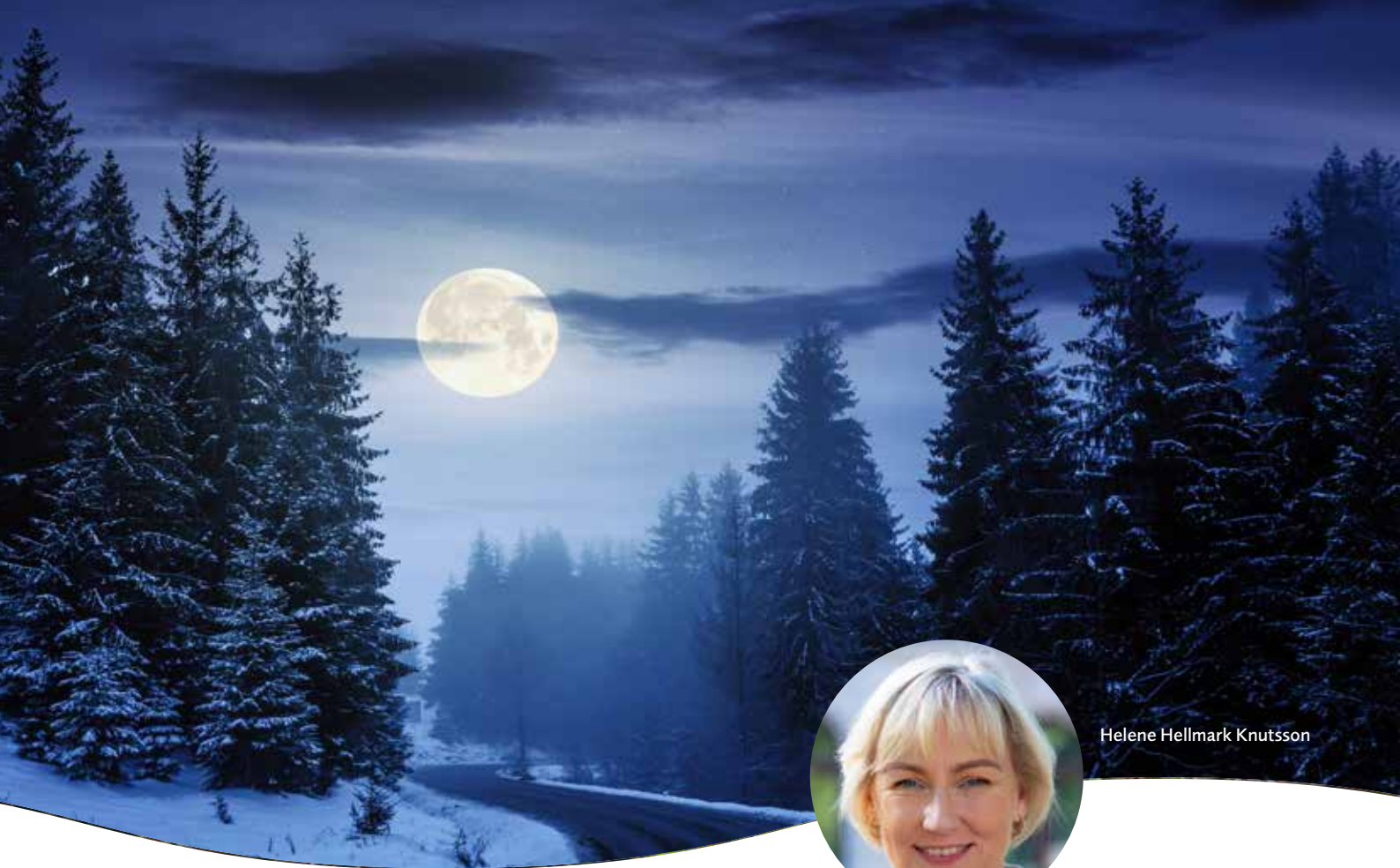


Vitbok

Tillsammans för tillgängliggörande av avancerade terapier och nya innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar i Sverige

*Implementerings-
och betalarperspektiv
från svensk hälso-
och sjukvård*





Helene Hellmark Knutsson

Förord

Som Landshövding i Västerbottens län är jag djupt imponerad över det arbete som Region Västerbotten har gjort för att ta fram denna vitbok om hur Sverige kan ta fram ett system och finansiering för ett ordnat införande av nya terapier för sällsynta och svåra sjukdomar.


Genom förekomsten av den så kallade Skelleftesjukan, en svår genetisk sjukdom som leder till för tidig död, ett framstående universitetssjukhus i NUS, Umeå universitet och en god samverkans- och innovationskultur har man på ett strukturerat sätt analyserat bristerna i dagens system och arbetat fram konkreta förslag på förändringar och förbättringar som behöver göras i alla led. Dagens samhällsutmaningar kräver en ny typ av governance som bygger på ett horisontellt synsätt där flera aktörer och system samverkar för att lösa utmaningen genom ett innovativt förhållningssätt och en gemensam målbild, ofta kallat missionsdriven innovation. Detta skiljer sig mot det gamla sättet att arbeta i stuprör med ett givet slutmål och där alla lösningar skulle vara på plats innan man sätter igång arbetet. Detta tillvägagångssätt är inte längre framgångsrikt eftersom det gör att när nya innovationer och lösningar tas fram, är man mer bunden till sitt eget uppdrag och sin egen interna process än till målet i sig.

Numera måste man arbeta lika målfokuserat, men där man lägger rälsen medan tåget kör. Det vill säga man måste vara beredd att lösa saker längs vägen när man ser var hindren finns. Med denna vitbok har Region Västerbotten visat upp en tydlig mission och målbild och också visat på ett konkret sätt var nya lösningar måste fram för att nå dit. Och man bjuder in till en bred samverkan mellan alla berörda aktörer såväl privata som offentliga. Nu behöver alla goda krafter samlas kring denna mission och påbörja resan. Målet är att vi i framtiden ska kunna erbjuda alla patienter med svåra och sällsynta sjukdomar, oavsett var i landet de bor, rätten till de bästa terapierna och genom det ett längre liv med god livskvalitet. Effekten är att vi får en bättre och mer likvärdig hälso- och sjukvård och befäster Sverige som en ledande Life science-nation. Och med det också skapar jobb och tillväxt som gör det möjligt att fortsätta utveckla vår välfärd. Låt oss nu göra det omöjliga möjligt. Let us put a man on the moon.

Helene Hellmark Knutsson, Landshövding, Västerbottens län

A large portrait of Brita Winsa, an older woman with short white hair, wearing a blue patterned blouse. She is looking slightly to the right of the camera with a gentle smile.

Brita Winsa

A circular portrait of Anna-Lena Danielsson, a woman with brown hair and glasses, smiling.

Anna-Lena Danielsson

Tillsammans går vi från möjlighet till verklighet

Sveriges regioner verkar för att invånarna ska ha bästa möjliga förutsättningar till ett liv i god hälsa, idag och i framtiden. För patienter som lever med sällsynta och svåra sjukdomar har det fram tills idag funnits få tillgängliga effektiva behandlingsalternativ. Det ändras nu. Region Västerbotten ser nya behandlingsmöjligheter utvecklas som ett resultat av framgångsrik forskning, vetenskapliga framsteg och ständig utveckling inom vården. Samtidigt står Sverige inför stora utmaningar när det gäller tillgängliggörandet av nya behandlingsmetoder - hela vägen från forskning till patient.

Region Västerbotten initierade under 2019 ett långsiktigt arbete om tillgängliggörande av nya läkemedelsbehandlingar i samband med nya terapier för Skelleftejsjukan. För att skapa ett långsiktigt hållbart system är det avgörande att vi krokar arm och samverkar med andra regioner, SKR, statliga myndigheter, akademi, företag, patientföreningar och andra relevanta intressenter.

Här presenteras Region Västerbottens idéer och ambitioner att genom tillgängliggörande av den forskning, utveckling och innovation som sker inom läkemedelsområdet kommer Sverige utvecklas till ett föregångsland inom life science.

Tanken med denna vitbok är att den ska ses som ett underlag för framåtsyftande dialog med utgångspunkt i det aktuella kunskapsläget. Vår övertygelse är att de utmaningar som Sverige står inför är gemensamma. Därför behöver de också adresseras gemensamt. Vi tror och hoppas att våra rekommendationer ska kunna leda till konkret handling och förbättringar på kort och lång sikt. Tillsammans för tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar i Sverige.

Anna-Lena Danielsson (S), Ordförande, Hälso- och sjukvårdsnämnden, Region Västerbotten

Brita Winsa, Hälso- och sjukvårdsdirektör, Region Västerbotten



Innehåll

Sammanfattning	6
Executive summary	8
Nyckelbegrepp	10
1. Bakgrund	12
2. Syfte och upplägg	12
3. Region Västerbotten och "Skelleftejukan"	13
4. Avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar	15
5. Dagens system för tillgängliggörande av nya terapier i Sverige	19
6. Slutsatser: Möjligheter och utmaningar inom dagens system för tillgängliggörande av nya terapier	23
7. Region Västerbottens förslag för tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar	25
Rekommendationsområde 1: Regulatoriska systemet	26
Rekommendationsområde 2: Pris-, värdering och ersättning	28
Rekommendationsområde 3: Statlig finansieringsmekanism	29
Rekommendationsområde 4: Hälso-, vård- och kostnadsdata	31
Rekommendationsområde 5: Prioriteringar i hälso- och sjukvården	32
Mission för Sverige: REAL WORLD LAB för ökat tillgängliggörande	33
8. Avslutning	37
Bilaga:	
Fördjupande avsnitt om dagens system för tillgängliggörande av nya terapier: Delarna ger helheten	38
I. Forskning och utveckling, inklusive kliniska studier	39
II. Regulatoriskt godkännande	41
Det regulatoriska ramverket för avancerade terapier	44
III. Finansiering av nya terapier i Sverige	48
IV. Initial prissättning	51
V. Analys och värdering: Samhällets betalningsvilja	54
VI. Förhandling: Betalningsvilja och betalningsförmåga	57
VII. Avtal	60
VIII. Införande, implementering och tillgängliggörande	62
IX. Uppföljning	64
X. Prioriteringar	66
Referenser	69



Sammanfattning

Hälso- och sjukvården befinner sig i en tid av förändring, samtidigt som stora vetenskapliga framsteg sker bland annat inom läkemedelsområdet. Avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar skapar nya möjligheter att stoppa, backa och bota sällsynta och svåra sjukdomar.

Ändå är trösklarna för implementering och tillgängliggörande av dessa behandlingar till patienter i Sverige höga. Sverige är inte ensamt. Även andra länder runtom i världen står inför liknande utmaningar. Region Västerbotten har genom nya godkända läkemedel för Skelleftesjukan konfronterats med dessa utmaningar och initierat ett mer systemgenomgripande arbete med tillgängliggörande av nya terapier på ett sätt som är långsiktigt hållbart för svensk hälso- och sjukvård. Arbetet sträcker sig därför längre än Skelleftesjukan.

I denna vitbok presenteras ett implementerings- och betalarperspektiv på utmaningarna med tillgängliggörande, där Region Västerbotten redogör för hur systemet ser ut idag, vilka möjligheter och utmaningar som finns och förslag på hur Sverige kan ta ett kliv framåt vad gäller patienters tillgång på nya effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingar. Rekommendationerna innehåller förslag på såväl kort sikt, mer direkta åtgärder, som ett mer långsiktigt koncept för tillgängliggörande av nya terapier till patienter.

Den här vitboken lyfter fem rekommendationsområden



De fem rekommendationsområdena är:

1. Ett regulatoriskt system som säkerställer tillgången på såväl äldre som nyare effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ.

Ett fokusskifte från primärt marknadsgodkända kommersiella läkemedelsprodukter till en ökad mångfald bland effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för hälso- och sjukvården.

2. Ett adaptivt pris- och ersättningssystem för läkemedel som sänker trösklarna för implementering av nya terapier i klinisk vardag och tillgängliggörande till patienter med sällsynta och svåra sjukdomar.

Ett fokusskifte från antagen betalningsvilja till faktisk betalningsförmåga och pris-, värderings- och betalnings- och avtalsmodeller som justerar för osäkerhet som kommer med begränsade evidens och avsaknad av erfarenheter från läkemedelsanvändning i klinisk vardag.

3. En statlig finansieringsmekanism för nya terapier för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar som stimulerar tidig implementering och evidensgenerering från läkemedelsanvändning i klinisk vardag.

Ett fokusskifte från forskning, utveckling och innovation som genererar produkter och tjänster till nyttiggörande av forskning, utveckling och innovation i klinisk vardag och som kommer patienter tillgodo i praktiken.

4. Ett nationellt grepp om förutsättningarna för att samla in, lagra, hantera, använda och dela tillförlitlig och relevant hälso-, vård- och kostnadsdata från läkemedelsanvändningen i Sverige – på ett informations- och integritetssäkert sätt.

Ett fokusskifte från datainsamling för datainsamlingens skull till data som kan användas för forskning, utveckling, innovation och verksamhetsutveckling som gör hälso- och sjukvården bättre.

5. Ett gemensamt prioriteringsarbete mellan stat och region, för horisontella prioriteringar i hälso- och sjukvården – inklusive betydelsen av tidig implementering av nya terapier för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar.

Ett fokusskifte från vertikala prioriteringar här och nu till horisontella prioriteringar utifrån behov, mål och nytta som bidrar till en långsiktigt hållbar hälso- och sjukvård, idag och i framtiden.

Region Västerbotten föreslår en gemensam mission för Sverige:

Ökat tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar, på ett sätt som bidrar till evidensgenerering och som är långsiktigt hållbart för hälso- och sjukvården och Sverige som life science-nation.

För att uppnå detta föreslår regionen ett koncept för Sverige som REAL WORLD LAB för tidig implementering av nya terapier i klinisk vardag. Tillsammans kan stat, regioner, företag samt akademi och patienter sänka trösklarna och röja hinder för tillgängliggörande i klinisk vardag och samtidigt bidra till kunskap, kompetens och evidensgenerering som möjliggör en skalbar implementering av nya effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ.

Som en tidig användare ("early adopter") av nya terapier för sällsynta och svåra sjukdomar kan Sverige vara i frontlinjen och påverka det paradigmskifte som sker inom läkemedelsområdet. Det innebär en möjlighet att stoppa, backa och bota sjukdomar för patienter som tidigare inte haft tillfredsställande behandlingsalternativ. Region Västerbotten menar att Sverige har unika förutsättningar att genomföra en gemensam nationell satsning för Sverige som REAL WORLD LAB, och skifta från möjlighet till verklighet på läkemedelsområdet. Sveriges styrkor inom innovation och samverkan skapar förutsättningar att positionera Sverige som ledande life science-nation internationellt. Detta skulle också attrahera investeringar i forskning och utveckling, stimulera tillväxt och konkurrenskraft och bidra till en långsiktigt hållbar välfärd. Tillsammans.



Executive summary

The health care sector is standing before an era of change as scientific breakthroughs are spurring drug discovery and development in the pharmaceutical industry. Advanced therapy medicinal products (ATMP) and innovative medicines create new possibilities to treat and cure rare diseases and severe medical conditions for patients with unmet medical needs. Yet, barriers to implementation of new therapies and patient access remains a challenge in Sweden. In an international context, countries are facing similar challenges.

Region Västerbotten, responsible for health care in the county of Västerbotten, was confronted with these challenges in 2019 at the time of introduction of newly authorized orphan drugs for the rare, progressive, and fatal disease hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR). Since then, a systemic approach to the challenges with patient access to new therapies has been initiated, aiming for a system that is sustainable for the Swedish health care sector over the long term.

In this white paper, the region presents an implementation and payer perspective on the challenges with patient access where Region Västerbotten elaborates on the current system in Sweden, what challenges that have been identified and ideas of how Sweden can become a forerunner for patient access of new therapies targeting unmet medical needs. The recommendations are divided into short- and long-term points of action.

The white paper includes five areas of recommendation



The five areas of recommendation are:

1. A regulatory system that secures availability of both well established and new medicinal therapies that are effective, safe, and cost-effective.

A shift of focus from primarily commercially approved medicinal products, to a broad variety of safe, effective, and cost-effective treatment options, available to health care providers and professionals to choose from.

2. A price and reimbursement system for new medicinal therapies that reduces barriers of clinical implementation and patient access for therapies targeting unmet medical needs.

A shift of focus from assumed willingness to pay, to real ability to pay (affordability) and price-, evaluation- and payment models that adjust for uncertainties associated with limited evidence and lack of experience from clinical implementation of new therapies.

3. A governmental funding mechanism for new medicinal therapies targeting unmet medical needs, stimulating early clinical implementation and evidence development from real world settings.

A shift of focus from research, development and innovation that results in products and services, to implemented research, development and innovation in terms of clinical practice and patient access.

4. A national commitment to strengthen the possibilities of data collection, storage, management and use as well as sharing of **reliable and relevant health care and financial data** from clinical use of new medicinal therapies.

A shift of focus from data collection for the sake of collecting data, to data used for research, development and innovation that can help improve the health care services of tomorrow.

5. A joint commitment between national and regional stakeholders to horizontal priorities in Swedish health care, including the role of early implementation of new medicinal therapies targeting unmet medical needs.

A shift of focus from primarily vertical priorities in the short term, to priorities of need and goals that contribute to a long-term sustainable health care sector.

Region Västerbotten also introduces a joint mission for Sweden:

Improved patient access to new advanced therapies and innovative medicines for patients with unmet medical needs, in a way that supports evidence development and is sustainable for the health care sector in Sweden, today and in the future.

To achieve this the region suggests a concept for Sweden as a "REAL WORLD LAB" for early clinical implementation of new medicinal therapies. A joint effort from governmental authorities, regions and the pharmaceutical industry together with academia and patients can help reduce the barriers of implementation and contribute to knowledge, competencies and evidence development that supports full adoption of new safe, effective, and cost-effective treatment options.

As an early adopter of new medicinal therapies, Sweden can become a forerunner and driving force in the paradigm shift in the field of pharmaceuticals. Region Västerbotten claims that Sweden is well placed to succeed with a broad national mission that establishes Sweden as a REAL WORLD LAB, harnessing the possibilities presented in the pharmaceutical sector and turning them into de facto reality for Swedish patients. Innovation and a collaborative culture can help pave the way for Sweden as global lead in life sciences. This attracts investments in research and development, stimulates growth and contributes to a sustainable welfare for citizens. Together.

Nyckelbegrepp

Avancerade terapier	Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) är cell- och genterapier samt modifierade vävnadstekniska produkter.
EMA	European Medicines Agency (EMA), den europeiska läkemedelsmyndigheten.
Endemiska sjukdomar	Ständig närvaron av sjukdomar eller smittämnen inom ett givet geografiskt område eller en befolkningsgrupp.
Evidens	Kliniska data och kunskap om klinisk effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet.
Förmånläkemedel	Ett receptbelagt läkemedel som av TLV beviljats att ingå i läkemedelsförmånerna. Sker utifrån ansökan från läkemedelsföretagen. Inköpspris och försäljningspris fastställt av TLV.
Innovativa läkemedel	Ett läkemedel som innehåller en aktiv substans eller en kombination av aktiva substanser som inte tidigare har fått regulatoriskt godkännande.
Kostnadseffektivitet	Ett mått på hur väl förväntade effekter nås och de resurser som krävs för att nå dessa effekter. För läkemedel bedöms behandlingsalternativ genom en jämförelse av vunna kvalitetsjusterade levnadsår och kostnader. Valet kan stå mellan det alternativ som kräver minst resursåtgång i relation till effekt eller ett dyrare alternativ om kostnaden är rimlig i relation till den extra effekt som kan nås.
Life science	Life science-sektorn omfattar de företag, universitet och högskolor samt offentliga aktörer på kommunal, regional och statlig nivå, som genom sin verksamhet bidrar till att främja människors hälsa. Sektorn innefattar forskning, högre utbildning och innovation, utveckling av läkemedel, medicintekniska produkter och behandlingar, samt prevention, implementering och uppföljning.
Livscykeluppföljning	Uppföljning av läkemedelsanvändning genom hela läkemedlets livscykel, efter ett läkemedel godkänts.
Marknadsgodkännande	Ett godkännande att sälja läkemedel på den europeiska marknaden. Sker utifrån ansökan från läkemedelsföretagen och baseras på en bedömning av nytta och risk med läkemedelsanvändning. Kostnader är inte föremål för bedömning. Olika typer av godkännanden finns beroende på vilken typ av underlag från kliniska studier som kan presenteras vid godkännande.
NT-rådet	Rådet för nya terapier, NT-rådet, är en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner som hanterar nationellt ordnat införande av läkemedel. NT-rådet kan på mandat från regionerna utfärda rekommendationer om användning av vissa nya läkemedel, oftast sådana som används på sjukhus.



Nytta/kostnads-balans	En bedömning av nytta i förhållande till kostnad.
Nytta/risk-balans	En bedömning av nytta i förhållande till risk. Vid marknadsgodkännande av läkemedel bedöms om läkemedlet har en positiv nytta/risk-balans, det vill säga att nyttan överstiger riskerna.
Ouppfyllt medicinskt behov	Begreppet "unmet medical need" har inom det regulatoriska systemet definierats som ett tillstånd där det inte finns tillfredsställande metod för diagnos, förebyggande eller behandling inom EU. Även när etablerade metoder finns, kan ett ouppfyllt medicinskt behov föreligga om det i relation till befintliga metoder går att påvisa avsevärda fördelar för patienter. Tar sin utgångspunkt i regulatoriskt godkända behandlingsalternativ. Mindre fokus på verkliga medicinska behov.
QALY	Ett teoretiskt mått för "kvalitetsjusterat levnadsår" som reflekterar kombinationen av såväl vunna levnadsår som livskvalitet.
Real world evidence	Evidens som kommer från verkligheten. För läkemedel handlar real world evidens om evidens som kommer från ett antal källor i klinisk vardag med utfall i en heterogen patientpopulation. Analys av dessa data kan generera kunskap och insikt om medicinska behov, effekt och säkerhet inklusive klinisk- och ekonomisk inverkan på patienter och vårdssystem.
Rekvisitionsläkemedel	Läkemedel som används på sjukhus eller inom annan hälso- och sjukvård. Upphandlas av regionerna.
Sällsynta sjukdomar	Definieras inom EU som en sjukdom som färre än fem av 10 000 drabbas. Den svenska definitionen är högst en av 10 000.
Särläkemedel	Ett läkemedel som är avsett för att diagnosticera, förebygga eller behandla livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd som förekommer hos högst fem av 10 000 individer inom EU.
Tillgängliggörande	Att tillhandahålla läkemedelsbehandlingar till patienter. Tillgängliggörande är inte detsamma som att ett läkemedel är regulatoriskt godkänt, har bedömts kostnadseffektivt eller är rekommenderat för införande.
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket är en statlig myndighet som beslutar om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna, som också kallas högkostnads-skyddet. TLV beslutar även vilken tandvård som ska omfattas av högkostnads-skyddet i det statliga tandvårdsstödet. TLV bedriver även tillsyn.
Undanträngningseffekt	Uppstår när resurser inte kan täcka de fullständiga behoven. I hälso- och sjukvården är undanträngningseffekterna ett resultat av begränsade offentliga resurser och sker när ökade kostnader inom ett behovsområde tränger undan insatser inom andra behovsområden eller andra patientgrupper, sjukdomstillstånd, initiativ.

1. Bakgrund

Hälso- och sjukvården befinner sig mitt i en tid av stora vetenskapliga framsteg, bland annat inom läkemedelsområdet. Forskning, utveckling och innovation skapar nya möjligheter att diagnostisera, förebygga och behandla sjukdomstillstånd.

Avancerade terapier som cell- och genterapi har de senaste åren utvecklats i syfte att skapa effektivare behandlingsmöjligheter som bidrar till bättre vård och hälsa för patienter. Allt fler andra innovativa läkemedelsbehandlingar utvecklas för patientgrupper med ouppfyllda medicinska behov. Detta gäller bland annat patienter med sällsynta och svåra sjukdomar – livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd. Första kliniska studierna har också startat med den så kallade gensaxtekniken, baserad på 2020 års nobelprisbelönade CRISPR/Cas9 och den upptäckt som gjordes vid Umeå universitet 2012, som

ger möjligheter att återskapa normal funktion i muterade gensekvenser och därmed bota genetiska sjukdomar. Detta är bara början.

Möjligheten att i allt större utsträckning kunna behandla och bota tidigare obotliga sjukdomar, kan på sikt innebära att medicinsk praxis väsentligen förändras. De associerade kostnaderna med den omställning som krävs för att forskning, utveckling och innovation ska kunna nyttiggöras inom svensk hälso- och sjukvård stressar ett redan pressat hälso- och sjukvårdssystem. För att stärka förutsättningarna för införandet av de nya terapierna så att de kommer patienter tillgodo i Sverige, på ett jämlikt och kostnadseffektivt vis, ställs höga krav på systemet för tillgängliggörande.

2. Syfte och upplägg

Syftet med denna vitbok är att presentera framåtsyftande förslag för hur Sverige kan ta vara på de möjligheter som finns med avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar och göra dessa till verklighet i svensk hälso- och sjukvård, för patienter med sällsynta och våra sjukdomar i Sverige.

Region Västerbotten vill med denna vitbok bidra till att öka kännedomen om såväl möjligheter som de komplexa utmaningar som idag finns inom ramen för systemet för införande av läkemedel i Sverige. Slutsatser om tillgängliggörande har dragits ur ett systemperspektiv men med utgångspunkt i hälso- och sjukvården.

Dokumentet innehåller information om Skelleftesjukan (avsnitt 3), en bakgrund som beskriver avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar (avsnitt 4), samt en översikt av dagens system för tillgängliggörande av läkemedel i Sverige idag (avsnitt 5). En sammanställning slutsatser om möjligheter och lärdomar presenteras i avsnitt 6, följt av rekommendationer och konkreta förslag på en väg framåt (avsnitt 7), och en avslutning (avsnitt 8). Referenser finnes längst bak i dokumentet.

I bilagan finns fördjupande avsnitt och underliggande resonemang om möjligheter och utmaningar inom systemets olika delar.

3. Region Västerbotten och "Skelleftesjukan"

Skelleftesjukan som ett viktigt lärande för Sverige som life science-nation

Om sjukdomen

Skelleftesjukan, eller ärftlig transtyretinamyloidos med polyneuropati (FAP) är en genetisk sällsynt sjukdom som innebär en mutation i proteinet TTR (transtyretin) som gör att proteinet aggregerar och bildar makromolekyler som kallas amyloidfibriller. Dessa kan samlas i olika delar av kroppen och stör normal cellfunktion. Symtomen debuterar i vuxen ålder, i Sverige är genomsnittsalåldern ca 60 år. Hälsotillståndet kan försämrast snabbt och musklerna blir svagare och förtvinar samtidigt som reflexer försvagas. Patienten får svårt att gå och kan bli rullstolsbunden redan några år efter sjukdomsdebuten. Obehandlat orsakar sjukdomen stort lidande för patient och anhöriga och leder till för tidig död. Utan behandling är den genomsnittliga överlevnaden mellan nio och 13 år.

Sjukdomen förekommer med ojämn fördelning över hela världen och är vanligare i vissa geografiskt avgränsade områden (endemisk sjukdom). I Sverige finns cirka 400 patienter totalt. Uppskattningsvis 70-80 procent av patienterna finns i Norr- och Västerbotten. Två aktiva patientföreningar finns för sjukdomen: Föreningarna mot Skelleftesjukan Västerbotten respektive Norrbotten. När föreningen i Västerbotten bildades 1983 i Skellefteå var det den första föreningen i världen för denna sjukdomsgrupp.

Om Amyloidcentrum vid Norrlands universitetssjukhus

Amyloidcentrum vid Norrlands universitetssjukhus ansvarar för behandling av patienter med Skelleftesjukan och har sedan 1980-talet bedrivit såväl preklinisk som klinisk forskning kring sjukdomsmekanismer, diagnostik och behandling av sjukdomen. Amyloidcentrum har också varit delaktiga i att utveckla nya diagnostiska metoder och läkemedelsbehandlingar. Några av dessa

har på senare år beviljats marknadsgodkännande i Europa, bland annat tafamidis och patisiran. Aktuell forskning fokuserar på genetiska faktorer som påverkar sjukdomen, biomarkörer som kan underlätta diagnostiken, och förståelse för hur amyloidfibrillerna inverkar på sjukdomsutvecklingen. Centret deltar också i ett flertal kliniska prövningar. Hösten 2020 etablerades ett nationellt kvalitetsregister (SveATTR).

Behandlingsalternativ

Behandlingsalternativ för patienter med Skelleftesjukan har de senaste åren ökat. Längre var levertransplantation, helst i tidigt stadium, det enda tillgängliga behandlingsalternativet. Även det antiinflammatoriska läkemedlet diflunisal har använts och visat sig ha en stabiliserande effekt. Diflunisal har i en stor multinationell studie visats ha en bra effekt i alla stadier av sjukdomen, inklusive för patienter med hjärtengagemang¹. Läkemedlet har dock saknat regulatoriskt godkännande för försäljning i Europa och Sverige då det avregistrerats från marknaden och har därför endast varit tillgängligt som licensläkemedel. Sedan 2020 har möjligheterna till licensförskrivning av diflunisal kraftigt reducerats, till att nu endast vara tillgängligt för patienter i sent stadium (rullstolsburna). Detta med hänvisning till att nya marknadsgodkända terapier ska användas i första hand. Aktuella behandlingsalternativ utgörs nu av sår-läkemedlen Vyndaqel 20mg (tafamidis), Onpattro (patisiran) och Tegsedi (inotersen). Vyndaqel 20 mg godkändes "under särskilda omständigheter" år 2011 av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Vid det aktuella tillfället saknades tillfredsställande data om effekt och säkerhet från kliniska studier men nyttan bedömdes överstiga riskerna med behandling för den aktuella patientgruppen. Tegsedi och Onpattro godkändes båda under 2018. I och med den begränsade evidensen som föreligger de nya terapierna godkändes samtliga nya behandlingar

¹ Berk, JL m fl (2013), Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy, A Randomized Clinical Trial, I Original Investigation, Research Volume 310, Nr 24.

med utökad bevakning av biverkningar. 2020 utökades regulatoriskt godkännande för Vyndaqel (61mg) för patienter med "vildtyp" eller ärftlig variant av sjukdomen, med hjärtengagemang. Att tre läkemedel kan erhålla sär läkemedelsstatus för en och samma sällsynta sjukdom beror på att indikationerna som sär läkemedelsstatusen gäller för skiljer sig åt och de olika terapierna bedöms alla tillföra klinisk nytta för patienterna och/eller en fördel för hälso- och sjukvården. Nya behandlingsmöjligheter är också under utveckling, i november 2020 initierades den första "first-in-human" fas I-studien för botande engångsbehandling baserad på gensaxteknik (Crispr/Cas9)².

Ekonomiska konsekvenser

Kostnaderna för de läkemedel som idag finns tillgängliga och rekommenderas för behandling är – enligt oförhandlade officiellt angivna priser per år – 1,2 miljoner kronor (Vyndaqel 20mg), 3,1 miljoner kronor (Tegsedi) och 3,7–4,4 miljoner kronor (Onpattro). Priset för Vyndaqel 61mg är 1,3 miljoner kronor.³ Detta är priser per patient, för behandlingar som ges löpande, livet ut. Även om de verkliga priserna är lägre på grund av rabattavtal – framförhandlat via processen för nationellt ordnat införande – har de ekonomiska konsekvenserna för regionen visat sig vara betydande, framför allt i frånvaron av diflunisal på licens som haft en årlig kostnad på cirka 15 000 kr per patient och år. Att behandla 100 patienter med Skelleftesjukan till en årlig genomsnittskostnad mellan en och tre miljon kronor per patient skulle innebära att mellan 13 och 27 procent av Regionens totala läkemedelskostnader (cirka 1,1 MDKR) skulle behöva avsättas till en väldigt liten grupp patienter. Ett flertal patienter skiftar också från kliniska studier som nu avslutas till behandling på kommersiell basis. Situationen bedöms inte som hållbar. Frågan om vilka andra patientgrupper, sjukdomstillstånd, vårdbehov, initiativ som måste stå tillbaka när nya behandlingsmöjligheter introduceras är därmed högaktuell.

Region Västerbottens arbete för tillgängliggörande av terapier för sällsynta sjukdomar

Skelleftesjukan blev 2019 startskottet på ett långsiktigt arbete för tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar i Region Västerbotten. En motion skickades in till SKR:s kongress om att systemet behöver ses över då utmaningen går långt bortom en enskild sjukdom. Utmaningen handlar inte heller "bara" om avancerade terapier som ofta nämns i life science-sammanhang. Utmaningarna gäller i lika stor utsträckning andra innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar för patienter med ouppfyllda medicinska behov (sär läkemedel).

Forskning, utveckling och innovation som bedrivs i svensk hälso- och sjukvård kan inte alltid nyttiggöras. Marknadsgodkännande av nya terapier med begränsad evidens tränger i detta fall undan tillgången på äldre, effektiva och beprövade läkemedelsbehandlingar. Utgångspriserna för dessa nya terapier är långt över betalningsviljan som normalt ligger till grund för prioriteringar inom svensk hälso- och sjukvård. Kostnadseffektivt eller inte – de nya terapierna utmanar den faktiska betalningsförmågan för regionen ur ett bredare perspektiv. Sär läkemedel innebär dessutom oftast försämrad konkurrenssituation då de möjliggör beviljad marknadsexklusivitet. Hälsoekonomiska värderingar och bedömningar av betalningsvilja ur samhällsperspektiv skiljer sig från faktisk betalningsförmåga hos regionerna. Samtidigt är svensk hälso- och sjukvård och life science beroende av fortsatt forskning, utveckling och innovation för framtiden. Utmaningen med Skelleftesjukan är därför ett första symtom på ett system för tillgängliggörande av nya läkemedelsbehandlingar som inte fungerar. Nu finns möjligheten att agera. Därför utgör Skelleftesjukan ett viktigt lärande för Sveriges möjligheter att bli en ledande life science-nation.

² Intellia Therapeutics.

³ NT-rådet, Tegsedi (inotersen), Onpattro (patisiran) och apoteket.se (Vyndaqel).



4. Avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar

De senaste decennierna har vetenskapliga framsteg gjorts som möjliggjort utvecklingen av nya avancerade terapier ("advanced therapy medicinal products", ATMP). Avancerade terapier är innovativa biologiska läkemedel och omfattar gen- och cellterapi samt vävnadstekniska produkter. Avancerade terapier kan kombineras med medicinteknik. Eftersom läkemedel för avancerad terapi är nya, komplexa och tekniskt specifika regleras dessa enligt särskilda bestämmelser.^{4,5}

Inom området finns endast begränsad evidens och erfarenheterna från klinisk vardag saknas då väldigt få länder lyckats omsätta forskningsframgångarna till faktiskt tillgängliggörande. Samtidigt är utvecklingstakten hög. Cirka 1000 avancerade terapier bedöms vara under olika stadier av utveckling. Under kommande fem år förväntas mellan 20 och 30 ansökningar inkomma för europeiskt marknadsgodkännande. För USA uppskattas upp emot 60 cell- och genterapier finnas på marknaden

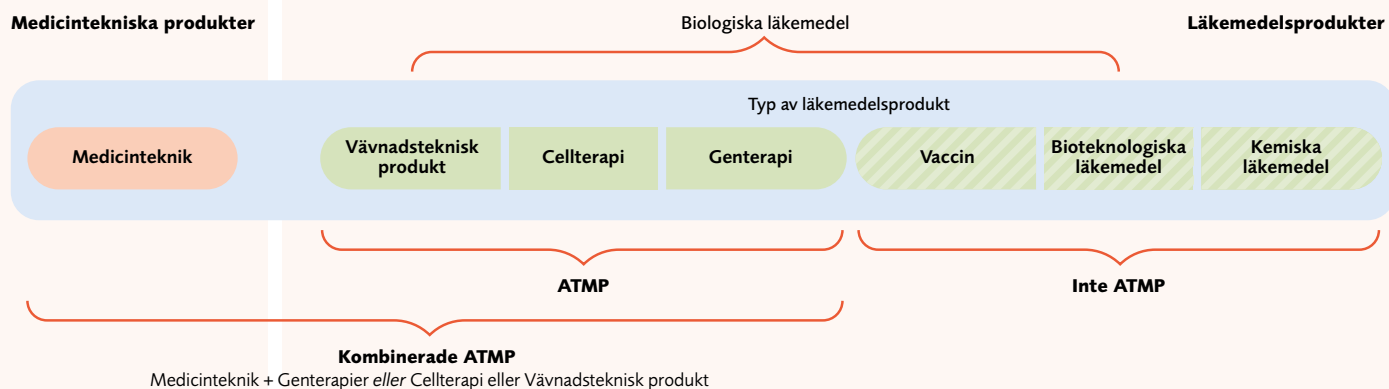
⁴ Direktiv 2001/83/EG (Art. 3 (7))

⁵ Förordning 1394/2007/EG.

Vad är en innovativ läkemedelsbehandling?

Läkemedel med en ny aktiv substans eller kombinationer av substanser

Vad är en avancerad terapi?



Vad är ett säräkemedel?

- Sällsynta och svåra sjukdomar som saknar tillfredställande behandlingsalternativ
- Läkemedel som utan stimulansåtgärder inte skulle kunna utvecklas enligt rådande marknadsmässiga förutsättningar

Bearbetad version från Schnitger, A (2014) och O'Meara, S (2012) samt Direktiv 2001/83/EG, Förordning (EG) Nr 1394/2007, Direktiv 2009/120/EG, Förordning (EG) No 726/2004

år 2030.⁶ Idag finns även kliniska prövningar för läkemedelsbehandlingar baserade på den nobelprisbelönade gensaxtekniken, Crispr/Cas9, inom bland annat cancer, nervdegenerativa sjukdomar och vissa blodsjukdomar. Upptäckten av Crispr/Cas9 gjordes så sent som 2012.

En stor förhoppning med de avancerade terapierna är möjligheterna att stoppa, backa och bota sjukdomar inom cancer, hemofili, muskulär atrofi, Alzheimer med flera. Många av behandlingarna förväntas vara engångsbehandlingar. Förutom avancerade terapier finns även andra innovativa läkemedelsbehandlingar med nya verkningsmekanismer jämfört med de äldre mer traditionella biologiska antikroppsläkemedlen. Många avancerade terapier och vissa innovativa läkemedelsbehandlingar är samtidigt säräkemedel, särskilt utvecklade för att adressera ouppfyllda medicinska

behov hos patienter som lider av sällsynta och svåra sjukdomar.⁷

Då såväl kostnaderna som riskerna med att utveckla nya behandlingsmöjligheter för små patientgrupper kan hämma investeringar för denna typ av forskning och utveckling har det under 2000-talet införts en rad regulatoriska och ekonomiska stimulansåtgärder för dessa terapier. Liknande incitament har funnits i USA och Japan sedan 1980- och 1990-talet. De flesta avancerade terapier som i dagsläget är godkända finns framför allt i USA, Sydkorea och Europa. I Europa godkändes den första avancerade terapin år 2009. Sedan dess har totalt 15 avancerade terapier erhållit marknadsgodkännande för den europeiska marknaden. Fem av dessa har dragits tillbaka. Av de godkända avancerade terapierna har tio klassificerats som säräkemedel.

⁶ Hanna, E m fl (2016) Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives; Hanna, E m fl (2016), Risk of discontinuation of Advanced Therapy Medicinal Products clinical trials; Horgan, D m fl (2020), Propelling Healthcare with Advanced Therapy Medicinal Products: A Policy Discussion; Quinn, C m fl (2019), Estimating the clinical pipeline of cell and gene therapies and their potential economic impact on the US health care system.

⁷ Dir. 2001/83/EC (Annex I, del IV), EG 1394/2007 (Artikel 2); EG 141/2000; EG nr 847/2000 (Artikel 2-3). What are ATMPs?



Nya terapier som kan adressera ouppfyllda medicinska behov

Avancerade terapier (ATMP)

Avancerade terapier är läkemedelsbehandlingar som baseras på celler, vävnader eller gener. Genterapier är biologiska läkemedel som definieras av att de innehåller arvs massa vars syfte är att reglera, reparera, ersätta, addera eller ta bort en gensekvens. Läkemedel som innehåller syntetiska DNA- och RNA-liknande molekyler och antisense räknas inte som biologiska substanser eftersom de inte är av biologiskt ursprung, även om de kan vara komplexa och svårkaraktiserade. De är därmed inte genterapier. Genterapier inkluderar inte heller vaccinationer mot infektionssjukdomar.

Somatiska cellterapier är biologiska läkemedel som definieras av att de innehåller celler som bearbetats väsentligt så att dess egenskaper, funktion eller struktur har ändrats och att cellerna ges med syftet att behandla, förebygga eller diagnosticera en sjukdom genom sin effekt. Cellterapier skiljer sig från celltransplantation med hänsyn till att cellerna från donatorn har genomgått "väsentlig bearbetning" och/eller uppvisar "ändring i väsentlig funktion" i patienten.

Vävnadstekniska produkter är biologiska läkemedel som definieras av att de innehåller eller består av väsentligt bearbetade celler eller vävnader som ges i syfte för regenerering, återställande eller ersättning av mänsklig vävnad. Celler och vävnad kan vara humana och/eller av animaliskt ursprung. Precis som för cellterapier är "väsentlig bearbetning" och/eller "ändring i väsentlig funktion" från donator till patient av central betydelse.

Kombinerade ATMP som innehåller såväl avancerade terapiläkemedel och medicintekniska produkter. Oavsett den medicintekniska produktens funktion är det den farmakologiska, immunologiska eller metaboliska verkan anses alltid vara det huvudsakliga verkningssättet.

Innovativa läkemedelsbehandlingar

Ett läkemedel som innehåller en aktiv substans eller en kombination av aktiva substanser som inte tidigare har fått regulatoriskt godkännande.

Sällsynta sjukdomar

EU:s klassificering EU:s klassificering av en sällsynt sjukdom är ett livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning och som högst fem av 10 000 personer inom den europeiska gemenskapen lider av. Den svenska definitionen är högst en av 10 000.

Den internationella organisationen Orphanet har en förteckning med 6700 sällsynta diagnoser. Vissa är extremt sällsynta och kan handla om enstaka patienter. Trots de sällsynta diagnosernas sällsynthet berörs ett stort antal människor. I Sverige uppskattas cirka 3-5 procent av befolkningen lida av ett sällsynt tillstånd. Sällsynta sjukdomar kan också vara förknippade med en allvarlig svårighetsgrad som innebär förkortad livslängd och försämrad livskvalitet.

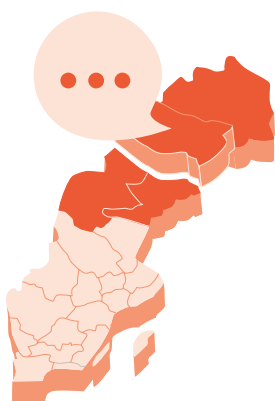
Särläkemedel

Ett läkemedel som är avsett för att diagnosticera, förebygga eller behandla livshotande, svårt funktionsnedsättande eller allvarliga och kroniska tillstånd som förekommer hos högst fem av 10 000 individer inom EU. Dessutom krävs att det saknas tillfredsställande – inom EU godkända – metoder för behandling eller att det nya läkemedlet bedöms innebära en "betydande fördel" för berörda patienter. Ett klassificeringskriterium för särläkemedel är också att det, utan stimulansåtgärder, inte är troligt att en försäljning av läkemedlet inom gemenskapen skulle generera tillräcklig avkastning för att motivera den nödvändiga investeringen. Särläkemedelsstatus medför tio års extra marknadsexklusivitet. Såväl avancerade terapier som andra innovativa läkemedelsbehandlingar kan klassificeras som särläkemedel.

Från Direktiv 2001/83/EG, Förordning (EG) Nr 1394/2007, Förordning (EG) Nr 141/200, Förordning (EG) 847/2000, European Medicines Agency (EMA), ATMP Sweden, Riksförbundet Sällsynta sjukdomar



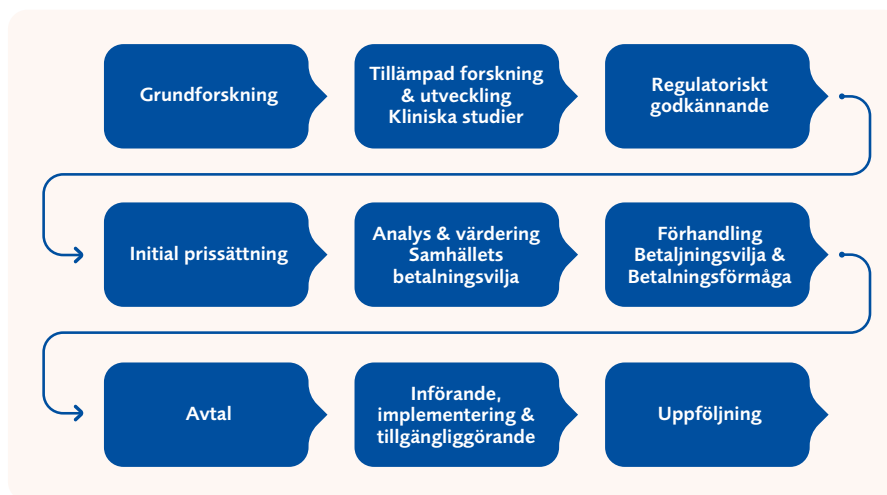
Slutsatser: Möjligheter och utmaningar



Avancerade terapier är ett framväxande område inom läkemedelsbranschen. Andra innovativa läkemedelsbehandlingarna för sällsynta och svåra sjukdomar har till viss del hamnat i skuggan av detta. De avancerade terapierna må ha vissa egenskaper som särskiljer dem från andra läkemedel, exempelvis dess antagna irreversibilitet⁸ i samband med behandling. Däremot är det mycket som förenar de avancerade terapierna och säräkemedel som godkänts på den europeiska marknaden. Framförallt förenas de i sitt fokus på uppfyllda medicinska behov och kan ske de kommande patienter som i många fall saknar effektiva behandlingsalternativ. De ligger inom ett läkemedelsområde som fortfarande står inför sin stora puckel av nya godkända avancerade terapier. De kommer också med relativt höga prisförväntningar. De terapier som godkänns är förenade med osäkerheter vad gäller långtidseffekt, säkerhet och kostnads-effektivitet vid tiden för godkännande. Fler terapier av detta slag väntas godkännas de kommande åren.

Den stora utmaningen för Sverige handlar därför mindre om att tillgängliggöra enstaka terapier här och nu, och mer om hur tidig implementering och tillgängliggörande på bredare front kan ske de kommande åren. Det är därför viktigt att fokus omfattar såväl avancerade terapier som andra innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med uppfyllda medicinska behov. Det är också viktigt att ta i beaktande den parallella utveckling som sker inom precisionsmedicin, och framför allt precisionsdiagnostik, vilket medför att dagens sjukdomar kommer imorgon kunna delas upp i en myriad av undergrupper och nya sällsynta sjukdomar kan komma att upptäckas. Behovet av alltmer skräddarsydd behandling kommer med största sannolikhet att öka. Patienter vars liv idag inte går att rädda, eller vars tillstånd idag inte kan förbättras, kan imorgon få en chans till ett liv i god hälsa. Sverige behöver därför ta konkreta kliv framåt som hjälper svensk hälso- och sjukvård framåt. Det bidrar också att ta en position där Sverige är med och leder utvecklingen genom detta paradigmskifte inom läkemedelsområdet.

⁸ Irreversibiliteten handlar om att avancerade terapier inte går att göra ogjorda, det vill säga effekten går inte att ta tillbaka och en behandling kan inte avslutas om patienten inte svarar som förväntat eller om behandlingen medför allvarliga biverkningar.



Egen illustration över processflöde för tillgängliggörande av läkemedel i Sverige (Region Västerbotten, 2020)

5. Dagens system för tillgängliggörande av nya terapier i Sverige

Dagens system för tillgängliggörande av läkemedelsbehandlingar i Sverige består av en hel kedja med ömsesidigt beroende länkar. Hur väl tillgängliggörandet fungerar beror till stor del på hur väl samspelet fungerar. Bilden ovan illustrerar processflödet i grova drag.

Processen för introduktion av nya terapier som beskrivs nedan är generisk för läkemedel som hanteras inom ramen för nationellt ordnat införande. I regel läkemedel som administreras på sjukhus, rekvisitionsläkemedel, och därmed majoriteten av alla avancerade terapier och merparten av de innovativa (sär)läkemedelsbehandlingarna.⁹

Startpunkten i processen är **grundforskning** som i sin tur skapar förutsättningar för **tillämpad forskning och utveckling**. Denna inkluderar **kliniska studier** när det kommer till nya läkemedelsbehandlingar. Resultatet av studierna leder till en bedömning av behandlingens effekt, säkerhet och kvalitet för patienter. För marknadsgodkännande inom EU ansöker företagen till europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA). En positiv bedömning ("positive opinion") av EMA:s vetenskapliga kommitté blir ofta startskottet för det nationella arbetet med hälsoekonomisk bedömning.

⁹ Nationellt införande av läkemedel, Så arbetar vi.

Med vissa mindre variationer är processen giltig även för de nya receptläkemedel som adresserar uppfyllda medicinska behov men som inte bedöms kostnadseffektiva. I de fall där trepartsförhandlingar misslyckas och läkemedlet hamnar utanför förmånssystemet är det för väldigt dyra läkemedel brukligt att regionerna övertar kostnadsansvaret istället för att patienten själv ska bekosta läkemedlet. Regionerna faktureras då kostnaden för läkemedlet via apoteken, motsvarande fri prissättning från företagen samt apotekens påslag på priset. Ibland sker en bedömning och ett utlåtande kring läkemedelsanvändning via rådet för nya terapier (NT-rådet).

Genom horisontspaning ("Horizon scanning") samlas information om nya potentiella läkemedelsbehandlingar in, innan de godkänns formellt av EMA. Detta i syfte att ge bättre framförhållning inför introduktion av nya läkemedelsbehandlingar i hälso- och sjukvården. Ett samverkansbeslut fattas av regionerna om behandlingen ska hanteras inom ramen för nationell samverkan i den gemensamma processen för ordnat införande, genom NT-rådet. Sker ingen samverkan innebär detta att varje enskild region måste hantera handläggningen var och en för sig. Samverkan sker därför i syfte att säkra ett jämlikt och ändamålsenligt tillgängliggörande.

Ett formellt **marknadsgodkännande för den europeiska marknaden** utfärdas av EMA. Godkännandet bygger på att läkemedlet har en positiv nytta/risk-balans, det vill säga nyttan överstiger riskerna. Inför godkännande sker i regel ingen bedömning av nyttan i relation till andra behandlingar för samma sjukdom och inte heller av nyttan i förhållande till kostnaden (nytta/kostnads-balansen). Detta bedöms inom ramen för den hälsoekonomiska analysen, på nationell nivå.

I samband med marknadsgodkännande tar den nationella processen vid. Företagen annonserar ett **initialt pris** för läkemedelsbehandlingen. Som utgångspunkt i den hälsoekonomiska analysen presenterar företaget också egna hälsoekonomiska bedömningar med underbyggande data om förväntad effekt och kostnadsberäkningar i relation till andra tillgängliga behandlingsalternativ (jämförelsealternativ).

TLV tar sedan fram ett **hälsoekonomiskt underlag** där kostnaden värderas i förhållande till påvisad nytta. Underlaget bidrar till kostnadseffektivitetsbedömning och NT-rådets bedömning av **betalningsvilja**. Analysen utgår från den etiska plattformen och dess tre principer om människovärde, behovs- och solidaritet och kostnadseffektivitet.

Kunskapsunderlaget överlämnas till NT-rådet för de läkemedel som hanteras inom ramen för nationell samverkan och ordnat införande av nya terapier, inför

förhandling med företagen. Målet med förhandlingen är att komma överens om **pris, betalning och villkor** utifrån vad som bedöms vara kostnadseffektivt. Även här utgår bedömningen från betalningsvilja, med hjälp av den etiska plattformen samt kriterier för svårighetsgrad, sällsynthet, effektstorlek och tillförlitlighet i underlaget¹⁰.

Efter avslutad förhandling och positiv rekommendation bereds ett **avtal** som innehåller överenskommelsen med företaget. Samtliga regioner erbjuder möjlighet att teckna avtal med företaget. Det slutliga priset är i regel konfidentiellt på företagens begäran. En rekommendation utfärdas av NT-rådet och gäller tillgängliggörandet av behandling till patienter vid behov, inom ramen för nationellt ordnat införande. Rekommendationerna är inte bindande. De 21 regionerna signerar avtal med företagen enligt avtalsförslag. Regionerna kan nu behandla patienter enligt avtal. I vissa fall tillsätts behandlingsråd som stöd i beslut om behandling enligt rekommenderad användning.

Införande, användande, tillgängliggörande och faktisk **behandling av patienter** sker utifrån behov, vilket bedöms av den medicinska professionen. Förskrivningsrätten möjliggör för legitimerade läkare att förskriva läkemedelsbehandling under förutsättning att det sker utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet. Samtidigt kan regionernas ekonomiska förutsättningar hindra eller begränsa de facto användning. Regionernas betalningsförmåga är central för tillgängliggörandet då det är regionerna som – enligt **systemet för finansiering av läkemedel** – ensamma finansierar rekvisitionsläkemedel. Betalningsförmågan varierar mellan de 21 regionerna. Tillgängliggörande må också ses i relation till risken för undanträngningseffekter på andra läkemedel eller insatser i hälso- och sjukvården. Idag saknas en systematisk prioritering av hur offentliga resurser ska användas och till vad, framförallt mellan patientgrupper men också mellan behovsområden och mål som sätts av och/eller för hälso- och sjukvården.



¹⁰ Tillståndets svårighetsgrad hänger ihop med behovs- och solidaritetsprincipen i den etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Bedömning av tillståndets svårighetsgrad påverkas till exempel av risk att avlida i förtid, påverkan på livskvalitet eller funktionsnedsättning.

Sjukdomens sällsynthet kan också hänföras till behovs- och solidaritetsprincipen. Om sjukdomen är sällsynt är det stor risk att behandlingar inte utvecklas om inte samhället är berett att acceptera en högre betalningsvilja.

Effektstorleken vid behandling med läkemedlet påverkar kostnadseffektiviteten och hanteras i den hälsoekonomiska analysen. Utöver den analysen påverkar effektstorleken också betalningsviljan inom ramen för behovs/solidaritetsprincipen. Detta eftersom effektstorleken har ett eget plusvärde om läkemedlet ger en betydande eller livsavgörande effekt jämfört med endast marginella effekter.

Även *tillförlitligheten* i det kliniska och hälsoekonomiska underlaget har ett eget värde eftersom den gör beslut mer välgrundade och trygga samt motiverar läkemedelsföretag att ta fram tillförlitliga data om nya läkemedel. Tillförlitligheten av data är oberoende av den etiska plattformen

Uppföljning av behandling sker utifrån två aspekter, dels för att klargöra användning "på rätt sätt" enligt rekommendationerna, dels ur ett avtalsrättsligt perspektiv. Effekt och säkerhet följs upp. Regionerna registrerar och rapporterar in data via journalsystem, kvalitetsregister och nationella register. Antal patienter som fått behandling, kostnader samt uppföljning av läkemedelsförsäljning sker också i syfte att följa upp om läkemedlet har introducerats på ett jämligt vis.

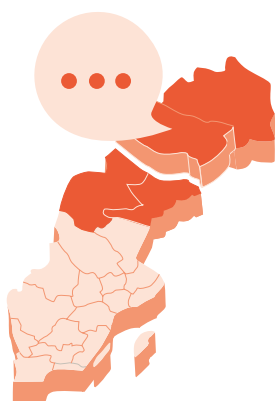
Som en del i uppföljningen kan i vissa fall en återkoppling till företagen ske, i syfte att säkra återbäring för regioner, i händelse av exempelvis avvikelser från avtal. Även detta sker i samordning, genom nationell samverkan mellan regionerna. I vissa fall sker också en mer strukturerad uppföljning över tid genom insamling av information om behandling samt effekt på patienters liv och hälsa. När detta sker i form av observationsstudier och är baserade på data från klinisk vardag kan denna

uppföljning utgöra så kallad "Real World Evidence" för nya behandlingar. För receptläkemedel genomför TLV livscykelanalys vad gäller bland annat kostnadseffektiviteten i läkemedelsanvändningen. Detta sker inte uttalat för rekvisitionsläkemedel.





Slutsatser: Möjligheter och utmaningar



Utmaningarna med tillgängliggörande av behandling till patienter ses många gånger som ett problem. Förslag på förändringar som skall lösa dessa problem uppdras ofta till olika aktörer och samverksprojekt. Till exempel uppdrag att utveckla nya värderings- och betalningsmodeller för avancerade terapier (regeringsuppdrag till TLV), uppdrag att analysera precisionsmedicinens påverkan på hälso- och sjukvården och föreslå hur samverkan kan ske mellan nyckelintressenter (regeringsuppdrag till Myndigheten för vård- och omsorgsanalys), uppdrag att utveckla och testa nya betalningsmodeller och avtalskonstruktioner (uppdrag från SKR:s styrelse till NT-rådet), samverkansprojekt som ska göra "Sverige ledande inom avancerade terapier 2030". Alla dessa initiativ är bra i sina delar men bidrar inte nödvändigtvis till att stärka helheten när genomförande sker utifrån avgränsade uppdrag och/eller stuprör.

Lärdomarna från Skellefte sjukhus visar på betydelsen av ett väl fungerande system. För att hela kedjan ska kunna verka mot ett och samma mål - tillgängliggörande av säkra, effektiva och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för patienter i Sverige (rätt behandling, till rätt patient, i rätt tid, utifrån

behov) – krävs ett bredare grepp om frågorna. För denna typ av komplexa utmaningar är de initiativ som finns idag, som skruvar om i några enstaka delar av systemet, inte nog. Komplexa utmaningar kräver samhandling och partnerskap såväl inom som mellan aktörer och nyckelintressenter. Det kräver i sig ett tydligt nationellt ledarskap.

Den svenska förvaltningsmodellen – med noggrant avgränsade ansvarsområden och uppdrag för tydligt definierade huvudmän – må försvåra denna typ av helhetsperspektiv, men med gemensam handling och en vilja att skapa ett långsiktigt hållbart system skapas nya möjligheter. Möjligheten att rannsaka, skärskåda och omdefiniera roller och ansvar om så krävs för att systemet ska vara ändamålsenligt för dess syfte. Möjligheten att definiera gemensamma mål och tänka och göra nytt tillsammans. Möjligheten att bidra till att invånare och patienter i Sverige kan leva ett liv i god hälsa – oavsett villkor och förutsättningar. Sverige och svensk förvaltning behöver därför ett skifte, från suboptimering i delarna till ett större fokus på systemet som helhet och vad det är till för.



6. Slutsatser: Möjligheter och utmaningar inom dagens system för tillgängliggörande av nya terapier

I detta avsnitt sammanställs huvuddragen av de möjligheter och utmaningar med som identifierats i dagens system för tillgängliggörande av läkemedel. Dessa redogörs mer i de fördjupande avsnitten som presenteras i bilagan.

Om nya terapier

Det behövs ett bredare fokus kring nya terapier som omfattar såväl avancerade terapier som andra innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med ouppfyllda medicinska behov (inklusive säräkemedel för sällsynta och svåra sjukdomar).

Tillämpad forskning & utveckling Kliniska studier

Det behövs stimulansåtgärder och incitament för att generera mer långtgående evidens och ökad kunskap från implementering i klinisk vardag ("real world evidence") – i tillägg till de kliniska studier som föregår marknadsgodkännande av kommersiella läkemedelsprodukter.

Det behövs en brygga mellan patienters tillgång på läkemedel inom ramen för kliniska studier och tidig implementering i klinisk vardag.

Regulatoriskt godkännande

Det behövs ett ökat deltagande från hälso- och sjukvården för att påverka policyutvecklingen inom läkemedelsområdet på EU-nivå och integrera implementerings- och betalarperspektivet i det regulatoriska systemet för läkemedel.

Det behövs ökad samsyn mellan aktörer och pragmatism i tolkningen av centrala begrepp i det regulatoriska systemet, exempelvis "oupplfyllda medicinska behov", "särskilda skäl" och "icke-rutinmässigt".

Det behövs ett skifte från ett regulatoriskt system som primärt främjar kommersiella och marknadsgodkända läkemedelsprodukter, till regelverk som säkerställer tillgången på alla typer av säkra, effektiva och kostnadseffektiva behandlingsalternativ i klinisk vardag.

Finansiering	<p>Det behövs statliga finansieringsmekanismer för att stimulera tidig implementering och evidensgenerering vad gäller nya terapier för patienter med ouppfyllda medicinska behov – för delat kostnadsansvar mellan stat och region.</p> <p>Det behövs ett tydliggörande av statens centrala roll och ansvar – även bortom finansiering – i de mer systemgenomgripande förändringarna som krävs i det paradigmskifte som sker inom läkemedelsområdet.</p>
Initial prissättning	<p>Det behövs rimliga priser från företagen och en flexibilitet att tillämpa lägre initial nettoprissättning vid tidig implementering, samt villkor om evidensgenerering när nya terapier introduceras med begränsad evidens och erfarenheter. Möjligheter till adaptiv prissättning och prisjusteringar baserad på nya evidens bör inkluderas.</p>
Analys & värdering Samhällets betalningsvilja	<p>Det behövs hälsoekonomiska värderingar som kan absorbera en del av osäkerheterna med kostnadseffektiviteten för nya terapier samt flexibilitet att tillämpa villkor om evidensgenerering vid tidig implementering. Möjlighet till adaptiv värdering och regelbunden bedömning av nytta/kostnads-balans bör inkluderas.</p> <p>Det behövs en diskussion och samsyn på politisk nivå kring tröskelvärden för betalningsvilja för olika typer av behov samt olika nivåer av osäkerhet.</p>
Förhandling Betalningsvilja & Betalningsförmåga	<p>Det behövs ett skifte från antagen betalningsvilja till faktisk betalningsförmåga hos den/de aktörer som har kostnadsansvar. Detta behöver ske utifrån långsiktig hållbarhet.</p> <p>Det behövs betalningsmodeller som kan absorbera en del av osäkerheterna med budgetpåverkan och kostnadseffektivitet och en flexibilitet att tillämpa villkor om evidensgenerering vid tidig implementering. Möjlighet till adaptiv ersättning baserad på nya evidens bör finnas.</p>
Avtal	<p>Det behövs avtal som kan hantera osäkerheter på kort och lång sikt, och en flexibilitet att tillämpa villkor om evidensgenerering vid avtal för nya terapier med begränsad evidens.</p> <p>Det behövs lägre administrativ belastning och en högre grad av automation i avtals-hantering och uppföljning för läkemedelsavtalen.</p>
Införande, implementering & tillgängliggörande	<p>Det behövs regionala åtaganden för tidig implementering och tillgängliggörande av nya terapier för patientgrupper med ouppfyllda medicinska behov som prioriteras.</p> <p>Det behövs åtagande från hälso- och sjukvården, vid tidig implementering av nya terapier, att bidra till evidensgenerering, kunskapsbyggande och uppföljning av de patienter som behandlas samt vilka konsekvenser det får för hälso- och sjukvården.</p>
Uppföljning	<p>Det behövs tillgängliga, relevanta och tillförlitliga hälso-, vård- och kostnadsdata av god kvalitet för att främja forskning, utveckling och innovation samt verksamhetsutveckling av hälso- och sjukvården.</p> <p>Det behövs juridiska förutsättningar att samla in, lagra, hantera, använda och dela data mellan stat, region, kommun, akademi, företag och patienter på ett informations- och integritetssäkert sätt.</p>
Prioritering	<p>Det behövs fortsatta vertikala prioriteringar och ett ökat horisontellt prioriteringsarbete i regionerna, samtidigt som prioriteringar behöver utgå från behov, mål och nytta som kan bidra till en långsiktigt hållbar hälso- och sjukvård.</p> <p>Det behövs ett gemensamt nationellt horisontellt prioriteringsarbete för vilka behov, mål, och nyttor som - i ljuset av begränsade resurser - ska ges företräde i den offentligt finansierade hälso- och sjukvården.</p>
Systemet som helhet	<p>Det behövs samhandling och partnerskap när komplexa utmaningar ska lösas, detta gäller såväl inom som mellan aktörer och nyckelintressenter. Systemgenomgripande förändring kräver ett nationellt ledarskap.</p> <p>Det behövs ett skifte från suboptimering i delarna till ett större fokus på systemet som helhet och vad det är till för.</p>





7. Region Västerbottens förslag för tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar

Region Västerbottens förslag innehåller fem rekommendationsområden under en mission för Sverige:

Ökat tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar, på ett sätt som bidrar till evidensgenerering och som är långsiktigt hållbart för hälso- och sjukvården.

Missionsförklaringen manar till ett skifte från den nuvarande suboptimeringen i den svenska förvaltningen, till ett större fokus på systemet som helhet.

I tillägg till de fem rekommendationsområdena har Västerbotten – inom ramen för samma mission – även tagit fram ett förslag till koncept för Sverige

som REAL WORLD LAB för tidig implementering av nya terapier i klinisk vardag, som kan sätta Sverige på kartan som "early adopter" för nya terapier och samtidigt bidra till evidensgenerering inom ett framväxande område inom life science. Rekommendationerna presenteras i sin helhet på följande sidor.





Rekommendationsområde 1

Ett regulatoriskt system som säkerställer tillgången på såväl äldre som nyare effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ.

Rekommendationsområde 1 berör det regulatoriska systemet och yrkar på ett fokusskifte från primärt marknads-godkända kommersiella läkemedelsprodukter till en ökad mångfald bland effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för hälso- och sjukvården. Detta inkluderar även äldre beprövade läkemedelsbehandlingar som inte innehar försäljningstillstånd och terapier som inte är utvecklade i kommersiellt syfte. Uppfyllda medicinska behov behöver ses i ljuset av förutsättningar för hälso- och sjukvården att implementera och tillgängliggöra behandling ur ett bredare perspektiv, inte bara utifrån tillgången på regulatorisk marknads-godkända läkemedel. Rätt behandling bör finnas tillgänglig, till rätt patient, i rätt tid, till rätt pris, utifrån behov.

Detta rekommendationsområde adresserar särskilt Läkemedelsverkets roll samt myndighetens tolkning av vilka – i regelverkets mening – "särskilda skäl" och "speciella behov" som ska föreligga vid undantag från regulatoriskt godkännande.

Förslag på kort sikt:

SAMSYN OM CENTRALA BEGREPP MELLAN AKTÖRER

Att verka för ökad samsyn mellan aktörer och pragmatism i tolkningen av centrala begrepp i det regulatoriska systemet såsom "uppfyllda medicinska behov, "särskilda skäl", "icke-rutinmässig", med flera. En större hänsyn behöver tas till tillgången på effektiva och säkra behandlingsalternativ till så många patienter och patientgrupper som möjligt. Läkemedelsverkets roll och ansvar för konsekvenserna av regulatoriska beslut för hälso- och sjukvården som helhet behöver tydliggöras.

LICENSLÄKEMEDEL

Att vidga praxis i Läkemedelsverkets tolkningar av de grunder som ska föreligga vid beslut om licensläkemedel. Dessa behöver **utökas till att också innefatta ekonomiska skäl** som grund för medicinska skäl. Medicinska skäl är den tolkning som idag utgör praxis och baseras på om det finns regulatoriskt marknads-godkända kommersiella produkter eller inte. Läkemedelsverket behöver verka för att främja möjligheten för hälso- och sjukvården och behandlande läkare att välja brett mellan effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ utifrån patientens behov, utan att kommersiellt godkända produkter har företräde. Detta bör vara fullt möjligt utan att undergräva konkurrens och kommersiella förutsättningar ur ett marknadsperspektiv.

SJUKHUSUNDANTAGET

Att vidga Läkemedelsverkets ansvar och roll att främja innovationskraft och beprövade metoder från klinisk vardag inifrån hälso- och sjukvården, bland annat genom att **underlätta för tillgängliggörande av avancerade terapier under sjukhusundantaget** för

patienter med behov av behandling. Även detta bör ske oberoende av förekomsten av regulatoriskt marknads-godkända kommersiella produkter, då behandling under sjukhusundantaget aldrig sker i syfte att konkurrera med kommersiella produkter. Däremot behöver egenutvecklade och effektiva, säkra och kostnadseffektiva terapier och behandlingsmetoder kunna komma patienter tillgodo på lika villkor som andra behandlingsalternativ.

OFF LABEL OCH INDIKATIONSGLIDNING

Att se över hur flexibla regulatoriska processer för off label kan understödja effektiv, säker och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning som sker utanför indikation. Detta gäller såväl för äldre läkemedelsbehandlingarna där off label använts i frånvaro av andra behandlingsalternativ och blivit en etablerad behandling i hälso- och sjukvården, många gånger baserad på vetenskap och beprövad erfarenhet. Detta behövs också för att ta höjd för avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingarna som idag ofta godkänns med begränsad evidens för smala indikationer inom sällsynta och svåra sjukdomar. När tillfredsställande behandlingsalternativ saknas är det inte osannolikt att indikationsglidning kommer förekomma, även för dessa terapier, och inom ramen för samma sjukdomsområde. Möjligheten till effektiv, säker och kostnadseffektiv behandling behöver beaktas i hanteringen av off label-användning.



Förslag på kort och/eller medellång sikt:

IMPLEMENTERING- OCH BETALARPERSPEKTIV I DET REGULATORISKA SYSTEMET

Att säkerställa ett mer aktivt deltagande och påverkansarbete från svensk hälso- och sjukvård på den europeiska nivån och stärka implementerings- och betalarperspektivet i det regulatoriska systemet för marknadsgodkännande. EU:s roll och de centraliserade förfarandena för marknadsgodkännande behöver samexistera jämte det nationella systemet. Stimulansåtgärder, incitament och flexibla processer för marknadsgodkännande behöver ske i ljuset av de konsekvenser det får för hälso- och sjukvårdsgivare och betalare på den europeiska marknaden. Ett ökat implementerings- och betalarperspektiv behöver också genomsyra Läke- medelsverket som den nationella myndighet som har regulatoriskt ansvar i Sverige. Det regulatoriska systemets

syn på tillgång på läkemedel behöver ses ur ett bredare perspektiv än marknadsgodkännande och handla om tillgängliggörande hela vägen till patient, på ett sätt som är långsiktigt hållbart även för andra patientgrupper.

.....

Detta rekommendationsområde utgör en hygienfaktor för att systemet för tillgängliggörande av läkemedel ska fungera så bra som möjligt och ett sätt att skapa ekonomiskt utrymme för nya prioriterade terapier när behov av sådana finns, men samtidigt möjliggöra användningen av äldre beprövade behandlingsalternativ utan marknadsgodkännande när patientens behov medger detta.





Rekommendationsområde 2:

Ett pris- och ersättningssystem för läkemedel som sänker trösklarna för tidig implementering av nya terapier i klinisk vardag och tillgängliggörande till patienter med sällsynta och svåra sjukdomar.

Rekommendationsområde 2 berör den nationella processen för tillgängliggörande och adresserar ett behov av fokusskifte från antagen betalningsvilja till faktisk betalningsförmåga – samt pris-, värderings-, betalnings- och avtalsmodeller som justerar för osäkerhet. Framförallt när det handlar om begränsade evidens.

Förslag på kort sikt:

HANTERING AV OSÄKERHETER I PRIS- OCH ERSÄTTNINGSSYSTEMET

Att introducera ett adaptivt pris- och ersättningssystemet som på olika sätt bidrar till att absorbera osäkerheten med tidiga godkännanden och samtidigt premiera evidensgenerering från klinisk vardag.

- **Adaptiv prissättning:** Tidiga godkännanden och begränsad evidens bör innebära lägre initial nettoprissättning och villkor om evidensgenerering kopplat till prinsnivåer. Företag absorberar en viss del av osäkerheterna genom lägre initiala nettopriser. Detta är också av betydelse för patienter som ingått i kliniska studier och som ska övergå i behandling under kommersiella villkor. Möjlighet till omvärdering ges utifrån ny evidens.
- **Adaptiv värdering:** Tidiga godkännanden och begränsad evidens bör innebära justering för osäkerheter i den hälsoekonomiska värderingen och villkor om evidensgenerering kopplat till kostnadseffektivitetsbedömning. Precis som EMA regelbundet bedömer läkemedlets nytta/risk-balans som villkor för marknadsgodkännande bör TLV få i uppdrag att regelbundet bedöma nytta/kostnads-balansen, framförallt under de första åren efter introduktion på den svenska marknaden när kunskap om nya terapier fortfarande är begränsad. Ett tydliggörande och samsyn kring tröskelvärden för betalningsvilja bör fastslås i relation till betalningsförmåga, med flexibilitet för olika typer av behov och olika nivåer av osäkerhet i underlag för bedömning. TLV absorberar osäkerheter genom lägre initial värdering. Möjlighet till omvärdering ges utifrån ny evidens.
- **Adaptiv ersättning:** Tidiga godkännanden och begränsad evidens bör innebära flexibilitet i olika

former av riskdelning genom betalningsmodeller och avtal samt villkor om evidensgenerering kopplat till nytta/kostnads-balansen och den faktiska effekten för patienter på kort och på lång sikt. Regionerna och företagen absorberar osäkerheter genom riskdelning inom ramen för förhandling, betalningsmodeller och avtal. Möjlighet till omvärdering ges utifrån ny evidens.

- **Evidensgenerering:** Tidiga godkännanden och begränsad evidens bör innebära att tidig implementering kommer med åtagande om evidensgenerering, kunskapsbyggande och uppföljning av de patienter som behandlas med nya terapier. Stat, region och företag absorberar gemensamt osäkerheter genom uppföljning av kvalitet, effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet över tid.

Förslag på kort och/eller medellång sikt::

INSTEGSMODELL FÖR PRIS- OCH ERSÄTTNING AV NYA TERAPIER

Att introducera förslagen om adaptiv prissättning och ersättning i sin helhet i en iterativ process för ordnat införande och tidig implementering av nya terapier, med villkor om evidensgenerering. Detta kan liknas vid det regulatoriska systemets behovsanpassade utvecklingsvägar ("adaptive pathways" genom ett adaptivt pris- och ersättningssystem som bygger på påvisad nytta/kostnads-balans över tid. Se hur detta förslag kan inkluderas i koncept för Sverige som REAL WORLD LAB som presenteras nedan. Förslagen för pris- och ersättningssystemet bör ses som nära sammankopplat med finansiering av nya terapier och där det finns ett uppenbart behov av att stimulera implementeringen av nya terapier (se förslag under rekommendationsområde 3 om finansieringsmekanism).



Rekommendationsområde 3:

En statlig finansieringsmekanism för nya terapier för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar som stimulerar tidig implementering och evidensgenerering från läkemedelsanvändning i klinisk vardag.

Rekommendationsområde 3 adresserar statens ansvar och roll som möjliggörare och yrkar på ett fokusskifte från forskning, utveckling och innovation som genererar produkter och tjänster, till ökad stimulans för nyttiggörande av forskning, utveckling och innovation i klinisk vardag och som kommer patienter tillgodo.

Förslag på kort sikt:

DELAT KOSTNADSANSVAR FÖR NYA TERAPIER

Att omedelbart **åtgärda identifierade gap i systemet för finansiering av nya terapier och ett delat kostnadsansvar mellan stat och regioner**. Detta med anledning av de potentiellt negativa konsekvenserna på möjligheten att implementera och tillgängliggöra det växande antal nya terapier som förväntas godkännas de kommande åren. Dessa gap inkluderar:

- Enskilda regioner lämnas att hantera **utmaningarna med snedvriden kostnadsbelastning för läkemedelsbehandling av endemiska sjukdomar**. Detta försvåras bland annat för sär läkemedel som introduceras på den svenska marknaden med höga initiala priser där tillgängliggörande till ett relativt litet antal patienter i vissa fall kan motsvara 10, 20, 30 procent av en regions totala läkemedelskostnader.
- Regionerna lämnas att hantera **utmaningarna med finansiering av receptbelagda (sär)läkemedel för uppfyllda medicinska behov som ej beviljas statlig subvention** (och faller utanför förmånssystemet) och som introduceras med fri prissättning via apoteken. Detta försvåras bland annat för sär läkemedel utan tillfredsställande behandlingsalternativ som dessutom introduceras till höga initiala priser. I vissa fall kan det dessutom innebära att regioner som inte har kompetens för diagnostik och behandling förlorar prioriteringsmöjligheter och kostnadskontroll över förskrivningen av dessa receptbelagda läkemedel utifrån bestämmelser om utomlänsvård och utomlänsfakturer. Obs. Detta gap borde också kunna regleras bort genom att begränsa möjligheterna till marknadsintroduktion av icke kostnadseffektiva och okontrollerat kostnadsdrivande läkemedelsprodukter.
- Regionerna lämnas att hantera **utmaningarna med finansiering av avancerade terapier som i huvudsak administreras på sjukhus** (och faller inom rekvisitionssystemet). Detta försvåras ytterligare när dessa terapier adresserar uppfyllda medicinska behov och introduceras till höga initiala priser och en hög bedömd betalningsvilja från samhället – som skiljer sig från den faktiska betalningsförmågan hos regionerna och medför svårigheter med prioritering utan undanträngning av andra behov i hälso- och sjukvården.



Förslag på kort och/eller medellång sikt:

STATLIG FINANSIERINGSMEKANISM

Att **etablera en statlig finansieringsmekanism som sänker trösklarna för tidig implementering** och tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar. Ett delat kostnadsansvar mellan stat och region för nya terapier som adresserar ouppfyllda medicinska behov och som samtidigt stimulerar läkemedelsanvändning som ett sätt att generera evidens och bygga kunskap, utifrån erfarenheter i klinisk vardag. Rekommendationen är att en sådan statlig finansieringsmekanismen tillämpas för läkemedelsbehandlingar där även företagen bidrar med ett delat kostnadsansvar genom lägre initiala nettopriser. Stat, regioner och företag "finansierar" då gemensamt tidig implementering av nya behandlingar i Sverige. En del av arbetet med att tillskapa resurser långsiktigt kan också inkludera förutsättningar för omfördelning av resurser mellan offentliga aktörer – genom en central omfördelningsmekanism som överbryggar stuprör i förvaltningsmodellen – för särskilt ömmande och ouppfyllda behov. Denna mekanism kan tillämpas när kostnaderna för att adressera behov hos invånare och patienter överstiger betalningsförmågan hos enskilda aktörer men nyttan för samhället i stort bedöms vara angeläget för fler.

STATENS ANSVAR OCH ROLL VID SYSTEMFÖRÄNDRING

Att **stärka statens ansvar och roll i de mer systemgenomgripande förändringarna**, som möjliggörare och medskapare – genom regering och statliga myndigheter – när det kommer till att skapa förutsättningar för hälso- och sjukvården ur ett bredare systemperspektiv. De utmaningar som regionerna har med tillgängliggörande ägs inte av regionerna enkom utan påverkas och påverkas även av statliga myndigheters funktionalitet i systemet. Statens centrala roll illustreras bland annat i förslagen under rekommendationsområde 1 som rör Läkemedelsverket, förslagen i rekommendationsområde 2 som rör TLV, samt förslagen som presenteras i rekommendationsområde 4 om juridiska förutsättningar för data.

.....

Finansiering av ovan förslag kan exempelvis utformas som finansiering av tillämpad forskning, utveckling och innovation i klinisk vardag, kan kanaliseras genom en särskild implementeringsfond för nya terapier, eller avsättas för genomförande av en systemgenomgripande omställning inom läkemedelsområdet. Hur det sker är således mindre viktigt så länge finansieringsmekanismen nyttjas ändamålsenligt. Detta rekommendationsområde utgör en fundamental åtgärd för att Sverige ska kunna skifta från enkom möjligheter med nya terapier till verklighet och nya behandlingsalternativ i den svenska hälso- och sjukvården.





Rekommendationsområde 4:

Ett nationellt grepp om förutsättningarna för att samla in, lagra, hantera, använda och dela tillförlitlig och relevant hälso-, vård- och kostnadsdata.

Rekommendationsområde 4 avser ett fokusskifte från datainsamling för datainsamlingens skull till och högkvalitativa säkra data som kan användas för forskning, utveckling, innovation och verksamhetsutveckling som gör hälso- och sjukvården bättre.

Förslag på kort sikt:

PRELIMINÄR JURIDISK VÄGLEDNING FÖR DATAANVÄNDNING

Att skyndsamt definiera konkreta frågeställningar kopplade till uppföljningen av nya läkemedelsbehandlingar och ta fram en **nationell vägledning om juridiska förutsättningarna för dataanvändningen** mellan aktörer och nyckelintressenter. En första nationell vägledning kan med fördel börja med att adressera behovet av gemensam tolkning och praxis kring bland annat dataskyddsförordningen och regelverket kring GDPR, dataskyddslagen, lagen om offentlighet och sekretess, patientdatalagen, CLOUD Act och Schrems II.

Förslag på kort och/eller medellång sikt:

KVALITET OCH TILLGÅNG PÅ RELEVANTA DATA

Att se över **kvalitet och tillgång på relevanta och tillförlitliga data, som kan bidra till att generera mer långtgående evidens och ökad kunskap** från faktiskt användande av nya läkemedelsbehandlingar i klinisk vardag. Identifieringen av vilken typ av data som är relevant behöver ske gemensamt av stat, regioner, kommuner, akademi, företag och patienterna.

NATIONELLA JURIDISKA FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR DATAANVÄNDNING

Att inleda ett mer gediget policyinnovationsarbete som kan underlätta för data att nyttjas på ett ändamålsenligt sätt och reda ut och anpassa de **juridiska förutsättningarna för att stat, regioner, kommuner, akademi, företag och patienter ska kunna samla in, lagra, hantera, använda och dela data** över organisatoriska gränser – på ett informations- och integritetssäkert sätt.



Detta rekommendationsområde utgör en hygienfaktor för att kunna säkerställa en effektiv, säker och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning i hälso- och sjukvården och samtidigt bidra till evidensgenerering i viktiga framtidsområden för life science-sektorn.



Rekommendationsområde 5:

Ett gemensamt prioriteringsarbete mellan stat och region, för horisontella prioriteringar i hälso- och sjukvården inklusive betydelsen av tidig implementering av nya terapier för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar.

Rekommendationsområde 5 lyfter behovet av fokusskifte från vertikala prioriteringar här och nu till horisontella prioriteringar utifrån behov, mål och nytta som bidrar till en långsiktigt hållbar hälso- och sjukvård, idag och i framtiden. Som utgångspunkt, kräver detta rekommendationsområde djärva beslutsfattare och rannsakan av hur de offentliga resurserna prioriteras (eller inte prioriteras) idag.

Förslag på kort och/eller medellång sikt:

REGIONALA VERTIKALA OCH HORISONTELLA PRIORITERINGAR

Att introducera ett mer **systematiskt regionalt prioriteringsarbete som utgår från behov, mål och nytta** som kan bidra till en hållbar verksamhet och ekonomi inom svensk hälso- och sjukvård. Detta behöver dels ske inom läkemedelsområdet, men på samma sätt som läkemedelsanvändningen prioriteras i ljuset av kostnadseffektivitet och livscykeluppföljning behöver andra kostnader och investeringar kunna tåla samma typ av genomlysning. Behovet av prioriteringar berör bland annat andra vårdåtgärder och insatser i hälso- och sjukvården men även hur andra offentliga resurser – i stuprörsbudgetar – avsätts till exempelvis fastigheter, medicinteknisk utrustning och digitala lösningar. Prioriteringsarbetet kräver regional samverkan för att säkerställa jämlik vård.

NATIONELLA HORISONTELLA PRIORITERINGAR

Att initiera ett **gemensamt nationellt prioriteringsarbete – inklusive stat, region och kommun** – som ser över vilka behov, mål, och nyttor som ska ges företräde i den offentligt finansierade hälso- och sjukvården och omsorgen samt hur ansvarsfördelning och roller ska se ut för att tillgodose dessa behov. Framförallt hur prioriteringsbeslut ska fattas när ekonomiska resurser är begränsade. Den etiska plattformen kan vara en utgångspunkt men behovet av prioritering sträcker sig idag längre än de vägledande principerna som finns i denna.

.....

Detta rekommendationsområde utgör en fundamental åtgärd för svensk hälso- och sjukvård och ett sätt att samtidigt skapa utrymme för prioriterade insatser, exempelvis implementering av nya terapier.

.....

De presenterade rekommendationerna är viktiga ur ett patientperspektiv då det skapar möjligheter till tidigare tillgång på nya terapier, och ett liv i god hälsa, när andra tillfredsställande behandlingsalternativ saknas. Det gynnar hälso- och sjukvården som får en större variation av behandlingsalternativ att välja och prioritera mellan. samtidigt som vården kan fortsätta utvecklas i takt med nya vetenskapliga framsteg. Stärkt betalningsförmåga för innovativa behandlingsalternativ innebär samtidigt mindre risk för undanträngning av andra – medvetet – prioriterade behov, mål och nyttor i hälso- och sjukvården. Det gynnar även läkemedelsföretag som tidigt kan visa på användning och tillgängliggörande till patienter samtidigt som real world evidence kan genereras kring

de nya terapierna. Tidig implementering innebär också tidiga intäkter. För företag med villkorade godkännanden kan detta också bidra till snabbare standardmarknadsgodkännande så att behandling kan nå ut till fler. För Sverige som life science-nation är det positivt att investeringar i forskning, utveckling och innovation inom läkemedelsområdet kan nyttiggöras i hälso- och sjukvården och för patienter. Tidig implementering av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar stärker också Sverige roll som attraktiv marknad.

En gemensam mission med gemensamma mål på läkemedelsområdet är avgörande för svensk life science.

Mission för Sverige:

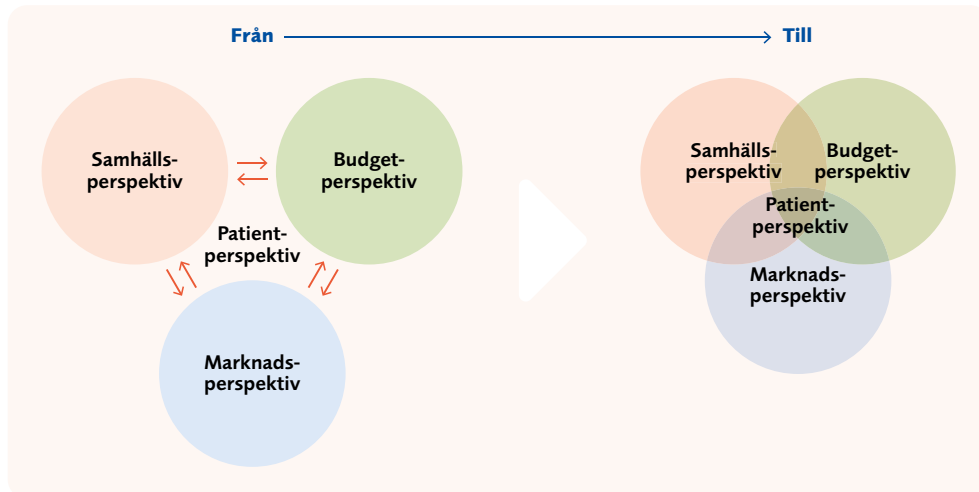
REAL WORLD LAB för ökat tillgängliggörande av nya terapier

Ökat tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar, på ett sätt som bidrar till evidensgenerering och som är långsiktigt hållbart för hälso- och sjukvården.

I tillägg till de fem rekommendationsområden som presenterats ovan föreslår Region Västerbotten ett mer sammanhållet nationellt koncept för Sverige som ett REAL WORLD LAB för tidig implementering av nya terapier i klinisk vardag. De rekommendationer som framförts kan alla bidra till små steg i rätt riktning, men först när stat, regioner, företag, akademi, patienter och andra nyckelintressenter verkar tillsammans finns möjlighet att ta de stora kliven inom life science. Sverige har genom ett REAL WORLD LAB goda förutsättningar att positionera sig som en tidig brukare ("early adopter") av nya terapier för sällsynta och svåra sjukdomar och vara med och påverka det paradigmskifte som sker i och med nya behandlingsmöjligheter.

REAL WORLD LAB har som syfte att:

- Säkerställa att nya terapier når hela vägen till patienter som behöver de mest.
- Sänka trösklarna och röja hinder för effektiv, säker och kostnadseffektiv implementering i klinisk vardag, på ett sätt som är långsiktigt hållbart för hälso- och sjukvården verksamhet och ekonomi.
- Öka användningen av marknadsgodkända nya terapier för de patienter som behöver de mest, till priser som är rimliga och hanterbara för hälso- och sjukvården, på ett sätt som är långsiktigt hållbart för läkemedelsföretagen.
- Stimulera kunskap, kompetens och evidensgenerering från tidig implementering av nya terapier och bana väg för skalbar implementering av nya effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ som främjar folkhälsan.
- Stärka Sveriges position som life science-nation: Det bidrar till att attrahera investeringar i forskning och utveckling inom läkemedelsområdet, stimulera tillväxt och konkurrenskraft bland företagen och bidra till att göra Sveriges till en attraktiv marknad för introduktion av nya terapier.



I konceptet REAL WORLD LAB inryms en förflyttning från kolliderande perspektiv mellan samhällsekonomiska värden, budgetekonomiska begränsningar och marknadsekonomiska drivkrafter – som i dagsläget i värsta fall missar målet om tillgängliggörande till patienter. Detta gynnar ingen. Istället behövs en inriktning där samhällsekonomi, budgetekonomi och marknadsmekanismer harmoniserar med patientens behov av tillfredsställande behandlingsalternativ. Detta gör alla till vinnare – stat, region, företag och patienter.



I Region Västerbottens förslag till koncept för REAL WORLD LAB för Sverige sker tidig implementering av nya avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar i syfte att använda och utvärdera nya behandlingsalternativ för prioriterade behovsområden och patientgrupper med ouppfyllda medicinska behov. Detta sker direkt i klinisk vardag, i svensk hälso- och sjukvård. Införandet av dessa terapier sker enligt ordinarie processer för nationellt ordnat införande, med viss flexibilitet, men genom stegvis implementering och iterativa processer för införandet av nya terapier. Däremot krävs ett större helhetsgrepp och ett antal nya arbetssätt, metoder och processer inom ramen för systemet.

Tanken om adaptiv prissättning, värdering, ersättning inrymmer villkor om evidensgenerering som ett sätt att reducera osäkerheter över tid och anpassa betalningsvilja utifrån nivån på osäkerhet samt faktiskt betalningsförmåga. För att stimulera denna typ av "risk" för terapier med stor värdepotential men begränsad evidens kring faktiskt värde föreslås en statlig finansieringsmekanism som är särskilt utformad att understödja REAL WORLD LAB med ett delat kostnadsansvar mellan stat och region. Detta föreslås också komma med villkor om ett typ av kostnadsansvar även från företagen, i form av avsevärt lägre accepterade nettopriser vid tidig implementering. Detta för att kompensera för såväl osäkerheter från betalarens perspektiv som de begränsade evidensen och avsaknaden av beprövad erfarenhet som finns innan nya terapier etablerats i den kliniska vardagen. För att evidensgenerering ska vara möjlig behövs också åtaganden från såväl hälso- och sjukvården och den medicinska professionen som får tillgång till nya terapier, som läkemedelsföretagen som introducerar läkemedlen, att bidra till evidensgenerering genom real world evidence.

Konceptet REAL WORLD LAB är beroende av ett långsiktigt åtagande av nyckelaktörer och andra intressenter. REAL WORLD LAB är utformat för att tidigt kunna bygga kunskap, kompetens och evidens från användningen av nya terapier i klinisk vardag. På detta sätt skapas ett lärande kring arbetssätt, processer och rutiner för effektiv läkemedelsbehandling före, under och efter administrering vilket bereder väg för framtida skalbar implementering inom ett banbrytande område för hälso- och sjukvården. Inspiration har hämtats från de underliggande resonemangen bakom det regulatoriska systemets stimulans av samma nya terapier genom exempelvis behovsanpassade utvecklingsvägar ("adaptive pathways") för stegvist godkännande av nya terapier, en riskbaserad ansats men med inbyggda villkor om evidensgenerering samt krav på regelbunden utvärdering och nya bedömningar om läkemedlets nytta och risk.

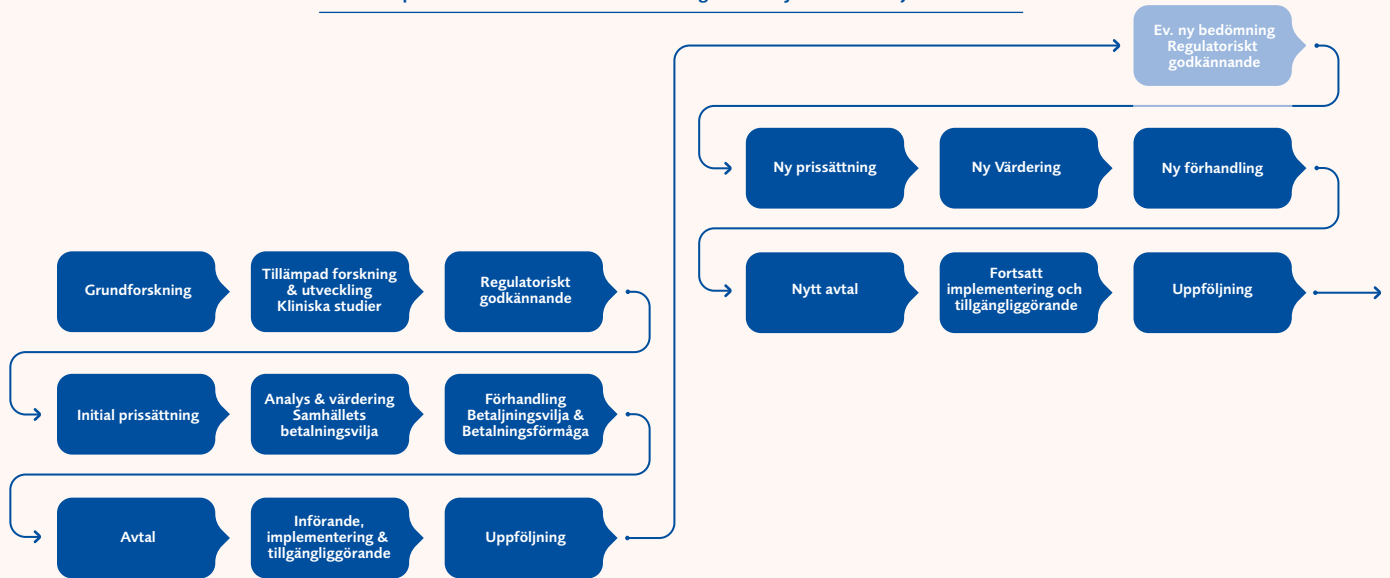
Struktur för REAL WORLD LAB

Utmaningarna är komplexa och involverar flera nyckelaktörer och intressenter med delvis överlappande uppdrag och mål, samtidigt som förekomsten av målkonflikter mellan aktörer inte går att ignorera och är en risk när denna typ av "systemtransformation" behöver äga rum. Detta kräver ett nationellt ledarskap. Viktigt är att dra lärdomar från tidigare lyckade samarbeten där samhällsaktörer lyckats samla kring komplexa utmaningar. Till exempel vävnadsrådet som bildades i samband med nya europeiska direktiv för hantering av celler och vävnader som används vid transplantationer. Vävnadsrådets uppbyggnad med tydligt ledarskap, kansli, verksamhetsrådesgrupper och arbetsutskott – med tillräckliga resurser för genomförande – har visat sig handlingskraftig.

Konceptet för REAL WORLD LAB kan integrera den föreslagna instegsmodell och adaptiv pris-, värdering- och ersättning av nya terapier som presenteras under rekommendationsområde 2.



Utkast instegsmodell för tillgängliggörande
Sverige som "REAL WORLD LAB" för tidig implementering och tillgängliggörande av avancerade
terapi och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar



Konceptet för REAL WORLD LAB kan integrera den föreslagna instegsmodell och adaptiv pris-, värdering- och ersättning av nya terapi som presenteras under rekommendationsområde 2.

Instegsmodellen baseras på ordinarie nationella processen för införande, med vissa avsteg, och utgår från att tidig implementering ska ske med delad risk och delat ansvar från nyckelaktörer och huvudintressenter.

Genom iterationer i processen bidrar tidig implementering och evidensgenerering till eventuell ny bedömning inom ramen för det regulatoriska systemet. Framförallt för de terapi som godkänts med villkorade marknadsgodkännanden eller godkännande under särskilda omständigheter samt där villkor funnits om kompletterande kliniska studier och real world evidence finns. Detsamma gäller för terapi med standardmarknads-godkännande men där tillgänglig långsiktig evidens är begränsat och erfarenheterna från klinisk implementering är få. Iterationer i processen bör också möjliggöra ny prissättning, värdering samt förhandling och överenskommelse om betalningsmodeller och villkor, givet det nya kunskapsläget – innehållande justeringar uppåt eller nedåt i pris och ersättning. Att implementera tidigt inom ramen för REAL WORLD LAB stärker tillgängliggörandet i Sverige men är också ett sätt att främja tillgängliggörande utanför Sverige där erfarenheter, lärdomar och resultat kan spridas internationellt.

Instegsmodellen bygger på fyra utgångspunkter:

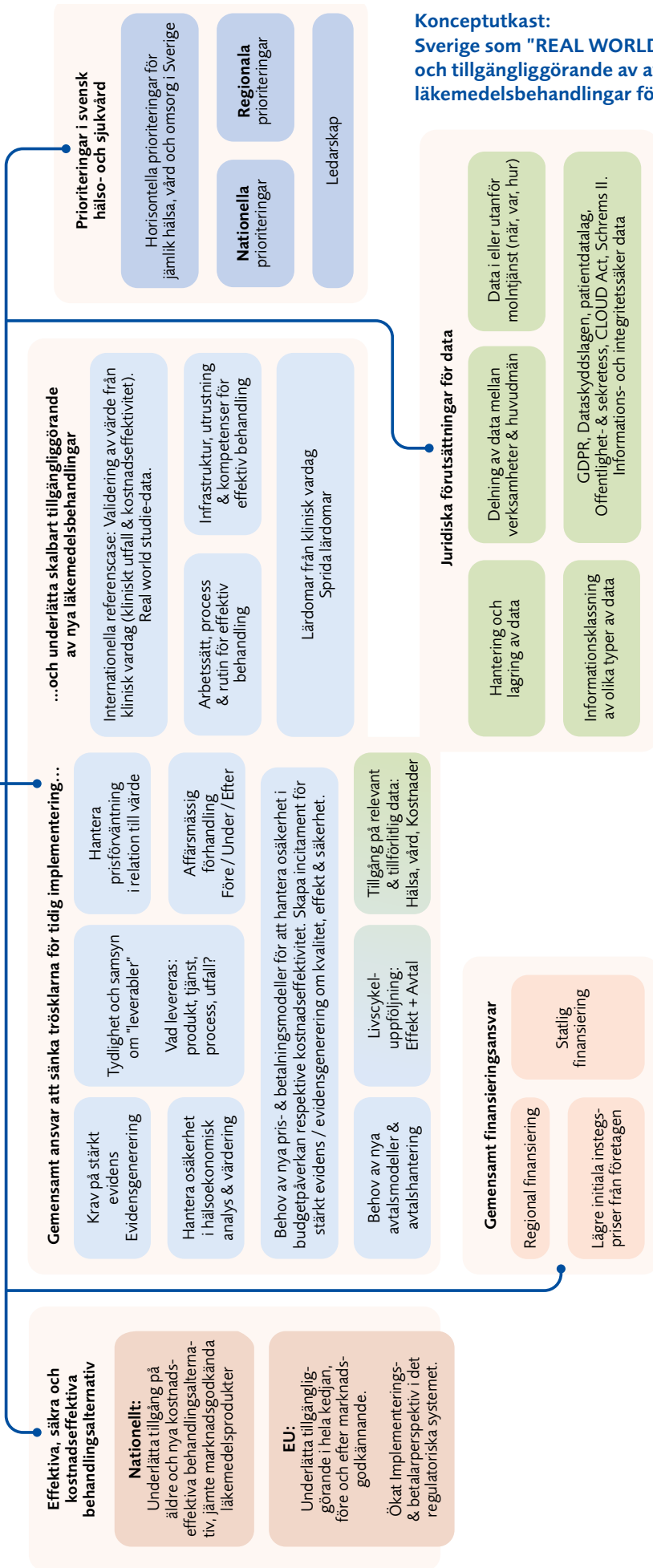
- Begränsad evidens och tidiga godkännanden ger högre osäkerhet och lägre värdering. **Företagens delfinansiering** sker genom lägre initiala nettopriser och acceptans för lägre ersättningsnivåer i implementeringens första steg. Detta följer logiken i företagens roll och ansvar i kliniska studier.
- Forskning, utveckling och innovation sker i form av praktisk tillämpning. **Statlig delfinansiering**

stimulerar nyttiggörande och riktas mot att underlätta implementering och evidensgenerering i vårdens vardag. Detta följer logiken i statens roll och ansvar för FOUI-investeringar men sker i form av ett delat kostnadsansvar för prioriterade läkemedel. Statlig delfinansiering bör i detta sammanhang vara villkorat att även företagen antar ett delat ansvar.

- Nya behandlingsmöjligheter testas och utvärderas i hälso- och sjukvården. **Regional delfinansiering** sker genom delat kostnadsansvar och ett åtagande att introducera behandling enligt prioriteringar om behov, mål och nytta. Detta sker i linje med klinisk praxis för beslut om behandling utifrån behov och enligt behandlande läkares förskrivning men följer samtidigt logiken i en validering av behandlingen, eller en typ av "proof of concept", från klinisk vardag. Regional delfinansiering bör i detta sammanhang vara villkorat att även staten och företagen antar ett delat ansvar.
- **Gemensamt åtagande:** Kunskap om implementering i klinisk vardag och evidensgenerering för nya läkemedelsbehandlingar skapas tillsammans. Detta följer logiken i av evidensgenerering från uppföljning och real world studier men med ett bredare fokus på kvalitet, effekt och säkerhet samt kostnadseffektivitet. Utmönstring sker av terapi som inte uppnår den förväntade effekten och där nyttan inför implementeringens andra steg inte står i relation till kostnaden. Framtidens etablerade behandlingsalternativ: Framtidens hälso- och sjukvård bygger på att forskning, utveckling och innovation skapar värde på ett långsiktigt hållbart sätt. Detta följer logiken om vetenskap och beprövad erfarenhet vad gäller effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ.



Ökat tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar, på ett sätt som bidrar till evidensgenerering och som är långsiktigt hållbart för hälso- och sjukvården



Konceptutkast:
Sverige som "REAL WORLD LAB" för tidig implementering och tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar

Avslutning

Denna vitbok har presenterat de möjligheter och utmaningar som idag identifierats för tillgängliggörande av nya avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar inom svensk hälso- och sjukvård. Intentionen har varit att ta ett så brett helhetsgrepp som möjligt – utifrån hur systemet ser ut idag – men samtidigt framföra ett implementerings- och betalarperspektiv från svensk hälso- och sjukvård. Att skapa utrymme för tillgängliggörande av de nya terapierna i alla delar av systemet, utifrån patienters behov och på ett sätt som är långsiktigt hållbart för såväl hälso- och sjukvården som för läkemedelsföretag och samhälle må låta både omöjligt och utopiskt. Men dagens komplexa samhällsutmaningar kräver inget mindre. Att lösa komplexa utmaningar kan därför inte förenklas.

För att Sverige ska lyckas skifta möjligheterna inom läkemedelsområdet till verklighet behöver alla bidra och se hur varje enskild del i systemet, som i sin tur utgör helheten, har en viktig roll och ett ansvar att bidra till målet: Att patienter som lever med sällsynta och svåra sjukdomar i Sverige får tillgång till effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingar. Det står i sin tur i linje med det övergripande målet med den offentligt finansierade hälso- och sjukvården som handlar om att alla invånare och patienter, idag och i framtiden, ska ha tillgång till bästa möjliga förutsättningar till ett liv i god hälsa.

Det perspektiv som presenterats i denna vitbok behöver sannolikt kompletteras med andra perspektiv och målkonflikter behöver synliggöras. Frågeställningar som berör medicin, ekonomi, politik, etik och även ett visst mått av filosofiska resonemang behöver kunna ta plats sida vid sida.

Den här vitboken är därför bara början på en resa som Sverige behöver göra. Det kommer kräva ett tydligt nationellt ledarskap och mod från alla inblandade. Region Västerbotten avser därför fortsätta verka för att systemet förbättras, till allas vinning, och främst för patienternas. Många goda initiativ finns och mycket står på spel. Det finns goda förutsättningar att kanalisera kraften i innovation och partnerskap på ett sätt som främjar Sverige som life science-nation och positionerar Sverige som ett land där ord blir till handling. Tillsammans.



Bilaga: Fördjupande avsnitt om dagens system för tillgängliggörande. Delarna ger helheten

I denna bilaga presenteras fördjupande avsnitt om processens delar, inklusive finansiering och prioritering. Slutsatser om möjligheter och utmaningar inkluderas för att redovisa underliggande resonemang för vitbokens rekommendationer på ett transparent vis.

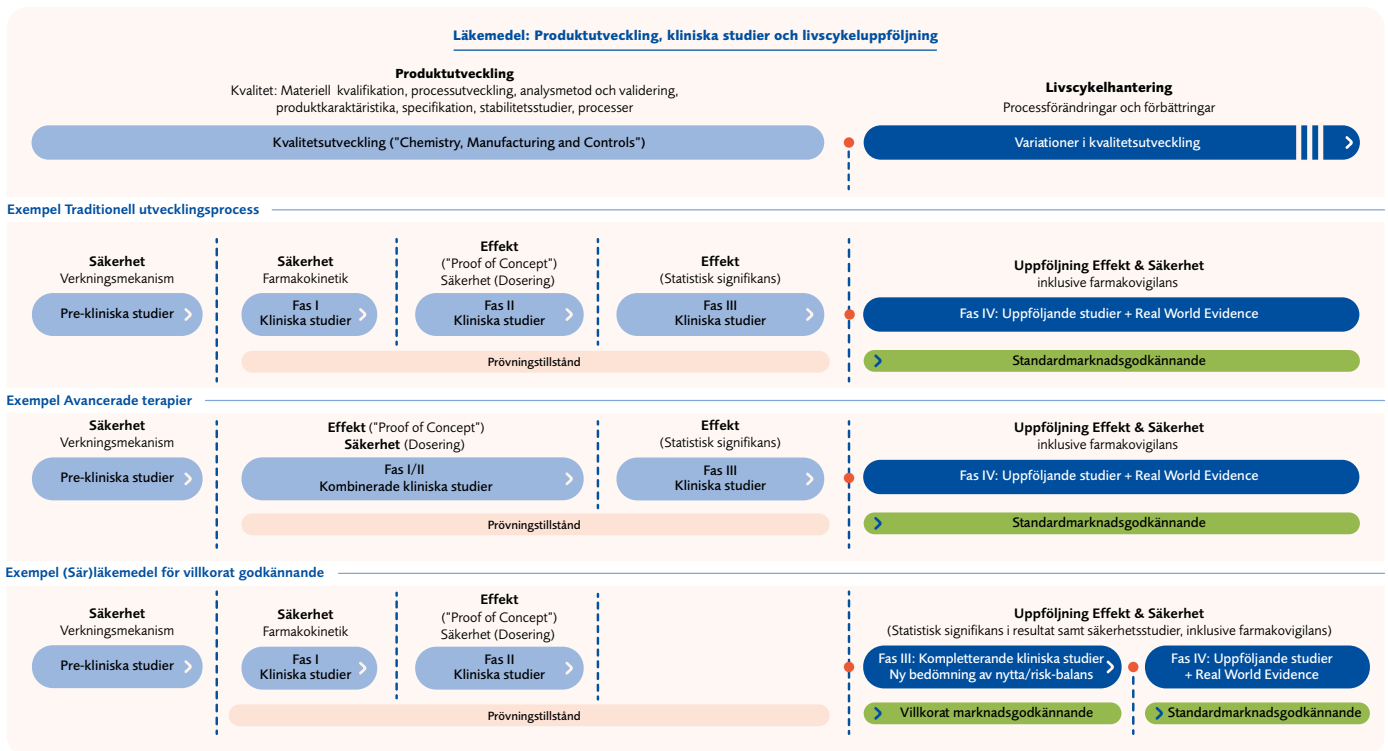


I. Forskning och utveckling, inklusive kliniska studier

Forskning, utveckling och innovation är en av grundpelarna för framtidens hälsa, vård och omsorg. Det är också en förutsättning för tillväxt, konkurrenskraft och exportmöjligheter för och näringslivet, vilket gynnar samhället. Såväl grundforskning som tillämpad forskning, utveckling och innovation bygger på en kombination av offentlig och privat finansiering. Nya forskningsresultat med högt nyhetsvärde och hög innovationsgrad genererar patent, vilket ger patentinnehavaren marknadsexklusivitet i 20 år.¹³ Tiden från godkänt patent till färdigutvecklad och kommersialiserad produkt är av stor betydelse för möjligheten att generera affärsmässiga värden ur ett företagsperspektiv. Inom läkemedelsområdet finns en rad stimulansåtgärder för att främja forskning och utveckling. Bland annat riktade incitament för läkemedelsutveckling inom områden som har potential att adressera ouppfyllda medicinska behov, framför allt för sällsynta och svåra sjukdomstillstånd. För säriläkemedel beviljas i många fall tio års förlängd marknadsexklusivitet, per indikation.¹⁴

För utvecklingen av nya läkemedel sker all produktutveckling mot högt ställda krav på kvalitet vad gäller tillverkning och kontroll (motsvarande "chemistry, manufacturing and control", CMC). En större flexibilitet har på senare år introducerats för de kliniska studierna som föregår det regulatoriska godkännandet. Kliniska studier har som huvudsakligt syfte att säkra kvalitet, säkerhet och effekt. Dessa genomförs enligt god klinisk sed ("good clinical practice") med hänsyn till försökspersonernas rättigheter, säkerheter och välbefinnande samt i enlighet med etiska principer. För avancerade terapier samt för innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar och/eller som adresserar ouppfyllda medicinska behov kan avsteg ske från krav som vanligtvis ställs i de kliniska studierna.¹⁵

Säkerhet och effekt demonstreras med utgångspunkt i prekliniska studier och kliniska fas I-III-studier **före marknadsgodkännande**. Fas III-studierna säkerställer statistiskt signifikanta resultat vad gäller effekt och säkerhet och blir beslutsgrundande inför marknadsgodkännande (så kallade pivotala studier). **Efter marknadsgodkännande** följer livscykeluppföljning av läkemedlet.



Avsteg från uppläggen på de kliniska studierna i den traditionella utvecklingsprocessen kan till exempel gälla studiedesign, tillämpningen av jämförelsekontroller, antal patienter som ingår i studierna samt valet av effektmått och påvisad effekt och säkerhet över tid.

Det beror på en rad orsaker. De avancerade terapiernas verkningsmekanism – väsentlig modifiering i gener, celler och vävnad i syfte att generera förändring hos mottagaren – försvårar studier på friska frivilliga som utgör den första fasen av de kliniska testerna. Sjuk-

¹³ Patent och Registreringsverket.

¹⁴ European Medicines Agency, Orphan designation: Overview.

¹⁵ Kommissionens direktiv 2005/28/EC (Artikel 2–3).

domstillståndets sällsynthet innebär ett begränsat antal patienter vilket föranleder färre patienter som ingår i de kliniska studierna. Sjukdomstillståndets svårighetsgrad innebär också etiska dilemman kring till exempel randomiserade kliniska studier och möjligheten att studera effekt och säkerhet relativt jämförande behandling och/eller placebo. Detsamma gäller längden på de kliniska studierna, då det potentiella värdet av att tillgängliggöra behandling kan vara högre i de fall där den så kallade nytta/risk-balansen kan påvisas i tidiga skeden, jämfört med värdet av fortsatta studier.

För avancerade terapier sker istället kombinerade fas I/II-studier med en liten patientgrupp där säkerhet utvärderas i kombination med en tidig värdering av klinisk effekt, följt av fas III-studier som fortsätter samla data kring effekt och säkerhet i en större patientpopulation samt verifierar effektmått ("endpoints"). I vissa fall går det inte att verifiera kliniska effektmått ("clinical endpoints") i studierna, varpå surrogatvariabler ("surrogate endpoints") eller biomarkörer kan användas som ett substitut för den förväntade effekten av behandlingen för att förutspå den förväntade effekten av behandlingen.

För (sär)läkemedel som adresserar ouppfyllda medicinska behov – inklusive avancerade terapier – finns möjlighet till tidiga godkännanden, baserat på preliminärdatabaserade från till exempel fas II-studier. Även i dessa scenarion är det vanligt med surrogatvariabler och beslut om godkännande baseras på data inhämtat före den annars avgörande pivotala studien. Detta förutsätter dock alltid en positiv nytta/risk-balans. Marknadsgodkännande blir då villkorat och nytta/risk-balansen behöver bekräftas, ibland i en större studiepopulation, med kliniska effektmått och krav på fortsatta kliniska studier efter marknadsgodkännande. Det villkorade godkännandet kan omvandlas till ett standardmarknadsgodkännande när ordinarie kriterier för ett sådant är uppfyllt. Även i dessa fall är livscykeluppföljningen, uppföljning efter marknadsgodkännande, en viktig del av processen.

De traditionella studierna har till stor del skett i samverkan mellan läkemedelsföretagen och hälso- och sjukvården och inte minst med delaktighet från patienter som bidrar till forskning och utveckling av nya terapier. En förutsättning för att kliniska studier ska kunna genomföras effektivt och med hög kvalitet är tillgänglig infrastruktur, kompetenser och hög klinisk standard. Beroende på vilken typ av regulatoriskt godkännande som beviljas är kravet på fortsatt evidensgenerering gällande framför allt effekt och säkerhet efter godkännande mer eller mindre omfattande. Även data från läkemedelsanvändning i klinisk vardag, i form av till exempel real world studier och/eller registerdata, efterfrågas ibland. Också detta kräver samverkan och kan inte lösas ensidigt av läkemedelsföretagen själva.

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Att förutsättningar för forskning, utveckling och innovation inom läkemedelsområdet stärks är positivt. Att utvecklingsprocesser kan anpassas efter olika typer av läkemedel och att kliniska studier kan utformas med större flexibilitet utifrån tänkt patientgrupp och gällande krav för marknadsgodkännande är bra. Att kravet om bedömd positiv nytta/risk-balans för läkemedlet, det vill säga att nyttan antas kunna överstiga säkerhetsriskerna för patienten, fortfarande tillämpas som vägledande vid marknadsgodkännande är också bra. Däremot skapar detta utmaningar för tillgängliggörandet.

Begränsade data och därmed svag evidens för nya läkemedelsbehandlingar innebär stora osäkerheter vad gäller antaganden om kvalitet, effekt och säkerhet för patienten. Den bedömning som görs av nytta/risk-balans kan dessutom alltid förväntas vara positiv för sällsynta och svåra sjukdomar med ouppfyllda medicinska behov, vilket innebär att relativt större risker kan accepteras. Även om detta är i linje med den enskilda patientens accepterade risk, innebär detta att hälso- och sjukvården – i Sverige finansierad med offentliga resurser – också behöver kunna acceptera och hantera risk på ett sätt som är hållbart både idag och i framtiden. Dessa risker kan exempelvis vara att utlovad effekt uteblir, att allvarliga biverkningar inträffar med följd om ökade vårdbehov, att offentliga resurser prioriteras för behandlingsalternativ som inte ger förväntad effekt och som därmed leder till oönskad undanträngning i andra patientgrupper. Det är därför viktigt att ta hänsyn till de osäkerheter som svensk hälso- och sjukvård ställs inför. Konsekvenserna av felaktiga beslut kan ibland bli stora även om de inte alltid inträffar med omedelbar verkan. Forskning och utveckling får därför inte stanna vid läkemedelsutvecklingen. Stimulansåtgärder för att generera mer långtgående evidens och ökad kunskap från faktiskt användande i klinisk vardag ("real world evidence"), är också avgörande för den fortsatta forskningen och utvecklingen inom läkemedelsområdet och hälso- och sjukvården.

De etiska dimensionerna av att stimulera forskning och utveckling för sällsynta och svåra sjukdomar är av största betydelse ur ett patientperspektiv. Idag saknas en smidig övergång från tillgången på behandling inom ramen för kliniska studier till läkemedelsbehandling i klinisk vardag efter godkännande. En brygga mellan kliniska studier och tillgängliggörande av godkända läkemedel i vårdens reguljära verksamhet är etiskt motiverat ur ett patientperspektiv. Med rätt utformning kan det också skapa incitament för hälso- och sjukvården att delta i fler kliniska studier vilket i sin tur också bidrar till läkemedelsutvecklingen och snabb implementering. Här behöver även företagen vara med och bidra med kostnadstäckning för behandling i en exempelvis genom lägre initiala nettopriser, framförallt för läkemedel som introduceras med höga priser. Det finns annars en risk att hälso- och sjukvården, mot bakgrund av eventuella framtida ekonomiska konsekvenser, inte har möjlighet att delta i kliniska studier för nya innovativa (sär)läkemedel).

II. Regulatoriskt godkännande

Det regulatoriska systemet för läkemedel i Europa syftar till att värna folkhälsan under tillverkning, distribution och användning av läkemedel. Detta ska ske på ett sätt som också främjar utvecklingen av och handeln med läkemedel inom EU. Under 2000-talet har ett flertal initiativ introducerats i syfte att stimulera läkemedelsutvecklingen genom det regulatoriska systemet. Bland annat genom etableringen av EMA och införandet av centraliserade procedurer för godkännande ("centralised authorisation procedure") där läkemedel idag godkänns för hela Europa samtidigt.¹⁶ I linje med ambitionen om tidig introduktion utvecklade och initierade EMA behovsanpassade utvecklingsvägar ("adaptive pathways"). Det finns även möjlighet att beviljas villkorade godkännanden ("conditional approval") och godkännande under särskilda omständigheter ("exceptional circumstances approval") där tidiga godkännanden bedöms angeläget. Framför allt vid

exempelvis livshotande sjukdomar, i nödsituationer som innebär hot mot folkhälsan, samt för sällsynta läkemedel. Det finns idag också processer för snabbspår ("accelerated assessment") vid godkännande av prioriterade läkemedelsprodukter där akuta otillfredsställda medicinska behov föreligger.¹⁷

Introduktionen av nya terapier kan idag alltså ske tidigt, ibland med stegvis och successiv utökning av rekommenderad användning allt eftersom evidens kring effekt och säkerhet stärks. Den stora skillnaden mot standardmarknadsgodkännanden ("standard market authorisation") är som nämnts i föregående avsnitt att det finns mindre information tillgänglig vid godkännande, och behov av fortsatt evidensgenerering efter godkännandet. Detta kan bland annat ske genom kompletterande kliniska studier, real world studier från klinisk vardag samt utökad bevakning och uppföljning.¹⁸



Behovsanpassade utvecklingsvägar ("adaptive pathways") för godkännande

Behovsanpassade utvecklingsvägar syftar till att balansera mellan tidiga godkännanden med begränsade data och senare godkännanden med mer heltäckande data för tillstånd med "ouppfyllda medicinska behov". Konceptet introducerades som ett sätt att tillgängliggöra nya terapier i en iterativ process för evidensgenerering och stegvis utökning av godkännande, med kompletterande kliniska studier och tillämpning av real world data. Tidigare godkännande innebär ofta begränsningar i omfattning av rekommenderad indikation och kräver utökad uppföljning för att säkerställa att nytta/risk-balansen förblir positiv även i klinisk vardag. Positivt är att det regulatoriska systemet stimulerar läkemedelsutveckling som kan komma fler patienter tillgodo. En vanlig kritik mot konceptet är att det har utformats utifrån ett smalt regulatoriskt perspektiv, med lite hänsyn till konsekvenserna för hälso- och sjukvården och betalarna. De behovsanpassade utvecklingsvägarna understödjer till exempel inte behovet av rimliga priser för nya terapier eller utmaningen med betalningsförmåga som ett av de vanligast förekommande hindren mot tillgängliggörande.

Villkorade godkännanden

Villkorade godkännanden är avsteg från processen och kraven för standardmarknadsgodkännanden av nya läkemedel. De är introducerade som ett slags mellansteg och regleras av (EC) No 726/2004 och (EC) No 507/2006. De tillämpas när det finns "ouppfyllda medicinska behov" för allvarliga och livshotande tillstånd, för hot mot folkhälsan samt för läkemedel med sällsynta läkemedelsstatus. Godkännandet baseras på en bedömning om positiv nytta/risk-balans och ett antagande om att kommande kompletterande kliniska studier och real world studier kommer kunna leverera statistiskt signifikanta resultat som underlag för standardmarknadsgodkännande. Omprövning sker varje år. I tio års-utvärderingen av villkorade godkännanden som EMA gjorde presenterades villkorade godkännanden som ett effektivt verktyg för att främja tidigare tillgängliggörande för patienter, i väntan på mer heltäckande data om effekt och säkerhet. EMA:s utvärdering visade att det i genomsnitt tog fyra år innan denna data fanns tillgänglig och standardmarknadsgodkännande kunde beviljas. En studie över tillämpningen av villkorade marknadsgodkännanden inom onkologi i Europa drog också slutsatsen att intentionen med tidigt tillgängliggörande för patienten försvåras av utmaningarna.

Från Förordning (EG) Nr 726/2004 och Förordning (EG) Nr 507/2006; Bonnano m fl (2017), Detela m fl (2019); Hockman m fl (2015)

En grundläggande förutsättning för godkännande är alltid att nytta/risk-balansen bedöms vara positiv, det vill säga den sammanvägda bedömningen av nyttan överväger den sammanvägda bedömningen av riskerna för den patientgrupp som definieras av indikationen för

läkemedlet. För terapier som till exempel är avsedda som en del av kurativt syftande behandling av sällsynta och svåra sjukdomar, kan nyttan överväga riskerna trots förhållandevis grava biverkningar. Tröskeln för vad som anses utgöra en positiv nytta/risk-balans är alltså



¹⁶ Förordning, (EG) nr 726/2004.

¹⁷ European Medicines Agency, Guideline on the procedure for accelerated assessment.

¹⁸ European Medicines Agency, Conditional marketing authorization.

relativt lägre. Däremot tolereras i princip inga allvarliga biverkningar för läkemedel mot lindrigare tillstånd.¹⁹ Säkerhetsövervakning sker av alla godkända läkemedelsbehandlingar ("farmakovigilans"). Nytt/risk-balansen kan omprövas och en förändring i bedömningen av nytta jämfört med risk kan innebära att marknadsgodkännandet dras tillbaka. Försäljningstillståndet upphör då att gälla.²⁰ Andra anledningar till att ett marknadsgodkännande kan upphöra att gälla på den europeiska marknaden är om en godkänd produkt inte sätts på marknaden inom tre år från datum för marknadsgodkännande, alternativt om produkten är borta från marknaden under tre efterföljande år. Detta regleras av den så kallade solnedgångsklausulen ("sunset clause"). Även företaget kan initiera en avregistrering från den europeiska marknaden. För de avancerade terapier som hittills godkänts och avregistrerats från marknaden har bland annat hänvisning till kommersiella förutsättningar gjorts.²¹

Som komplement till EMA:s regulatoriska arbete finns nationella behöriga myndigheter som ansvarar för den reglering som inte faller inom ramen för det centraliserade förfarandet. De EU-gemensamma processerna finns nationella procedurer för läkemedel som endast

ska godkännas för användning respektive försäljning i Sverige. I Sverige är det Läkemedelsverket som ansvarar för dessa. Det är också Läkemedelsverket som beviljar tillstånd för tillverkning av läkemedel samt reglerar tillgången på läkemedel som saknar marknadsgodkännande i Europa och Sverige. Dessa utgör dock en väldigt liten del av den totala läkemedelsanvändningen.²²

Tillgängliggörande av läkemedelsprodukter kan ske på olika sätt i Sverige. När möjligheten finns för patienter att delta i kliniska studier kan tillgängliggörandet av nya terapier som är under utveckling ske inom ramen för forskning och utveckling. Med hänvisning till humanitära skäl finns även möjlighet att tillgängliggöra behandling för patienter som lever med svåra sjukdomar men som inte kan ingå i kliniska studier för läkemedel under utveckling. Innan dessa har godkänts på europeisk nivå kan tillgängliggörandet ske genom ansökan om så kallat compassionate use. Här inryms oftast sällsynta läkemedel. Vissa godkända läkemedel används också utanför godkänd indikation ("off label") och sker då enligt behandlande läkares förskrivning och ansvar och utgör en sorts indikationsglidning.



Off label-användning och fallet rituximab

Vissa läkemedel ordinerar utanför godkänd indikation, så kallad "off label"-användning. Detta ska i regel ske baserat på dokumenterad vetenskap och/eller beprövad klinisk erfarenhet, på den förskrivande läkares ansvar och som en sorts indikationsglidning vid läkemedelsanvändning. En systematisk nytta/risk-värdering görs inte av off label.

Detta har varit föremål för debatt de senaste åren. Inte minst i ljuset av rituximab, godkänd läkemedelsbehandling vid bland annat lymfombehandling och autoimmuna systemsjukdomar. Under perioden 2011-2015 genomfördes en akademisk läkemedelsstudie av rituximab för behandling av multipel skleros (MS), medfinansierad av bland annat Region Västerbotten. Studierna genomfördes i samarbete mellan MS-mottagningarna i Umeå, Örebro och Östersund. Off-label behandling av MS med rituximab visade på mycket bra långtidseffekter och låg biverkningsfrekvens. Behandlingen fick stort genomslag på kort tid, grundad på vetenskap och beprövad erfarenhet. Under samma period godkändes alltför läkemedel med specifik indikation för MS, bland annat dimetylfumarat (även använt för att förhindra mögelbildning i lädervaror) och okrelizumab. Fallet uppmärksammades då off label-användningen av rituximab kritiserades på grund av att läkemedlet saknade regulatoriskt godkännande för MS-indikation. I såväl Läkemedelsverkets som Socialstyrelsens behandlingsrekommendationer togs rituximab inte upp bland terapioptionerna. Sedan dess har ett flertal studier initierats.

Läkemedelsverket har undersökt om huruvida nytta/risk-bedömningar ska göras på läkemedel som används off-label och konstaterade i en rapport 2019 att nytta/risk-bedömningar för behandling utanför godkänd indikation inte var aktuella och att "separata processer och andra krav på underlag och evidensnivå än de som krävs vid godkännande av läkemedel riskerar att skada förtroendet för det regulatoriska godkännandesystemet. Om Läkemedelsverket ändå skulle få i uppdrag att utföra systematiska nytta/risk-bedömningar vid viss off label-användning är ett ställningstagande från beslutsfattare önskvärt, huruvida och på vilket sätt det är acceptabelt att avvika från de krav på evidensnivå som Läkemedelsverket normalt har att förhålla sig till vid godkännande av läkemedel."

Från de Flon, P (2018)/Umeå universitet och Läkemedelsverket (2019)

¹⁹ Läkemedelsboken, Godkännande av läkemedel.

²⁰ Ibid.

²¹ European Medicines Agency, Notifying a change of marketing status.

²² Läkemedelsverkets föreskrifter om licens (HSLF-FS 2018:25); Läkemedelsverkets, Icke godkända läkemedel genom Compassionate use program.

För läkemedel som är godkända utomlands men inte i Sverige kan Läkemedelsverket godkänna användande av vissa licensläkemedel som en del av existerande licenssystem. Det sker genom enskild respektive generell licens. Detta bygger på möjligheten att bevilja tillstånd till försäljning om det föreligger "särskilda skäl" och att Sverige som medlemsstat har möjlighet att tillgodose "speciella behov" genom undantag i det europeiska regelverket för läkemedel.²³ Licens kan beviljas om behovet av läkemedel inte kan tillgodoses genom ett läkemedel som är godkänt för försäljning i Sverige. Detta har enligt praxis utgått från medicinska skäl, som i sin tur bedömts utifrån tillgången på regulatoriskt godkända läkemedel i Europa.

Läkemedelsverket bedömer då om licensläkemedlet kan ersättas av läkemedel som marknadsförs i Sverige. I den bedömningen har ekonomiska skäl, som grund för licens, hittills inte tillämpats i Sverige. Samma reglering om undantag i det europeiska regelverket gäller för avancerade terapier som användas på sjukhus och individanpassad för en icke-rutinmässig behandling, i enlighet med läkares förskrivning. Då tillämpas det så kallade sjukhusundantaget. När behovet att skraddarsy och individanpassa behandling som inte är avancerad terapi kan extempore tillämpas, för produkter som tillverkas på apotek.²⁴



Sjukhusundantaget för avancerade terapier

- Läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget gäller för avancerad terapi som bereds i Sverige enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och som är en specialanpassad produkt för en enskild patient i enlighet med en läkares förskrivning och som används på sjukhus.
- Med icke-rutinmässigt förfarande anses att endast ett fåtal patienter kan bli behandlade med läkemedlet. Hur många patienter som avses med "icke-rutinmässigt" har dock inte fastslagits. Undantaget från marknadsgodkännande kan tillämpas för att tillgodose speciella behov i de olika medlemsländerna.
- Sjukhusundantaget regleras under Direktiv 2001/83/EC, Artikel 3 (7). Förordning 1394/2007 som är den speciallag som reglerar avancerade terapier i Europa gäller inte för läkemedel under sjukhusundantaget. De olika medlemsländerna tillämpar undantaget olika.
- I Sverige beviljas tillstånd av Läkemedelsverket. Krav på kvalitet, spårbarhet och säkerhetsövervakning är desamma som för läkemedel för avancerad terapi inom ramen för det europeiska regelverket för läkemedel.
- Sjukhusundantaget är ett komplement till klinisk läkemedelsprövning. Det tillämpas framförallt när kommersiella läkemedelsprodukter och andra behandlingsalternativ inte finns tillgängliga.

Exempel: Avancerade terapier under sjukhusundantaget i Sverige

- Sedan 1970-talet har Akademiska sjukhuset i Uppsala utvecklat en cellterapi som bygger på in vitro-odling och expansion av autologa keratinocyter för att behandla patienter med stora hudförluster, bland annat som följd av brännskador.
- Sedan 1990-talet har Sahlgrenska universitetssjukhus och Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet bedrivit forskning syftande till human cellterapi för behandling av ledbroskskador. Ca 2000 patienter i Sverige har erhållit behandling med autologa broskceller framtagna vid cell- och vävnadslaboratoriet. I världen har mer än 30 000 patienter behandlats med denna metod. Sedan 2009 har tre kommersiella avancerade terapier för broskdefekter beviljats marknadsgodkännande i Europa. Två av dessa har avregistrerats. Ett finns kvar men tillhandahålls inte i Sverige. Under 2020 avslögs ansökan om fortsatt verksamhet under sjukhusundantaget av Läkemedelsverket.

Från Direktiv 2001/83/EG och Förordning (EG) No 1394/2007; Socialdepartementet, DS 2010:13 (om sjukhusundantaget); Swelife/Swelife-ATMP slutrapport 2020; Vävnadsrådet

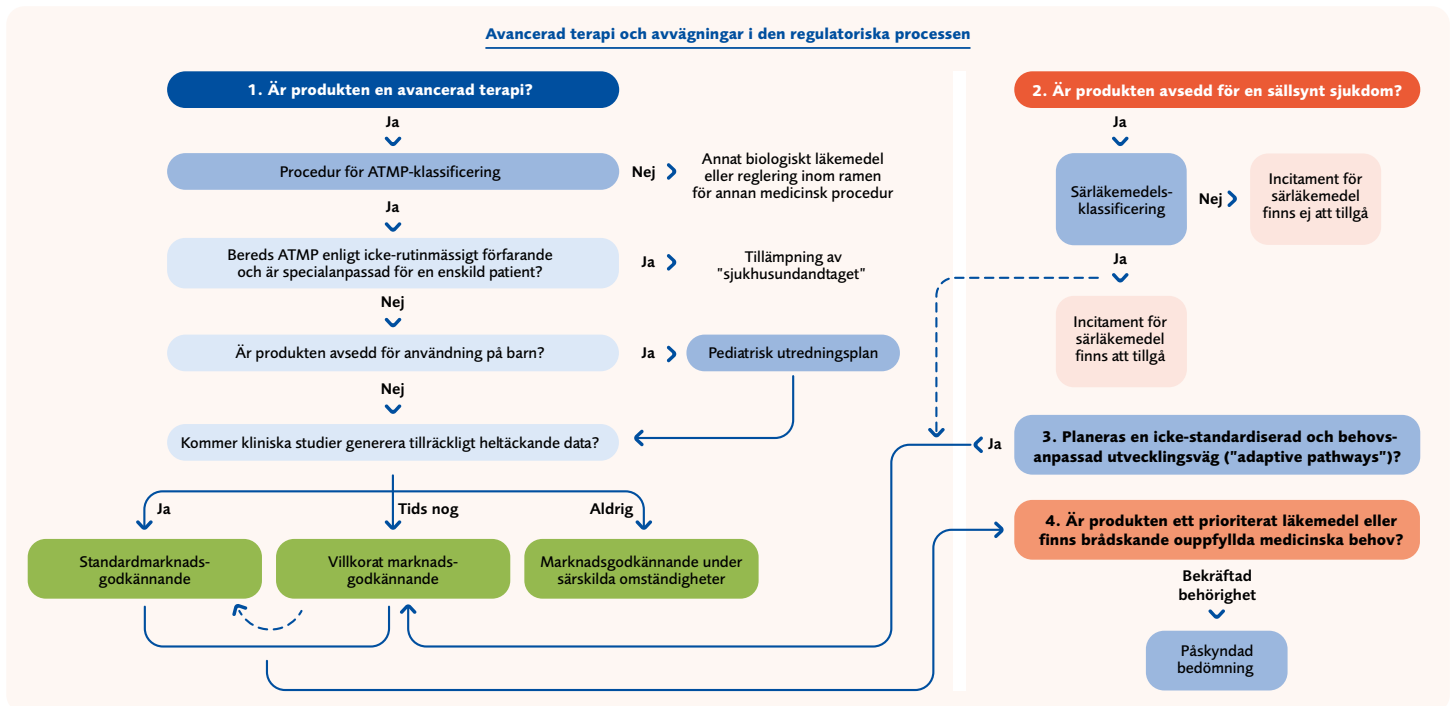
²³ 2001/83 EC artikel 5; Läkemedelslag (2015:315) §10.

²⁴ Läkemedelsverket, Sjukhusundantaget.

Det regulatoriska ramverket för avancerade terapier

Det europeiska regelverket för läkemedelsprodukter kräver marknadsgodkännande innan det kan tillgängliggöras i kommersiellt syfte. För avancerade terapier

finns ett särskilt ramverk som avgör klassificering av denna typ av läkemedelsprodukter, det regulatoriska godkännandet, samt olika former av tillgängliggörande.



Bearbetad version från Detela G., Lodge A. (2019)

Undantag kan göras för avancerade terapier som bereds enligt ett icke-rutinmässigt förfarande och specialanpassat för enstaka patienter, och administreras på sjukhus (sjukhusundantaget). Behandling med avancerade terapier under sjukhusundantaget sker inte i kommersiellt syfte och är därmed inte föremål för marknadsgodkännande. Däremot krävs beviljat tillstånd från nationell behörig myndighet, Läkemedelsverket.

Marknadsgodkännande för avancerade terapier kan beviljas på tre sätt: Ett standardmarknadsgodkännande, ett villkorat godkännande eller godkännande under särskilda omständigheter. För terapier som ska användas i behandling av barn behöver en pediatrik utvecklingsplan finnas för att säkerställa att nödvändiga data inkluderas för att möjliggöra godkännande. Typ av godkännande baseras på hur heltäckande data är och när den förväntas bli tillgänglig, samt angelägenheten av att kunna adressera uppfyllda medicinska behov. När det på förhand är klart att tillfredsställande data aldrig kommer kunna presenteras kan särskilda omständigheter åberopas för godkännande. De terapier som förväntas kunna leverera heltäckande data, tids nog, beviljas villkorat godkännande före standardmarknadsgodkännande. Detta gäller också särsläkemedel och de som antar en behovsanpassad utvecklingsväg enligt

"adaptive pathways". För prioriterade läkemedelsprodukter eller för akuta uppfyllda medicinska behov påskyndas bedömningen.

För avancerade terapier finns vägledning för hantering av säkerhetsrisker före, under och efter marknadsgodkännande ("risk based approach"). Särskilda regler för övervakning av avancerade terapier bygger på behovet av att förstå nyttan av behandling i klinisk vardag, bygga kunskap om vad exempelvis potentiell irreversibilitet innebär i praktiken, samt följa upp hur kvaliteten i administreringsprocesser påverkar utfallet i termer av klinisk effekt. Det inkluderar även behovet av att identifiera potentiella risker hos patienter och framtida avkommor. Hälso- och sjukvårdspersonal involverade i någon del av behandlingsprocessen är också av betydelse för att kunna bedöma nytta/risk-balansen över tid. För avancerade terapier lyfts vanligtvis risker som behandlingssvikt, risk för immunogenicitet, toxicitet, tumör- eller vävnadsbildning och smitta.²⁵

Sedan den första avancerade terapin ChondroCelect godkändes i Europa 2009 har 15 avancerade terapier erhållit godkännande för den europeiska marknaden. Av dessa har tio varit klassificerade som särsläkemedel. Fem läkemedel har godkänts villkorat eller under

²⁵ European Medicines Agency, Guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products.

särskilda omständigheter och elva har haft krav om utökad bevakning. Fem terapier innehar inte längre marknadsgodkännande, med hänvisning till bedömd nytta/risk-balans och/eller kommersiella orsaker. Av de terapier som erhållit regulatoriskt godkännande är

endast två tillgängliga i Sverige, genterapierna Yescarta och Kymriah mot lymfom hos vuxna samt en allvarlig form av leukemi hos barn. Zynteglo²⁶ och Luxturna har fått negativa rekommendationer av NT-rådet och i skrivande stund är Zolgensma i pågående process.²⁷

Marknadsgodkända avancerade terapier i Europa

Läkemedelsnamn	Utvecklare	Partner/ Förförare	Indikation	Typ av marknadsgodkännande	Särläkemedels-status	SE Tillgänglighet februari 2021
Zolgensma (genterapi)	AveXis	Novartis	Spinal muskulär atrofi	Villkorat godkännande* (PRIME-process), Maj 2020	Ja, Juni 2015	Nej, NT-process pågår
Zynteglo (genterapi)	Bluebird bio		Beta-thalassemid	Villkorat godkännande* (PRIME-process), Juni 2019	Ja, Jan 2013	Nej, negativ NT-rekommendation
Luxturna (genterapi)	Spark Therapeutics	Novartis	Retinal dystrofi	Standardgodkännande* Nov 2018	Ja**, April 2012 och Juli 2015	Nej, negativ NT-rekommendation
Yescarta (genterapi)	Kite Pharma	Gilead	B-cell lymfom	Standardgodkännande* (PRIME-process), Aug 2018	Ja**, Dec 2014 och Okt 2015	Ja, positiv NT-rekommendation
Kymriah (genterapi)	Novartis		B-cell ALL och lymfom	Standardgodkännande* (PRIME-process), Aug 2018	Ja**, April 2014 och Okt 2016	Ja, positiv NT-rekommendation
Alofisel / Darvadstrocel (cellterapi)	TiGenix	Takeda	Perianal fistlar i Chron's	Standardgodkännande* Mars 2018	Ja, Okt 2009	Nej
Spherox (vävnadsteknik)	Co.don		Broskdefekter i knä	Standardgodkännande* Juli 2017	Nej	Nej
Zalmoxis (cellterapi)	MolMed SpA		Gen modifierat ASCT för blod cancer	Villkorat godkännande Aug 2016, Avreg. 2020	Ja, Okt 2003	Nej
Strimvelis (genterapi)	Orchard Therapeutics	(GSK)	ADA SCID	Standardgodkännande* Maj 2016	Ja, Aug 2005	Nej
Imlygic (genterapi)	Amgen		Melanom	Standardgodkännande Dec 2015	Nej	Nej
Holoclair (vävnadsteknik)	Holostem Therapie	Chiesi	Limbaltamcellbrist i ögonen	Villkorat godkännande* Mars 2015	Ja, Juli 2008	Nej
Provenge (cellterapi)	Dendreon		Metastatisk prostatacancer	Standardgodkännande* Okt 2013, Avreg. Maj 2015	Nej	Nej
MACI (vävnadsteknik)	Vericel		Broskdefekter i knä	Standardgodkännande Juni 2013, Avreg. Nov 2014	Nej	Nej
Glybera (genterapi)	uniQure		Lipoprotein lipasbrist	Godkännande under särskilda omständigheter* Okt 2012, Avreg. Okt 2017	Ja, April 2004	Nej
ChondroCelect (cellterapi)		TiGenix	Broskdefekter	Standardgodkännande Okt 2009 (förnyat 2014), Avreg. Nov 2016	Nej	Nej

Bearbetad version från sammanställning av marknadsgodkända avancerade terapier gjord av LIF – de forskande läkemedelsföretagen (2021) samt European Medicines Agency (EMA) och NT-rådet

Det regulatoriska ramverket – på europeisk och nationell nivå – möjliggör tillgängliggörande av avancerade terapier genom olika sätt beroende på om det sker i kommersiellt syfte eller i icke-rutinmässigt behandlingssyfte för enstaka patienter på ett sjukhus, i studiesyfte,

eller av humanitära skäl. Frågan om tillgängliggörandet av avancerade terapier och andra innovativa går alltså bortom de kommersiella läkemedelsprodukter som utvecklas och godkänns.

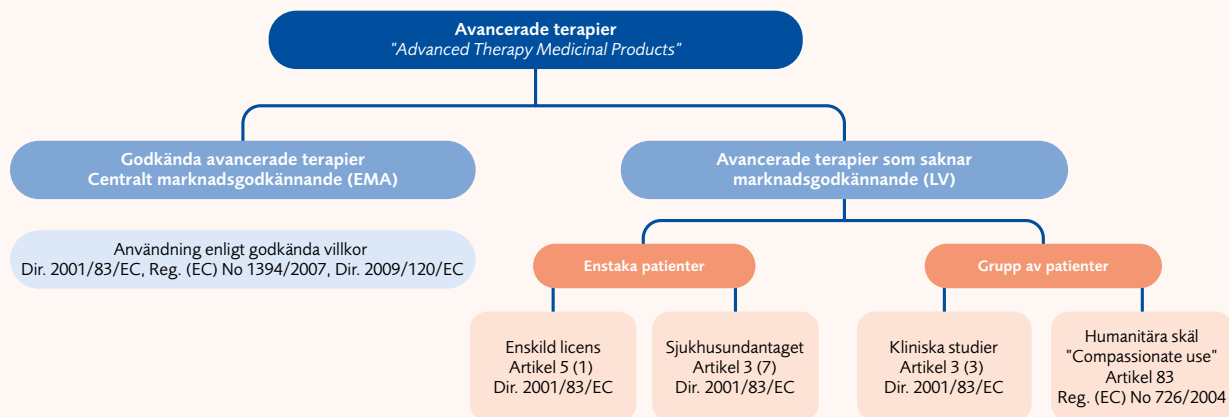


²⁵ European Medicines Agency, Guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products.

²⁶ European Medicines Agency, Precautionary marketing suspension of thalassaemia medicine Zynteglo.

²⁷ Nationellt införande av läkemedel.

Regelverk för tillgång på avancerade terapier i Europa



Bearbetad version från Schnitger, A (2014) och O'Meara, S (2012) samt Direktiv 2001/83/EG, Förordning (EG) Nr 1394/2007, Direktiv 2009/120/EG, Förordning (EG) No 726/2004

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Det regulatoriska systemet för läkemedel har som syfte att främja folkhälsa och stärka tillgången till en jämlik och långsiktigt hållbar läkemedelsanvändning. Senaste åren har incitament och förenklade processer kring marknadsgodkännande av nya läkemedelsprodukter introducerats. Detta stimulerar kommersiell läkemedelsutveckling vilket är bra och en förutsättning för att svensk hälso- och sjukvård ska kunna leverera god hälsa, vård och omsorg till patienter. Med införandet av tidiga godkännanden – exempelvis det villkorade godkännandet – som baseras på preliminära data och inte statistisk signifikanta resultat kring effekt och säkerhet, skapas större osäkerheter för hälso- och sjukvården som vårdgivare och som betalare av dessa terapier. De studier som tidigare genomfördes före godkännande genomförs idag efter godkännande. Det innebär i praktiken att tidig implementering och läkemedelsanvändningen i klinisk vardag är mer lik forskning och utveckling i sin karaktär.

I de fall där inga andra behandlingsalternativ finns tillgängliga för sällsynta och svåra sjukdomar kan detta vara motiverat. Men i de situationer där uppfyllda medicinska behov av EMA tolkas som en introduktion av en ny indikation av välkända läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar där behandlingsalternativ dessutom finns, överför de villkorade godkännandena en onödigt stor andel osäkerhet på hälso- och sjukvården. Framför allt när de förväntade priserna från företagen inte reflekterar de stora osäkerheterna. Det behövs därför ett tydligt samband mellan osäkerheten i de olika formerna av regulatoriska godkännanden och bedömningar av betalningsvilja för denna typ av läkemedel, alternativt ett annat sätt att hantera osäkerheter. Begreppet uppfyllda medicinska behov och EMA:s beviljade särlekemedelsstatus behöver också vara verklighetsförankrad. Konsekvenserna av EMA:s beslut behöver också reflektera de absoluta behoven och förutsättningarna inom hälso- och sjukvården att introducera läkemedel på ett sätt som är långsiktigt hållbart. Framförallt då beslut om godkännande utgår

från nytta/risk-balans och inte tar hänsyn till kostnads-effektivitet och motsvarande nytta/kostnads-balans. Det behövs ett ökat deltagande från hälso- och sjukvården för att påverka policyutvecklingen inom läkemedelsområdet och integrera ett stärkt implementerings- och betalarperspektiv i det regulatoriska systemet för läkemedel.

Marknadsgodkännande av nya terapier kan i vissa fall också försvåra eller omöjliggöra tillgången på andra välbeprövade och fungerande behandlingsalternativ utan godkänd indikation. Det gäller även rutinbehandlingar som har använts i klinisk vardag under lång tid och som visat sig både effektiva och säkra. Exemplet med Diflunisal för Skellefte sjukhuset men även rituximab för multipel skleros synliggör systemets brister och behovet av ett regulatoriskt system som möjliggör användningen av säkra, effektiva och kostnadseffektiva läkemedel. Läkemedelsverket uppdrag gäller säkerhet och nytta men hur myndigheten tillämpar regelverk och praxis har stor påverkan på hälso- och sjukvårdens och den medicinska professionens möjlighet att välja och prioritera beprövade och samtidigt kostnadseffektiva läkemedel. Detta gäller även de (äldre) läkemedel som saknar indikation, till förmån för användande av nya, ibland avsevärt mer kostsamma, behandlingsalternativ.

För licensförskrivning har tolkningen av "särskilda skäl" och "speciella behov" som motivering till undantag i det europeiska regelverket har i Läkemedelsverkets praxis dessutom reducerats till att endast inrymma medicinska skäl när inga regulatoriskt godkända terapier finns tillgängliga. Men ekonomiska begränsningar kan också föranleda uppfyllda medicinska behov. Om ekonomiska resurser inte finns, kan medicinska behov inte tillgodoses. Framför allt när det handlar om en flerfaldig skillnad i pris när äldre effektiva preparat ersätts med nya läkemedel. Läkemedelsverket behöver därför kunna ta hänsyn till ekonomiska konsekvenser i sin bedömning av licensansökningar.

För off label behövs flexibla regulatoriska processer

som kan understödja effektiv, säker och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning som sker utanför indikation, vid förskrivning under läkares ansvar. Detta behövs såväl för de äldre läkemedelsbehandlingarna där off label använts i frånvaro av andra tillfredsställande alternativ och blivit en sorts standardbehandling i hälso- och sjukvården. Off label kan också antas öka de kommande åren, med de nya avancerade terapierna och innovativa läkemedelsbehandlingarna som introduceras med smala indikationer vid godkännande för sällsynta och svåra sjukdomar där otillfredsställande behandlingsalternativ finns. Det är inte osannolikt att indikationsglidning kommer förekomma inom ramen för samma sjukdomsområde och patientgrupp.

Även den smala tillämpningen av "icke-rutinmässig behandling" och "speciella behov" av avancerade terapier under sjukhusundantaget behöver ses över då detta hämmar den medicinska professionens innovationskraft och långvarig praktisk erfarenhet som kommer inifrån hälso- och sjukvården, till förmån för kommersiella aktörer. Ur ett patientperspektiv är behandlingsmöjligheter genom sjukhusundantaget också viktigt även när kommersiella produkter finns tillgängliga. Långt ifrån alla behandlingsmetoder har kommersiell bärighet och inte alla marknadsgodkända produkter kan förväntas vara hållbara ur ett marknadsperspektiv. När produkter dras tillbaka och avregistreras från marknaden, och be-

handling begränsas under sjukhusundantaget, riskerar patienter stå utan behandlingsalternativ.

Det krävs ökad samsyn mellan aktörer och pragmatism i tolkningen av centrala begrepp i det regulatoriska systemet. Hur vi tillämpar begrepp är avgörande för patienters tillgång till behandling: Exempelvis "ouppfyllda medicinska behov", "särskilda skäl", "speciella behov", "icke-rutinmässigt" och "nytta/risk-balans".

Hälso- och sjukvården kommer aldrig ha som syfte att snedvrída konkurrens mellan företag, och konkurrera med företag på en kommersiell marknad. Däremot får inte det regulatoriska systemet utgöra en hämsko för val av optimala behandlingsalternativ för patienter. Det regulatoriska systemet kan genom dess utformning stimulera forskning och utveckling inom läkemedelsområdet och samtidigt främja tillgången på behandlingsalternativ i hälso- och sjukvården, och indirekt bidra till att offentliga resurserna används så kostnadseffektivt som möjligt. Därför krävs ett skifte från ett regulatoriskt system som primärt främjar kommersiella och marknadsgodkända läkemedelsprodukter, till regelverk som främjar tillgången på alla typer av säkra, effektiva och kostnadseffektiva behandlingsalternativ i klinisk vardag.

III. Finansiering av nya terapier i Sverige

Hälso- och sjukvården är ett av fundamenten i den svenska välfärdsmodellen, som i grunden är uppbyggd för att vara allomfattande och jämlik. Finansieringen av hälso- och sjukvården sker genom statliga bidrag och stimulansmedel i olika former och av regionerna själva genom beskattnings-systemet. Detta skiljer sig från finansieringsmodeller av hälso- och sjukvård som bygger på privata försäkringslösningar liksom de som finns i USA och Schweiz.

För läkemedel finns olika finansieringsmekanismer beroende på om det handlar om forskning och utveckling eller läkemedelsanvändning i klinisk vardag. Vem som täcker kostnaderna beror också på klassificeringen av läkemedel och syfte med användningen.

De direkta kostnaderna för läkemedel som fortfarande är under utveckling och/eller saknar regulatoriskt godkännande täcks av läkemedelsföretagen när det handlar om kliniska studier samt vid användande av humanitära skäl ("compassionate use"). Regionerna finansierar i regel användningen av de mer individanpassade läkemedelsbehandlingarna under licens, sjukhusundantag och extempore. De direkta kostnaderna för läkemedel som erhållit godkännande fördelas mellan patienten, staten och regionerna beroende på vilket typ av läkemedel det handlar om. Icke-receptbelagda läkemedel samt kostnader upp till högkostnadsskyddet för läkemedel som förskrivs på recept bekostas av patienterna själva.

Staten täcker kostnader för läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna och förskrivs på recept. Detta under förutsättning att företaget har ansökt om subvention inom förmånssystemet och TLV har bedömt kostnaden för läkemedlet som rimlig i förhållande till nyttan och beviljat subvention. Detta sker genom statsbidrag till regionerna. Vissa receptläkemedel som adresserar ouppfyllda medicinska behov men som inte bedöms kostnadseffektiva – trots trepartsförhandlingar – faller utanför förmånssystemet, men kostnaden bedöms vara för hög för att patienten själv ska bekosta läkemedlet. I dessa fall är det brukligt att kostnadsansvaret övergår till regionerna via apoteken.

För receptbelagda så kallade specialläkemedel av endemisk karaktär finns en solidarisk finansieringsmekanism för ett fåtal sjukdomar. Det är Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) som beslutar om vilka läkemedel som ska ingå i den solidariska finansieringen. Idag är det endast tre sjukdomar som täcks in: HIV, blödarsjuka och Gauchers sjukdom. Statsbidragen till regionerna omfördelas då för att utjämna eventuell snedfördelning av patienter, tillika kostnader, mellan de 21 regionerna. Staten medfinansierar också en del av kostnaderna för behandling av hepatit C enligt överenskommelse mellan staten och SKR.²⁸ Regionerna har ensamt kostnadsansvar för receptbelagda läkemedel som faller utanför förmånssystemet samt läkemedel som administreras på sjukhus, inom ramen för rekvisitionssystemet.

²⁸ Socialdepartementet, Protokoll vid regeringssammanträde, 2019-12-11.



Förmånssystem, fri prissättning och utomlänsvård – förlorad kostnadskontroll på recept

Enligt systemet för finansiering av receptbelagda läkemedel kan läkemedel som beviljas godkännande ansöka om att ingå i förmånen och erhålla statlig subvention. En trepartsöverläggning sker då mellan staten, regionerna och företagen. När ingen överenskommelse är det fri prissättning som gäller på apoteken. Regionerna står då för kostnaderna. NT-rådet kan besluta att läkemedlet ska ingå i process för nationellt ordnat införande och kan utfärda en positiv eller negativ rekommendation om användande. Dessa rekommendationer är inte bindande och enligt den fria förskrivningsrätten kan behandlande läkare förskriva behandling ändå. I de fall där hemmaregionen inte har kompetenser att diagnostisera och initiera behandling kan patienter hänvisas till vård utanför hemmaregionen, genom remiss för hälso- och sjukvård i annan region (utomlänsvård). Remissen är även en betalningsförbindelse. Förbehåll i remissen kan inte göras gällande om det begränsar förutsättningar att genomföra medicinskt motiverade undersökningar eller behandlingar. Behandlande läkare kan då förskriva läkemedel på recept som patienten hämtar ut på apoteken. Hemmaregionen faktureras för dessa läkemedel via apoteken.

I de fall där det handlar om nya innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar, särskilt läkemedel, är priset oftast högt och konkurrensen begränsad. För endemiska sjukdomar finns dessutom en koncentration av patienter till ett geografiskt avgränsat område. Även om patientunderlaget är begränsat kan de ekonomiska konsekvenserna bli stora för enskilda regioner som då har en begränsad möjlighet att prioritera hur de offentliga resurserna ska användas. Genom bestämmelser om utomlänsvård riskerar regionerna att tappa kostnadskontrollen för receptbelagda läkemedel utanför förmånssystemet. Detta försvåras i de fall där den fria prissättningen leder till höga priser.

Ett aktuellt exempel där detta är ett möjligt scenario är de nya godkända läkemedelsbehandlingarna mot akut intermittent porfyri ("Arjeplogsjukan"). Även denna sjukdom är endemisk i de norra regionerna Västerbotten och Norrbotten. Särsläkemedlet Givlaari är i pågående process för introduktion i Sverige och initiala priser som aviserats varierar mellan 6-12 miljoner kronor per patient och år. Specialistkompetenser för diagnostik och fastställande av behandlingsstrategi finns på Porfyricentrum Sverige på Karolinska Institutet, ett nationellt kunskapscentrum för porfyrimetabola sjukdomar. Patienter från Västerbotten och Norrbotten kommer då remissas till Stockholm för utomlänsvård.

Från Tandvårds- och läkemedelsverket (TLV) och Sveriges Kommuner och Regioner (SKR)

I tillägg till de direkta kostnaderna för läkemedel finns en rad indirekta kostnader som är förknippade med läkemedelsanvändningen och grundläggande förutsättningar för implementering och nyttiggörande av nya läkemedelsbehandlingar i hälso- och sjukvården. Till exempel investeringar i infrastruktur, lokaler och utrustning, samt rätt typ av personella resurser och kompetenser för att diagnosticera, behandla och följa upp patienter. För avancerade terapier kan det initialt dessutom handla om etableringen av särskilda behandlingscentrum och specialistkompetenser, liksom logiken med den högspecialiserade vården, samt arbetsätt och processer som kräver annan typ av infrastruktur och logistik. Detta är kostnader som regionerna behöver hantera. Företagen bidrar i vissa fall med utbildning av sjukvårdspersonal när det kommer till kommersiella produkter och tjänster. Kostnader för uppföljning och inrapportering i kvalitetsregister och andra nationella register samt investeringar i nödvändig digital infrastruktur som krävs för att underlätta denna uppföljning bärs av regionerna.

Statens roll vad gäller investeringar associerade med nya avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar är framför allt kopplat till dess finansiering av forskning, utveckling och innovation. I regeringens forskningsproposition för åren 2021-2024 avsätts bland annat finansiering för att stärka innovationssystemet och bidra till sänkta trösklar för nyttiggörande och kommersialisering. Bland annat initiativ inom life science, precisionsmedicin och hälsodata: Forskning som kan bidra med grundläggande kunskap om olika sjukdomstillstånd och hur dessa skiljer sig åt på molekylär nivå samt hur behandlingar kan skraddarsys utifrån sjukdomsförlopp och den enskilda patienten. Stöd till proteinforskning och läkemedelsutveckling i samverkan med privata aktörer, däribland Wallenberg Center for Protein Research samt Testa Center för ökade möjligheter att möta behov av ny individanpassad behandling av mycket svårt sjuka patienter. Stöd till samverkanssatsningen Genomic Medicine Sweden (GMS) för infrastruktur för utveckling av ny molekylär diagnostik och behandling. Medel ska också avsättas för att bygga upp en rådgivande funktion för hälsodata vid Vetenskapsrådet, för kartläggning av hinder och hjälp med frågor kring nyttjande av hälsodata för forskning och innovation.²⁹



Vad menas med forskning?

Forskning och utveckling definieras av OECD som ett kreativt och systematiskt arbete för att öka mängden kunskap och utveckla nya tillämpningar av redan tillgänglig kunskap. I detta innefattas grundforskning, tillämpad forskning och experimentell utvecklingsverksamhet. Till skillnad från grundforskningen som i större utsträckning är fri, kan den tillämpade forskningen ha ett större inslag av styrning och vara behovsmotiverad. Forskning ska också ha för avsikt att leda till resultat som potentiellt kan överföras och/eller reproduceras i ett bredare perspektiv.

Vad menas med innovation?

Innovation kan definieras med hjälp av tre centrala dimensioner:

- Innovation har inslag av något nytt, något helt nytt för världen eller en lösning som är ny för en viss organisation även om andra organisationer har tillämpat lösningen tidigare.
- En innovation är nyttig, den nya lösningen svarar mot behov, efterfrågan eller mål. Innovation ska alltså ha potential att skapa värde. Hur värdepotentialen definieras beror på syfte.
- Innovation handlar om nyttiggörande, värdepotentialen av det nya och nyttiga ska realiseras i praktiken. Värde skapas på riktigt.

Innovation kan också skiljas åt genom behovet av förändringsgrad samt innovationens skalbarhet. Radikal innovation kräver en mer omfattande och stor förändring medan inkrementell innovation handlar om en gradvis förbättring. För komplexa samhällsutmaningar krävs ibland den yttersta formen av radikal innovation, systeminnovation, som berör transformation av ett helt system och går bortom organisatoriska gränser. Systeminnovation förutsätter ofta ändringar i lagstiftning och kan då benämnas policyinnovationer.

Från OECD och Innovationsrådet; Socialstyrelsen (2018)

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Det har sagts mycket om finansieringssystemet för läkemedel i Sverige och åsikterna går isär kring hur kostnaderna ska fördelas. I ljuset av den utveckling som sker inom läkemedelsområdet och vad det kommer med för potential när det kommer till vård och hälsa

för patienten, finns stor anledning att se över morgondagens hälso- och sjukvård. En viktig fråga är att ställa är, vad innebär det för Sverige som land att kunna tillgängliggöra nya avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar? Och vad innebär det att inte göra det? Då de

²⁹ Proposition 2020/21:60. Forskning, frihet, framtid – kunskap och innovation för Sverige.

nya behandlingarna innebär en möjlighet men också en utmaning behäftad med stora osäkerheter som behöver bäras av de offentliga resurserna, blir den självklara frågan var dessa resurser ska tas ifrån.

Att staten idag finansierar vissa förmånläkemedel med hänvisning till att det är kostnadseffektivt för samhället vittnar om läkemedelsbehandlingarnas potential att skapa värde bortom hälso- och sjukvården. Detta är även grunden för den värdebaserade prissättningen av läkemedel. Att det idag finns en solidarisk finansieringsmekanism som avser omfördela resurser mellan geografiska områden med ojämn kostnadsbörda – om än för endast ett fåtal sjukdomar – visar på intentionerna om solidaritet vid introduktionen av nya läkemedel. Överenskommelsen mellan staten och regionerna om finansieringen av Hepatit C-läkemedel påminner oss också om att Sverige tidigare lyckats i partnerskapen mellan stat och region och samverkan med läkemedelsföretagen. Sammantaget kan dessa exempel ses som framgångsfaktorer för Sverige.

Utifrån framtidsspaning på läkemedelsområdet behövs initiala statliga finansieringsmekanismer för att stimulera tidig implementering av avancerade terapier och nya läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar för delat kostnadsansvar mellan stat och region. Detta mot bakgrund av ett antal befintliga brister eller gap som finns i finansieringssystemet för läkemedel i Sverige. Utmaningen förstärks av de höga prisförväntningar som finns kring (sär)läkemedel som adresserar ouppfyllda medicinska behov. Detta kommer med stor sannolikhet försvåra implementering och tillgängliggörande av nya terapier för patienter i Sverige, vilket hotar den jämlika vården och stressar den offentligt finansierade hälso- och sjukvården på ett sätt som kan bli ohållbart i längden. Dessa gap inkluderar följande:

- Finansieringsmekanism saknas för att hantera omfördelning av kostnader för nya (sär)läkemedelsbehandlingar för patienter som behandlas på sjukhus (rekvisitionsläkemedel). Särskilt när det handlar om endemiska sjukdomar, den geografiska koncentration av patienter medför då att vissa regioner drabbas extra hårt. Den befintliga solidariska finansieringen täcker endast ett fåtal förmånläkemedel och handlar bara om solidaritet mellan regionerna.
- Finansieringsmekanism saknas för att hantera exceptionellt höga kostnader för introduktionen av nya godkända receptbelagda (sär)läkemedel som får avslag från statlig subvention och som tillgängliggörs via apoteken enligt fri prissättning från företagen. Här innebär uteblivet subventionsbeslut för läkemedel med höga priser att kostnaderna många gånger skjuts över på regionerna. I de fall där patienter dessutom diagnosticeras och förskrivs läkemedelsbehandling utanför hemmaregionen, inom ramen för bestämmelser för utomlänsvård, finns stora risker att regionerna tappar kostnadskontrollen och utelämnas till de villkor som företagen och apoteken sätter under den fria prissättningen.

- Finansieringsmekanism saknas som kan dela på kostnaderna (och riskerna) i samband med tidig implementering och tillgängliggörande. Mot bakgrund av de stora osäkerheterna med begränsad evidens kan läkemedelsanvändningen ses som en del av tillämpad forskning och utveckling inom läkemedelsområdet och det förefaller rimligt att staten bidrar med delfinansiering för avancerade terapier och nya innovativa läkemedelsbehandlingar som ett sätt att generera evidens och bygga kunskap kring implementeringen av dessa läkemedel i klinisk vardag. Det är också rimligt att företagen är med och bär en del av dessa kostnader, exempelvis genom lägre initiala nettopriser.

Utöver det finns andra hämmande faktorer i dagens finansiering av forskning, utveckling och innovation som i Sverige är primärt utvecklingsfokuserat. Att stimulera forskning för att bygga ny kunskap, att bygga infrastruktur och finansiera utveckling av nya produkter och tjänster, att stödja samverkansprojekt mellan offentliga och privata aktörer och akademi är positivt i utgångsläget. Men det tillämpade perspektivet som stimulerar långsiktig implementering och nyttiggörandet av samma forskning, utveckling och innovation saknas i mångt och mycket. Detta tydliggörs även i forskningspropositionen som aviserar flera viktiga satsningar inom life science, men tappar det långsiktiga perspektivet om att skapa förutsättningar för implementering av diagnostik och behandling i klinisk vardag.

De resurser som krävs för att ställa om i världens vardag underskattas ofta. Utmaningarna går långt bortom antaganden om inkrementell förändring och ökad kunskap, beslut att "bara göra" från sjukhusledning och en önskan om kulturförändring hos den medicinska professionen. Det som många gånger krävs är organisations- och systemförändring på flera plan – som berör såväl hälso- och sjukvården som de företag som utvecklar innovativa behandlingsformer. Statens roll och ansvar i de mer systemgenomgripande förändringarna, systeminnovationen, är central i det paradigmskifte som läkemedelsområdet står inför.

Det som efterfrågas är riktade satsningar som har ett tydligt nyttiggörandefokus och som utgör en del av en större helhet. Finansiering som underlättar introduktionen av nya diagnostiska metoder i världens vardag. Finansiering som stimulerar implementering i vården och tillgängliggörande av individanpassade och skräddarsydda läkemedelsbehandlingar för patienter som behöver dem. Finansiering av initiativ som röjer hinder och underlättar nyttjandet av hälsodata för att följa upp kvalitet, effekt och säkerhet av nya behandlingsmöjligheter. Att röja hinder kring data är en hygienfaktor för att främja forskning, utveckling och innovation och samtidigt kunna bidra till fortsatt evidensgenerering inom precisionsmedicin, avancerade terapier, sällsynta sjukdomar och andra framtidsområden för Sverige.

IV. Initial prissättning

I Sverige råder i grunden fri prissättning på läkemedel samtidigt som det offentliga betalningsvilja i vissa delar regleras genom priskontroll. De läkemedel som förskrivs på recept så att den enskilde kan hämta ut på apotek omfattas i allt väsentligt av reglerade beslut om läkemedlet ska omfattas av läkemedelsförmånerna och subventioneras med offentliga resurser. De läkemedel som används inom på sjukhusen upphandlas enligt Lagen om offentlig upphandling. Prissättning enligt gängse pristeorier kan variera. Från en riskjusterad avkastning som står i relation till de investeringar och den risk som tagits i utvecklingen av läkemedlet, till största möjliga avkastning som utgår från högsta möjliga betalningsvilja hos den som betalar. På senare år har förväntningarna på marknaden för avan-

cerade terapier, innovativa läkemedel och sÄrläkemedel ökat. Det gäller såväl små och medelstora företag som stora läkemedelsföretag. Utvecklingen finansieras till stor del av investeringskapital och/eller genom tidig börsintroduktion. Ett ökat antal uppköp av mindre företag med profilering inom avancerade terapier har också skett de senaste åren. Bedömningen av den möjliga finansiella avkastningen inom området är hög – för de läkemedelsföretag som lyckas.



Ökat marknadsvärde för avancerade terapier och sÄrläkemedel

Marknadens förväntade värde

Den globala läkemedelsmarknaden uppskattas till 1,3 triljoner USD. Såväl marknaden för avancerade terapier som läkemedel för sällsynta sjukdomar förväntas växa kommande fem år. År 2026 förväntas marknaden för avancerade terapier uppgå till 9,6 miljarder USD med en genomsnittlig årlig tillväxttakt på 17,4 procent under prognosperioden. Samma prognos för marknaden för sällsynta sjukdomar är ett värde på 317 miljarder USD år 2026, med en genomsnittlig årlig tillväxttakt på 12,2 procent. Förväntningarna på marknaden baseras bland annat på antalet sällsynta tillstånd i världen samt patienter som idag saknar behandling och har ouppfyllda medicinska behov. Med nya möjligheter till förfinad diagnostik kan större sjukdomar brytas ner till specifika tillstånd inom samma sjukdomsgrupp och behandlingar skraddarsys. Incidensen av sällsynta sjukdomar förväntas därmed öka vilket antas snabba på implementeringen av läkemedel för sällsynta sjukdomar i hälso- och sjukvården.

Exempel på marknadsvärde och uppköp av företag

- Gilead köpte Kite Pharmaceuticals 2017, för tolv miljarder USD. Kite Pharmaceuticals är ett företag med cellterapi-profilering inom onkologi (allogen CAR-T).
- Celgene köpte Juno Therapeutics 2018, för nio miljarder USD innan de köptes upp av Bristol-Myers Squibb 2019, för 74 miljarder USD. Juno Therapeutics är ett företag med cellterapi-profilering inom onkologi (allogen CAR-T).
- Novartis köpte AveXis 2018, för 8,7 miljarder USD. AveXis är ett företag med genterapi-profilering inom neorovetenskap. 2020 godkändes företagets genterapibehandling mot SMA, Zolgensma, i Europa.
- Astra Zeneca köpte Alexion 2020, för 39 miljarder USD. Alexion är ett företag med profilering inom sällsynta sjukdomar samt immunonkologi.

Exempel på marknadsvärde och företag i snabb utveckling

- Allogene Therapeutics, ett företag med cellterapi-profilering inom onkologi (allogen CAR-T) grundades 2017, gjorde sin första serie A-finansiering 2018 och säkrade då 300 miljoner USD. Samma år säkrades ytterligare 120 miljoner USD genom konvertibler och 324 miljoner USD genom nyemission och introduktion på aktiemarknaden.

Från Global Market Insight och Grand Review Research samt Gilead, Celgene, Bristol-Mayer Squibb, Novartis, Astra Zeneca, Allogene Therapeutics

I ett internationellt perspektiv varierar strategin för prissättning mellan företagen, från enhetlig prissättning för hela marknaden till prisdiskriminering baserad på skillnader i betalningsvilja. Olika länder har å sin sida olika strategier för att påverka prissättningen av läkemedel, till viss del baserade på underliggande systemstrukturer och logiker för betalningsvilja. Exempelvis i USA och Schweiz som finansierar läkemedel genom de i huvudsak privata försäkringssystemen råder fri prissättning. I Tyskland används effektivitetsindex för att visa nytta relativt tillgängliga jämförelsebehandlingar. Klinisk nytta är en viktig vägledande princip. Läkemedelskostnader täcks inom

ramen för det obligatoriska sjukförsäkringssystemet, med en viss andel kostnadsförskjutning till patienter. Italien, som styr introduktionen av nya terapier genom en central myndighet "Italian Medicines Agency" (AIFA), tillämpar budgetkonsekvensanalyser som utgår från kostnader för införande av en ny terapi. AIFA samlar funktioner för regulatoriska frågor, hälsoekonomisk utvärdering, förhandling och betalarperspektiv i en och samma entitet. I England baseras prissättningen på en kostnadseffektivitetsanalys med tröskelvärden för vilka terapier som ska ersättas av det nationella "National Health Service" (NHS).³⁰

³⁰ Carvalho, M, m fl (2020), Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review.

Olika länder tillämpar prisreglering som avgör vad som anses utgöra rimliga priser. Extern referensprissättning är till exempel vanligt i Europa och innebär att priset i ett antal referensländer blir vägledande för vad som är en acceptabel prisnivå. I begränsad utsträckning finns inslag av kostnadsbaserad prissättning i syfte att reglera hur mycket avkastning som anses skäligt för de läkemedelsprodukter som når marknaden. Dessa tillämpas dock inte i större utsträckning då de riskerar att leda investeringar mot terapiområden med låg risk istället för innovativa läkemedelsbehandlingar inom områden med stora medicinska behov.³¹ I Sverige kan den värdebaserade prissättningen ses som vägledande, denna följer den etiska plattformen i hälso- och sjukvården och möjliggör prioriteringar inom och till viss del mellan patientgrupper. Prissättning är komplext då det slutliga priset i kombination med försäljningsvolymerna, att patienter får tillgång

till läkemedelsbehandlingar, har stor betydelse för företagets finansiella intäkter och slutliga avkastning. Det skapar incitament till fortsatt investeringsvilja för forskning, utveckling och innovation i hälso- och sjukvården. Trots små patientgrupper, få patienter ska bära den förväntade avkastningen, vittnar de förväntningar som råder på marknaden för avancerade terapier och sÄrläkemedel idag om positiva föreställningar om utfall på de investeringar som gjorts hittills. Priserna vid introduktion av några av dessa terapier har därför också nått nya rekordnivåer. I många fall handlar det om terapier där det finns få eller inga motsvarande alternativ och där sÄrläkemedelsstatus och marknadsexklusivitet beviljats. Detta innebär begränsad konkurrens och för vissa företag en de facto monopol- eller oligopolställning på marknaden. Detta påverkar sannolikt det slutliga priset.



Exempel: Prissättning av avancerade terapier och sÄrläkemedel

- De första behandlingarna med CAR-T (blodcancer), Yescarta och Kymriah, prissattes av företagen mellan 3,2 och 3,4 miljoner kronor. Luxturna, behandling mot sällsynt form av ärftlig blindhet, prissattes till motsvarande åtta miljoner kronor. Zynteglo mot betathalassemi presenterades med ett utgångspris på 17,0 miljoner kronor. Zolgensma mot spinal muskelatrofi hos barn har hittills slagit internationella rekord med ett officiellt angivet pris på motsvarande 20 miljoner kronor. Alla dessa är avancerade terapier och förväntas kunna vara engångsbehandlingar. Luxturna, Zynteglo och Zolgensma är också sÄrläkemedel. Zynteglo och Zolgensma innehar villkorade marknadsgodkännanden för Europa.
- Även vissa kemiska läkemedel, innovativa sÄrläkemedel för dess fokus på sällsynta sjukdomar och "ouppfyllda medicinska behov", introduceras med höga prisförväntningar. Spinraza, ett i Sverige rekommenderat och tillgängliggjort alternativ till Zolgensma, har ett listpris på 4,5 miljoner kronor under det första året, följt av årliga behandlingar livet ut för 2,4 miljoner kronor per år. Tegsedi, en livslång behandling för Skelleftesjukan, prissattes vid godkännande till cirka 3,1 miljoner kronor per år. Dess "konkurrent" Onpatro prissattes till mellan 3,7–4,4 miljoner kronor per år.
- Det finns även äldre substanser som använts i hälso- och sjukvården under många år som på senare år erhåller utökade rekommendationer av EMA, för behandling av sällsynta sjukdomar. Läkemedlet får då sÄrläkemedelsstatus vilket i vissa fall påverkar företagets prissättning även i de gamla indikationerna. Ett exempel är Mexilitin som använts för bred indikation för behandling av hjärtarytmier. 2014 beviljades Mexilitin sÄrläkemedelsstatus för myotoni (en medfödd muskelsjukdom). Detta medförde en prishöjning från cirka 600 kr per förpackning till 31 000 kr per förpackning. Även för användning inom den gamla indikationen hjärtarytmi.

Från European Medicines Agency (EMA), Tandvårds och läkemedelsverket (TLV), NT-rådet och Läkemedelsvärlden (2019)

På senare år har därför frågan om betalningsförmåga seglat upp bland betalare världen över (refereras ibland som "affordability"-problematiken), detta oberoende av länders ekonomi, hälso- och sjukvårdssystemens utformning och finansieringssystem för läkemedel. En studie om de potentiella ekonomiska konsekvenserna av nya avancerade terapier i den amerikanska kontexten, formulerar utmaningen som "tillräckligt många nya terapier, till tillräckligt många patienter, till tillräckligt höga priser".³² Redan nu, i begynnelsen av europeiska marknadsgodkännanden för avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar finns stora utmaningar. I Europa har till exempel en tredjedel av de avancerade terapier som erhållit marknadsgodkännande dragits tillbaka från marknaden. Åtminstone delvis orsakat av kommersiella

förutsättningar. Problematiken kommer med all sannolikhet fortsätta, varför en långsiktig hållbar prissättning är viktig – för såväl företagen som för hälso- och sjukvården som kund och slutlig betalare. Detta är också avgörande för implementering och tillgängliggörande av nya effektiva behandlingar till patienter.

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Även om Sverige står relativt ensam med den värdebaserade prissättning i Europa, efter Storbritanniens utträde ur EU, har det vissa fördelar. Den förmedlar vikten av rimliga priser i relation till den nytta som läkemedlen förväntas leverera. Det går dock att med säkerhet säga att det inte är helt enkelt att räkna fram vad ett värdebaserat pris är. Fastställandet av värde kan skilja sig mellan exempelvis kund och leverantör. Värdet för den enskilde

³¹ SOU 2018:89, Tydligare ansvar och regler för läkemedel.

³² Quinn, C m fl (2019), Estimating the clinical pipeline of cell and gene therapies and their potential economic impact on the US health care system.

patienten kan skilja sig från värdet för regionerna, som skiljer sig från värdet för samhället i stort. Det förväntade värdet kan skilja sig betydligt från det faktiska värdet och är också helt beroende på vilket perspektiv på värde som tillämpas.

Det sistnämnda är extra troligt när det kommer till de nya avancerade terapierna och innovativa läkemedelsbehandlingarna för sällsynta och svåra sjukdomar. Osäkerheterna är stora då de flesta beviljas tidiga marknadsgodkännanden utifrån begränsad evidens och där erfarenhet saknas från klinisk vardag. Det medför därmed stora svårigheter med definitionen värdebaserad prissättning eftersom extrapoleringar av framtida värden är nödvändiga. När det dessutom handlar om uppfyllda medicinska behov – som främjas i det regulatoriska systemet – är angelägenheten kring läkemedlen också större. För sär läkemedel eller nya terapier med en begränsad rekommenderad indikation är patientantalet begränsat och detta sammantaget kan många gånger bidra till högre prisförväntningar från företagen. Det står självklart varje företag fritt att prissätta. Däremot är det viktigt att läkemedelskostnaderna i svensk hälso- och sjukvård står i relation till nyttan och läkemedelspriserna behöver framstå som rimliga – rimliga utifrån ett marknadsperspektiv, men också rimliga utifrån ett betalarperspektiv. En affärsmodell som bygger på ett pris som kunden inte kan betala är ingen hållbar affärsmodell – för någon av parterna. Likväl finns ingen hållbarhet i en affärsmodell som bygger på ett pris som inte ger avkastning på investerat kapital. Tidig implementering är däremot bra för såväl hälso- och sjukvården som för företagen då det innebär att patienter

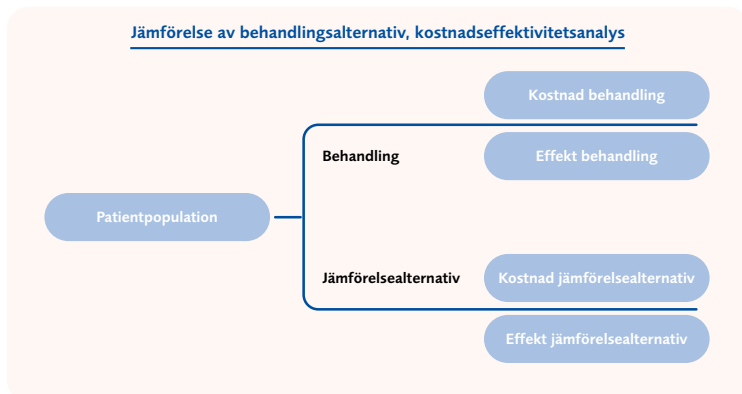
med uppfyllda medicinska behov får behandling, vilket i sin tur genererar försäljning och intäkter som annars skulle utebli.

Företagens förväntningar på priser vid tidig implementering behöver sänkas. Tidiga godkännanden och begränsad evidens kommer idag med restriktioner i exempelvis användning och villkor om evidensgenerering kring läkemedlets nytta/risk-balans, innan marknadsgodkännandet utökas. Enligt samma resonemang är det rimligt att tidiga godkännanden med begränsad evidens också kommer med någon form av adaptiv prissättning och villkor om evidensgenerering, så att tidig implementering möjliggörs. Med rimliga (lägre) initiala nettopriser, tillika lägre behandlingskostnader, minskas risken för uteblivet värde. Kostnadseffektiviteten och en bedömning av nytta/kostnads-balans kan säkras stegvis likt i den regulatoriska processen för marknadsgodkännande. Detta bör också anses rimligt mot bakgrund av att många av de nya terapierna har erhållit marknadsexklusivitet i samband med sär läkemedelsstatus. Många är dessutom riktade till mindre patientgrupper, framförallt de väldigt sällsynta sjukdomarna, vilket kan medföra en begränsad konkurrenssituation även på längre sikt – efter utgången marknadsexklusivitet – då sannolikheten att många behandlingsalternativ ska utvecklas för samma lilla patientpopulation är liten.

V. Analys och värdering: Samhällets betalningsvilja

Den hälsoekonomiska analysen är central i bedömningen om värdet av nya terapier, dess kostnadseffektivitet och samhällets betalningsvilja. För rekvisitionsläkemedel genomför TLV vid behov hälsoekonomiska värderingar, med utgångspunkt i den prioriteringsplattformen och baserat på uppgifter från företagen. NT-rådet kan använda den hälsoekonomiska analysen i sina rekommendationer och inom ramen för ordnat införande.³³

Resultatet från värderingen redovisas vanligtvis som en inkrementell kostnadseffektivitetskvot ("incremental cost-effectiveness ratio", ICER) och effekt och kostnad jämförs mot bästa understödande behandling eller mot ett motsvarande godkänt behandlingsalternativ, för en given patientpopulation. Det vanligaste hälsorelaterade effektmåttet som används är kvalitetsjusterade levnadsår ("quality adjusted life years", QALY) som beskriver såväl livslängd som livskvalitet. I de fall där effekten förutsätts vara likvärdiga sker jämförelsen endast med avseende på kostnader, i en kostnadsminimeringsanalys.³⁴



Bearbetad version från Henriksson m fl (2018)

Hur tillförlitligt underlaget blir är beroende av en rad underliggande antaganden om till exempel andel patienter som svarar på behandling, vilken effekt som behandlingen har, vilka eventuella biverkningar som kan uppstå, hur ihållande effekten är, vad kostnaderna för behandling är, samt vilka mått som används för att beskriva effekt och kostnad. Då ICER-värdet är ett relativt mått mellan två alternativ spelar även de underliggande antaganden för jämförelsealternativet in i tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen. Val av metod samt kvalitet och relevans på den data som finns tillgänglig är också viktig.³⁵

En stor osäkerhet i värderingen av nya avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar är att kunskapen och evidensen är begränsad även om läkemedlen är regulatoriskt godkända. Antagandena i värderingen blir därmed lätt hypotetiska vilket skapar osäkerhet i hur underlagen ska tolkas och hur dessa kan bidra i prioriteringsarbetet av begränsade ekonomiska resurser som ska fördelas mellan patienter, patientgrupper och behovsområden i hälso- och sjukvården. Det regulatoriska godkännandet utgår från att den förväntade nyttan av behandling är högre än den förväntade risken för patienten. Detta är inte samma sak som att läkemedelsbehandlingen är kostnadseffektiv. Osäkerheten med värderingen ökar också då bedömningen inte tar höjd för eventuella scenarion när en behandling inte levererar enligt patienters, anhörigas, behandlande läkares förväntningar och därför kombineras med eller ersätts av andra behandlingsalternativ. För engångsbehandlingar blir detta extra problematiskt då en tilläggsbehandling medför ytterligare kostnader, utan att nödvändigtvis tillföra en högre nytta. Det är inte heller möjligt att avbryta behandlingen på det sätt som det går att göra med en kontinuerlig behandling. Sådana osäkerheter kan delvis analyseras och visualiseras i känslighetsanalyser.

Liknande utmaningar med bedömningar inom ramen för värdebaserad prissättning sammanfattas i Läkemedelsutredningen.³⁶ Det påverkar också tillgängliggörandet av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar.

Vid införande av nya terapier finns idag ingen tydlig samsyn kring vilka avväganden som ska ligga till grund för bedömning av kostnadseffektivitet. Det saknas till exempel en entydig definition av tröskelvärden för kostnadseffektivitet i olika fall. Praxis har varit att utgå från värderingen av QALYs och en betalningsvilja för hälsa uttryckt i termer av vad vi kan betala för ett vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Historisk praxis har resulterat i en glidande skala. För sällsynta och svåra sjukdomar är betalningsviljan högre. En utmaning med tillgängliggörandet av nya terapier uppstår när betalningsviljan inte matchar den faktiska förmågan att betala. När stora risker, eller värden, står på spel utifrån ett bredare samhällsperspektiv än vad hälso- och sjukvården budgetbegränsningar kan täcka in synliggörs behovet av att resurser i andra sektorer i samhället också beaktas vid beslut.³⁷

³³ Nationellt införande av läkemedel.

³⁴ SBU handbok, Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten.

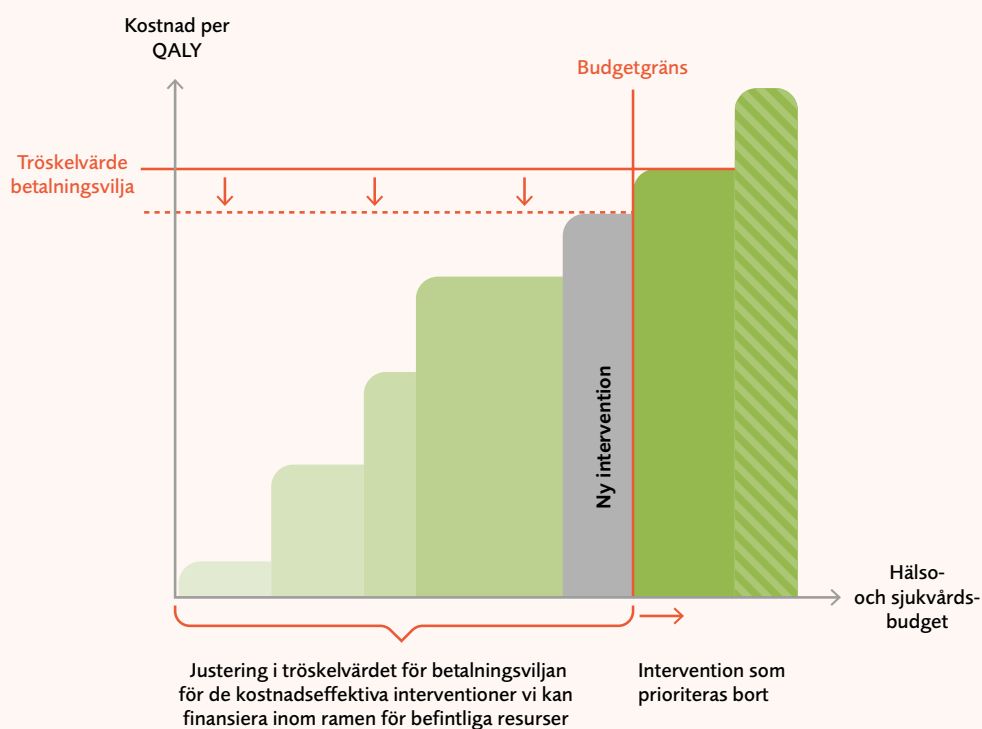
³⁵ Henriksson, M m fl (2018), Tröskelvärden och kostnadseffektivitet – innebörd och implikationer för ekonomiska utvärderingar och beslutsfattande i hälso- och sjukvården.

³⁶ SOU 2018:89, Tydligare ansvar och regler för läkemedel, Slutbetänkande av Läkemedelsutredningen.

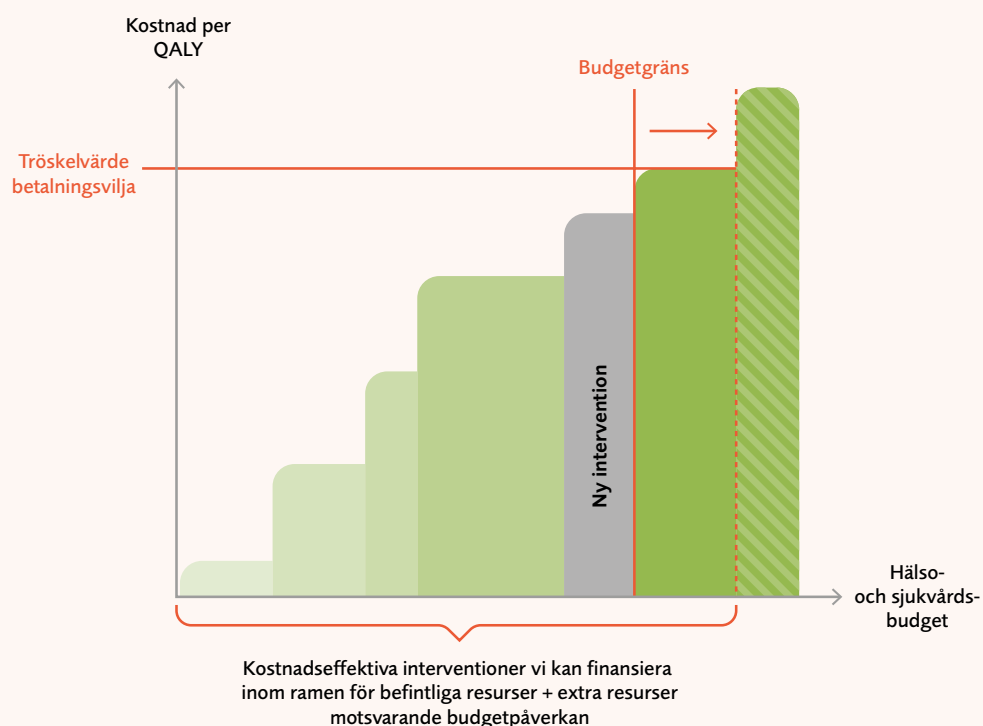
³⁷ Henriksson, M m fl (2018), Tröskelvärden och kostnadseffektivitet – innebörd och implikationer för ekonomiska utvärderingar och beslutsfattande i hälso- och sjukvården.

Olika sätt att tillgängliggöra nya interventioner i hälso- och sjukvården

Alternativ 1: Sänka betalningsviljan utifrån befintliga resurser



Alternativ 2: Öka befintliga resurser utifrån den angivna betalningsviljan



Bearbetad version från Henriksson m fl (2018)

I en värld med begränsade resurser blir ett alternativ (A) att sänka betalningsviljan utifrån de befintliga resurserna (den faktiska betalningsförmågan) och tydliggöra vilka interventioner som ska prioriteras inom ramen för budget. Detta ställer krav på horisontella prioriteringar

för att inte riskera förlorad hälsa hos andra patientgrupper – och ökade samhällsekonomiska kostnader – inom andra behovsområden. Ett annat alternativ (B) är att öka befintliga resurser (öka betalningsförmågan) utifrån den angivna betalningsviljan för det som anses

vara kostnadseffektiva interventioner. Scenario A och scenario B kan också kombineras.³⁸ För regionerna skulle detta till exempel kunna innebära en annorlunda prioritering av befintliga resurser, att extra resurser tillskjuts inom ramen för det egna budgetarbetet och till exempel höjd skatt för invånarna, eller genom stimulans via statliga finanser/riktade stöd, och/eller omfördelning av resurser från andra sektorer i samhället.

En viktig del av arbetet med att fastställa kostnadseffektivitet och samhällsekonomiska värden är livscykeluppföljning då det innebär möjligheter att verifiera hur läkemedel används och om indikationsglidningar har förekommit, samt vilken effekt, säkerhet och kostnad ett läkemedel har i klinisk vardag. Det säkerställer en ändamålsenlig läkemedelsanvändning och rimliga kostnader över läkemedlets hela livscykel. Detta kan dels bidra till justering i betalningsviljan för behandlingsalternativ som inte levererat enligt förväntan, dels bidra till att utmönstra behandlingsalternativ som inte har någon effekt alls. Livscykeluppföljningen kan utgöra ett kraftfullt verktyg för att tillskapa resurser inom ramen för befintliga budgetar. Dock kan varken hälsoekonomisk utvärdering eller uppföljning bli bättre än vad ingående data möjliggör.³⁹

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

De hälsoekonomiska värderingarna utgör viktiga underlag för beslut om läkemedelsanvändningen inom svensk hälso- och sjukvård. All hälsoekonomi handlar om prioriteringar inom ett system med begränsade resurser. Avancerade terapier ställer detta på sin spets eftersom introduktionen av extremt kostsamma terapier kan medföra att den totala hälsonytta hos befolkningen reduceras. Bedömningarna av de nya avancerade terapierna och innovativa läkemedelsbehandlingarna för sällsynta och svåra sjukdomar är därmed inte helt oproblematiske. Särskilt då dessa terapier kommer med stora osäkerheter i och med den begränsade evidensen från de kliniska studierna och de tidiga marknadsgodkännandena. Dessa osäkerheter riskerar undergräva tillförlitligheten i de hälsoekonomiska underlag som tas fram.

De antaganden som görs med avseende på nyttan av den aktuella läkemedelsbehandlingen spelar stor roll för bedömningen, precis som antaganden om det valda

jämförelsealternativet kan ge felaktiga utslag. Detsamma gäller kostnaderna för båda alternativen, vilket i vissa fall kan vara problematiskt att beräkna då de avtalande läkemedelspriserna är konfidentiella på begäran av företagen och TLV endast kan redovisa officiellt angivna priser. Då underliggande data endast finns för små patientgrupper, med restriktiva inklusionskriterier för vilka patienter som ingått i de kliniska studierna, kan alltför långtgående extrapolering skapa risk för utebliven kostnadseffektivitet. De hälsoekonomiska värderingarna behöver kunna absorbera en del av osäkerheterna med kostnadseffektiviteten och samtidigt innehålla villkor om fortsatt evidensgenerering för framtida värderingar. Möjligheter till adaptiv värdering och regelbunden bedömning av nytta/kostnads-balans bör inkluderas. Med skakiga underlag och inom ett snabbt evolverande område bör ökad evidens kunna föranleda en omvärdering av läkemedlets hälsoekonomi utifrån ett mer aktuellt kunskapsläge, likt den regulatoriska processens löpande omprövning av läkemedlets nytta/risk-balans. Framförallt för tidigt godkända läkemedel för sällsynta sjukdomar som kommer med stora osäkerheter. Det är också viktigt att särskilja den hälsoekonomiska analysen från valet av betalningsmodell då den förra har som syfte att värdera ett läkemedel och sätta ramarna för ett rimligt pris, och det senare avser en överenskomst om pris, eventuella restriktioner och villkor och utbetalningsmekanismer. Även betalningsmodellen behöver kunna återspegla osäkerheten kring behandlingens effekt, säkerhet och finala kostnader (se avsnitt om förhandling och betalningsmodeller).

Det skulle också behövas en diskussion och samsyn på politisk nivå kring vad som är en rimlig kostnad per QALY och tydliga tröskelvärden för betalningsvilja för olika typer av behov. En glidande skala med förutsägbara gränsvärden för betalningsvilja i relation till exempelvis sällsynthet, svårighetsgrad och prevalens skulle vara eftersträfvansvärt. Här handlar det om att balansera den etiska plattformens behovs- och solidaritetsprincip och kostnadseffektivitet, framförallt i situationer där undanträngningseffekter påverkar behandlingsmöjligheter av andra behov, patientgrupper och sjukdomstillstånd. De etiska frågorna är centrala i tillämpningen av hälsoekonomi.

³⁸ Henriksson, M m fl (2018), Tröskelvärden och kostnadseffektivitet – innebörd och implikationer för ekonomiska utvärderingar och beslutsfattande i hälso- och sjukvården.

³⁹ TLV, Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor (2020); SBU handbok, Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten.

VI. Förhandling: Betalningsvilja och betalningsförmåga

I de fall där den hälsoekonomiska analysen visar att kostnaden för ett nytt läkemedel överskrider betalningsviljan, eller när betalningsviljan skiljer sig från regionernas bedömda betalningsförmåga kan förhandling initieras. Detta sker på mandat från de 21 regionerna, genom regionernas gemensamma marknadsfunktion som koordinerar förhandlings- och upphandlingsarbetet. En rekommendation från NT-rådet gäller systematisk användning inom ramen för nationellt ordnat införande. Senast efter två år görs en ny bedömning av en utförd rekommendation. Rekommendationerna baseras på den hälsoekonomiska bedömningen från TLV samt den etiska plattformen. Hänsyn till tillståndets sällsynthet och svårighetsgrad, behandlingens förväntade värde samt tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget beaktas.⁴⁰

I de fall där företagets förväntade priser skiljer sig från betalningsvilja och/eller betalningsförmåga kan betalningsmodeller tillämpas för att möjliggöra tillgängliggörande av nya terapier till patienter. En betalningsmodell innefattar en överenskommelse om pris, utbetalningsmekanism och villkor som träffas mellan hälso- och sjukvårdsgivare och/eller betalare å ena sidan, och företag å andra sidan.

Som bilden nedan visar kan betalningsmodeller utformas på olika sätt för att hantera budgetpåverkan och totalkostnad, osäkerheter vad gäller effekt och kostnadseffektivitet i användande i hela eller delar av patientpopulationen, samt fördela risk mellan kund och läkemedelsföretag. Betalningsmodeller kan också bidra med positiva eller negativa incitament vad gäller forskning, utveckling och innovation.⁴¹

Med utgångspunkt i företagets officiellt angivna priser, den samhällsekonomiska bedömningen av samhällets betalningsvilja, samt hänsyn till hälso- och sjukvårdens betalningsvilja och betalningsförmåga behöver parterna först enas om prismodell. Dessa kan utformas på patient- respektive populationsnivå. Finansiella modeller har som primärt syfte att hantera budgetpåverkan. Utfallsbaserade modeller avser istället att primärt hantera osäkerhet i effekt och kostnadseffektivitet. Hybridmodeller balanserar båda perspektiven och innehåller en kombination av finansiella och utfallsbaserade mekanismer, till exempel rabatt på officiellt angivna pris i kombination med minimikrav på utfall. I tillägg till prismodell kan användning ibland regleras med någon form av restriktion, med utgångspunkt i indikationer som lämpar sig för behandling och där effekt i relation till kostnaden bedöms uppnå en önskvärd nivå.⁴²

Utifrån pris och villkor för användning definieras när, var och hur utbetalningen ska ske. Utbetalningsmekanismer som utgår från pris baserar betalningen på

priset, till skillnad från utfallsbaserade mekanismer som baserar utbetalningen på ett på förhand definierat önskat utfall. Det kan handla om kliniska utfallsmått eller vårdbehov/vårdkonsumtion men behöver inte göra det då det är fritt för parterna att komma överens om vilket utfall som ska kopplas till utbetalning.

Utfallsbaserade betalningsmodeller modeller benämns oftast som det primära verktyget för riskdelning. Även andra modeller kan innehålla ett visst mått av riskdelning. Vid riskdelning är ansvarsutkrävandet mellan parterna viktigt. Annars kan betalningsmodellen felaktigt skapa incitament för högre riskvilja hos en av parterna, utan faktiskt risk att behöva bära de fulla konsekvenserna.

Fram tills idag har förhandlingarna framförallt resulterat i konfidentiella rabatter på officiellt angivna priser och enklare avtalsmodeller. Förhandlingen utgår från de 21 regionernas samlade förutsättningar.

De underliggande osäkerheter som finns för avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar ställer höga krav på de överenskommelser som görs. Förhandlingen handlar därför inte bara om att komma överens om den perfekta betalningsmodellen. Möjligheten att reglera överenskommelsen i avtal, efterlevnaden i avtalet, tydliggörande av roller och ansvar samt förutsättningarna för ansvarsutkrävande är en avgörande faktor för hur enkel eller komplex en modell kan vara.

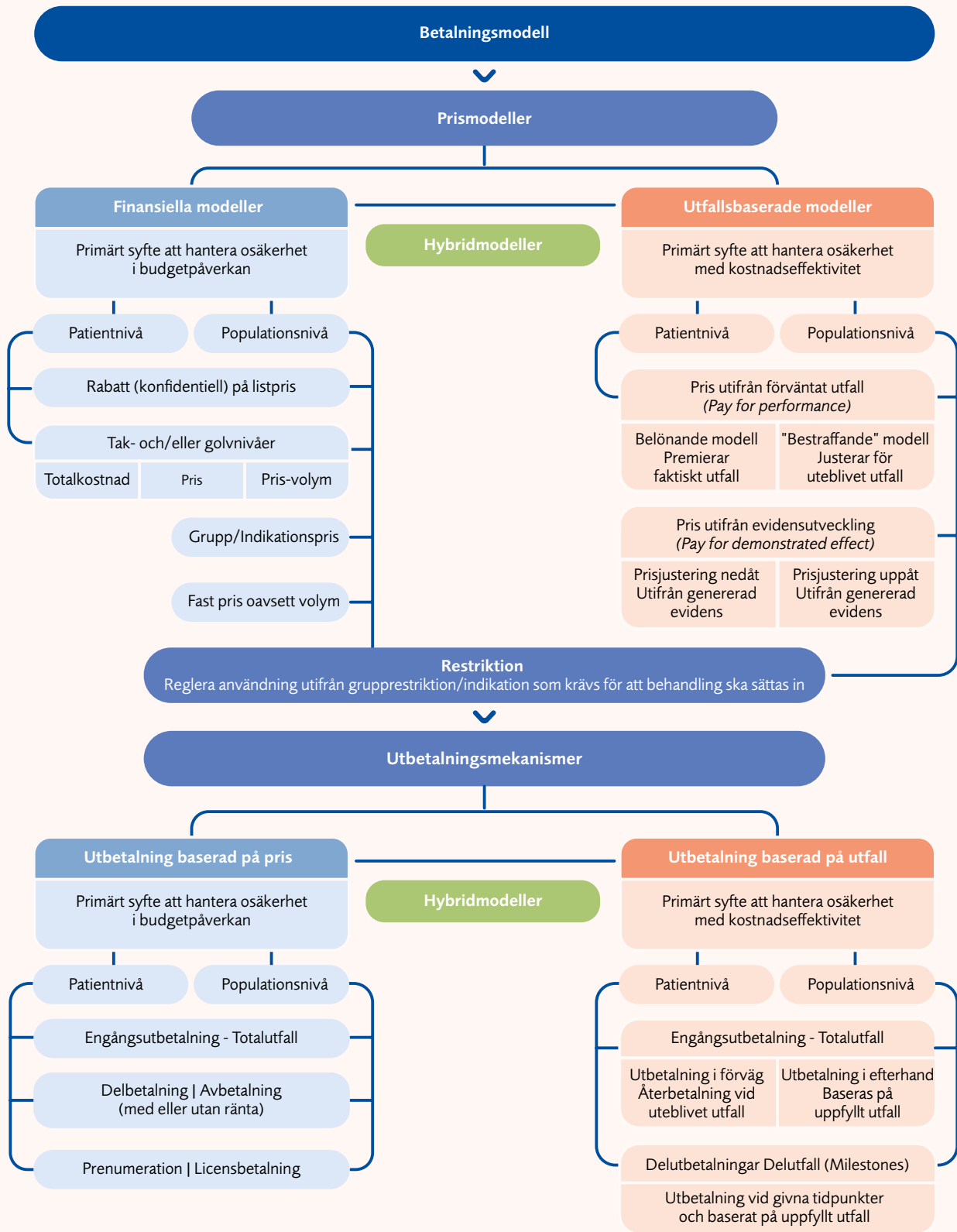


⁴⁰ Nationellt införande av läkemedel.

⁴¹ OECD Health working papers no. 15, Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward, (2019).

⁴² Ibid

Betalningsmodell: En kombination av prismodell, restriktion och utbetalningsmekanism



Egen bearbetad version baserad på OECD (2019), Kaushik, A (2020) och Peters, M (2017)

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Att förhandla om läkemedelspriser för 21 regioner med varierande förutsättningar är ingen enkel uppgift. Sverige är dessutom inte den största eller viktigaste marknaden för de stora globala läkemedelsföretagen. Förhandlingen behöver förhålla sig till läkemedelsföretagens förväntningar och initiala prissättning och utgår från antaganden och slutsatser i den hälsoekonomiska utvärdering som TLV gör. Förhandlingen har som uppgift att nå en överenskommelse om pris, eventuella restriktioner och villkor samt utbetalningsmekanismer som är i linje med de 21 regionernas betalningsförmåga, i ett upplägg som håller juridiskt, i ett avtal och som innehåller en rimlig arbetsinsats i genomförande och uppföljning. Nationell samverkan och förhandling är viktig och bra, samtidigt som diskrepansen mellan NT-rådets rekommendationer av bland annat pris och villkor inte alltid harmoniserar med regionernas betalningsförmåga. Detta försvåras när det handlar om endemiska sjukdomar och en hög koncentration av patienter inom ett avgränsat geografiskt område. Detsamma gäller avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar då dessa oftast värderas och prissätts högre. Möjligheterna och utmaningarna med de nya terapierna ställer många frågor på sin spets. Fram tills idag har utgångspunkten i prissättningen varit samhällets bedömda betalningsvilja. Med den pressade ekonomiska verklighet som råder i hälso- och sjukvården idag och de höga priser som kommer med många av de nya behandlingarna behövs ett skifte från betalningsvilja till faktisk betalningsförmåga. Betalningsförmågan är relaterad till förväntad budgetpåverkan respektive totalkostnad över tid men också den stora osäkerheten om priset reflekterar det värde som läkemedlet förväntas leverera på kort och lång sikt. En förändrad betalningsförmåga över tid och mellan regioner utmanar också principer om jämlik vård idag och i framtiden.

Det är också möjligt att som betalare skapa utrymme för ökad betalningsförmåga genom betalningsmodeller. Betalningsmodeller som tillämpas behöver kunna absorbera en del av osäkerheterna med budgetpåverkan

och kostnadseffektivitet och samtidigt inkludera villkor om evidensgenerering som ett led i ett mer flexibelt införande av behandlingen. Möjlighet till adaptiv ersättning baserad på nya evidens bör finnas. Det är viktigt att poängtera att det inte bör ses som den enda lösningen, utan som ett komplement till andra systemgenomgripande förändringar som kan öka tillgängligheten av nya terapier i Sverige – inklusive men inte begränsat till statlig delfinansiering, sänkta initiala priser för företagen, hälsoekonomiska värderingar som justerar för osäkerhet.

Detta skulle innebära att betalningsmodellen tar höjd för att kvalitet, effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet i läkemedlet lever upp till det som utlovats och avtalats. Utfallsbaserade avtal är något som oftast lyfts som en gyllene lösning. Denna lösning lämpar sig möjligtvis bättre för de terapier som kan visa tydliga kliniska utfallsmått, istället för surrogatmått, och för läkemedelsbehandlingar där det förväntade utfallet är dikotomt. Riskdelning är också mer lämplig när oförutsedda händelser som kan tänkas påverka det avtalade utfallet är inom ramen för parternas kontroll. Delbetalning eller avbetalning – helst på officiellt angivna pris – under en längre period är också modeller som gärna presenteras av företagen. Sådana modeller löser inte totalkostnadsproblemet och behöver ibland kombineras med rabattavtal och/eller villkor till ett önskat utfall som en sorts "milestone"-betalning eller prenumeration på ett utfall över en längre tid.

Ett sätt att skapa utrymme för ökad betalningsförmåga är också att stärka förhandlingspositionen och möjliggöra prispress och därmed minskade kostnader för läkemedelsanvändningen. Detta innebär att samma resurser kan räcka till mer. Även gemensamma nordiska förhandlingar har testats och är en positiv utveckling som med fördel kan utforskas vidare. Den förhandlingsfunktion som idag förhandlar för de 21 regionerna skulle också kunna stärkas upp med resurser och kompetenser givet de enorma summor som står på spel för svensk hälso- och sjukvård.

VII. Avtal

Baserat på förhandling och överenskommelse med företaget utformas ett ramavtal som signeras av de 21 regionerna var och en för sig, i egenskap av separata huvudmän. Ramavtalet reglerar omfattningen i termer av läkemedelsprodukt och den aktiva substansen som läkemedelsföretaget – leverantören – åtar sig att

leverera utifrån de behov som uppstår och de beställningar som läggs. Regionerna förbinder sig dock inte till avrop och anskaffning eller särskilda volymåtaganden. Det överenskomna priset är konfidentiellt på begäran av företagen.⁴³



Kontraktsteori och regleringen av kund-/leverantörsrelationer

2016 tilldelades Nobelpriset i Ekonomi till forskarna Oliver Hart och Bengt Holmström och satte ljus på betydelsen av kontraktsteoretiska ramverk i utformningen av avtal. Kund- och leverantörsrelationer kan därför regleras på många olika sätt beroende på förutsättningar och syfte. Förutom att ge parterna incitament att agera för det gemensamma bästa är den omedelbara effekten av ett bra kontrakt en minskad Nedan teoretiska aspekter kan vara särskilt relevanta att beakta i avtal som reglerar tidig implementering av nya terapier.

Principal-agent-teorin är särskilt relevant för riskdelningsavtal och utgår från förekomsten av målkonflikter och skillnader i incitament och riskvilja mellan avtalsparterna.

Moralisk risk ("moral hazard") uppstår när endera avtalspart har incitament att öka sin riskvilja inom ramen för en överenskommelse, men som i realiteten löper liten risk att drabbas fullt ut av de negativa konsekvenserna av att överenskomsten bryts. Lyfter vikten av tydliga roller och ansvar inom ramen för avtal samt möjligheten till faktiskt ansvarsutkrävande.

Inkompleta kontrakt är avtal som formuleras när framtiden är så oförutsägbar att det inte går att specificera varje eventualitet som kan uppkomma under kontraktstiden och förutspå vilka skyldigheter som behövs skrivas in i kontraktet.

Optimala kontrakt väger osäkerheter gentemot ekonomiska incitament. I fall då osäkerheterna är stora – många slumpmässiga faktorer stör sambandet mellan agentens ansträngning och resultat – är det rimligt att ersättningen, allt annat lika, har en stor fast komponent. När osäkerheterna minskar, kan en större rörlig komponent tillämpas. Optimala kontrakt som utformas för att hantera osäkerheter mer dynamiskt möjliggör för avtalsparterna att anpassa sina beteenden över tid, med hänsyn till störningar som inträffar i realiteten.

Vanligt för mer komplicerade avtal är "organisatoriska moment" där parterna enas om en ordning för att hantera de öppna frågor som lär uppkomma.

Från Oliver Hart och Bengt Holmström (2016)

Förändringar i marknadsförutsättningar ger regionerna rätt att initiera omförhandling och prisjustering/pris-sänkning alternativt en helt ny upphandling. Förändrade marknadsförutsättningar kan vara att generiska läkemedel eller biosimilärer till avtalat läkemedel blivit tillgängliga, att terapeutisk konkurrens eller nya godkända kombinationsbehandlingar tillkommer. Förändrade förutsättningar som till exempel politiska beslut eller organisatoriska förändringar, förändrade pris- eller volymförutsättningar kan också föranleda omförhandling. Avtalspriset får inte höjas under avtalsperioden. Inför avtalsförlängning finns som regel en teoretisk möjlighet för företagen att höja avtalspriset om motivering och beräkningar för prishöjningen finns.⁴⁴

Ett ramavtal får enligt LOU ha en löptid på max fyra år om inte särskilda skäl föreligger. Ramavtalet fastställer villkoren för avrop och anskaffning. Avrop och

anskaffning sker inom ramen för kontrakt. Löptiden för enskilda kontrakt som grundas på ett ramavtal behöver dock inte sammanfalla med löptiden för ramavtalet i de fall där en längre löptid behövs för att kunna fullgöra de kontraktuella åtagandena, till exempel när underhåll kan behövas eller när omfattande utbildning behövs av personal för att fullgöra kontraktet.⁴⁵ I enlighet med avtalsrätten finns det alltså möjlighet att avtala om efterkontraktuella rättigheter och skyldigheter som har betydelse även efter att avtalet upphört att gälla, i syfte att reglera avtalsparternas förhållande efter avtalstiden. Det kan handla om avtalsbestämmelser som skapar ett nytt avtalsförhållande i direkt följd till det ursprungliga avtalet, garantiförpliktelser som utlöses efter leverans, sekretessbestämmelser och konkurrensklausuler. Hur dessa efterkontraktuella mellanhavanden utformas kan variera beroende på vad målet är.

⁴³ Nationellt införande av läkemedel.

⁴⁴ Sammanställning baserad på NT-rådets nationella avtal.

⁴⁵ Lagen om offentlig upphandling; Direktiv 2014/24/EU av den 26 februari 2014 om offentlig upphandling och om upphävande av direktiv 2004/18/EG, beaktelsesats 62.

De juridiska förutsättningarna sätter ramarna för hur avtal kan utformas och vilka kontraktuella rättigheter och skyldigheter de kan innehålla. Förutsättningarna för implementering är lika viktiga att ta hänsyn till i valet av betalningsmodeller och avtalskonstruktion.

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

De avtalskonstruktioner som idag har tillämpats är enklare modeller i syfte att säkerställa genomförbarhet och minsta möjliga arbetsbelastning för uppföljning av avtal. Givet de avtal som hanteras på läkemedelsområdet finns det en hållbar logik i detta. Om det däremot finns ett behov av att absorbera osäkerheter i betalningsmodeller som ska avtalas om är det viktigt att avtalsmodellerna också harmoniserar med detta. För att ett avtal ska hålla behöver det finnas reella möjligheter att både efterleva avtalen och utöva ansvarsutkrävande, från båda parternas sida. Detta ställer höga krav på de avtal som utformas men också på avtalsuppföljningen. Det som avtalas bör också kunna följas upp med tydligt definierade och ömsesidigt erkända indikatorer, verifieringskällor och metoder.

Avtal behöver kunna hantera osäkerheter och *även ta höjd för villkor om evidensgenerering*, vilket innebär att avtalskonstruktioner också behöver kunna vara mer långsiktiga. Även om kostnader och specifika uppgifter om avtalen fortsättnings förblir konfidentiella, kan denna typ av komplexare avtal komma att kräva en högre grad av transparens kring förhandlingsprocess och avtalskonstruktioners uppbyggnad. Efterkontraktuella klausuler kan med fördel tillämpas för de ramavtal som tecknas, på ett sätt som möjliggör reglering av rättigheter och skyldigheter även efter avtalsperiodens slut. I vissa fall kommer det innebära en nära koppling mellan avtal och den behandlade patienten. För att avtalsuppföljningen ska underlättas och minimera den administrativa belastningen hos hälso- och sjukvårdspersonal behövs därför en *högre grad av automation i avtalshantering och avtalsuppföljning för regionernas läkemedelsavtal*. Idealt borde avtalsuppföljningen vara direkt länkad till den kliniska uppföljningen av de utfallsmått som inkluderas i avtalet.



Framgångsfaktorer och förutsättningar för implementering av betalningsmodeller och avtalskonstruktioner – Hur kan dessa appliceras för nya terapier?

- **Tydlig leverabel**
Det ska tydligt framgå vad som förväntas levereras (när, var, hur, av vem, till vem). Detta svarar också på frågan Vad är det vi betalar för? Är det en läkemedelsprodukt, en vårdtjänst, eller ett önskat hälso- eller kostnadsutfall?
- **Tydlig ansvarsfördelning**
Definiera vem som tar ansvar för vad, när, var och hur i hela implementeringsprocessen. Ansvarsfördelningen behöver göras utifrån de identifierade händelser som behöver ske för att implementeringen ska lyckas.
- **Realistisk tidshorisont**
Tidsperspektivet för viktiga händelser före, under och efter avtalet behöver vara relevanta och realistiska. Detta gäller t ex genomförande av aktiviteter, förväntade utfall, utbetalningar, uppföljning, med mera.
- **Accepterade kostnader**
Totalkostnad och budgetpåverkan behöver stå i nära proportion till den nytta som förväntas och de kostnader som är rimliga i ett långsiktigt hållbart perspektiv.
- **Stabil finansiering**
Förutsägbarhet för finansiering över tid behöver finnas på kort och långt sikt, förutsatt att de nya terapierna levererar den nytta som förväntas.
- **Relevanta utfallsmått**
Definiera vilka utfallsmått som på ett ändamålsenligt sätt kan mäta den leverabel som definierats och följa upp förväntat utfall och förväntad nytta.
- **Ömsesidigt accepterad uppföljning**
Säkerställa att utfallsmåtten kan mätas med hjälp av tillgänglig och relevant data som på förhand accepteras som pålitlig av avtalsparterna. Definiera verifieringskälla, metod samt beslutsregler för tolkning av data.
- **Transparenta utvärderingsprocesser**
Iterativa utvärderings-processer och justering av betalningsmodell och avtalskonstruktion, efter behov och baserad på ökad kunskap och genererad evidens.
- **Omprövning av beslut**
Medicinsk, ekonomisk, politisk och etisk beredskap att ompröva beslut om införande och i vissa fall vara redo att dra tillbaka en terapi som inte lever upp till förväntade utfall och förväntad nytta, och som prissatts på en nivå som förhindrar kostnadseffektivitet.
- **Ansvarsutkrävande**
Möjligheten att utkräva ansvar i händelse av att överenskommelsen inte håller i realiteten.

Egen bearbetad version för nya terapier baserad på Garrison m fl (2013), Menon m fl (2010) och Grimm m fl (2016)

VIII. Införande, implementering och tillgängliggörande

Det nationella ordnade införandet av nya terapier är avsett att främja en jämlik tillgång på läkemedelsbehandling, på lika villkor. De rekommendationer som ges av NT-rådet gäller systematisk användning av vissa nya läkemedel. Rekommendationen kan innehålla restriktioner till vissa indikationer inom patientpopulationen utifrån vad som bedöms kostnadseffektivt. Om flera olika typer av behandlingar finns tillgängliga kan rekommendationerna också innehålla en "behandlingstrappa" som syftar till att möta patienternas, ibland varierande, behov med högsta möjliga kostnadseffektivitet. I vissa fall tillsätts även ett så kallat behandlingsråd med medicinska experter och andra nyckelkompetenser som även bistår regionerna med bedömningen av individuella patientärenden inför beslut om behandling och uppföljning.⁴⁶

När avtal signeras av en region tar de regionala processerna vid. Utgångspunkten är att följa NT-rådets rekommendationer, men eftersom rekommendationerna inte är bindande är det möjligt att göra avsteg beroende på förutsättningarna att implementera behandling. Detta sker med hänsyn till medicinska och hälsoekonomiska aspekter där totalkostnad och budgetpåverkan samt andra resurser, kapacitet och kompetens behöver beaktas. Beroende på förutsättningar behöver dialog ske nära verksamhetschefer, förvaltningsledning och i vissa fall även politisk ledning.⁴⁷

Legitimerade läkare i Sverige har generell rätt att skriva ut recept på läkemedel. Förskrivningsrätten är långtgående och det finns inget lagligt hinder mot förskrivningar utanför godkända indikationer, förutsatt att detta sker inom ramen för vetenskap och beprövad erfarenhet. Förskrivningsrätten är dock inte helt obegränsad och kan inskränkas av särskilda regler för till exempel licens- och extemporeläkemedel. I de fall där behandlingskompetens finns utanför det egna länet kan läkare i en annan region förskriva och initiera behandling. Kostnaden för detta täcks av den egna regionen, inom ramen för utomlänsvård.⁴⁸

Patientens delaktighet i den vård som ges är också central. Patientlagen går så långt att patienten själv ska ges "möjlighet att välja det alternativ som han eller hon föredrar (...), om det med hänsyn till den aktuella sjukdomen eller skadan och till kostnaderna för behandlingen framstår som befogat". Detta gäller när det finns flera behandlingsalternativ som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Patienter med livshotande eller särskilt allvarliga sjukdomar eller skada ska få möjlighet att inom eller utom den egna

regionen få en ny medicinsk bedömning ("second opinion") och omprövning av beslut om val av behandling. Beviljas behandling utanför det egna länet faktureras patientens egen region för detta.⁴⁹

Möjligheten att prioritera och besluta när, var, hur och till vem läkemedelsbehandling ska initieras beror därmed till stor del av tillgängliga kompetenser för att göra kompetenta medicinska bedömningar och avvägningar. Det är dock en stor skillnad mellan regulatoriskt godkända läkemedel, läkemedel rekommenderade för införande och användning enligt bedömd betalningsvilja och betalningsförmåga, samt implementering och tillgängliggörande till patienter.

För avancerade terapier finns också ett antal trösklar för själva implementeringen som har med den operativa kapaciteten hos hälso- och sjukvården att göra. Fram tills idag är det få länder som har lyckats med breddinförandet av de avancerade terapier som blivit godkända och patienter har fortfarande begränsad faktisk tillgång till behandling med avancerade terapier. Skälen för detta kan variera beroende på terapi och har också med tidigare nämnda osäkerheter att göra. Den operativa kapaciteten att tillgängliggöra avancerade terapier är nära sammankopplad med behovet av särskild infrastruktur, (specialist)kompetenser och särskild utbildning för hälso- och sjukvårdspersonal samt (högspecialiserad) sjukhusvård före, under och/eller efter administrering av en avancerad terapi. Detta gäller även beredskap för oförutsedda biverkningar som akut immunogenocitet och behandlingssvikt. I vissa fall rekommenderas även att behandling koncentreras till ackrediterade center (likt koncept för "center of excellence") som genomgår kvalifikationsprocesser för att säkerställa största möjliga nytta och samtidigt minimera riskerna före, under, efter administrering.⁵⁰

De etiska frågeställningarna kopplade till prioriteringar i hälso- och sjukvården bör också beaktas, tillsammans med beredskap att avbryta läkemedelsbehandling och/eller dra tillbaka läkemedel från användning i klinisk vardag om förväntad effekt och kostnadseffektivitet inte håller över tid. Detta aktualiserar behovet av tydlig och transparent kommunikation kring nytta, risk och förväntningar för patienter och anhöriga vid behandling med denna typ av ny och innovativ terapi där kunskapsläget initialt kommer vara begränsat. Uppföljning av såväl positiva som negativa hälsoeffekter, associerade vårdbehov samt utvärdering av rutiner vid administration är en förutsättning för att bygga kunskap om läkemedlets effekt över tid. Detsamma gäller för

⁴⁶ Nationellt införande av läkemedel.

⁴⁷ Norrlandstingens regionförbund, Rutiner för införande av nya läkemedel ARIL.

⁴⁸ Socialstyrelsen, Förskrivningsrätt; Läkemedelsverket, Förskrivning; Lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område.

⁴⁹ Patientdatalagen, SFS 2008–355.

⁵⁰ European Medicines Agency, Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products.

risker relaterade till eventuella senkomplikationer och beroenden mellan administrerad avancerad terapi och andra kompletterande läkemedelsbehandlingar. Förutsättningar och förmågor att på ett enkelt sätt kunna genomföra och dokumentera denna uppföljning kräver också infrastruktur, digitala stöd och arbetssätt och processer kring relevanta och tillförlitliga data.

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Trösklarna för implementering och tillgängliggörande beror på systemet i sin helhet. När delarna inte är funktionella utifrån målet om att patienterna ska få tillgång till kostnadseffektiv läkemedelsbehandling blir trösklarna för hälso- och sjukvården övermäktigt höga. För avancerade terapierna och innovativa läkemedelsbehandlingarna innebär omställningen en typ av paradigmskifte. En sådan omställning kräver ledarskap på flera nivåer samtidigt och ett åtagande där förutsättningar och förmågor stärks upp utifrån ett tydligt mål.

Att prioritera läkemedelsbehandling med en avancerad terapi kan i vissa fall innebära att prioriteringar också behöver göras för infrastruktur, rekrytering av spetskompetenser och säkerställande att rätt typ av vård finns tillgänglig före, under och efter själva administrationen av behandling. Då det aktuella kunskapsläget är begränsat inom området är det också viktigt att uppföljning sker, bland annat för hälsoeffekter och eventuella biverkningar, konsekvenser för vården, ekonomi. När det handlar om ett fåtal patienter och sällsynta sjukdomar med ett litet patientunderlag kan det innebära stora investeringar, utöver läkemedelskostnader, och en betydande omställning i arbetssätt och processer. Därför behövs regionala åtaganden till tidig implementering och tillgängliggörande av de nya avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar som prioriteras, vilket innebär att förutsättningar som inte finns idag behöver skapas.

Mot bakgrund av de tidiga marknadsgodkännandena och att denna typ av behandlingar ska initieras i ett läge där såväl evidens som det nationella och internationella kunskapsläget är begränsat, behöver det också innebära åtagande från hälso- och sjukvården att bidra till evidensgenerering, kunskapsbyggande och uppföljning av de patienter som behandlas och vilka konsekvenser det får för hälso- och sjukvården. Då få länder hittills har lyckats med tidig implementering bör detta även inkludera implementeringskunskap och möjligheten att sprida kunskap, erfarenheter, lärdomar och resultat till andra delar av landet och internationellt. Detta skulle kunna ge Sverige en fördel som "early adopter" och samtidigt positionera ett lärande som bidrar till att fler länder påbörjar implementeringen av de nya terapierna för att i sin tur bidra med ytterligare kunskap och evidens. Detta behöver ske tillsammans med företagen, med ett stort mått av transparens. Även akademi och patientföreningar är centrala för att stärka kunskap och evidens över tid.

Då det alltid är förknippat med viss risk att utgöra en "early adopter" är dessa åtaganden från regionerna nära förknippade med statens roll och ansvar för att sänka trösklarna för tidig implementering och tillgängliggörande av dessa terapier avgörande. Dels i form av (del) finansiering, dels för att skapa förutsättningar för hälso- och sjukvården ur ett bredare systemperspektiv.

IX. Uppföljning

Livscykeluppföljningen av en läkemedelsbehandling sker i syfte att säkerställa en ändamålsenlig och kostnadseffektiv användning, efter godkännande och genom hela läkemedlets livscykel. Detta är viktigt för alla typer av läkemedelsbehandlingar. En utgångspunkt för kvaliteten i läkemedelsanvändningen är Världshälsoorganisationens begrepp "rationell läkemedelsanvändning" som innebär att rätt läkemedelsbehandling ges till rätt patient, i en individuellt anpassad dosering och behandlingstid, och till lägsta möjliga kostnad för patienterna och samhället.⁵¹

För avancerade terapier och läkemedel som beviljas villkorade marknadsgodkännanden eller godkännanden under särskilda omständigheter, i många fall sär läkemedel, är uppföljningen en viktig del av valideringen av effekt och säkerhet. Detsamma gäller läkemedel som är föremål för utökad bevakning. I vissa fall åläggs företag krav om kompletterande kliniska studier efter godkännande, som i tillägg till säkerhetsstudier avser upptäcka, utvärdera, förstå och förhindra biverkningar av läkemedel samt andra läkemedelsrelaterade risker (farmakovigilans).⁵²

För avancerade terapier krävs i regel mer heltäckande uppföljning för att identifiera, karaktärisera och kvantifiera säkerhetsriskerna, utvärdera riskhanteringsåtgärder och utreda eventuell saknad information. Detta styrs till stor del av regelverken för läkemedel och läkemedelsanvändning i Europa. Det är primärt innehavaren av marknadsgodkännandet, läkemedelsföretagen, som har det yttersta ansvaret att understödja bedömningen av nytta/risk-balansen. Med allt tidigare godkännanden får hälso- och sjukvården en än viktigare roll och ett stort ansvar vad gäller evidensgenerering för effekt och säkerhet samt livscykeluppföljningen av nya avancerade terapier och innovativa läkemedel för sällsynta sjukdomar. Delar av detta hanteras för andra läkemedel inom ramen för den mer traditionella utvecklingsprocessen och genomförda kliniska studier.⁵³

Tillgången till data är avgörande uppföljningen och är beroende av den data som finns i patientjournaler och vårdinformationssystem samt den data som rapporteras till register. Den data som finns är fragmenterad och tillgången på data bygger på att data från olika källor kan kopplas samman.

Idag finns en rad olika register som samlar information om hur hälso- och sjukvården fungerar.

Socialstyrelsen förvaltar ett flertal register som kan tillhandahålla data på ett strukturerat vis. Rapporteringen till hälsodataregister är reglerat i lagen om hälsodataregister samt tillhörande förordningar vilket medför en högre täckningsgrad och en mer förutsägbar inrapporteringsfrekvens. Socialstyrelsen förvaltar även bland annat diverse socialregister, dödsorsaksregistret, register för hälso- och sjukvårdspersonal samt register för övervakning av fosterskador. Uppgifterna i registren skyddas av så kallad absolut sekretess, vilket är lagens starkaste sekretesskydd. Undantag gäller bara för uppgifter som behövs för forsknings- eller statistikändamål statistikändamål och uppgifter som inte direkt kan hänföras till den enskilde.⁵⁴

E-hälsomyndigheten ansvarar för att samla in och tillhandahålla uppgifter som läkemedelsförsäljning. Läkemedelsregistret innehåller information om läkemedel som hämtas ut mot recept samt uthämtade förmånsberättigade förbrukning. Däremot saknas rekvisitionsläkemedel i denna statistik. Sekretess råder för uppgifter hos E-hälsomyndigheten som avser personliga eller ekonomiska förhållanden som kan härledas till den enskilde. Utlämnande av statistik är alltid föremål för prövning. Även Statistiska Centralbyrån (SCB) och Försäkringskassan besitter data som kan vara intressant i uppföljningssyfte.⁵⁵

Nationella och regionala kvalitetsregister samlar information om bakgrund, problem, åtgärd och resultat från hälso- och sjukvården. Varje kvalitetsregister har egna indikatorer som är relevanta för uppföljningen av patientgruppen. Inrapportering i kvalitetsregistren är frivilligt och täckningsgraden av data varierar därmed. Patienterna ger samtycke till den data som rapporteras in i kvalitetsregister.⁵⁶

Regionerna har också egna informationssystem och datalager med information som kan vara av betydelse för uppföljning av utfallsmått för hälsoeffekt, vårdåtgärder och kostnader. Dessa uppgifter är fragmenterade och det finns idag ingen möjlighet att följa en patients resa genom vården på ett enkelt och systematiskt sätt för att veta när, var, hur och varför olika åtgärder satts in och vad dessa har resulterat i, i termer av vunnen hälsa, till vilka kostnader. Den låga graden av automation medför också en hög administrativ belastning för att uppföljningen ska vara ändamålsenlig för syftet. Sekretess råder även i dessa fall.

⁵¹ Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (2020), Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor.

⁵² European Medicines Agency, Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products.

⁵³ Ibid; Carvalo, M (2020), Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review.

⁵⁴ Socialstyrelsen, Register.

⁵⁵ e-hälsomyndigheten, Läkemedelsstatistik.

⁵⁶ SKR, Nationella kvalitetsregister; Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (2020), Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor.

Bland annat TLV fastslår i sin rapport om uppföljningsdata att Sverige har goda förutsättningar för uppföljning av läkemedelsanvändningen, med välutbyggda individuella register, data med koppling till personnummer, samt en tradition av att generera vetenskaplig evidens och sammanställa kunskap baserad på beprövad erfarenhet. Behov finns att skifta från fragmenterade datakällor och manuell hantering av in- och utdata, till kommunicerande ekosystem med automatiserad datahantering. I samband med införandet av nya vårdinformationssystem i merparten av landets 21 regioner finns kommande år ett möjlighetens fönster att få en infrastruktur för datadriven forskning, utveckling, innovation och uppföljning på plats. En ökad grad av automatisering vid inrapportering av data från regionerna till nationella register kan också ske enligt liknande modeller som testats i bland annat Region Värmland, som i en pilot tillsammans med TLV etablerade ett system med automatisk månatlig export av relevant data för rekvisitionsläkemedel från regionens datalager, till Socialstyrelsens patientregister.⁵⁷

Den största utmaningen ligger i informationssäkerhet för data i samhällskritisk verksamhet, där regionerna tillsammans med övrig svensk offentlig sektor famlar i de juridiska frågeställningarna. Det saknas samstämmighet kring vad som är en hållbar insamling, lagring, hantering, användning och delning av persondata och potentiellt integritetskänsliga data inom och mellan huvudmän samt i samverkan mellan offentlig sektor, akademi och företag. Hur detta ska möjliggöras inom ramen för bland annat dataskyddsförordningen och regelverket kring GDPR, dataskyddslagen, lagen om offentlighet och sekretess, patientdatalagen, CLOUD Act och Schrems II är en nationell angelägenhet men hanteras idag inom ramen för enskilda myndigheters tolkning av juridiken.

Konsekvenserna på läkemedelsområdet är att möjligheterna till livscykeluppföljning begränsas. För avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar, som utgör ett banbrytande område, är uppföljningen en nyckel för fortsatt evidensgenerering och kunskapsbyggande. Datafrågan är därför central, inte minst i syfte att främja den forskning, utveckling och innovation som skapar värde på riktigt.

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Uppföljningen är den sista avgörande nyckeln i processen för tillgängliggörande av läkemedel i Sverige. Arbetet är långt ifrån klart när patienten fått behandling. Med uppföljning kommer ett lärande om hur väl läkemedelsbehandlingarna har levererat. Inom nya banbrytande områden som avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar är detta extra

viktigt. Vilken hälsoeffekt har patienten fått, vilka vårdåtgärder har patienten fått och hur har vårdbehovet förändrats sedan behandlingen sattes in, vilka kostnader har genererats och står nytta och kostnader i linje med den hälsoekonomiska bedömning som gjordes initialt. Allt detta bygger på data. Sverige har goda förutsättningar, men en lång väg kvar att vandra innan data i hälso- och sjukvården blir till guld. Dagens system för data är fragmenterat.

Tillgängliga, relevanta och tillförlitliga hälso-, vård- och kostnadsdata av god kvalitet behövs för att kunna främja forskning, utveckling och innovation samt verksamhetsutveckling av hälso- och sjukvården, på ett informations- och integritetssäkert sätt.

För detta krävs ett kvalitetsarbete och en uppstädning i den data som samlas in idag, för att säkerställa att det är rätt typ av data som registreras in, om det finns gap som behöver fyllas med kompletterande data, samt om det är möjligt att frigöra kapacitet hos den medicinska professionen genom att skala ner eller ta bort någon del av den inrapportering som idag sker rutinmässigt men utan tydligt syfte och mål. Detta betyder inte nödvändigtvis mer datainsamling. Med rätt typ av data skapas möjligheter att följa patienten genom hela kedjan, från diagnos och konstaterad sjukdom till vårdåtgärder och behandling, efterbehandling och uppföljning.

Som komplement behövs juridiska förutsättningar att samla in, lagra, hantera, använda och dela data mellan stat, region, kommun, akademi, företag och patienter – på ett informations- och integritetssäkert sätt. Det finns redan ett antal kända hinder inom det juridiska området och det är inte ändamålsenligt för syftet att dela data om olika aktörer gör olika tolkningar av juridiken. Juridiska hinder måste därför röjas skyndsamt för att inte bromsa hälso- och sjukvårdens omställning och möjligheterna för Sverige att ta ledande position inom prioriterade områden som precisionsmedicin och avancerade terapier. Det är därför tveksamt om det är möjligt att yrka på tidig implementering av nya terapier och annan innovation i vårdens vardag – områden med begränsad evidens och väldigt lite erfarenheter från användning i klinisk vardag – utan att samtidigt tillskapa realistiska förutsättningar till ändamålsenlig uppföljning. En interimistisk lösning skulle kunna vara att tydliggöra gällande tolkning av det juridiska landskapet som råder och inom ramen för prioriterade initiativ skapa möjligheter till policyinnovation med ett iterativt provande tillvägagångssätt. Detta behövs för att Sverige ska kunna kliva fram som ett land som bedriver forskning, utveckling och innovation, och ett land som implementerar och nyttiggör detta i praktiken. Data är med andra ord avgörande på många sätt för att Sverige ska kunna vara en ledande life science-nation.

⁵⁷ Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (2020), Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor.

⁵⁸ SKR, Informationssäkerhet; SKR verktyget KLASSA; SKR, Ny EU dom om överföring och hantering av personuppgifter får stor påverkan; Svenska Dagbladet, Debattartikel, Avgörande att Sverige samordnar vårddata.

X. Prioriteringar

Målet med svensk hälso- och sjukvård, enligt hälso- och sjukvårdslagen, är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. Tillgången till hälso- och sjukvård ska inte bero på individuella egenskaper som kön, ålder, utbildning eller funktion i samhället. Den offentligt finansierade hälso- och sjukvården ska också vara organiserad så att den främjar kostnadseffektivitet.⁵⁹

Även om systemet för den offentligt finansierade hälso- och sjukvården i grunden är allomfattande, kan de offentliga resurserna inte räcka till allt som är önskvärt eller möjligt. Detta var en anledning till att den etiska plattformen togs fram, som resultat av prioriteringsutredningen som antogs av regeringen 1997. Den är tänkt att fungera som allmänna riktlinjer och vägledning för prioriteringar inom hälso- och sjukvården och utgår från tre principer: människovärde, behov och solidaritet samt kostnadseffektivitet.⁶⁰



Etiska plattformens tre vägledande principer

Människovärdesprincipen

Alla människor har lika värde och samma rätt, oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället. Människovärdesprincipen är grundläggande men inte ensam tillräcklig grund för prioriteringar. Om resurserna är begränsade kan inte alla få vad de egentligen har rätt till.

Behovs- och solidaritetsprincipen

Resurserna bör satsas på de områden där behoven är störst. Solidaritet innebär också att beakta behoven hos de grupper som inte är medvetna om sitt människovärde, har mindre möjlighet än andra att göra sina röster hörda eller utnyttja sina rättigheter.

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.

Från Prop. 1996/97:60 (Prioriteringspropositionen)

Prioriteringspropositionen utgick från den etiska problematiken kring prioriteringar i hälso- och sjukvården, framför allt när det handlar om prioritering på grund av bristande resurser. Ett beslut att använda resurserna till ett visst ändamål innebär implicit beslut att avstå andra ändamål. Att prioritera är dock inte bara en fråga om att välja utan kan också vara en fråga om att välja bort. Prioriteringsarbete kan ske på olika sätt och på flera nivåer, samtidigt.⁶¹

Idag, närmare 25 år senare, är prioriteringsfrågan lika aktuell men möjligtvis än mer komplex då behoven ökat i takt med nya möjligheter att diagnosticera, förebygga och behandla allt fler tillstånd. Något som vårdanalys också poängterar i rapporten Styra mot horisonten. Behoven och förväntningarna på vad hälso- och sjukvården ska leverera drivs av två primära faktorer: 1) Nedsättning i en persons medicinska, sociala och psykologiska livsvillkor. 2) Åtgärder inom hälso- och sjukvården som personen har nytta av när det gäller att motverka den nedsättningen. Nyttan ska bygga på vetenskap och beprövad erfarenhet.⁶²

Forskning, utveckling och innovation skapar nya möjligheter för hälso- och sjukvården. Samtidigt är dessa nya möjligheter oftast förknippade med stora osäkerheter, då vetenskaplig evidens är begränsad och den beprövade erfarenheten från klinisk vardag saknas. Detta försvårar prioriteringsarbetet. Risken att prioritera fel medför en samtidig risk för oönskad undanträngning. För avancerade terapier, innovativa läkemedelsbehandlingar för sällsynta och svåra sjukdomar blir detta extra tydligt.

Den medicinska professionen kläms mellan behoven hos patienter som lever med sällsynta, ibland svåra, sjukdomar, regulatoriskt godkända och tillgängliga behandlingsmöjligheter och ekonomiska begränsningar. Politiker kläms mellan viljan att tillgodose behoven hos så många invånare och patienter som möjligt och samtidigt undvika undanträngningseffekter i den mån det går, förväntningar hos den medicinska professionen och behovet av att säkra en långsiktigt hållbar hälso- och sjukvård – idag och i framtiden.⁶³

⁵⁹ Hälso- och sjukvårdslagen, SFS 2017:30.

⁶⁰ Proposition 1996/97:60.

⁶¹ Carlsson, P., Waldau, S. (2013), Att välja rättvist, Om prioriteringar i hälso- och sjukvården.

⁶² Vårdanalys. Rapport 2020:7, Styra mot horisonten – Om vård efter behov som grund för horisontella prioriteringar.ar

⁶³ Prioriteringsproposition 1996/97:60.



Olika sätt att prioritera mellan vårdåtgärder i hälso- och sjukvården

Prioritering

Att prioritera innebär att rangordna och välja ut de alternativ som ska sättas före och åtgärdas framför de alternativ som ska senareläggas eller inte åtgärdas alls. Alternativen måste vara övervägda och relevanta. Dvs. behandlingsalternativ som helt saknar positiv effekt kan exempelvis avfärdas som irrelevanta. Prioritering kan ske på individnivå mellan patienter, på gruppnivå mellan patient- eller sjukdomsgrupper, eller på populationsnivå.

Ransoner

Att ransoner innebär att rangordna och välja bort eller senarelägga åtgärder för att begränsa resurser till det som anses minst viktigt. Dvs. en medveten begränsning av möjligheterna att optimalt tillfredsställa vårdbehov. Ransoner kan ske på olika sätt.

- Nivåransoner: Sker genom bortval eller utspädning. Vårdbehovet tillfredsställs inte till fullo och optimal hälso- och livskvalitet kan därför inte uppnås.
- Indikationsransoner: Sker genom ändringar av indikation som krävs för att vårdåtgärd ska sättas in så att färre omfattas av indikationen.
- Tidsransoner: Sker genom begränsning av hur snabbt patienters vårdbehov blir tillgodosedda genom t ex ökade väntetider. Tidsransoner försenar åtgärder men besparar endast resurser om patienten inte återkommer till vården.

Utmönstring

Att utmönstra innebär också att välja bort, men till skillnad från ransoner medför utmönstring inga konsekvenser för patientens möjlighet att uppnå optimal hälsa eller livskvalitet. Utmönstring handlar istället om bortval av åtgärder som visat sig sakna en positiv effekt, eller där det t ex har kommit nya behandlingsmetoder som bättre tillfredsställer vårdbehovet. Väljer bort behandlingsalternativ som inte anses som relevanta.

Från Carlsson, P och Waldau, S (2013)

Vårdanalys identifierar i sin slutsats att det i hälso- och sjukvårdssystemet finns många aktörer som genom styrning – statlig och regional – bidrar till målkonflikter som begränsar möjligheten till en sammanhållen och långsiktig styrning i hälso- och sjukvården. Samtidigt understryks behovet av ett mer systematiskt och horisontellt prioriteringsarbete utifrån behov och behovstäckning hos invånare och patienter, för helheten.⁶⁴

Slutsatser: Möjligheter och utmaningar

Att prioritera i hälso- och sjukvården är inte enkelt. Det är inte heller något som kan göras lättvindigt – särskilt inte när behov från invånarna ökar, efterfrågan på hälso- och sjukvård stiger, förväntningar på vad som ska finansieras med de offentliga resurserna skjuter i höjden. Samtidigt ökar möjligheterna allt eftersom ny teknik och nya behandlingsmöjligheter utvecklas, ibland på sätt som utmanar hälso- och sjukvården som vi känner den idag och som sätter hela systemet i gungning. Det är därför viktigt att de prioriteringar som sker är genomtänkta och syftar till att ge invånare och patienter bästa möjliga förutsättningar till liv i god hälsa – idag och i framtiden. Hälso- och sjukvården behöver utgå från verkliga behov och vara långsiktigt hållbar. Det försvårar besluten och såväl medicinska professionen, verksamhetschefer, förvaltningsledningar och politiska ledningar i regionerna har ett stort ansvar när prioriteringar av offentliga resurser ska göras. Dessa prioriteringar sker i stort och smått,

inte bara i hälso- och sjukvården och i valet av behandlingsalternativ eller vårdåtgärder. I den totala budgeten inryms också investeringar i fastigheter, anskaffning av medicinteknisk utrustning och inköp av digital teknik. Prioriteringar mellan dessa områden sker sällan systematiskt. Dessa interventioner genomgår sällan systematisk utvärdering utifrån hur väl de adresserar invånare och patienters behov, vilken nytta som skapas samt huruvida resurser använts kostnadseffektivt.

Det regionala prioriteringsarbetet behöver fortsätta ske på vertikalen men i ökad utsträckning också horisontellt, samtidigt som prioriteringar utgår från behov, mål och nytta som kan hjälpa hälso- och sjukvården till en hållbar verksamhet och ekonomi. Detta rannsokande är ett sätt att "skapa luft" i regionerna och utmönstra de åtgärder, insatser och initiativ som skapar mindre nytta i relation till dess kostnader.

Samtidigt sker en slags prioriteringar på nationell nivå som direkt eller indirekt påverkar prioriteringsarbetet i hälso- och sjukvården. Inom läkemedelsområdet kan två exempel nämnas.

Det regulatoriska systemet är utformat för att säkra tillgången på läkemedelsprodukter, framförallt främja de läkemedel som beviljas marknadsgodkännande i Europa. Samtidigt utmönstras i vissa fall de läkemedel som inte

⁶⁴ Vårdanalys. Rapport 2020:7, Styra mot horisonten – Om vård efter behov som grund för horisontella prioriteringar.

faller inom ramen för det regulatoriska systemet men som använts med framgång för vissa patientgrupper under decennier, likt fallet med Diflunisal för Skellefte sjukhus samt den snäva tolkningen av avancerade terapier under sjukhusundantaget. Det regulatoriska systemet prioriterar därmed de kommersiellt godkända produkter som marknadsförs i Europa och Sverige, framför såväl beprövad erfarenhet i vården som innovationskraft som kommer inifrån svensk hälso- och sjukvård. Det regulatoriska systemets roll bör istället vara att främja så många effektiva och säkra behandlingsalternativ som möjligt och främja de olika läkemedlens samexistens. Då överlämnas prioriteringsbesluten till hälso- och sjukvården som samtidigt får bättre förutsättningar att välja rätt typ av behandling, till rätt patient, i rätt tid – utifrån behov.

Ersättningssystemet för läkemedel är till för att främja kostnadseffektiv läkemedelsanvändning i svensk hälso- och sjukvård, genom att värdera läkemedelsbehandlingar i relation till varandra. Rekommendationer om läkemedelsanvändning utgår från förväntad kostnadseffektivitet inom ett visst terapiområde och avgränsad patientgrupp. Betalningsvilja värderas dessutom utifrån ett bredare samhällsperspektiv vilket driver upp läkemedelskostnaderna, särskilt för sällsynta och svåra sjukdomar där samhället har en förhöjd betalningsvilja. Såväl TLV som NT-rådet kan därmed sägas bidra till vertikal prioritering inom patientgrupper och en snävare typ av horisontell prioritering mellan patientgrupper. Däremot sker denna prioritering inte systematiskt och den horisontella prioriteringen på totalen uteblir.

Därtill finns andra nationella mål, krav och styrsignaler som påverkar hälso- och sjukvården och kräver priori-

teringar av kapacitet och resurser. Även dessa behöver ses i ljuset av långsiktig hållbarhet. Till exempel nationella satsningar för omställningen av svensk hälso- och sjukvården, mot god och nära vård och högspecialiserad vård samt införandet av kunskapsstyrning. Senaste året har också blottlagt behovet av en motståndskraftig hälso- och sjukvård, i kris och pandemi, som står stadigt mot oförutsedda hot mot folkhälsan. I tillägg ska Sverige vara en ledande life science-nation, Sverige ska vara ett föregångsland för införandet av precisionsmedicin, Sverige ska vara ett av världens främsta forsknings- och innovationsländer och en framstående kunskapsnation, Sverige ska vara bäst i världen på att använda digitaliseringens och e-hälsans möjligheter i utvecklingen av vården och omsorgen.

I frånvaro av helhetsperspektiv och ett gemensamt nationellt prioriteringsarbete för vilka behov, mål, och nyttor som ska ges företräde i den offentligt finansierade hälso- och sjukvården finns risker med omedveten undanträngning mellan olika initiativ. På läkemedelssidan skulle det kunna innebära att de läkemedelsbehandlingar som tillgängliggörs patienter i framtiden begränsas till de läkemedel som först når marknaden, bedöms kostnadseffektiva vid rekommendation för användning, och "slinker in" inom ramen för tillgängliga resurser. Denna först-till-kvarn-princip är självfallet ett värsta scenario och något som står långt ifrån dagens prioriteringsprinciper i den etiska plattformen, men illustrerar ändå behovet av horisontella prioriteringar och ett gemensamt grepp från stat, region och kommuner tillsammans med akademi och företag. Invånare och patienter, i egenskap av såväl finansierare som förmånstagare i hälso- och sjukvården, behöver också engageras.

Referenser

- Apoteket AB, <https://www.apoteket.se/produkt/vyndaqel-kapsel-mjuk-20-mg-30-kapsel-kapslar-bliester-1237998/>.
- ATMP Sweden, What are ATMPs, <https://atmpsweden.se/resources/what-are-atmps/>.
- Berk, JL m fl (2013), Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy, A Randomized Clinical Trial, Jama network <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1793802>.
- Carlsson, P., Waldau, S. (2013), Att välja rättvist, Om prioriteringar i hälso- och sjukvården.
- Carvalho, M, m fl (2020), Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review, BMJ journals, <https://innovations.bmj.com/content/7/1/123>.
- Catapult- cell and cell therapy, https://ct.catapult.org.uk/sites/default/files/publication/DanRabbie_Taking%20Advanced%20Therapy%20Medicinal%20Products%20%28ATMPs%29%20to%20Market_29Jun18.pdf.
- De Flon, P (2018), Treatment with the monoclonal antibody rituximab in Multiple Sclerosis: a study based on an academic clinical trial, Umeå universitet, Medicinska fakulteten, Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Klinisk neurovetenskap, Treatment with the monoclonal antibody rituximab in Multiple Sclerosis : a study based on an academic clinical trial (diva-portal.org).
- Detela, G, Lodge, A. (2019), EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorization, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050119300130>.
- e-hälsomyndigheten, Läkemedelsstatistik, <https://www.ehalsomyndigheten.se/om-oss/lakemedelsstatistik/>.
- Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EC om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.
- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004, om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_sv.pdf.
- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) 1394/2007 (Artikel 2), om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=SV>.
- Europaparlamentets och rådets direktiv 2014/24/EU av den 26 februari 2014 om offentlig upphandling och om upphävande av direktiv 2004/18/EG, beaktelsesats 62, <https://www.regeringen.se/49c0fa/contentassets/fe39053b15a1469482e33ac8ee323eb7/bilaga-1-europaparlamentets-och-radets-direktiv-201424eu.pdf>.
- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) 141/2000, om sär läkemedel, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>.
- European Medicines Agency, Orphan designation: Overview, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview#ema's-role-in-orphan-designation--section>.
- European Medicines Agency, Conditional marketing authorization, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
- European Medicines Agency, Guideline on the procedure for accelerated assessment, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedure-accelerated-assessment-pursuant-article-149-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf.
- European Medicines Agency, Notifying a change of marketing status, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/notifying-change-marketing-status>.
- European Medicines Agency, National competent authorities (human), <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human>.
- European Medicines Agency, Guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-2001/83/ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf.
- European Medicines Agency, Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision_en.pdf.
- European Medicines Agency, Precautionary marketing suspension of thalassaemia medicine Zynteglo, <https://www.ema.europa.eu/en/news/precautionary-marketing-suspension-thalassaemia-medicine-zynteglo>.
- Folkhälsomyndigheten, Hälsoekonomiska utvärderingar, <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/halsoekonomi/halsoekonomiska-utvarderingar>.
- Garrison Jr, L P m.fl. (2013) Performance-based risk sharing arrangement – Good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR Good practice for performance -based risk sharing arrangements task force, [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(13\)01811-1/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301513018111%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(13)01811-1/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301513018111%3Fshowall%3Dtrue).

- Global Market Insight, Rare Disease Treatment Market, Global Forecast Report 2026, <https://www.gminsights.com/industry-analysis/rare-disease-treatment-market>.
- Grimm, E G m.fl. (2017), The HTA Risk Analysis Chart: Visualising the Need for and Potential Value of Managed Entry Agreements in Health Technology Assessment, <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-017-0562-9>.
- Hoeckman, J m fl, (2015), Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe, <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.174>
- Hanna, E m fl (2016) Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jmahp.v4.31036>.
- Hanna, E m fl (2016), Risk of discontinuation of Advanced Therapy Medicinal Products clinical trials, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jmahp.v4.32232>.
- Hart, O, Holmström, B (2016), Kungliga vetenskapsakademien (2016), Contract theory, Advanced Information - The Prize in Economic Sciences, <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-economicsciences2016-2.pdf>.
- Henriksson, M m fl (2018), Tröskelvärden och kostnadseffektivitet – innebörd och implikationer för ekonomiska utvärderingar och beslutsfattande i hälso- och sjukvården, CMT Rapport 2018:3 <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1267099/FULLTEXT01.pdf>.
- Horgan, D m fl (2020), Propelling Healthcare with Advanced Therapy Medicinal Products: A Policy Discussion, Biomedicine Hub, 2020 Vol 5, No. 3, <https://www.karger.com/Article/Fulltext/511678>.
- Hälso- och sjukvårdslagen, SFS 2017–30, https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag_sfs-2017-30.
- Innovationsradet.se/Innovation, <https://www.innovationsradet.se/innovation/>.
- Intellia Therapeutics, Intellia Therapeutics Doses First Patient in Landmark CRISPR/Cas9 Clinical Trial of NTLA-2001 for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis | Intellia Therapeutics (intelliata.com).
- Kaushik, A (2020), Managed entry agreements for drugs treating rare conditions in Sweden-a qualitative study on the optimal design to balance the needs of the stakeholders.
- Kommissionens förordning, (EG) nr 847/2000 om tillämpningsföreskrifter för klassificeringen av läkemedel som sär-läkemedel och om definitionen av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=SV>.
- Kommissionens direktiv (EG) nr 2005/28 av den 8 april 2005 om fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0028&from=EN>.
- Kommissionens förordning (EG) nr 507/2006 av den 29 mars 2006 om villkorligt godkännande för försäljning av humanläkemedel som omfattas av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507&from=EN>.
- Lagen om offentlig upphandling LOU 2016:1145), https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-20161145-om-offentlig-upphandling_sfs-2016-1145.
- Lagen om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område (1998:531), <https://lagen.nu/1998:531>.
- Lag om ändring i läkemedelslagen 2015:315, SFS 2020:342, <https://svenskforfattningssamling.se/sites/default/files/sfs/2020-05/SFS2020-342.pdf>.
- Läkemedelsboken, Godkännande av läkemedel, https://lakemedelsboken.se/kapitel/regelverket_och_it-stod/godkannande_av_lakemedel.html.
- Läkemedelslag, 2015:315, https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lakemedelslag-2015315_sfs-2015-315.
- Läkemedelsverket (2019), Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation, Rapport från Läkemedelsverket, <https://www.lakemedelsvarlden.se/wp-content/uploads/2019/12/e39c3e2d-1872-4dcf-a98c-267e47046122.pdf>
- Läkemedelsverket (diverse): Föreskrivning, <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/forskrivning>; Föreskrifter om licens, HSLF-FS 2018:25, <https://www.lakemedelsverket.se/4adcf5/globalassets/dokument/lagar-och-regler/hslf-fs/hslf-fs-2018-25.pdf>; Compassionate use program, <https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor/icke-godkanda-lakemedel-genom-compassionate-use-program>; Sjukhusundantaget, <https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/tillverkningsstillstand/sjukhusundantaget>.
- Nationellt införande av läkemedel, Så arbetar vi, <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/sarbetar-vi-4.4771ab7716298ed82ba979d4.html>, Tegsedi (inotersen) och Onpattro (patisiran) [https://janusinfo.se/download/18.722d04cf175c8613c9dbbe0a/1606727148345/Tegsedi-\(inotersen\)-och-Onpattro-\(patisiran\)-201130.pdf](https://janusinfo.se/download/18.722d04cf175c8613c9dbbe0a/1606727148345/Tegsedi-(inotersen)-och-Onpattro-(patisiran)-201130.pdf).
- Läkemedelsvärlden (2019), <https://www.lakemedelsvarlden.se/varldens-dyraste-lakemedel-godkant-i-usa/>.
- Norrlandstingens regionförbund, Rutiner för införande av nya läkemedel ARIL, <https://www.norrasjukvardsregionforbundet.se/halso-och-sjukvard/lakemedelsrad/nya-lakemedel/>.
- OECD (2019), Health working papers no. 15, Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward, <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/6e5e4c0f-en.pdf?expires=1614117830&id=id&accname=guest&checksum=1C76224E2C35A29565A42ABF59EF3D4A>.
- OECD iLibrary, Research and development, <https://www.oecd-ilibrary.org/industry-and-services/research-and-de>

velopment-r-d/indicator-group/english_09614029-en.

Orphanet, <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Patent och Registreringsverket, https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patentlag-1967837_sfs-1967-837.

Patientdatalagen, SFS 2008:355, https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientdatalag-2008355_sfs-2008-355.

Peters, M (2017), Managing the Introduction of High-Cost Medicine A comparative analysis of the role of Managed Entry Agreements in Norway, the Netherlands, and England, https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/58667/Peters_Marjolein_Master_Thesis_EuHEM.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Pharma boardroom, <https://pharmaboardroom.com/facts/european-medicines-agency-ema-advanced-therapy-medicinal-product-atmp-approvals/>.

Prioriteringsproposition 1996/97:60, https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/proposition/prioriteringar-inom-halso--och-sjukvarden_GK0360.

Proposition 1996/97:60, Prioriteringar inom hälso- och sjukvården Proposition 1996/97:60 - Riksdagen.

Proposition 2020/21:60, Forskning, frihet, framtid – kunskap och innovation för Sverige, <https://www.regeringen.se/4af915/contentassets/da8732af87a14b689658dadcfb2d3777/forskning-frihet-framtid--kunskap-och-innovation-for-sverige.pdf>.

Quinn, C m fl (2019), Estimating the clinical pipeline of cell and gene therapies and their potential economic impact on the US health care system, Value in Health, Vol. 22, [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(19\)30188-3/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301519301883%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(19)30188-3/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301519301883%3Fshowall%3Dtrue).

Regeringskansliet, DS 2010:13 Genomförande av bestämmelsen om sjukhusundantag, <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/departementsserien-och-promemorior/2010/04/ds-201013/>.

Region Stockholm, Om läkemedelsuppföljning, <https://janusinfo.se/praktiskinformation/lakemedelsstatistik/omlakemedelsuppfoljning.4.304d30c1612954524530b1d.html>

Regulation (EC) no 141/2000 of the European parliament and of the COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf.

Regulation (EC) no 726/2004 of the European parliament and of the council of 31 march 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>.

Riksförbundet Sällsynta diagnoser, <https://www.sallsyntadiagnoser.se>.

SBU handbok, Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten, <https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>.

SKR (diverse), Nationella kvalitetsregister, <https://kvalitetsregister.se/tjanster/omnationellakvalitetsregister.1990.html>, Schrems II <https://skr.se/ekonomijuridikstatistik/juridik/arkivjuridik/arkivjuridik/nyedomomoverforingochhanteringavpersonuppgifterfarstorpaverkan.34058.html>, informationssäkerhet och verktyget KLAS-SA <https://klassa-info.skl.se/omklassa/page/inledning/file/KLASSA%20for%20informationssaerkerhet.pdf>

Socialdepartementet, Protokoll vid regeringssammanträde, 2019-12-11, <https://www.regeringen.se/4af941/contentassets/940aec0c58e14c3691ce93ded7c1d1/statens-bidrag-till-regionerna-for-kostnader-for-lakemedelsformaner-m-m.pdf>.

Socialstyrelsen (diverse), Förskrivningsrätt, <https://legitimation.socialstyrelsen.se/andra-behorigheter/forskrivningsratt/>, Register, <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/>, Möjligheter och hinder för innovation i vård och omsorg, <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/kunskapsstod/bilaga-mojligheter-och-hinder-for-innovation-i-var-d-och-omsorg.pdf>.

SOU 2018:89, Tydligare ansvar och regler för läkemedel, Slutbetänkande av Läkemedelsutredningen, https://www.regeringen.se/48ddc3/contentassets/b726d2738d98434e9db352b195056ac0/tydligare-ansvar-och-regler-for-lakemedel-sou-2018_89.pdf.

Svenska Dagbladet, debattartikel, Avgörande att Sverige samordnar vårddata, <https://www.svd.se/avgorande-att-sverige-samordnar-varddata>.

Swelife (2020), Slutrapport för Swelife-ATMP, SDP3 Affärsmodeller och hälsoekonomi (Dec 2020), https://atmpsweden.se/wp-content/uploads/2021/02/Final-rapport-dec-2020_korr-accepterade-andringar-v2.pdf.

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (2019), Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor, https://www.tlv.se/download/18_2fb232d9174ba11bd5bb0054/1601626715921/uppfoljning_av_cancerlakemedel_och_andra_lakemedel_via_alternativa_datakallor.pdf.

Vella Bonano, P m fl (2017), Adaptive pathways: Possible next steps for payer in preparation for their potential implementation, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00497/full>

Vårdanalys (2020), Rapport 2020:7, Styra mot horisonten – Om vård efter behov som grund för horisontella prioriteringar, <https://www.varदानalys.se/rapporter/styra-mot-horisonten/>.

Vävnadsrådet, <https://vavnad.se/cell/cellterapiverksamheter/goteborg/>.

