

TLV:s betalningsvilja för nya läkemedel har analyserats

KOSTNADSEFFEKTIVITET OCH SJUKDOMENS SVÅRIGHETSGRAD AVGÖRANDE FÖR SUBVENTION – CANCERLÄKEMEDEL FÅR KOSTA MER

Mikael Svensson, fil dr, professor, enheten för hälsometri, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
 ● mikael.svensson.2@gu.se

Fredrik Nilsson, fil dr, hälsoekonom, Socialstyrelsen, Stockholm

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) är den myndighet som beslutar huruvida receptbelagda läkemedel ska inkluderas i det allmänna subventions-systemet. TLV instiftades år 2002 under namnet Läkemedelsförmånsnämnden och fick sitt nuvarande namn år 2008 då dess uppdrag utökades till att även inkludera tandvård. Den beslutande nämnden hos TLV ska ta hänsyn till tre principer när den beslutar om subvention:

- människovärdesprincipen (alla ska behandlas lika)
- behovs- och solidaritetsprincipen (de med störst behov ska ges prioritet)
- kostnadseffektivitetsprincipen (kostnaden ska vara rimlig i relation till nyttan).

Det finns inga explicita riktlinjer för hur nämnden rent praktiskt ska ta dessa principer i beaktande. Därför har vi för denna studie granskat de beslut som nämnden fattade mellan 2005 och 2011 för att analysera hur de tre principerna i praktiken påverkar sannolikheten för att ett nytt läkemedel beviljas subvention. En längre analys av materialet publicerades nyligen i den internationella tidskriften *Pharmacoeconomics* [1].

I denna artikel presenterar vi dels resultaten från den analysen, dels också ytterligare analyser kring frågan om huruvida svåra sjukdomar prioriteras högre, med särskilt fokus på cancerläkemedel.

Vad gäller beslutsprinciperna är det svårt att operationalisera människovärdesprincipen, men behovs- och solidaritetsprincipen brukar tolkas som att läkemedel som används vid svårare sjukdomstillstånd bör

HUVUDBUDSKAP

- Analyser av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslut visar att såväl kostnadseffektiviteten som sjukdomens svårighetsgrad är viktiga faktorer för sannolikheten att nya läkemedel beviljas subvention.
- TLV:s betalningsvilja för ett nytt läkemedel i termer av kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) ligger i intervallet 700 000 kronor till 1 220 000 kronor för perioden 2005–2011.
- Den högre kostnad per QALY som accepterats för svåra sjukdomar representeras framför allt av cancerläkemedel.

FAKTA 1. QALY – ett kvalitetsjusterat levnadsår

QALY är ett mått på hälsa som kombinerar livslängd (i år) med hälsorelaterad livskvalitet (på en skala från 0 till 1, där 1 är bäst). 1 QALY kan då tolkas som att leva 1 år med »fullständig« hälsa [4].

Kostnaden per QALY för ett läkemedel (eller annan typ av intervention i sjukvården) beräknas genom att dividera den inkrementella kostnaden för läkemedlet med den inkrementella effekten i termer av QALY. Detta kan uttryckas som:

Kostnad per QALY =

$$\frac{\text{Kostnad}_{\text{UTVÄRDERINGSALTERNATIVET}} - \text{Kostnad}_{\text{JÄMFÖRELSEALTERNATIVET}}}{\text{Antal QALY}_{\text{UTVÄRDERINGSALTERNATIVET}} - \text{Antal QALY}_{\text{JÄMFÖRELSEALTERNATIVET}}}$$

Antal QALY

Kostnaden per QALY för ett läkemedel kan således ses som prislappen för att vinna 1 QALY. Ju lägre denna prislapp/kvot är, desto mer kostnadseffektivt kan läkemedlet sägas vara.

ges högre prioritet. Det finns dock ingen explicit definition av vad som är en svår sjukdom, utan det är en bedömning som nämnden gör i varje enskilt fall.

Vad gäller kostnadseffektivitetsprincipen görs vanligtvis en prisjämförelse eller en kostnadsminimeringsanalys för sådana läkemedel som hävdar jämförbar terapeutisk effekt som existerande läkemedel [2]. I de fall ett företag hävdar bättre terapeutisk effekt och ett prispremium jämfört med existerande läkemedel (eller om det inte finns några tillgängliga prisatta läkemedel för tillståndet) bör kostnadseffektiviteten enligt riktlinjerna hos TLV utvärderas i termer av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) (Fakta 1) [3].

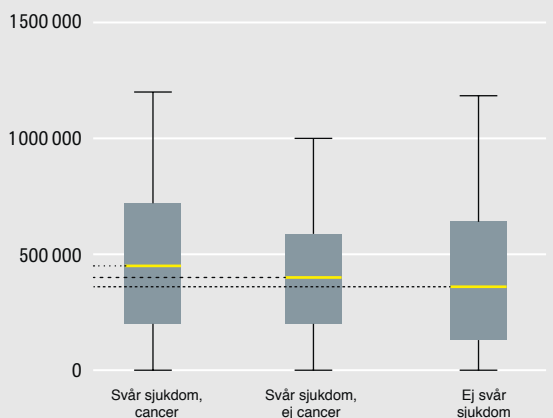
Till skillnad från exempelvis Storbritannien, där NICE (National Institute for Health and Care Excellence) deklarerat att man accepterar en kostnad upp mot 30 000 pund per QALY [5], finns i Sverige ingen definierad gräns för vad som är att betrakta som en acceptabel kostnad per QALY. Socialstyrelsen anger dock i en del rapporter 500 000 kronor per QALY som en gräns för rimlig kostnadseffektivitet [6].

SYFTE

Vi analyserar hur sannolikheten för beviljad subvention förklaras av kostnaden per QALY för läkemedlet

FIGUR 1. Kostnad för respektive sjukdomskategori

Kostnad per QALY, kronor (utliggare exkluderade)



► Låddiagram över kostnad per QALY för respektive sjukdomskategori (gäller både beviljade och ej beviljade subventioner).

TABELL 1. Deskriptiv statistik kring kostnad per QALY beroende på sjukdomstyp och beslut.

Beslut	Beviljad subvention, kronor, median (min-max)	Nekad subvention, kronor, median (min-max)
● Alla (n = 102)	350 000 (<0-1220 000) (n = 86)	1 000 000 (700 000-10 000 000) (n = 16)
● Ej svår sjukdom (n = 45)	280 000 ^a (<0-1184 000) (n = 36)	900 000 (700 000-1 000 000) (n = 9)
● Svår sjukdom, ej cancer (n = 39)	363 000 ^b (<0-1220 000) (n = 33)	1 550 000 (730 000-10 000 000) (n = 6)
● Svår sjukdom, cancer (n = 18)	400 000 (<0-1 000 000) (n = 17)	1 200 000 (1 200 000-1 200 000) (n = 1)

^a Signifikant lägre än för »svår sjukdom, ej cancer« och »svår sjukdom, cancer«.

^b Signifikant lägre än för »svår sjukdom, cancer« (t-test). Resultat <0 innebär att läkemedlet både minskar kostnader och ökar QALY.

och huruvida läkemedlet används vid ett allvarligt sjukdomstillstånd och då specifikt om det allvarliga tillståndet gäller en cancersjukdom.

METOD

Vi har från TLV fått tillgång till alla beslut tagna mellan 2005 och 2011 som innehåller data om kostnad per QALY och tillståndets svårighetsgrad. I vissa fall finns information om kostnad per QALY i beslutsunderlaget som skickas till nämnden, men däremot inte i det offentliga beslutet. Anledningen till att estimatet saknas kan exempelvis vara att nämnden gör en annan bedömning än myndighetens tjänstemän eller att det finns en spridning eller osäkerhet i resultaten som gör det svårt att presentera ett punktestimat.

För vår analys har vi skapat följande utfallsvariabel:

- Beviljad subvention: en binär utfallsvariabel som tar värdet 1 om TLV beviljar subvention, annars 0.

De två primära förklaringsvariablerna i vår analys är:

- Kostnad per QALY: en kontinuerlig variabel som visar kostnaden per QALY för läkemedlet.
- Svår sjukdom: en binär variabel som tar värdet 1 om TLV bedömer det som ett allvarligt sjukdomstillstånd, annars 0. Vi differentierar även denna variabel med avseende på om det är en svår sjukdom som är cancer eller svår sjukdom men ej cancer.

Vi inleder vår analys med att presentera deskriptiv statistik kring kostnaden per QALY uppdelad på beviljade och ej beviljade ansökningar beroende på sjukdomens svårighetsgrad. I nästa steg genomför vi sedan en logistisk regressionsanalys på utfallsvariabeln med våra förklaringsvariabler av intresse. Utöver detta utför vi känslighetsanalyser där vi kontrollerar för året för beslut och huruvida data publicerades officiellt eller kommer från tjänstemännens underlag.

RESULTAT

Figur 1 visar ett låddiagram över kostnaden per QALY för de 102 ansökningar där vi har data för perioden

uppdelat på läkemedel för »ej svår sjukdom«, »svår sjukdom, ej cancer« och »svår sjukdom, cancer«. Vi har streckat ut medianen på kostnaden per QALY för respektive kategori, och vi ser att den är lägst för »ej svår sjukdom« (360 000 kronor), följt av »svår sjukdom, ej cancer« (400 000 kronor), och högst för »svår sjukdom, cancer« (450 000 kronor), vilket indikerar att för en given hälsoförbättring är föreslagen kostnad högst för cancerläkemedel.

Tabell 1 visar en mer detaljerad deskriptiv statistik, och vi ser medelvärde och extremvärden för kostnaden per QALY för beviljade respektive avslagna ansökningar om subvention uppdelade efter svårighetsgrad. Av alla 102 beslut har 86 beviljat subvention och 16 nekat. Det ska noteras att ett antal ansökningar varje år dras tillbaka av företagen (mellan 3 och 12 per år under vår tidsperiod) innan nämnden fattar beslut. Detta sker rimligtvis då företagen kan mistänka avslag (men vi har inga data för dessa tillbakadragna ansökningar). Om vi betraktar det lägsta (högsta) värdet per QALY, där en ansökan nekas (beviljas) subvention, som gränsen för kostnadseffektivitet baserat på TLV:s faktiska beslut ser vi att den är i intervallet 700 000 kronor till 1 200 000 kronor per QALY.

I de olika kategorierna ser vi att den genomsnittliga kostnaden per QALY för sjukdomstillstånd som inte är svåra bland beviljade ansökningar är 301 000 kronor, medan den för avslagna ansökningar är 886 000 kronor (median 280 000 respektive 900 000 kronor per QALY). Samma mönster ses för svåra sjukdomar (cancer exkluderat), som har ett medelvärde på 367 000 kronor (median 363 000 kronor) för beviljade och över 3 miljoner kronor för avslagna (det senare drivs dock upp påtagligt av ett enstaka läkemedel med en kostnad per QALY på 10 miljoner kronor, medianen är 1 550 000 kronor per QALY). För svåra sjukdomar som är cancer (alla cancersjukdomar som vi har data om har av nämnden bedömts som svåra) är kostnaden per QALY för beviljade ansökningar 439 000 kronor (median 400 000) och för avslagna ansökningar 1 200 000

kronor. Det senare är dock endast ett läkemedel.

Slutligen genomförde vi logistiska regressionsanalyser med en binär utfallsvariabel som visade om subvention beviljades eller inte.

För kostnaden per QALY ser vi att sannolikheten för att ett läkemedel beviljas subvention minskar med 4 till 5 procentenheter för varje ökning med 100 000 kronor (beroende på empirisk modell, dvs vilka andra variabler vi konstanthåller för). Om det är en svår sjukdom ökar sannolikheten för att ett läkemedel beviljas med 11 procentenheter. Den högre kostnad per QALY som accepterats för svåra sjukdomar representeras framför allt av cancerläkemedel. Beviljade subventioner för svåra sjukdomar som ej är cancer har en liknande kostnad per QALY som sjukdomar som inte är svåra då skillnaden inte var statistiskt signifikant.

DISKUSSION

Vi finner att TLV:s betalningsvilja för ett nytt läkemedel i termer av kostnad per QALY ligger i intervallet 700 000 kronor till 1 220 000 kronor för perioden 2005 till 2011.

Högre kostnad accepteras för cancerläkemedel

Vi finner också att den högre kostnad per QALY som accepterats för svåra sjukdomar framför allt representeras av cancerläkemedel. Beviljade subventioner för svåra sjukdomar som ej är cancer har en kostnad per QALY som är högre än för ej svåra sjukdomar, men

»Till skillnad från en del andra länder är stora delar av operationaliseringen av beslutsprinciperna ganska dolda i det svenska systemet.«

skillnaden var dock inte statistiskt signifikant i våra regressionsmodeller. Det kan därmed vara relevant att ställa sig frågan om det i TLV:s beslutsfattande finns ett cancerpremium. Utifrån de data som den här analysen är baserad på går det dock inte att dra den slutsatsen. Det kan mycket väl vara så att också läkemedel som används vid andra svåra tillstånd hade beviljats subvention även om de hade ansökt om ett högre pris.

Däremot förefaller det vara så att läkemedelsbolagen har drivit en mer aggressiv prissättningsstrategi för läkemedel som används vid cancer än vid andra svåra sjukdomar och att TLV accepterat detta. I en nyligen genomförd internationell studie om prissättning av cancerläkemedel i 16 ekonomiskt utvecklade länder fann man också generellt högst priser i Sverige, Tyskland och Schweiz och relativt låga priser i t ex Storbritannien [7].

Det är i linje med behovs- och solidaritetsprincipen att satsa relativt mer resurser på svårare sjukdomar, här i betydelsen att bevilja subvention trots högre kostnad per QALY. Det är dock mer oklart huruvida det är motiverat att acceptera ett särskilt högre pris för cancerläkemedel än för läkemedel vid andra svåra sjukdomar. Att dessa nya läkemedel är dyra att utveckla, som läkemedelsbolagen ofta konstaterar, motiverar inte i

sig att vi ska betala ett högre pris för cancerläkemedel.

Om andra resurser i vården som skapar »mer hälsa för pengarna« trängs undan, kan ett cancerpremium innebära att andra behövande grupper kommer på undantag så att befolkningshälsan på aggregerad nivå försämras. Men som nämnts är det oklart om den högre kostnad per QALY vi ser för beviljade cancerläkemedel är en effekt av ett »cancerpremium« från TLV:s sida eller om det beror på en mer försiktig prissättningsstrategi från företag för svåra sjukdomar som inte är cancer (kanske för att det finns en perception om ett cancerpremium?).

Internationell diskussion om cancerläkemedels kostnad

Detta relaterar till en större internationell diskussion om cancerpremium vid beviljandet av nya medicinska teknologier. I t ex Storbritannien har man instiftat »Cancer Drugs Fund«, en särskild budget för cancerläkemedel, vilket i praktiken innebär att man accepterar en högre kostnad per QALY för cancerläkemedel än för andra läkemedel och teknologier i vården [8].

Prissättningen på cancerläkemedel i Storbritannien är dock, som kommenterades ovan, lägre än i Sverige. Det är rimligt att tro att detta till stor del drivs av att NICE har riktlinjer för en acceptabel kostnad per QALY rent generellt som är klart lägre, 20 000-30 000 pund [5], än vad vi funnit i denna studie i Sverige. Det bör dock tydliggöras att rekommendationerna i Storbritannien är att en rimlig kostnad per QALY ska beräknas från ett sjukvårdsperspektiv. I Sverige däremot rekommenderas ett bredare samhällsperspektiv där (nästan) alla konsekvenser av ett läkemedel ska inkluderas, oavsett vilken sektor effekten »hamnar hos« (även om de uppdaterade riktlinjerna hos TLV exkluderar delar av samhällskostnaderna och därför kan sägas röra sig i riktning mot ett sjukvårdsperspektiv).

Tröskelvärdet i Storbritannien baseras då på värdet av de terapier som trängs undan om man inför nya läkemedel (vid en fast budget kommer alltid något att trängas ut om man inför nya kostnadsdrivande terapier). I Sverige kanske det bland många har funnits en åsikt att tröskelvärdet på en QALY bör baseras på samhällets värde av en QALY (vilket ibland refereras som värdebaserad prissättning/vård).

Dolda principer för besluten

Till skillnad från en del andra länder är stora delar av operationaliseringen av beslutsprinciperna ganska dolda i det svenska systemet. Detta gäller både hur sjukdomars svårighetsgrad bedöms och vilken gräns för kostnad per QALY som accepteras. TLV har alltså inte explicit presenterat någon information om vilken kostnad per QALY som är acceptabel och inte heller om vad TLV menar med svår sjukdom.

Argument för att införa formella kriterier för detta inkluderar bl a att det kan ge mer konsistenta beslut och anses vara mer transparent för finansierarna (dvs de svenska skattebetalarna) [9]. Å andra sidan finns en vanlig farhåga vid ekonomiska utvärderingar i just hälso- och sjukvården att vi, om finansierare är helt öppna med betalningsviljan vid introduktion av nya läkemedel, genomgående kommer att få en prissättning som innebär att vi hamnar precis vid »gränsen« för en acceptabel kostnad per QALY.

Eftersom det är företagen själva som föreslår ett

pris (kostnaden per QALY är alltså »endogen«) kan man misstänka att producenter kommer att föreslå priser som gör att kostnaden per QALY alltid kommer att vara precis under ett sådant värde, vilket skulle kunna vara kostnadsdrivande [10].

Tydliga och öppna riktlinjer behövs

Beträffande vad som betraktas vara en svår sjukdom är det dock svårare att utifrån ett samhällsperspektiv argumentera emot att beslutande myndigheter har en öppen hållning kring definitionen. I vår analys dikotomiserade vi svårighetsgraden till »svår« eller »ej svår«, vilket kan ifrågasättas eftersom det givetvis i praktiken finns fler nivåer än vad en dikotomisering innebär. Men i beslutsinformation från nämnden används begrepp som »svår«, »hög allvarlighet« och liknande, och det är oklart hur dessa relaterar till varandra.

Vi såg därför få möjligheter till att göra en mer förfinad analys, särskilt med tanke på att antalet beslut var litet. Det finns flera tänkbara kriterier som kan användas och som skulle kunna implementeras av TLV för att kvantifiera svårighetsgrad, t ex sjukdomens effekter i termer av förlorade levnadsår (har diskuterats av NICE), graden av nedsatt livskvalitet etc.

Här finns det rimligtvis ett viktigt arbete att göra för TLV, Socialstyrelsen och andra berörda myndigheter i att utforma tydliga och öppna riktlinjer kring hur man bedömer hälsoekonomiska beslutsunderlag. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DX44*

SUMMARY

The Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) is the government body responsible for deciding whether outpatient drugs are to be included in the pharmaceutical benefits scheme. This paper analyzed all decisions made by TLV between 2005 and 2011 in order to investigate how the cost-effectiveness of a drug and the severity of the disease the drug targets affected the likelihood of subsidy of a drug. We find that TLV places significant weight on both the cost-effectiveness, measured as the cost per Quality-Adjusted Life Year (QALY), and disease severity. We also find that the higher cost per QALY approved for severe diseases is mainly represented by cancer drugs. Drugs targeting severe diseases other than cancer have a similar cost per QALY as for non-severe diseases.

REFERENSER

1. Svensson M, Nilsson FO, Arnberg K. Reimbursement decisions for pharmaceuticals in Sweden: the impact of disease severity and cost effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:1229-36.
2. Franken M, Nilsson F, Sandmann F, et al. Unravelling drug reimbursement outcomes: a comparative study of the role of pharmacoeconomic evidence in Dutch and Swedish reimbursement decision making. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:781-97.
3. LFNAR 2003:2. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. http://www.tlv.se/Upload/Lagar_och_foreskrifter/LAG-lfmar-2003-2.pdf
4. Henriksson M, Burström K. Kvalitetsjusterade levnadsår och EQ-5D. *Läkartidningen*. 2006;103:1734-9.
5. Social value judgements. Principles for the development of NICE guidance. Second edition. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008.
6. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011. Hälsoekonomiskt underlag (bilaga). Stockholm: Socialstyrelsen; 2011. http://www.socialstyrelsen.se/nationella_riktlinjer_forsjukdomsforebyggandemetoder/Documents/nr-sjukdomsforebyggande-halsoekonomisktunderlag.pdf
7. Vogler S, Vitry A, Babar ZU. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):39-47.
8. Impact assessment of proposal for a cancer drug fund. Impact Assessment No 5012. London: Department of Health; 2010. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_120930.pdf
9. Coast J. Who wants to know if their care is rationed? Views of citizens and service informants. *Health Expect*. 2001;4:243-52.
10. Jena AB, Philipson TJ. Endogenous cost-effectiveness analysis and health care technology adoption. *J Health Econ*. 2013;32:172-80.