

Policy till stöd för NT-rådets bedömning av betalningsviljan

2 december2015

Arbetsgrupp

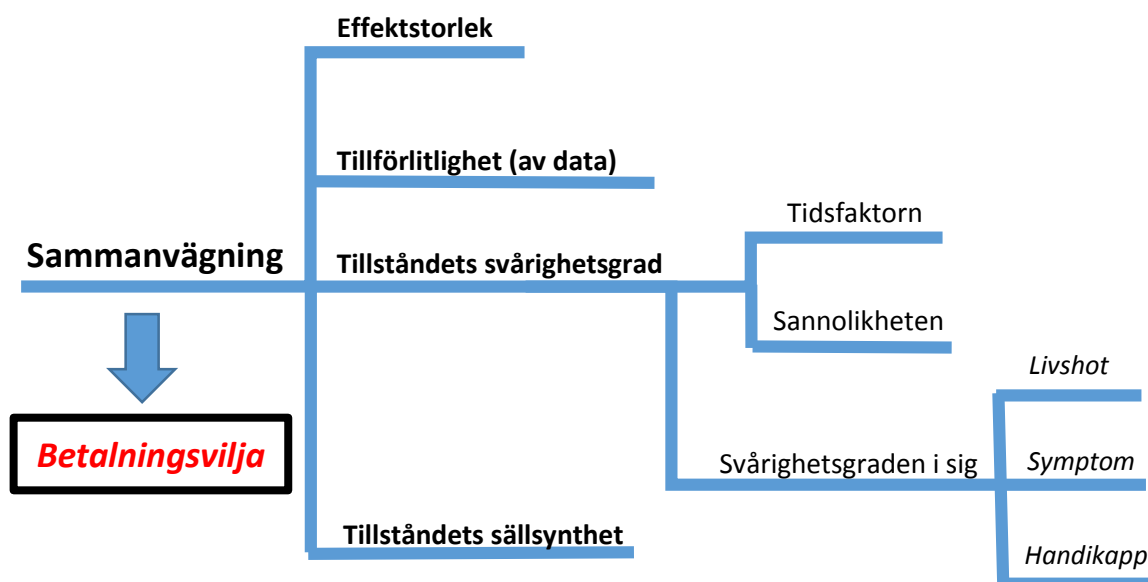
Jan Liliemark
Lars Lööf
Gustav Befrits
Lars Sandman

Innehåll

Sammanfattning	3
Bakgrund	4
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) utvecklingsarbete av etiska överväganden vid förmånsbeslut	5
En sammanhållen modell för bedömning av betalningsvilja för alla typer av läkemedel (och andra insatser)	6
Tillståndets svårighetsgrad.....	6
Effektstorlekens betydelse (individuell patientnytta)	9
Tillförlitligheten av kliniska och hälsoekonomiska data.....	11
Tillståndets sällsynthet	11
Andra faktorer: Konsumtions- och produktionskostnader	13
Sammanvägning av olika faktorer för bestämning av betalningsvilja.....	14
Semikvantitativ skattning av faktorer av vikt för betalningsvilja.	15
Bilaga 1	16

Sammanfattning

Denna policy syftar till att underlätta medvetna, tydliga, transparenta och konsistenta rekommendationer om introduktion av nya läkemedel. Detta ger förutsägbarhet vilket är av stor betydelse för både landsting, patienter och producenter. För att kunna göra en värdering av kostnadseffektiviteten behövs, förutom en hälsoekonomisk analys (pris/QALY, ICER), en värdering av betalningsviljan. Denna bygger på riksdagens etiska plattform för prioriteringar och betalningsviljan kan därför variera från fall till fall beroende på plattformens principer. Plattformens andra princip, behovs/solidaritetsprincipen innebär att patienter med de största behoven prioriteras. Såväl tillståndets svårighetsgrad som sällsynthet kan hänföras till denna princip. Den tredje principen, kostnadseffektivitet, innebär att kostnaden ska stå i rimlig proportion till nyttan. Effektstorleken hanteras i den hälsoekonomiska analysen, men kan utöver detta påverka betalningsviljan då det finns ett eget värde ifall insatser har en betydande eller t.o.m. livsavgörande effekt. Även tillförlitligheten av kliniska och hälsoekonomiska data har ett eget värde eftersom det gör beslut mer pålitliga och belönar företag som tar fram bra data om nya läkemedel. Betalningsviljan baseras därför på en sammanvägning av dessa fyra faktorer (Fig 1). Bedömning av tillståndets svårighetsgrad påverkas i sin tur av direkta sjukdomsfaktorer som risk att avlida i förtid, symtom och/eller handikapp samt frågor om sannolikheten för att drabbas av tillståndet och när.



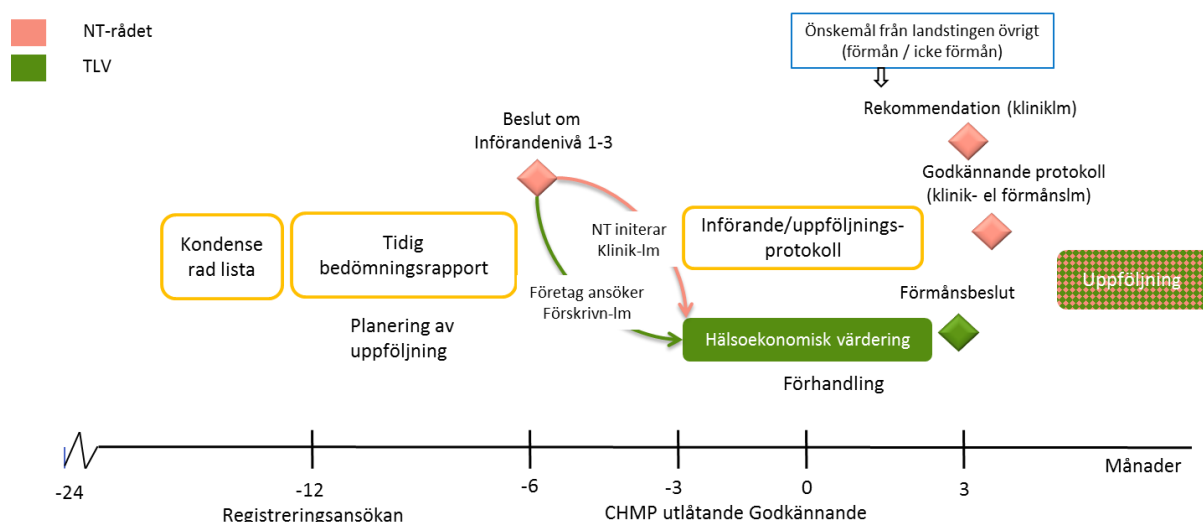
Figur 1. Relationen mellan de faktorer som sammanvägs för att bedöma betalningsviljan. Betalningsviljan ställs sedan i relation till den kostnad per QALY (ICER) som den hälsoekonomiska analysen visat. Om betalningsviljan är högre än kostnaden kan en positiv rekommendation för användning ges.

Bedömningen av betalningsviljan är semikvantitativ och de fyra huvudkriterierna graderas i fyra grader; mycket hög, hög, måttlig respektive låg. Faktorerna har olika vikt och tillståndets svårighetsgrad väger tyngst av dessa. Värderingen blir därför i första hand narrativ (berättande). Dessa frågor diskuteras också i den [delutredning](#) som Prioriteringscentrum vid Linköpings universitet tog fram inom ramen för Läkemedels- och apoteksutredningen.

Bakgrund

NT-rådets huvuduppgift är att ge rekommendation om användning av nya läkemedel baserat på en bedömning av kostnadseffektivitet vilket i sin tur bygger på en värdering av samhällets eller närmare bestämt, landstingens betalningsvilja.

NT-rådet och TLV - vem gör vad?



Figur 2. NT-rådets rekommendation i relation till övriga aktiviteter inom ramen för landstingens samverkansmodell.

Grundläggande är den värdebaserade prissättningen – d.v.s. det pris den skattefinansierade sjukvården betalar för läkemedel ska vara rimligt i relation till värdet. Detta uttrycks i §15, lag om läkemedelsförmåner m.m. att pris och subvention ska beslutas så att kostnaden för att använda läkemedlet blir rimlig, ur medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. TLV:s nämnd för läkemedelsförmåner (främst förskrivningsläkemedel) och den tidigare NLT-gruppen (främst rekvisitionsläkemedel) har tillämnat detta genom att göra en värdering av ett läkemedels kostnadseffektivitet utifrån de [av riksdagen antagna etiska principerna för prioriteringar](#) inom hälso- och sjukvården (människovärde, behov/solidaritet samt kostnadseffektivitet). Det är framförallt behov-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen som måste balanseras mot varandra och människovärdesprincipen fungerar mer som en ram för vad vi inte får väga in. Enligt propositionen innebär behov/solidaritetsprincipen att mer av hälso- och sjukvårdens resurser bör fördelas till dem som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten. Detta gäller även om inte alla får sina behov tillgodosedda. Behovets storlek beror av sjukdomens svårighetsgrad (se nedan). Det innebär att samhället bör betala mer per hälsovinst för svåra tillstånd jämfört med lindrigare.

En hörnsten i den värdebaserade prissättningen är bedömning av betalningsviljan, dvs. i vilken grad samhället är berett att betala för en viss mängd nytta uttryckt i antal vunna kvalitetsjusterade år (QALYs). NT-rådets viktigaste uppgift är att för varje läkemedel och indikation (och eventuellt identifierbara subgrupper) på bästa sätt uppskatta betalningsviljan och i förlängningen ta ställning till om priset på läkemedlet baserat på den hälsoekonomiska utredningen är acceptabelt i relation till betalningsviljan, dvs. om ett läkemedel är [kostnadseffektivt](#) (se även bilaga 1 i slutet av detta dokument). Det är viktigt att skilja på den hälsoekonomiska analysen, där olika sätta att räkna kan ge olika kostnad per QALY (ICER = incremental cost effectiveness ratio), som baseras på värderingar av

fakta och metodöverväganden men i princip inte ska innebära något etiskt ställningstagande. Därav uttrycket "a QALY is a QALY". Detta förutsätter att frågor omkring hur/om produktionskostnader/vinster respektive konsumtionskostnader ska inkluderas i den hälsoekonomiska kalkylen är fastställda. Fastställande av betalningsvilja innebär en vidgning av perspektivet och det faktiska beslutet tvingar fram svåra etiska avvägningar när nya terapier ställs mot redan etablerade. Fastställande av betalningsvilja måste därför luta sig mot men också tolka den etiska plattform som riksdagen lagt fast. Bestämning av betalningsviljan kan göras oberoende av den hälsoekonomiska värderingen och kan därför starta innan man har tillgång till hälsoekonomiska data. Det är dock rimligt att i första hand bestämma betalningsviljan i ungefärliga termer och inte i varje fall försöka bestämma den exakt. I många fall kommer det ju att visa sig att den hälsoekonomiska värderingen ger en kostnad som är tydligt över eller under nivån för betalningsvilja varför en ungefärlig uppskattning av betalningsviljan kan vara tillfyllest.

Ett annat och ur hälsoekonomiskt perspektiv mer strikt sätt att se på begreppet betalningsvilja, är att det finns ett absolut tröskelvärde som motsvarar kostnadseffektiviteten hos den alternativa användningen av samma resurs för andra angelägna insatser i sjukvården (eller andra för samhället viktiga områden). Detta betyder att om förlusten av hälsa som inträffar när man inte använder resursen till andra angelägna insatser i ordinarie sjukvård är större än den vinst man gör av att använda resursen för att bekosta den nya insatsen (läkemedlet) så har tröskelvärdet för betalningsviljan överskridits. I engelskspråkig litteratur används för att beteckna denna förlust uttrycket "health forgone". Tröskelvärdet bestäms alltså av värdet av den alternativa användningen av resursen. Försök har gjorts att fastställa denna tröskelnivå empiriskt¹, men det är en mycket komplicerad övning som kräver många antaganden och därför kritiserats. Beräkningar av detta tröskelvärde tyder dock på att det ligger betydligt under de nivåer som vanligen anses utgöra gränsen för kostnadseffektivitet.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) utvecklingsarbete av etiska överväganden vid förmånsbeslut

TLV har påbörjat ett brett utvecklingsarbete när det gäller prissättningen av läkemedel. En grundläggande del i detta arbete är att utveckla tillämpningen av §15 i lagen om läkemedelsförmåner m.m. Enligt §15 ska TLV, med beaktande av [§2 i hälso- och sjukvårdslagen](#), besluta om pris och subvention så att kostnaden för att använda läkemedlet blir rimlig ur medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Hittills har den huvudsakliga metoden för att åstadkomma detta i princip byggt på en hälsoekonomisk värdering som lett fram till en kostnad per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår). Utifrån den framräknade kostnaden per QALY har beslut fattats med hänsyn taget till sjukdomens svårighetsgrad. Svårighetsgraden och osäkerheter i underlagen har bedömts relativt skönmässigt. Inom ramen för det pågående arbetet utvecklas principerna för detta. Även hanteringen av frågor omkring konsumtionskostnader och produktionsvinster/förluster behöver utvecklas. I ett första steg (150205) har TLV beslutat att i sina allmänna råd angett att beräkningar skall göras både med och utan indirekta kostnader. I arbetet ingår också att utveckla principerna för hantering av mycket kostsamma läkemedel mot ovanliga tillstånd.

Inom ramen för s.k. trepartsförhandlingar (Landstingen, TLV och berört företag) diskuteras avtal och prismodeller för nya läkemedel i syfte att finna överenskommelser som är acceptabla avseende

¹ Karl Claxton, Steve Martin, Marta Soares, Nigel Rice, Eldon Spackman, Sebastian Hinde, Nancy Devlin, Peter C Smith and Mark Sculpher Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold, Health Technology Assessment, Volume 19 issue 14 February, 2015.

http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0003/135480/FullReport-hta19140.pdf

kostnader, hantering och juridiskt. När det gäller nya läkemedel saknas det i många fall direkt konkurrerande produkter vid introduktion och en förhandling mellan köpare (landstingen) och säljare (berört läkemedelsföretag) handlar då i första hand om att hitta den prisnivå som är acceptabel för båda parter (utifrån betalningsviljan). Inom vissa dynamiska terapiområden finns dock redan initialt flera likvärdiga och konkurrerande produkter. I dessa fall kan en förhandling utmynna i en prisnivå som ligger väl under den maximala betalningsviljan (sett utifrån kriterierna i detta dokument).

En sammanhållen modell för bedömning av betalningsvilja för alla typer av läkemedel (och andra insatser)

Man kan tänka sig att bryta ut bedömning av betalningsvilja för olika typer av läkemedel och behandla dessa i särskild ordning, exempelvis cancerläkemedel eller läkemedel för behandling av sällsynta tillstånd såsom är fallet i vissa andra länder (England, Frankrike, Nederländerna). Även i [Läkemedels och apoteksutredningen](#) (sid 516 ff) ges förslag som kan tolkas som att man i viss mån vill hantera läkemedel för sällsynta tillstånd separat. Några beslut har ännu inte tagits och utredningen har i skrivandes stund varit ute på remiss. Denna typ av särlösningar är dock problematiska då de ger upphov till nya problem i form av nya krav på särlösningar för andra grupper av patienter med behjärtansvärd situation eller stark position och snarare försvårar arbetet med att åstadkomma en jämlik vård samt kostnadsneutralitet och kostnadskontroll på läkemedelsområdet. Utredningen är dock öppen för andra tänkbara lösningar på frågan om hantering av läkemedel mot sällsynta tillstånd, bl.a. att modifiera betalningsviljan utifrån de speciella problem som det innebär att utveckla läkemedel mot dessa tillstånd vilket är i linje med policyn i detta dokument. Denna policy är således ett försök att hålla samman den värdebaserade prissättningen och värderingen av nya läkemedel och beskriva enhetliga principer för detta som är giltiga för alla typer av nya läkemedel. I förlängningen bör principerna även kunna appliceras på medicintekniska produkter och andra insatser i sjukvården.

Betalningsviljan är alltså inte en fix kostnad per QALY utan måste få variera pga. olika faktorer (jmf Scottish Medicines Consortium's, SMC:s "modifiers"²). Denna modell kan ses som en något påbyggd modell jämfört med den som tidigare presenterats i Prioriteringscentrums rapport "Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvården" [Prioriteringscentrum 2011:4](#). De faktorer som man behöver ta hänsyn till utöver den hälsoekonomiska analysen är:

- a) tillståndets svårighetsgrad,
- b) storleken och betydelsen av effekten (patientnyttan),
- c) osäkerheten (i de kliniska och hälsoekonomiska underlagen) samt
- d) tillståndets sällsynthet

Dessa faktorer diskuteras nedan:

Tillståndets svårighetsgrad

Enligt behovs- och solidaritetsprincipen ska patienter med de största hälso- och livskvalitetsrelaterade behoven få tillgång till mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. Svaga gruppers behov behöver särskilt uppmärksammas och ska beaktas i lika hög utsträckning som andra grupper. Det innebär att man måste definiera vad som menas med behov. I detta sammanhang hänger behov i första hand samman med svårighetsgraden av det tillstånd som man avser att behandla. TLV håller f.n. på att ta fram en vägledning i hur man avser att hantera denna

² Treats a life threatening disease; Substantially increases life expectancy and/or QoL; Can reverse rather than stabilise the condition; Bridges to definitive therapy (e.g. BMT or curative surgery); Licensed form of previously unlicensed product

fråga. Det är viktigt att TLVs/nämndens och NT-rådets syn inte skiljer sig i något grundläggande avseende. Det finns 3 aspekter att beakta när det gäller svårighetsgrad:

1. Svårighetsgraden i sig. Hur livshotande är tillståndet? Hur symptomgivande? Hur handikappande eller integritets/autonomikränkande? Hur mycket påverkas utifrån dessa aspekter livskvaliteten? Hur hanteras sjukdomens varaktighet?
2. Tidsfaktorn. Är effekten av sjukdomen omedelbar eller riskerar den att inträffa i en framtid?
3. Sannolikheten. Hur stor är risken för den enskilde att drabbas av tillståndet? (om det gäller en profylaktisk eller adjuvant behandling)

Svårighetsgraden i sig

Även om mortalitet är den yttersta negativa händelsen, måste också andra problem vägas in som handlar om handikapp och olika symtom. Livskvaliteten kan för vissa individer under vissa perioder vara under 0 "när livet inte är värt att leva". Svårighetsgrad kan behöva bedömas separat för olika tillstånd av samma sjukdom (stadium, progress, etc.) och vid olika tidpunkter under sjukdomens förlopp. Både SoS, TLV och Prioriteringscentrum graderar svårighetsgraden i mycket hög, hög, medel och låg.

Man skulle också kunna tänka sig att se svårighetsgrad utifrån varaktigheten av tillståndet eller det bortfall av QALY som sjukdomen orsakar (burden of illness, helsetap). Då hamnar man emellertid i dilemmat att en livshotande sjukdom hos en grupp unga (med längre förväntad överlevnad och därmed större förlust) betraktas som svårare än när motsvarande sjukdom drabbar äldre individer. Detta synsätt innebär i praktiken en åldersdiskriminering och kommer då i konflikt med människovärdesprincipen. M.a.o., en livshotande sjukdom ska betraktas som lika svår per se, oavsett vilken åldersgrupp som drabbas. N.B., på gruppnivå i den hälsoekonomiska analysen kommer en *botande* behandling av en livshotande sjukdom att generera ett större värde hos en yngre patientgrupp än vid sjukdomar som i första hand drabbar patientgrupper i livets slutskede. Detta är mindre kontroversiellt även vid beaktande av människovärdesprincipen. Det är f.ö. svårt att hitta exempel på allvarliga, livshotande tillstånd av kort varaktighet. Man kan möjligen tänka sig vissa infektionssjukdomar eller tillstånd i samband med trauma, men deras relativa kortvarighet innebär knappast en grund för varför behandling av dessa skulle nedprioriteras i relation till mer kroniska tillstånd. Mindre allvarliga tillstånd, t.ex. olika tillstånd som karaktäriseras av smärta/värk kan däremot ofta vara av såväl tillfällig som kronisk karaktär. Det faktum att kronisiteten innebär att individen inte kan hoppas på att återfå full hälsa innebär en särskild belastning och dimension av svårighetsgrad, oavsett när detta drabbar under livet. Detta är snarast en kvalitativ aspekt på varaktighet och bör innebära att tillståndet betraktas som svårare än en tillfällig åkomma. Psykiska och reumatiska sjukdomar kan ha korta skov, men tillstånden i sig är ofta livslånga varför de bör betraktas som kroniska i denna mening. Tillståndets varaktighet är alltså en svårbedömd faktor av tveksam relevans och som också medför etiska komplikationer. Det är därför rimligt att inte fokusera på denna vid bedömning av svårighetsgrad, men det kan finnas anledning att betrakta kroniska tillstånd som svårare än tillfälliga.

Den nyligen (141112) presenterade [rapporten](#) från den norska prioriteringsutredningen gör här en annan värdering när man på ett mycket tydligt sätt väger in sjukdomars varaktighet i bedömningen av svårighetsgrad. Kommissionens förslag har mött en hel del kritik och är nu föremål för politisk beredning och det är oklart hur stortinget kommer att hantera förslaget.

Betydelsen av tillgänglig standardbehandling

Vissa tillstånd skulle bedömas som mycket svåra och akut livshotande i sig utan tillgänglig behandling, exempelvis typ I diabetes. Kontrollerad med modern behandling kan man dock betrakta tillståndet som relativt beskedligt även om det naturligtvis innebär betydande olägenhet och viss ökad risk för senkomplikationer. Denna typ av tillstånd där dagens sjukvård medför en väsentligt förbättrad situation ska således inte bedömas utifrån sin ursprungliga allvarlighetsgrad utan utifrån dagens faktiska förhållande med standardbehandling. Patienter som inte svarar på standardbehandling anses dock följaktligen ha ett tillstånd av högre svårighetsgrad.

Tidsfaktorn

Tidsfaktorn och sannolikheten hänger samman och är delvis olika aspekter av samma fenomen; patienter som inte har en symptomgivande sjukdom här och nu. Samtliga aspekter, inklusive dessa, bör sammanvägas till en samlad bedömning av sjukdomens svårighetsgrad.

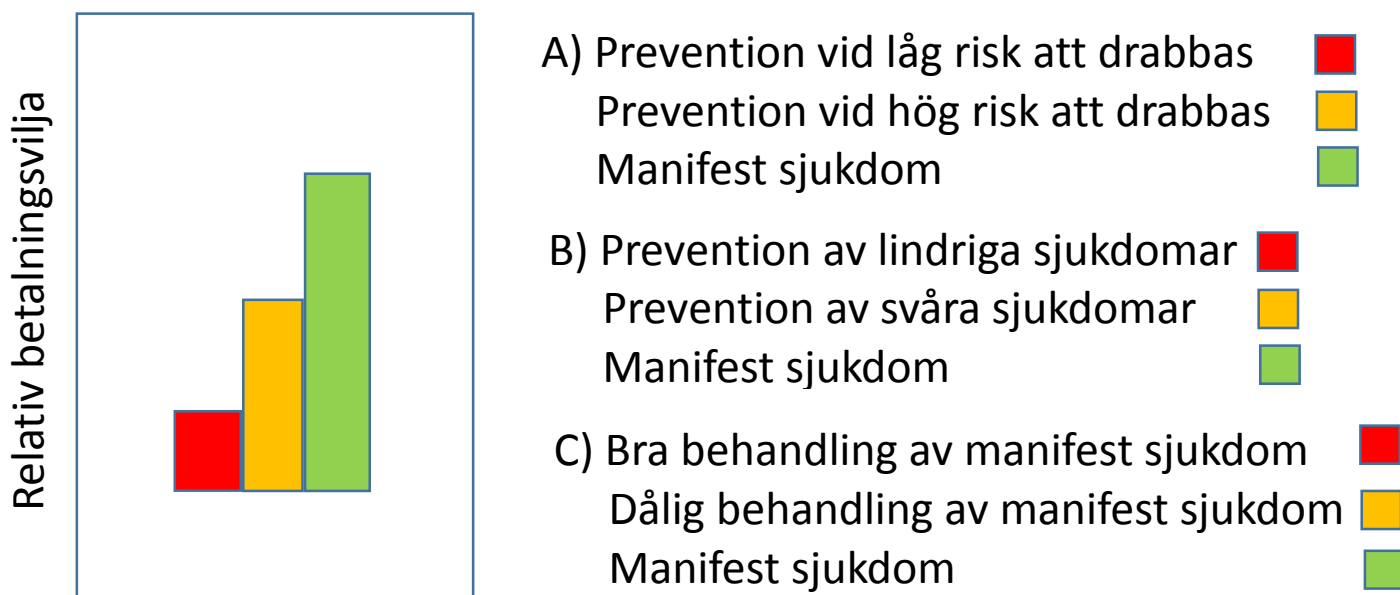
För individen som drabbats av en sjukdom har det egentligen ingen betydelse om den haft en lång eller kort prodromalfas (inledande fas) i den stund individen drabbas av det symptomgivande eller livshotande sjukdomstillståndet. Detta gäller patienter med hög risk för framtida allvarlig sjukdom eller återfall i sådan. Som exempel kan nämnas patienter med hepatit C och långt framskriden fibros/cirrhos och hög risk att utveckla terminal leversvikt eller levercancer eller patienter med akut myeloid leukemi i remission med hög recidivrisk. Trots detta kan det finnas skäl att i viss mån prioritera tillstånd av symptomgivande sjukdom här och nu framför tillstånd som sannolikt kommer att inträffa inom en mer eller mindre avlägsen framtid. De rent ekonomiska aspekterna av detta som handlar om förväntad ekonomisk utveckling och vilken nytta en tillgänglig resurs idag kan generera i framtiden hanteras genom diskontering i den hälsoekonomiska modellanalysen. Ytterligare en aspekt är att det kan komma nya effektivare behandlingar av tillståndet under preventionstiden. I den mån det finns möjlighet att avvakta med behandling utan att det är hög risk för att det påverkar sjukdomsförloppet eller prognosen kan också "patentutgångar" eller tillkommande, konkurrerande terapier innebära att det är mer fördelaktigt ur samhällsekonomisk synvinkel att avvakta med behandling och prioritera patientgrupper med mer omedelbara behov. Exempelvis har TLV och NT-rådet prioriterat behandling av de patienter med hepatit C som har de mest avancerade fibrosgraderna. Patienter med lägre fibrosgrad, av vilka en mindre fraktion spontanläker och där det hos andra kan dröja många år innan progress, har däremot prioriterats ner vid en första bedömning.

En lindrigare åkomma är dessutom mindre angelägen att förebygga än en allvarigare. Om behandlingsalternativen vid manifest sjukdom har dålig effekt ökar dock angelägenhetsgraden för preventiv behandling.

Sannolikheten att insjukna

En del behandlingar riktar sig mot riskfaktorer för allvarliga sjukdomar, exempelvis stroke-profylax, vaccinationer mot svåra sjukdomar som cancer. Även adjuvant behandling och konsoliderings- och underhållsbehandling vid cancer kan tjäna som exempel. Man kan diskutera ifall det faktum att dessa sjukdomar eller återfall i sjukdom endast drabbar en minoritet av de som behandlas betyder att sjukdomen ska anses ha lägre svårighetsgrad är de sjukdomar som drabbar alla i en grupp (i den hälsoekonomiska värderingen är det självklart att behandling som ger nytta till samtliga i en behandlad grupp genererar ett högre värde än behandling som endast ger nytta till några få i en grupp). M.a.o., har riskens storlek betydelse eller är det bara svårighetsgraden *per se* på den sjukdom man riskerar att drabbas av som ska vägas in i bedömningen av svårighetsgraden? För individen som drabbas är det ju å ena sidan betydelselöst hur stor risken att drabbas en gång var, medan å andra sidan är det mindre allvarligt att ingå i en riskgrupp än att verkligen vara drabbad av sjukdomen. Prevention innebär att fler patienter utsätts för risk att få biverkningar. Om tiden för prevention är

mångårig finns också risk för att (vid behandlingsstart) okända långtidsbiverkningar och ovanliga allvarliga biverkningar kan tillkomma. Ju färre patienter som behöver behandlas för att man ska erhålla en positiv effekt hos en patient desto större värde av preventionen. Det finns således goda skäl till varför sannolikhet i viss mån bör vägas in i värderingen av betalningsvilja men att hänsyn samtidigt måste tas till tillståndets svårighetsgrad och effekten vid behandling av manifest sjukdom.



Figur 3. Schematisk illustration av hur relationen mellan betalningsviljan för prevention respektive behandling av manifest sjukdom varierar beroende på A) hur stor risken är att drabbas av tillståndet, B) tillståndets svårighet (livshot, symptom, handicap) och C) huruvida det finns en effektiv behandling av det manifesta tillståndet.

Effektstorlekens betydelse (individuell patientnytta)

Effektstorleken eller nyttan kan betraktas som en 2-dimensionell storhet där livskvalitetsvinsten utgör den ena dimensionen och tiden den andra. I det följande resonemanget betraktas effektstorleken ur båda dessa båda dimensioner men diskuteras sammanhållet. Frågan är om storleken på effekten/nyttan ska värderas olika vid olika stora utfall i endera av dessa dimensioner. Vid godkännande av nya läkemedel brukar man definiera en lägsta nivå för vad som är en kliniskt relevant effekt (ffa i tidsdimensionen). När det gäller överlevnadstid kan en förlängning så kort som någon månad bedömas som kliniskt relevant. I det regulatoriska sammanhanget finns ingen tydlig uppfattning om att effekter tidsmässigt utöver detta är mer värda i proportion till storleken på effekten (utöver vad som självklart ingår i den hälsoekonomiska nytto uppskattningen). Det finns dock en allmän uppfattning i befolkningen om att det är viktigare att satsa resurser där man ser den största nyttan, dvs. där insatsen kan åstadkomma en verklig skillnad; bot från livshotande eller svårt handikappande sjukdomar alternativt betydande förlängning av liv. Detta är också väsentligt utifrån perspektivet att vi vill kunna påverka det lika utfallet av hälsa och livskvalitet enligt den etiska plattformens behovs- och solidaritetsprincip. En liten effekt gör liten skillnad för detta mål. Ur rättvisesynpunkt är det å andra sidan inte självklart att samhället ska satsa mer resurser på några få som får stor effekt av insatsen än på många som erhåller mindre nytta. Det finns skrivningar i

förarbetena till riksdagens beslut om prioriteringsplattformen (1996/97:60) som berör detta och om vilka principer den etiska plattformen inte stödjer sig på:

"Hit hör nyttoprincipen. Utredningen godtar inte en nyttoprincip med en principiell innebörd att det som gör störst nytta för flest människor skall väljas. Det innebär att utredningen tar avstånd från att lägga resurserna på att hjälpa många människor med lindrigare besvär i stället för på ett fåtal med svåra skador, eller att prioritera de patienter som är mest lönsamma för samhället, t.ex. människor i produktiv ålder framför äldre. I bägge dessa fall kommer nyttoprincipen i konflikt med både människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen. Däremot förespråkar utredningen att nyttan ses från individens och inte kollektivets perspektiv och att nyttan består av förbättrad hälsa och livskvalitet."

Man vänder sig alltså mot "aggregerad nytta", dvs. att man genom att lägga ihop många små nyttoeffekter och jämföra med insatser som ger större nytta. Det är inte solklart om man i propositionen bara vänder sig mot att addera effekter hos många individer med lindriga tillstånd (livskvalitetsdimensionen) och jämföra med effekter på få individer med svåra tillstånd eller om man också vänder sig mot att addera mindre/kortare effekter hos många individer med svåra tillstånd och jämföra med stora/längre (tidsdimensionen) effekter hos få individer med svåra tillstånd. Att värdera en stor förbättring av livskvalitetsnivån hos en enstaka individ högre än mindre förbättringar hos flera individer troligen inte skulle vara förenligt med behovs- och solidaritetsprincipen (förutsatt att alla individerna har samma livskvalitetsnivå före behandling = har lika stora behov). När det gäller nyttovinster i form av livstidsförlängning kan det dock vara rimligt att betrakta en mycket lång sådan (som kan motsvara bot) som mera värd än samma livsförlängning i form av kortare tidsperioder hos flera individer.

Typexemplen är vissa läkemedel mot ovanliga, men mycket svåra, ofta medfödda, metabola inlagringssjukdomar. Behandlingarna kan ofta medföra en radikal skillnad mellan ett kort liv med svåra handikapp och ett näst intill normalt liv utan skador. Det kan vara rimligt att acceptera en högre betalningsvilja vid behandling i sådana situationer jämfört med behandlingar som endast innebär en begränsad livstidsförlängning och marginellt förändrar en svår sjukdoms naturalförlopp (tidsdimensionen). Det innebär förvisso att nyttan räknas 2 ggr, först i den hälsoekonomiska analysen som uppskattar nyttan i antal vunna QALY, därefter vid bestämning av betalningsvilja där större nytta i form av längre livstidsförlängning åsätts ett högre relativt värde än en begränsad nytta. I analogi med detta bör också behandlingar som "bryggas över" till en botande/livräddande behandling (t.ex. möjliggör framgångsrik benmärgstransplantation) kunna medföra en ökad betalningsvilja. Med andra ord bör man skilja på livskvalitetsdimensionen där effektstorleken inte bör vägas in vid bestämning av betalningsvilja och tidsdimensionen där det kan vara relevant att göra det. Sammanfattningsvis bör effektens storlek (tidsmässigt) och grad av klinisk relevans i viss mån öka betalningsviljan. På motsvarande sätt bör en mycket begränsad förlängning livslängden medföra en lägre betalningsvilja.

Även vid bestämning av betalningsvilja finns en minsta livslängdsförlängning som kan betraktas som kliniskt relevant. Behandlingar som medför en kortare livslängdsförlängning än denna bör inte erbjudas. Den kliniskt relevanta livslängdsförändringen kan variera beroende på uppnådd livskvalitetsnivån efter behandling (relevansen minskar med lägre livskvalitetsnivå) och sjukdomens naturalförlopp (högre relevans även av kortare livstidsförlängning om förväntad livslängd utan behandling eller med standardbehandling är kort).

Bedömningen av effektstorleken är alltid i relation till alternativa behandlingar. Detta innebär att för de tillstånd där det finns tillgång till behandlingar av väsentlig effekt är det osannolikt att ett nytt

läkemedel kommer att bedömas utgöra ett så väsentligt tillskott att det skulle medföra en förhöjd betalningsvilja (jmf begreppet "significant benefit" i sÄrlläkemedelslagstiftningen). Exempelvis kommer sannolikt inte nya läkemedel mot hypertoni, diabetes eller ens kronisk myeloid leukemi att kunna anses medföra en väsentlig förbättring i normalfallet, möjligen för terapieresistenta tillstånd.

Tillförlitligheten av kliniska och hälsoekonomiska data

Säkerhet om och kvaliteten på de data som rör storleken på läkemedlets effekt på överlevnad och livskvalitet kan höja betalningsviljan. När det gäller nya läkemedel så är ofta studiedata mer omogna än för etablerade behandlingar, vilket inte i första hand förändrar den kvalitativa nytta/risk värderingen som är dikotom (ja/nej-beslut) och som ligger till grund för marknadsföringsgodkännandet men försvårar kvantifieringen av nyttan vilket är basen i den hälsoekonomiska analysen. Ofta är det inte heller det kliniska underlaget i sig som är otillförlitligt utan de modeller som används och extrapoleringen av data i dessa samt nätverksanalyser som krävs för att analysera rätt jämförelsealternativ liksom frågor kring läkemedelsåtgång och svinn. Extrapoleringar av icke-signifikanta överlevnadstrender över många år/decennier är vanligt och livskvalitetsestimat tillhandahålls endast undantagsvis som originaldata från de pivotala studierna. Det är viktigt att den hälsoekonomiska bedömningen i första hand baseras på kliniska studiedata och endast när sådana saknas kompletteras med andra kliniska data med större osäkerhet eller extrapolering av data. Ur betalarens synvinkel finns det ett mervärde i att den nytta man betalar för är rimligt säker och på motsvarande sätt sänker osäkerhet betalningsviljan. Tillkommande data som ökar säkerheten i den hälsoekonomiska värderingen tenderar dessutom ofta att visa på en mindre nytta än den som förväntades utifrån preliminära data som ofta baseras på data från interimanalyser. Rent matematiskt finns det dessutom mer att förlora på att en metod visar sig vara exempelvis 3 ggr högre kostnad (per QALY) än vad som ursprungligen estimerades än vad man vinner om kostnaden är 3 ggr lägre. Att sänka betalningsviljan för läkemedel vars effekteruppskattningar är osäkra innebär en risk att läkemedel som senare visar sig vara kostnadseffektiva och värdefulla inte kommer patienter och samhället till nytta förrän senare. Å andra sidan minskar risken för att läkemedel som senare visar sig inte "hålla måttet" introduceras och tränger undan mer kostnadseffektiva insatser. I viss mån kan osäkerhetsproblemet hanteras med betalningsmodeller som baseras på s.k. risk sharing eller "pay-for-performance" mellan betalaren och tillverkaren och i sådana fall är det rimligt att osäkerheten spelar mindre roll vid bestämning av betalningsviljan. Det är dock inte sannolikt att problemet med osäkra underlag helt kommer att kunna hanteras på sådant sätt. Att belöna framtagande av säkra data kommer i förlängningen att driva utvecklingen mot bättre underlag, på samma sätt som de regulatoriska kraven har förbättrat data rörande effekt och säkerhet för läkemedel. Det är viktigt att TLV i sina hälsoekonomiska underlag är tydliga med i vilken mån man i sina beräkningar vägt in osäkerheten i underlaget genom att göra mer konservativa estimat (worst case scenarios) i de fall då stor osäkerhet föreligger. Annars finns risk för att produkten "straffas" dubbelt för osäkerheten. Sammantaget bör datatillförlitligheten i viss mån påverka betalningsviljan.

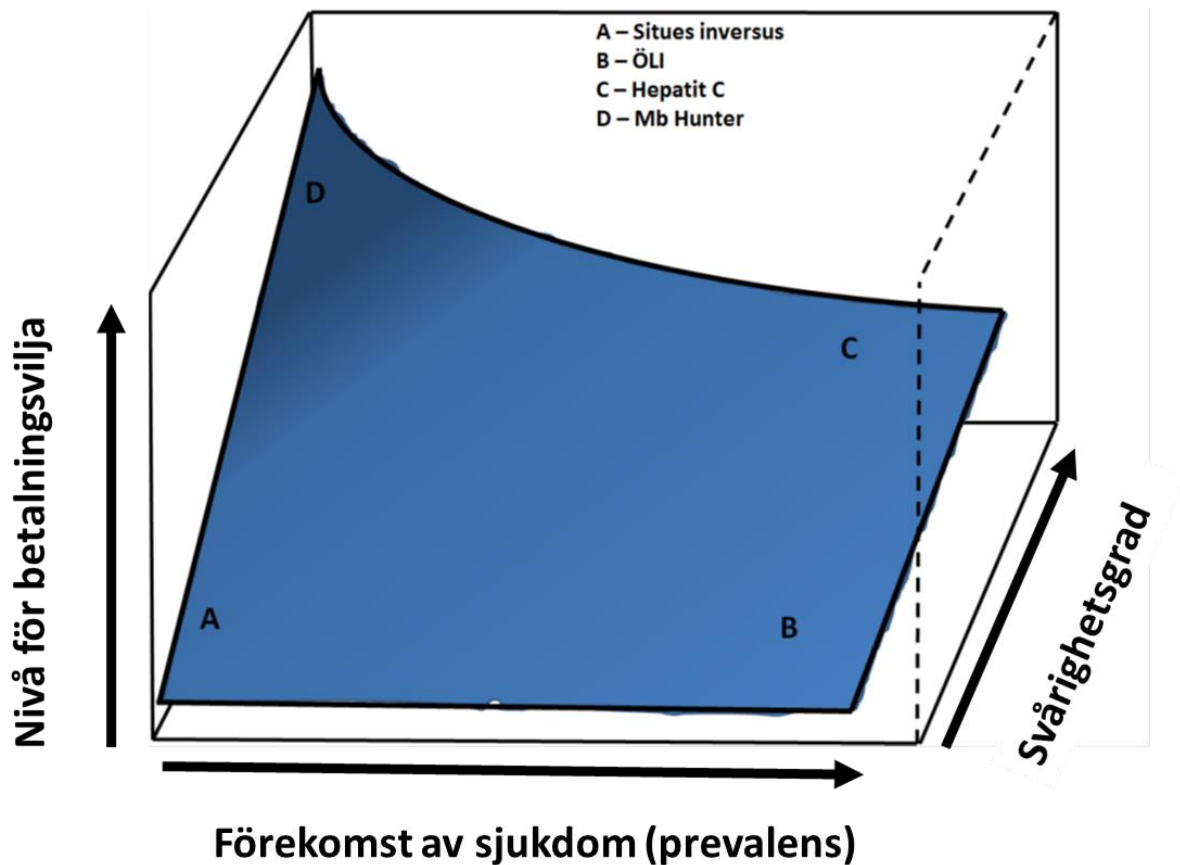
Tillståndets sällsynthet

Det finns ett samband mellan ett behandlingskrävande tillståndets förekomst (prevalens) och möjligheten att finansiera utvecklingen av nya läkemedel. Kostnaden för utvecklingen av läkemedel mot folksjukdomar kan slå ut på många användare och det är därför sällan som läkemedel mot folksjukdomar prissätts så att kostnaden per QALY är över den nivå som kan anses vara kostnadseffektiv även i de fall då tillstånden har en hög svårighetsgrad. Läkemedlen är trots detta ofta mycket lönsamma för tillverkarna. Det finns därför goda skäl för varför betalningsviljan bör hållas relativt låg när det gäller insatser vid vanliga tillstånd, speciellt om detta kan kopplas till olika former av volymsöverenskommelser mellan betalare och tillverkare. Ett tydligt exempel är den rabatt

på cervixcancervaccin som utverkades vid den landstingsgemensamma upphandlingen i samband med att vaccinet inkluderades i det nationella vaccinationsprogrammet.

Åsikter om att betalningsviljan för läkemedel mot sällsynta sjukdomar borde vara högre framförs ofta från såväl professionen, ledande landstingsföreträdare samt allmänheten i media. I empirisk forskning finns dock svagt stöd för en allmän uppfattning om en högre betalningsvilja för att behandla patienter som drabbats av mycket ovanliga sjukdomar. Ett skäl till att ändå acceptera en högre betalningsvilja är, som beskrivits ovan, att kostnaden för att ta fram ett nytt läkemedel för mycket små patientgrupper är i princip lika hög som för större patientgrupper och att utvecklingskostnaderna för behandling av patienterna med ovanliga sjukdomar därför med nödvändighet blir betydligt högre per patient. Det pris som sätts på läkemedel har dock sannolikt mycket lite att göra med utvecklingskostnaderna utan handlar mer om en uppskattning av vad marknaden "tål". Däremot styrs i viss mån beslut om utveckling av nya läkemedel av vilket pris marknaden förväntas komma att acceptera. Det är alltså snarare effekten av tillståndens sällsynthet (problemet att finansiera utvecklingskostnaderna när de ska fördelas på få behandlade individer) än sällsyntheten i sig som motiverar en högre betalningsvilja, vilket kan anses vara i linje med behovs- och solidaritetsprincipen. Dessutom bör man beakta att vissa behandlingar bara är aktuella för en liten subgrupp av patienter med en viss diagnos. I dessa fall är det subgruppens storlek som är relevant snarare än hela sjukdomens. Nu finns det redan behandlingar för sällsynta sjukdomar i förmånssystemet utan att man behövt höja nivån för betalningsvilja över vad som annars ansetts vara acceptabelt. Även om detta tyder på att kostnaden för utvecklingen av läkemedel mot sällsynta sjukdomar många gånger går att finansiera utan att samhällets betalningsvilja behöver justeras kan man dock utgå från att ett tillståndets sällsynthet ofta innebär en finansiell utmaning för läkemedelsutvecklaren och därmed möjligheten för patienterna att få tillgång till effektiv behandling.

I en delutredning/bilaga till [Läkemedels- och apoteksutredningen](#) (sid 639 ff) har Per Carlsson, Lars Sandman och medarbetare föreslagit en modell för hur man kan ta hänsyn till ovanstående problem vid prissättning av läkemedel mot mycket sällsynta sjukdomar (s.k. ultra orphans) utan att överge den värdebaserade prissättningen. Modellen innebär att man inkluderar en faktor för "sällsynthet". Detta innebär att betalningsviljan ökar med sällsyntheten, men endast till en viss gräns. Denna gräns och funktionen (lutningen) för denna nya faktor måste fortfarande fastställas som ett mått på den ökade betalningsviljan. Principen kan illustreras med nedanstående figur.



Figur 3. Relationen mellan sjukdomsförekomst, tillståndets svårighetsgrad och betalningsvilja. Av figuren framgår att betalningsviljan ökar för behandling av sällsynta tillstånd framför allt när svårighetsgraden på tillståndet är hög.

Som framgår av principskissen finns det en övre gräns för betalningsviljan även för extremt sällsynta sjukdomar och betalningsviljan för mindre sällsynta sjukdomar närmar sig snabbt den allmänna betalningsviljan för vanliga sjukdomar. Att tillåta en högre betalningsvilja för behandling av sällsynta tillstånd kommer i praktiken endast att vara aktuellt i de fall då tillståndet också är allvarligt och effekten av behandlingen är väsentlig. Sällsynthet som enda faktor för högre betalningsvilja är således i normalfallet inte acceptabel. Här är det även viktigt att betona att om behandlingen av ett sällsynt tillstånd får en vidgad indikation (och därmed blir behandling av ett totalt sett mindre ovanligt tillstånd) så sjunker betalningsviljan. Detta illustreras i figuren av den raka basen i "ytan". Tillståndens sällsynthet har alltså betydelse för betalningsviljan endast vid hög svårighetsgrad. Man kan tänka sig ett femdimensionellt förhållande där även tillförlitligheten av dokumentationen och effektstorleken hanteras. Detta går tyvärr inte att visualisera i vårt tredimensionella universum, men väl att beskriva matematiskt.

Andra faktorer: Konsumtions- och produktionskostnader

Frågan om hur samhällskostnader för konsumtion (inklusive kostnader för fortsatt sjukdomsbehandling) vid livsförlängning, respektive samhällsvinster av ökad produktivitet när patienter kan återgå i yrkesverksamhet har diskuterats och analyserats av TLV under senare tid. Det finns olika tänkbara, motsatta ståndpunkter i dessa frågor. Sammantaget kan man dock konkludera att TLV har blivit mer restriktiva vad gäller att inkludera det s.k. produktionsvärdet, dvs värdet av det en person förväntas producera om behandlingen leder till förbättrad arbetsförmåga. Anledningen är att detta riskerar att diskriminera personer som inte är i förvärsarbetande ålder och de som inte

arbetar av andra orsaker. Det är viktigt att NT-rådet i dessa frågor inte hyser någon annan uppfattning än vad TLV:s förrådsnämnd gör, men det kan vara värt att överväga att modifiera betalningsviljan om ett läkemedel vars användning medför stora samhällsekonomiska vinster annars inte betraktas som kostnadseffektivt.

Sammanvägning av olika faktorer för bestämning av betalningsvilja

Den här beskrivna modellen för betalningsvilja och värdebaserad prissättning är främst tänkt som ett stöd för NT-rådet vid framtagande av rekommendationer baserade på TLVs hälsoekonomiska underlag. Rekommendationerna bör skrivas på ett sådant sätt att det tydligt framgår hur gruppen tagit ställning till de faktorer som påverkar betalningsviljan i det enskilda ärendet.

Man kan tänka sig ett par olika sätt att väga samman de olika faktorerna för att komma fram till var en nivå för betalningsvilja ligger som speglar landstingens/medborgarnas betalningsvilja. Antingen kan man:

- a) bygga en matematisk modell (multicriteria decision analysis, MCDA) där olika faktorer åsätts olika värden och vikter vilket ger ett numeriskt värde på betalningsviljan. Fördelen är att överväganden vid olika beslut blir väldigt transparenta och tydliga. Nackdelen är att det är svårt att på ett rättvisande sätt sätta de olika värden och vikter som skulle ingå i modellen. Den blir med nödvändighet ganska trubbig och svår att anpassa till olika förhållande som kan skilja sig åt mellan olika ärenden. Vidare riskerar man att hamna i en sifferexercis och binda upp sig för nya nivåer för betalningsvilja som kan ge upphov till en "inflationsspiral". Det andra alternativet är
- b) använda ett mer kvalitativt angreppssätt där de olika faktorer man tagit hänsyn till vid beräkning av betalningsviljan och hur dessa vägts samman beskrivs. Fördelen är att man undviker ett arbetssätt som är skenbart exakt och mer anpassar sig till en verklighet som är komplex. Det innebär också att det är lättare att hantera andra faktorer som kan spela roll i det enskilda fallet och som kan vara svåra att förutsäga i detalj. En tredje variant är ett mellanting med
- c) använda ett semikvantitativt arbetssätt som graderar de olika faktorerna i 3-5 steg/färgkoder vilket kan ge en tydligare översikt och underlätta bedömning. Risker är dock att en skenbart objektiv bild förenklar och snedvrider perspektivet då olika faktorer sannolikt behöver viktas vid en rättvisande bedömning.

Man kan också tänka sig att i en början hantera frågan på ett kvalitativt sätt och när mer erfarenhet utvecklats i ett andra steg utveckla kvantitativa/semikvantitativa beslutsmodeller som i varje fall kan utgöra ett stöd för gruppens bedömning. Det kan också vara viktigt att testa och säkerställa att det finns en konkordans i bedömningarna mellan olika rådsmedlemmar.

Semikvantitativ skattning av faktorer av vikt för betalningsvilja.

	Svårighetsgrad³	Effektstorlek⁴	Tillförlitlighet av dokumentationen	Sällsynthet (prevalens)
Grad 1	Låg Besvärande men inte plågsamt Påverkar ej livslängd	Liten Ingen eller marginell livsförlängning Påverkan på surrogatmått utan säker koppling till för patienten relevant effekt	Låg Sådan grad av osäkerhet att någon rimlig uppskattning av kostnadseffektivitet inte låter sig göras	Vanligt tillstånd, Fler än 200 patienter i Sverige
Grad 2	Måttlig Handikappande, plågsamt eller i viss mån på sikt livsförkortande	Måttlig Viss relevant livsförlängning eller symptomlindring	Måttlig Väsentlig osäkerhet som försvårar bedömning av kostnadseffektivitet	Mindre vanligt tillstånd, högst 200 patienter i Sverige
Grad 3	Hög Livshotande på kort ⁵ till medellång sikt alternativt svårt handikappande	Stor Väsentligt livsförlängande eller eliminerar det mesta av symptom	Hög Viss osäkerhet men utan väsentlig betydelse för bedömning av kostnadseffektivitet	Sällsynt tillstånd, högst 50 patienter i Sverige
Grad 4	Mycket hög Omedelbart livshotande och/eller plågsamt tillstånd	Mycket stor Botande eller motsvarande.	Mycket hög Effektstorleken och säkerhet helt klarlagda	Mycket sällsynt tillstånd, högst 10 patienter i Sverige

Ovanstående förslag till semikvantitativ modell för bedömning av betalningsvilja behöver utvecklas i takt med att det tänkesätt som beskrivits i dokumentet praktiseras. De vore också angeläget att försöka snabba på en utveckling av praxis genom att gå tillbaka och analysera tidigare beslut i NLT-gruppen och nämnden för läkemedelsförmåner för att se hur konsekvent man redan tidigare i praktiken tillämpat dessa principer och i vilka fall beslut eller rekommendationer tydligt avviker från de gängse. Detta är ett omfattande arbete, men skulle mycket väl kunna genomföras inom ramen för ett forskningsprojekt alternativt utredning av exempelvis myndigheten för vårdanalys.

³ Olika faktorer som graden av livshot (dödlighet, förlust av livslängd), smärtproblem, handikapp och integritetsförlust (faktorer som påverkar livskvalitet) vägs ihop till en sammanlagd värdering av svårighetsgraden. Bedömningen av svårighetsgrad gäller den aktuella sjukdomsfasen alternativt den sjukdomsfas som behandlingen avser att förebygga.

⁴ Effektstorleken har också en relation till förekomsten av alternativa behandlingar. Om sådana finns och har god effekt minskar med största sannolikhet den relativa effektstorleken av det nya läkemedlet, medan om effekten av alternativa behandlingar är dålig finns det ingen anledning att tillmäta förekomsten av sådan någon avgörande betydelse för betalningsviljan för ett nytt läkemedel.

⁵ Med omedelbart livshotande menas <3 månader, på kort sikt <12 månader och medellång sikt <5 år.

Bilaga 1 - Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

Se http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/introduktion-halsoekonomi.pdf