över tiden för de som svarat. Utöver denna kliniska osäkerhet finns det också en strukturell osäkerhet som inte är relaterad till den nya ATMP-behandlingen utan som har att göra med hur den alternativa behandlingen kommer att se ut i framtiden. I våra exempel har vi utgått från att den nuvarande behandlingspraxisen och kostnaderna för denna kommer att bestå över hela den beaktade tidsperioden. I verkligheten skulle detta vara ett mycket osannolikt antagande eftersom vi ofta kan förvänta oss att behandlingsrutiner utvecklas, att relativa priser ändras och att nya konkurrerande terapier kommer in.

Det är i detta perspektiv vi ska se nya innovativa betalningsmodeller som kan vara ett hjälpmedel att hantera både budgetproblemet och osäkerhetsproblemen. Det finns flera typer av innovativa betalningsmodeller som alla kan knytas till en överenskommelse mellan producenter och betalare för sjukvården. Betalaren kan naturligtvis ha andra intressen än producenten men det är troligt att båda vill kunna reducera budgetproblemet och att båda önskar reducera osäkerheterna i värderingen. Resultatbaserade betalningsmodeller kan bidra till att hantera båda dessa svårigheter. Det finns dock flera resultatbaserade betalningsmodeller. Nedan beskrivs några.

Betalningsmodeller

En betalningsmodell är en överenskommelse mellan innehavaren av godkännandet för försäljning och betalaren med syfte att göra en behandling tillgänglig under specifika, överenskomna villkor. Villkoren tar hänsyn till osäkerheterna i evidensunderlaget och den hälsoekonomiska analysen, samt betalarens behov för att hantera budgetpåverkan vid införandet av den nya behandlingen. Betalningsmodeller kan struktureras på olika sätt och kategoriseras i icke-resultatbaserade och resultatbaserade varianter (Grimm et al. 2016, Carlson et al. 2010, Gerkens et al. 2017, Ferrario and Kanavos 2013).

Icke-resultatbaserade betalningsmodeller

De icke-resultatbaserade betalningsmodellerna kan ha olika syften, bland annat att hantera osäkerheten kring budgeteffekterna för betalaren och göra kostnader hanterbara och förutsägbara inom budgetens ramar. Sådana modeller kräver vanligtvis ingen ytterligare datainsamling/analys och kan

implementeras både på patient- och population/kohort-nivå som redovisas i Tabell 10 nedan.

Tabell 10. Icke-resultatbaserade betalningsmodeller.

Implementeringsnivå					
Patient			Population/Kohort		
1	2	3	4	5	6
Rabatterad behandlingsstart (discounted treatment initiation)	Användningstak (utilisation cap)	Fast kostnad per patient (fixed cost per patient)	Rabatter	Utgiftstak (expenditure ceiling or cap)	Pris-volymavtal (price-volume agreement)
Företaget finansierar kostnaden för den första behandlingen dvs. den initiala behandlingsperiod en ersätts till lägre än det angivna priset för varje patient	Företaget och betalaren implementerar en prissänkning efter en överenskommen behandlingstid för varje patient	Ersättning baseras på en fast betalning oavsett antalet behandlingar per patient	Det förhandlade priset skiljer sig från listpriset	Gränser för totala utgifter utan begränsningar för mottagen kvantitet	Enhetskostnader sänkas efter ett överenskommet antal doser/volym har uppnåtts

Källor: Grimm et al. (2016), Wenzl et al. (2019)

Överenskommelserna kan bestå i att priset sänks genom rabatter eller att den totala kostnaden begränsas genom att priset sänks efter att en viss volym har överskridits. Exempel på dessa är bland annat pris-volymavtal ("price-volume agreement") och utgiftstak ("expenditure ceiling" eller "cap").

Dessa överenskommelser är normalt konfidentiella för att göra det möjligt att sänka priset utan att påverka listpriset som används i referensprissättning (Persson et al., 2016). Detta har dock kritiserats för att riskera att underminera den internationella referensprissättningen i Europa. Ett annat problem med dessa överenskommelser är att de skickar signaler till industrin om värdet av innovation och det finns en risk att fokus flyttar från nya och innovativa terapier till terapier som leder till inkrementella förbättringar. Ett ytterligare problem med många av dessa modeller är att deras utformning har baserats på antagandet av upprepade behandlingar, till skillnad från ATMP-behandlingar som ofta innebär engångsbehandling eller få behandlingstillfällen. De sistnämnda egenskaperna skapar ett icke-försumbart irreversibilitetsproblem för betalare i fallet ny evidens blir tillgänglig som skulle innebära behandlingsavbrott (Towse et al., 2019). På motsvarande sätt kan dessa modeller potentiellt öka risken för bias mot engångsbehandlingar, genom att de fastställer pris som kan visa sig vara olämpliga i de fall behandlingarna konstateras ha en bättre eller (mer) varaktig effekt på längre sikt.

Volymbaserade överenskommelser syftar till att minska den totala kostnaden för betalaren genom att begränsa tillgången till en delpopulation som får det högsta värdet av läkemedlet. Till exempel kan pris- och subventionsbeslut villkoras med att ersättning till företagen utgår endast för patienter som behandlar en förutbestämd grupp. Denna kan definieras utifrån patientkaraktäristik, som indikerar att patienterna överstiger en viss svårhetsgrad eller med villkor att patienterna först provat en eller flera behandlingar. Dessa betalningsmodeller kallas populations (indikations) – specifika och syftar till att säkra kostnadseffektiv användning.

Ett problem med att begränsa tillgängligheten till nya terapier är att det uppstår en förlust av hälsa. Terapierna har en potential att förbättra hälsan för fler patienter än för dem som får ta del av dessa. För ATMP-läkemedel, till exempel genterapi, kan det bli svårt att identifiera en delpopulation eftersom de redan avser en liten patientpopulation. Dessutom kan det vara kontroversiellt att vägra patienter tillgång till botande behandlingar. Slutligen finns det en risk att incitamenten för innovation av nya och innovativa läkemedel påverkas negativt då tillämpningen av terapierna blir begränsad och oförutsägbar.

De ovannämnda icke-resultatbaserade modellerna antyder olika lösningar för ATMP-problemet avseende överkomlighet och förutsägbarhet för betalare och behandlingsupptag för företag. Komplexiteten av ATMP-produkter och osäkerheterna i behandlingarnas evidensunderlag medför att enstaka icke-resultatbaserade lösningar kanske inte är helt optimala. Avtal som tar hänsyn till om patienter får tillräcklig och långvarig klinisk nytta/effekt skulle kunna vara mer lämpliga (Towse et al. 2019). Sådana lösningar skulle möjliggöra en mycket bättre bedömning och fördelning av risker och säkerställa att betalningar görs för överenskomna resultat på ett mer exakt och transparent sätt.

Det bör noteras att en utvärdering av effekterna av resultatbaserade betalningsmodeller inte har varit möjligt på grund av sekretess i förhandlingarna mellan företag och betalaren (Antonanzas et al. 2019; Wenzl et al. 2019). Dessutom kan insamlingen av utfallsdata som krävs för en mer systematisk utvärdering av ATMP-produkter i klinisk praxis vara betungande för sjukvårdssystemet och några länder har ändrat regelverket för att begränsa subvention till vissa indikationer eller patientgrupper tills ytterligare evidens blir tillgänglig (Makady et al. 2018; Gerkens et al. 2017; Powells et al. 2019; Wenzl et al. 2019). Rapporten tar hänsyn till detta och andra länders erfarenhet, och föreslår en betalningsmodell som baseras på utfallsmått som är tydliga, entydiga, kliniskt relevanta och som kan ömsesidigt överenskommas mellan intresserade parter (Annemans et al. 2020;

Drummond, 2015). Rekommendationen återspeglar också de arrangemang som har valts för införandet av Yescarta och Kymriah i fem större europeiska länder, vilket diskuteras vidare nedan. Dessutom har Sverige god tillgång till olika register och stora möjligheter till uppföljning. TLV (2020) har nyligen redovisat en rapport som visar på potentialen. Rapporten (Pilot 1) visar att det är möjligt att samla in läkemedelsanvändningsinformation och automatisera inrapporteringen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel från de regionala datalagren till det nationella patientregistret utan att belasta hälso- och sjukvårdspersonalen. Dessutom visar rapporten att en utvärdering av en behandlings långsiktiga effekter i klinisk vardag kan genomföras med hjälp av olika befintliga register, samt metoder som kan kontrollera för förväxlingsfaktorer (confounders) och selektionsbias i fallet respektive patientgrupperna inte har randomiserats.

Resultatbaserade betalningsmodeller

Resultatbaserade betalningsmodeller syftar framförallt till att hantera osäkerhet vid introduktion av en ny terapi genom att betalningen villkoras mot uppvisande av effekt i klinisk praxis. Detta kan ske genom att betalningen återbetalas om det inte går att uppvisa effekt eller att fortsatt behandling sker på villkoret av uppvisande av effekt. Effekten kan mätas på grupp nivå eller på individnivå och innebär systematisk insamling av data som redovisas i Tabell 11 nedan.

Prestationsbaserad betalning kan innebära att företaget accepterar att stå för kostnaderna för behandlingen för de patienter som inte når upp till behandlingsmålen eller att företaget betalar för en alternativ behandling som tidigare visat sig fungera tillfredställande för de som inte uppnår överenskommet behandlingsmål med företagets produkt. Liknande arrangemang tillämpades vid introduktion av Velcade för behandling av multipelt myelom i Storbritannien 2009.

Med villkorad behandling och betalning fortsätter behandlingen så länge behandlingsmålet uppnås. Om det inte uppnås avbryts behandlingen och betalning uteblir till producenten. Ett exempel kan vara villkorad behandling med etanercept endast för patienter som svarar på behandling, Australien 2005. Ett annat exempel är behandling av SMA 2 patienter med Spinraza i Sverige 2019.

Tabell 11. Resultatbaserade betalningsmodeller.

Implementeringsnivå				
Patient			Population	
1	2	3	4	5
Ersättning kopplad till evidensdokumentation (Coverage with evidence development CED)	Prestationsbaserad betalning (Payment-by-result PbR)	Villkorad behandling och betalning (Conditional treatment continuation CTC)	Ersättning kopplad till evidensdokumentation (Coverage with evidence development CED)	Prestationsbaserad betalning (Payment-by-result PbR)
Behandlingskostnader täcks endast för patienter som går med på en studie Ersättning/subvention förlängs eller dras tillbaka eller priserna justeras baserat på studieresultat	Betalning sker bara om patienten når ett förutbestämd och överenskommet mål Betalare kan hålla inne betalningen (helt eller delvis) eller få återbäring för patienter som inte svarar eller få gratis tilläggsprodukter för att behandla efterföljande patienter	Behandlingen fortsätter endast för patienter som uppnår ett förutbestämt svar på behandlingen Företaget tillhandahåller produkter gratis eller rabatterat för patienter som inte uppnår det överenskommit utfallet	Behandlingskostnader täcks endast för patienter som går med på en studie Ersättning/subvention förlängs eller dras tillbaka eller priserna justeras baserat på studieresultat	Betalning beroende på att man uppnår ett överenskommet resultat i den behandlade kohorten Betalare kan hålla inne betalningen helt eller delvis tills resultatet uppnås, få en helt eller delvis återbetalning om resultatet inte uppnås eller få gratis tilläggsprodukter

Källa: Wenzl and Chapman (2019)

Ersättning kopplad till evidensdokumentation s.k. Coverage with Evidence Development (CED) innebär datainsamling relaterad till långsiktig effektivitet. Det finns många exempel från Sverige före 2010 och överenskommelser mellan LFN (TLVs föregångare) och företag avseende CED. Några exempel är behandling av typ 2 diabetes med Insulin Glargine, LFN 2003, behandling av schizofreni med Risperdal Consta och avancerad Parkinson-behandling med Duodopa (Asseburg et al. 2012; LFN 2003; LFN, 2004; LFN, 2007; Willis et al. 2010; Willis et al. 2010).

CED-studien gällande insulin glargin påbörjades för att den randomiserade studien fokuserade på minskad risk för hypoglycemi (för lågt blodsocker). LFN konstaterade att patienterna då kan ändra sitt beteende och ta ut en del av vinsten i form av lägre eller högre HbA1C (ett mått på den genomsnittliga blodsockernivån som bör vara låg för att undvika sjukdomskomplikationer). HbA1C är viktigare för bestämningen av värdet för glarginbehandlingen än vad förändringen i hypoglycemirisk är och LFN ville därför se RWE (Real World Evidens). Den CED-studie som LFN efterfrågade och företaget genomförde gav denna information och LFN kunde fatta ett beslut på bättre underlag.

Exemplet med Risperdal Consta har också med patienternas beteende i den riktiga världen att göra. Här var det LFN som ville se om bättre följsamhet med

den långverkande Risperdal Consta verkligen ledde till minskat återinsjuknande och mindre vård dagar. CED genomfördes i flera länder, bl.a. i Sverige, Finland och Tyskland. Subventionsmyndigheterna fick i samtliga fall mer evidens som kunde förbättra den externa validiteten och inte bara förlita sig på intern validitet och protokolldrivna resultat.

Exemplet med Duodopa är ytterligare ett fall där den randomiserade studien ger protokolldrivna kostnader och ett alldeles för kort tidsintervall som måste kompletteras med data som inte fanns tillgängliga vid ansökningstillfället utan tog flera år att samla in. CED möjliggjorde en snabbare introduktion av en terapi, LFN beslut (2004) och Willis et al. (2010). Avancerad Parkinson-behandling med Duodopa är en behandlingsmetod som senare inte ifrågasatts utan bedömts vara underutnyttjad enligt Socialstyrelsens senaste riktlinjearbete för Parkinson sjukdomen (Socialstyrelsen, 2016).

Utfallsbaserade överenskommelser förutsätter att parterna kommer överens om ett utfallsbaserat mått och tiden tills detta ska mätas. En annan förutsättning är att det finns resurser för att följa upp och dokumentera utfall.

Resultatbaserade överenskommelser har fått kritik för att vara för dyra och komplicerade att genomföra (Raftery, 2010). Andra problem med utfallsbaserade överenskommelser är att de kan skapa incitament hos vårdgivaren att behandla fler patienter än nödvändigt eftersom utebliven effekt inte behöver betalas, eller incitament hos företaget att sätta ett extra högt initialt pris för att ta höjd för förväntade minskade intäkter vid utebliven effekt. Ett tillbakadragande av en terapi som inte fungerar kan också uppfattas som kontroversiellt och ge upphov till protester bland patienter.

Innovativa betalningsarrangemang kopplat till ATMP-läkemedels egenskaper

ATMP-läkemedels egenskaper kännetecknas av en kort behandlingsperiod, ofta endast en enda behandling. Samtidigt förväntas effekterna av behandlingen bli bestående under mycket lång tid. Effekterna av ATMP-behandlingar har också visat sig vara mycket större än för behandling med konventionella läkemedel, Beräkningar visar att hälsovinster för cell och genterapier (5.78 QALYs) är väsentligt mycket större än för konventionella läkemedel (0.49 QALYs) (Cohen et al. 2019; Chambers et al. 2019). Så stora hälsovinster i combination med engångsbehandling ger förutsättningar för mycket högre priser per behandling med ATMP-läkemedel än för kontinuerlig behandling med konventionella läkemedel. Samtidigt kommer det att råda stor osäkerhet om hur länge hälsoeffekterna kommer att hålla i sig och för hur många patienter de kommer att bestå.

Höga priser för behandling under kort tid innebär en utmaning för budgetsystem som inte är konstruerade för stor flexibilitet. Utbetalning av ersättning till behandling som är förknippad med stor osäkerhet om framtiden är en ytterligare utmaning²⁴.

Utveckling av innovativa resultatbaserade betalningsmodeller för ATMP-läkemedel

Två ATMP-läkemedel, Yeskarta och Kymriah, båda CAR-T-läkemedel för behandling av cancer omfattas av subvention via resultatbaserade betalningsmodeller i de fem stora europeiska länderna, Frankrike, Italien, Spanien, Storbritannien och Tyskland (Jørgensen et al., 2020). I Frankrike och Storbritannien är finansieringen knuten till Coverage with Evidence Development (CED). I Frankrike är det en årlig bedömning av utfallet och en eventuell justering av ersättningen om inte målet uppfylls. Måluppfyllelsen är kopplad till mått som patientöverlevnad, remission, progression och biverkningar. I Storbritannien är framtida prisjusteringar kopplade till långtidsuppföljning av patientöverlevnad och möjlighet för patienterna att genomgå stamcellstransplantation.

I Italien och Spanien är betalningen för behandlingen uppdelad i tre respektive två tillfällen (annuitetsbetalning med uppföljningsvillkor). I Spanien är uppföljningen kopplad till överlevnad och komplett respons. Italiens uppföljningsvillkor har inte belysts i offentlig dokumentation.

I Tyskland omfattar överenskommelsen en utfallsbaserad rabatt kopplad till patientöverlevnad.

En tolkning av ingångna överenskommelser i de fem stora europeiska länderna är att man valt utfallsbaserade betalningsmodeller för ATMP-läkemedel i strävan av att hantera osäkerheten i det kliniska utfallet. För de länder som valt annuitetsbetalning med uppföljningsvillkor har budgetbarriären varit viktig att komma över. För tre av länderna har ett enkelt uppföljningsmått varit viktigt och de har därför avstått att ingå avtal med CED som är förknippat med mer avancerade uppföljningsdata.

²⁴ Det bör noteras att i hälso- och sjukvårdssystem där patienterna kan välja och byta försäkringsbolag innebär dessa egenskaper att incitament att ge behandlingen minskar. Ett försäkringsbolag har naturligtvis begränsade incitament att ta en betydande kostnad om risken finns att patienten inom kort tid byter försäkringsbolag. Detta problem är betydande i länder där patienterna regelbundet byter försäkringsbolag men förekommer, om än i mindre utsträckning, även i system där finansieringen är knuten till region där patienterna är bosatta. Dessa utmaningar innebär risker att nya effektiva ATMP-läkemedel inte kommer att utnyttjas och inte kommer att bli tillgängliga för patienterna i den utsträckning som är önskvärd. Innovativa betalningsarrangemang kan vara ett sätt att minska denna risk och möjliggöra ett snabbt upptag av kostnadseffektiva behandlingar samtidigt som de ska skicka signaler till de som utvecklar ATMP-läkemedel att här finns finansieringsmöjligheter.

Framtiden får utvisa vilka betalningsmodeller som kan komma att omfatta de nya ATMP-läkemedlen som nu genomgår bedömning av HTA organisationer i Europa. Om resultatbaserade betalningsmodeller kommer att väljas så finns flera möjliga resultatmått. Betalning kan knytas till resultat och utgår vid något tidsintervall endast om vissa resultat uppnås. Ett aktuellt exempel på betalningsmodell för nya ATMP-läkemedel är:

- Zynteglo vid behandling av beta-thalassemi – Betalning föreslås utgå så länge behandlade patienter är transfusionsoberoende (Persson et al. 2020)

Vid ATMP-läkemedel handlar det inte om att avbryta behandlingen eftersom den som regel ges endast initialt. Däremot kan det handla om att avbryta ersättningen till producenten om behandlingen inte uppnår målet.

Osäkerheten om hur alternativ standardbehandling eller eventuell ny introducerad konkurrerande behandling fungerar och vad den kostar måste lösas på annat sätt. Detta är en strukturell osäkerhet som inte går att knyta till utfallsmått för patienter som behandlas med det nya ATMP-läkemedlet. Den strukturella osäkerheten får snarare hanteras med möjlighet till omförhandlingar när och om nya konkurrerande effektiva behandlingar kommer in eller när prisbilden för befintliga konkurrerande behandlingar ändras, till exempel på grund av patentutgångar.

Översikt över HTA-processen i andra länder

Framför allt mindre företag behöver en översikt av andra länders HTA-process inför utveckling och lansering av ATMP-läkemedel utanför Sverige. Projektet har analyserat marknader inom delar av Europa och Asien samt Nordamerika.

För varje land har följande parametrar granskats: prissättning och tillgängliga ersättningsmodeller; vilka huvudsakliga intressenter som finns och hur de arbetar samt vilka HE-specifika krav som eventuellt finns i varje land. I det bilagda materialet (Bilaga G, H, I) presenteras dessutom fall med specifika ATMP-läkemedel i varje granskat land.

Tabell 12. Länder som granskats.

Norge	Frankrike
Danmark	Spanien
Finland	Italien
Tyskland	Kina
Nederländerna	Japan
Storbritannien	Sydkorea
USA	Kanada

Insamlad information kommer från två av projektet beställda rapporter: en om utvalda asiatiska marknader (Bilaga G och H) och en om europeiska länder (Bilaga I). Informationen från Nordamerika inhämtades under maj 2020²⁵. En detaljerad sammanfattning av de båda rapporterna samt övriga referenser finns tillgänglig i form av en Power Point-presentation (Bilaga F).

Övergripande sammanfattning om hälsoekonomisk analys av globala marknader

EMA godkänner idag alla ATMP-läkemedel och de enskilda länderna inom EU har därför inga lokalt etablerade myndigheter som bedömer ATMP-läkemedel utifrån ett marknadsgodkännande. Däremot bedöms den hälsoekonomiska nyttan i vissa medlemsländer av en eller flera aktörer och bygger på bolagens egna redovisade beräkningar. Andra länder gör en prissättning utifrån en korgmodell där man godkänner kostnaden som ett genomsnittspris på redan registrerade produkt i ett visst antal EU-länder. Gemensamt mål för dessa myndigheter är att få ut maximal nytta från nya produkter till minsta möjliga kostnad. Dock kan olika prioriteringar göras lokalt, liksom användningen av olika bedömningsmetoder, vilket kan påverka utfallet i det enskilda landet. Det finns ännu inte några etablerade ramverk för gemensamma, fastställda hälsoekonomiska modeller med vilka man ska mäta och påvisa effekterna av ATMP-behandling. Sammantaget kan detta medföra en fördröjning av ett godkännande, eller att godkännandet uteblir, samt att de olika länder kan variera i sina bedömningar.

Antalet godkännanden av ATMP-läkemedel i Europa och globalt är ännu för lågt för att möjliggöra en väl underbyggd analys av vilka av dessa prissättningslösningar som är de vanligaste och mest välfungerande utifrån ett kostnadseffektivitetsperspektiv. Nya betalningsmodeller, t.ex. villkorat godkännande, utfallsbaserad prissättning och uppdelad betalning över tid, har testats inom vissa länder (t.ex. Italien och Tyskland).

Inom Europa finns flera exempel på hur HTA-myndigheter i olika länder samarbetar över nationsgränserna: BeNeLuxAIr (Belgien, Nederländerna, Luxemburg, Österrike och Irland), La Valetta Group (Italien, Spanien, Grekland, Portugal, Slovenien, Cypern, Malta, Kroatien), FINOSE (Finland, Norge, Sverige) och Visegrad (Tjeckien, Ungern, Polen, Slovakien, Kroatien).

Ett exempel på gemensam HTA-bedömning/prissättning är Belgien och Nederländerna som gemensamt förhandlade med företaget Biogen om priset

²⁵ <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/>

för Spinraza (nusinersen; indikation spinal muskulär atrofi). Förhandlingarna resulterade i att Spinraza nu, med snarlika ekonomiska villkor, finns tillgänglig i båda länderna.

Nyligen har samtliga nordiska länder (Danmark, Finland, Norge, Island och Sverige) inlett gemensamma förhandlingar om genterapin Zyntenglo²⁶.

Hälsoekonomisk analys av ett urval europeiska marknader

Vad gäller hälsoekonomisk analys i enskilda länder kan nämnas att i till exempel Norge tas även hänsyn till indirekta kostnader som uppstår utanför sjukhusen för att jämföra effektiviteten av behandling och sjukdom.

I Tyskland och Frankrike gäller speciella regler för ”orphan ATMP”. I Italien används så kallade ”Managed Entry Agreements”, som möjliggör snabbare bedömning av ATMP-läkemedel, liksom snabbare marknadstillgänglighet.

För till exempel Storbritannien, Frankrike och Spanien finns tydliga beskrivningar för hur cell- och genterapibehandlingar bedöms och godkänns²⁷.

I flera länder (Spanien, Italien) fattas eller genomförs beslut om ersättning för ATMP-läkemedel på regional nivå, vilket ofta medför att budgetpåverkan väger tyngre än andra aspekter.

En komplicerande faktor för terapier som har lång eller livslång effekt är att i flera länder som Frankrike och Spanien är det, åtminstone för närvarande, inte är tillåtet att binda sig till ersättningsmodeller som innebär betalning uppdelad över flera år.

Hälsoekonomisk analys av de asiatiska marknaderna

Vad gäller Kina kan man notera att antalet CAR-T-projekt är mycket stort (för närvarande över 900) och att det därför generellt kan bli utmanande att konkurrera inom just CAR-T-området. I Kina finns dock fortfarande ett stort antal tidigare obehandlade patienter tillgängliga för kliniska studier. Ersättningen för nya/innovativa behandlingar ligger ofta 50-90% lägre än i västvärlden. Det finns dock ekonomiska resurser via den kinesiska staten tillgängliga för lokala aktörer/utveckling, och det är möjligt att få villkorat godkännande om det medicinska behovet anses vara stort men inte uppfyllt.

²⁶<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/nyheter/nyheter/genterapiforstutinordisksamarbete.5.4a09469f17225dd434b377e.html>

²⁷<https://ct.catapult.org.uk/how-we-work/health-economics-and-market-access>

Korruptionsnivån är fortfarande relativt hög och IP-skyddet bedöms som tveksamt i vissa fall.

I Japan har ett speciellt snabbspår (SAKIGAKE) tagits fram för produkter/projekt som åtminstone delvis utvecklas inom landet. Prissättningen ligger på europeisk nivå, men priserna reduceras ofta efterhand.

I Sydkorea är inhemska företag mycket aktiva inom ATMP-området. Prisnivåerna är lägre än i Japan. Marknaden för ATMP-läkemedel i Sydkorea har på senare år skakats av flera korruptions- och kvalitetsskandaler.

Hälsoekonomisk analys av den nordamerikanska marknaden

I Kanada är beslutsprocessen för marknadsgodkännande och ersättning centraliserad (med undantag av Quebec-regionen). Ett snabbspår för processen finns enbart i Ontario. Processen för marknadsgodkännande och ersättning hanteras av Health Canada i samarbete med Patented Medicine Prices Review och Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Det finns ingen specifik process för ATMP-läkemedel. Läkemedel som ges på sjukhus ersätts av det allmänna, medan läkemedel som används utanför sjukhusen ersätts av privata försäkringar, som innehas av de allra flesta kanadensiska invånare.

I USA, som ännu utgör världens största marknad för läkemedel, är Food and Drug Administration (FDA) ansvarig för både marknadsgodkännande och ersättning, tillsammans med ett flertal både publika och privata beslutsfattare. Prisnivåerna (s.k. listpriser) är ofta högre än motsvarande priser i Europa. Det står tillverkarna fritt att sätta priserna, men ersättningsnivåerna bestäms av betalarna. Dessa är ofta privata försäkringsbolag, men både Medicaid och Medicare avser att stödja gen- och cellterapi behandling för vissa patientgrupper. För närvarande finns inom FDA ett Accelerated Approval Program, som möjliggör snabbare marknadsgodkännande för läkemedel som fokuserar på speciella indikation och som möter ett behov. Även om programmet inte är speciellt avsett för ATMP-läkemedel borde både nuvarande och framtida ATMP-läkemedel kunna dra nytta av detta program.

Olika länders insamlande och bedömning av ”utility data” för HTA

Inför HTA-processen samlas data om nyttan med en behandling (s.k. ”utility data”) in från olika publicerade källor i ämnet, eller genereras på andra sätt. Hur detta sker, och vilka perspektiv man då tar hänsyn till, skiljer sig åt mellan olika länder, vilket sammanfattas av Rowen et al. (2017), från vilken följande exempel är hämtade. I vissa länder (t.ex. Frankrike, Nederländerna och

Sverige), men långt ifrån alla (t.ex. Canada, Tyskland och Spanien), tas hänsyn inte bara till kostnader inom hälsosektorn (sjukhusvård, mediciner, m.m.) eller så kallade direkta kostnader, utan också till samhällskostnader relaterade till arbetsliv och omvårdnad utanför vårdapparaten, så kallade indirekta kostnader. Vad gäller kliniska data föredrar t.ex. Frankrike data som genererats i det egna landet. Nyttan för vårdnadsgivaren QALY kan också viktas olika i olika länder, där t.ex. Nederländerna har olika tröskelnivåer som beror på behandlingsbehovet. Sammanfattningsvis utgör alltså den land-specifika hanteringen av "utility data" ytterligare ett område som ATMP-utvecklande företag behöver sätta sig in i.

Slutsatser

Det är nödvändigt att införskaffa gedigen kunskap om varje lands godkännandeprocesser och om hur AMTP-läkemedel bedöms och ersätts. Detta för att ett företag i god tid ska kunna utforma sin riskbedömning, TPP (se Tabell 3 och Bilaga C och kommande affärsmodell (se Bilaga F, PPT slide deck HTA Europe, Asia). Utöver kunskap om processer bör kulturella skillnader och språksvårigheter inte underskattas då företag siktar på utveckling, bedömning och ersättning av ATMP-läkemedel inom olika marknader.

Systemen för betalning för ATMP-läkemedel skiljer sig åt mellan olika länder, som beskrivits ovan. I slutändan är det upp till betalaren/HTA-myndigheten att avgöra vilken betalningsmodell som kan anses vara mest fördelaktig. Det är dock angeläget att företagen ges möjlighet att förstå vilka modeller som kan komma att bli relevanta för den enskilda terapin, inför den affärsmässigt helt avgörande planeringen av det kliniska prövningsprogrammet. I många länder kommer parterna överens genom förhandling inom det ramverk som lagstiftning och konkurrens stipulerar i varje enskilt land.

Källhänvisningar

Rapportens källor

Annemans L, Makady A. (2020). TRUST4RD: tool for reducing uncertainties in the evidence generation for specialised treatments for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 26;15(1):127.

Antonanzas F, Juárez-Castelló C, Lorente R, Rodríguez-Ibeas R. (2019). The Use of Risk-Sharing Contracts in Healthcare: Theoretical and Empirical Assessments. *Pharmacoeconomics* 37(12):1469-1483.

Asseburg Ch, Willis M, Löthgren M, Seppälä N, Hakala M, Persson U. (2012). Hospitalisation utilisation and costs in schizophrenia patients in Finland before and after switching to risperidone long-acting injection. *Schizophrenia Research and Treatment.* Volume 2012, Article ID 791468, 9 pages; doi:10.1155/2012/791468

Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL.(2010). Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy.* 96(3):179-90. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.02.005. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226559.

Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health.* 2012;15(5):796-803.

Chambers J, Silver MC, Lin PJ, Cohen JT, Paramore C, Baumann S, Neumann PJ. (2019). PMU77 Cell and Gene Therapies Are Associated with Substantially Larger Quality-Adjusted Life Year Gains Than Conventional Drugs and Biologics. *Value in Health,* May 2019 S263

Cohen JT, Chambers JD, Silver M, Lin PJ, Neumann PJ. (2019). Putting the costs and benefits of new gene therapies into perspective. *Health Affairs Blog,* September 4, 2019, <https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/hblog20190827.553404/full/>

Drummond, M. (2015). When do performance-based risk-sharing arrangements make sense? *Eur J Health Econ* 16, 569–571

Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. (2015) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* 4th ed. Oxford University Press: Oxford

Ferrario A, Kanavos P. (2013). Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience. EMiNet, Brussels, Belgium.

Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, Severens JL, Siviero P, Sleeper M. (2013). Performance-based risk-sharing arrangements – Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR

Good Practices for Performance-based Risk-sharing Arrangements Task Force. Value in Health 16, 703-719

Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. (2017). How to improve the Belgian process for Managed Entry Agreements? An analysis of the Belgian and international experience. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 288. D/2017/10.273/41.

Grimm, S., Strong, A., Brennan, A., Wailoo, A. (2016). Framework for analysing risk in health technology assessments and its application to managed entry agreements (MEAs) – Report. School of Health and Related Research, University of Sheffield UK [Hämtad 2020-09-23 <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/05/DSU-Managed-Access-report-FINAL.pdf>]

Heinsoo T, Ramsberg J, Linnér L, Bucksch E, Carlsson M, Aho E. (2018). Tydligare ansvar och regler för läkemedel: Slutbetänkande av Läkemedelsutredningen. Statens Offentliga Utredningar. SOU 2018:89 Stockholm [Hämtad 2020-09-23 https://www.regeringen.se/48ddc3/contentassets/b726d2738d98434e9db352b195056ac0/tydligare-ansvar-och-regler-for-lakemedel-sou-2018_89.pdf]

Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. (2020). Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy*. 8(1):1715536.

Läkemedelsförmånsnämnden LFN. (2003). LFN beslut: Lantus. Stockholm. [Hämtad 2020-10-27 https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac31a7e/1510316394657/BES_030515_Lantus.pdf]

Läkemedelsförmånsnämnden LFN. (2004). LFN beslut: Risperdal Consta. Stockholm. [Hämtad 2020-11-08 https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac31e5a/1510316395704/BES_040420_Risperdal_Consta.pdf]

Läkemedelsförmånsnämnden LFN. (2004). LFN beslut Duodopa 2004-01-23, [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac31b52/1510316395848/BES_040123_Duodopa.pdf]

Läkemedelsförmånsnämnden LFN. (2007). LFN beslut: Risperdal. Stockholm. [Hämtad 2020-10-27 <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2007-05-07-risperdal-consta-kvar-i-formanerna.html#:~:text=LFN%20beslutade%20i%20april%202004%20att%20Risperdal%20Consta,st%C3%A5>]

Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. (2019). Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check.

Health Policy. 123(3):267-274. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.09.016. Epub 2018 Sep 28.

Myndigheten för vård- och omsorgsanalys, Ordning i leden? Utvärdering av ordnat införande av nya läkemedel 2017:5. 2017, Myndighet för vård- och omsorgsanalys: Stockholm.

Persson U, Jönsson B. The End of the International Reference Pricing System? Appl Health Econ Health Policy. 2016 Feb;14(1):1-8.

Persson U, Norlin J. Opportunities and challenges of an innovative payment model for Advanced Therapy Medicinal Products in Sweden -A hypothetical example in the treatment of β -thalassemia. IHE Report 2020:3. IHE: Lund, Sweden.

Pouwels XGLV, Grutters JPC, Bindels J, Ramaekers BLT, Joore MA. (2019). Uncertainty and Coverage with Evidence Development: Does Practice Meet Theory? Value Health. 22(7):799-807. doi: 10.1016/j.jval.2018.11.010. Epub 2019 Jan 11. PMID: 31277827.

Raftery, J. (2010), "Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure", BMJ, Vol.340/jun03 1, pp.c1672-c1672, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1672>.

Rowen et al. (2017), "International regulations and recommendations for utility data for health technology assessment", PharmaEconomics, vol. 35, suppl. 1:S11-S19. DOI 10.1007/s40273-017-0544-y

Socialstyrelsen. (2016). Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom. Stockholm [Hämtad 2020-11-08 <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2016-12-1.pdf>]

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården – en handbok. 2010.

Svensk författningssamling SFS. Kommunallag SFS 2017:725 Kapitel 11. Utfärdad den 22 juni 2017 [hämtad 2020-09-23 <https://www.lagboken.se/views/pages/getfile.ashx?portalId=56&docId=3018474&propId=5>]

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). (2020). Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor. Oktober, 2020 Diarienummer: 01598/2019. Stockholm: TLV.

Towse A., Fenwick, E. (2019). Uncertainty and cures: Discontinuation, Irreversibility, and outcomes-based payments – What is different about a one-off treatment? Value Health 22(6):677-683.

Wenzl, M., Chapman, S. (2019). Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and

possible improvements going forward. OECD Health Working Papers No. 115, OECD Publishing: Paris.

Willis M, Persson U, Zoellner Y, Gradl B. (2010). Ex Ante, Value-Based Pricing Model for Reimbursement Decision-Making: The Case of Continuous Intraduodenal Infusion of Levodopa/Carbidopa (Duodopa®) in Sweden. Applied Health Economics and Health Policy 8(6): 377-86.

Willis M, Svensson M, Löthgren M, Eriksson B, Berntsson A, Persson U. (2010). The impact on schizophrenia-related hospital utilization and costs of switching to long-acting risperidone injections in Sweden. European Journal of Health Economics 11(6): 585-594.

Zethraeus N. Health Technology Assessment (HTA) och ekonomisk utvärdering av hälso- och sjukvårdens metoder. Stockholm: Karolinska Institutet Folkhälsoakademi, 2009.

Om Västerbottens motion till SKR:s kongress (motion 10, s 18-19)

<http://kongress.skl.se/download/18.56acbf716d8doad3b2ee5cb/1570540735668/Bilaga%202%20-%20Samtliga%20motioner%20till%20kongressen%202019.pdf>

<https://www.regionvasterbotten.se/forskning/stod-for-regionens-motion-om-innovativa-lakemedel>

Debattartikel före kongressen:

<https://www.dagenSMFdicin.se/artiklar/2019/11/26/regionerna-kan-omojligen-pa-egen-hand-hantera-detta/>

<https://www.vk.se/2019-12-02/samarbete-kravs-for-att-klara-nya-lakemedelskostnader>

<https://www.norran.se/asikter/debatt/vi-vill-bota-sjukdomar-fragan-ar-har-vi-rad/>

Debattartikel efter kongressen:

<https://www.altinget.se/vard/artikel/utveckla-nya-betalningsmodeller-for-lakemedel>

<https://www.na.se/artikel/nya-vardgenombrott-kraver-samarbete-och-nya-betalningsmodeller>

<https://app.insiktmedicin.se/articles/655142/2019-12-03-12-00-04-s-politiker-berommer-skr-beslut-om-betalningsmodeller>

<https://www.dagenssamhalle.se/debatt/det-finns-ett-akut-behov-av-nytankande-kring-lakemedel-30711>

<https://www.dagenSMFdicin.se/artiklar/2020/01/20/akut-behov-av-nytankande-kring-lakemedel/>

Referenser till motion/artiklar per 2019-12-06

<https://www.life-time.se/ledare/vi-maste-fa-fram-nya-modeller--tillsammans/>

Bilagor

Bilagorna är separata dokument, nedan en lista över bilagor

- A. HTA Checklista
- B. Vägledning HTA Checklista
- C. Generiska målprofiler (TPP) för ATMP
- D. Värdebaserad prissättning
- E. Regelverk
- F. PPT slide deck HTA Europe, Asia
- G. Rapport ATMP Market overview Asia (ABD)
- H. Rapport ATMP Japan Sakigake (ABD)
- I. Rapport ATMP_HTA mapping Europe (monocl)