

Hälsoekonomi

Hälsoekonomi är viktig aspekt kring läkemedel. Samhälleliga resurser är begränsade och beslutsfattare behöver säkerställa att behandlingarna som används ger mest effekt per spenderad krona, dvs att de är kostnadseffektiva. En beräkning av ett läkemedels kostnadseffektivitet innebär en jämförelse mellan minst två behandlingsalternativ. Analysen får genomföras baserat på olika metoder och ur olika perspektiv beroende på frågeställningen. Alla metoder inkluderar kostnader i monetära termer, men skiljer sig beträffande mätningen och rapporteringen av hälsoeffekterna och resultat (Tabell 1).

Tabell 1. Typer av hälsoekonomiska analyser

Analys	Effektmått	Rapportering av resultat
Kostnadsintäktanalys (cost-benefit analysis CBA)	Effekter värderade i monetära termer	Nettokostnad
Kostnadsnyttoanalys (cost-utility analysis CUA)	Mått som kombinerar livslängd och livskvalitet, dvs kvalitetsjusterade levnadsår (quality-adjusted life-year QALYs)	Kostnad per vunnet QALY
Kostnadseffektivitetsanalys (cost-effectiveness analysis CEA)	Hälsorelevanta, kliniska eller fysiska enheter, t ex levnadsår, antal besvärspåfall, antal fall med positiva resultat, genomsnittlig minskning i riskmarkörer	Kostnad per effekt, t ex per vunnet levnadsår (life-years gained LYGs), per smärtfri dag, per förbättring på blodtrycksskalan, stroke, hjärtinfarkt osv
Kostnadsminimeringsanalys (cost-minimization analysis CMA)	Inget effektmått då behandlingarnas effekter är lika	Kostnadsskillnad

De vanligaste perspektiven är ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och ett samhällsperspektiv. Ett hälso- och sjukvårdsperspektiv innebär att analysen bara tar hänsyn till kostnader och effekter som direkt påverkar patienterna och hälso- och sjukvårdssystemet. Ett samhällsekonomiskt perspektiv inkluderar kostnader och effekter inom sjukvården samt kostnader och effekter utanför sjukvården, t ex produktionsförluster. I Sverige rekommenderar Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) användning av kostnadsnyttoanalys (CUA) med ett samhällsperspektiv och kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som effektmått [1]. QALY är ett mått som väger ihop livslängd och livskvalitet så att levnadsår multipliceras med en hälsorelaterad livskvalitetsvikt. Vikten kan variera mellan noll och ett beroende på hälsotillstånd, men den kan också bli negativ om hälsotillståndet värderas som värre än att vara död. Trots att måttet inte är utan kritik, har användningen av QALY blivit viktig för beslut kring läkemedel och olika länders farmakoekonomiska riktlinjer [1–6], inte minst på grund av att det underlättar jämförelser mellan olika sjukdomsgrupper och insatser.

Resultaten från en CEA och CUA presenteras som en inkrementell kostnads-effektivitetskvot (incremental cost-effectiveness ratio ICER, Figur 1). Kvoten uttrycks som kostnad per enhet av utfallsmått (t ex vundet QALY) och visar samhällets kostnad för att köpa ytterligare ett fullt friskt levnadsår till en patient, jämfört med konventionell behandling.

Figur 1. Inkrementell kostnadseffektivitetskvot (ICER)

$$ICER = \frac{Kostnad_1 - Kostnad_0}{Effekt_1 - Effekt_0}$$

Kostnad₁ : Kostnader med den nya behandlingsmetoden

Kostnad₀ : Kostnader med jämförelsealternativet

Effekt₁ : Effekt av den nya behandlingsmetoden

Effekt₀ : Effekt av jämförelsealternativet

Om ett nytt läkemedel har lägre kostnader och bättre effekter än läkemedlet det jämförs med, så kallas den nya behandlingen dominant. Om en ny behandling har högre kostnader och sämre effekter än komparatorn så är den nya behandlingen inte kostnadseffektiv, och borde inte införas. I fallet att den nya behandlingen har bättre effekter och högre kostnader än alternativet, så får bedömningen baseras på ett visst tröskelvärde som indikerar samhällets betalningsvilja för en enhet av utfallsmåttet. Trots att TLV inte har definierat tröskelvärdet för hur mycket en QALY får kosta för att behandlingar ska uppfattas som kostnadseffektiva, har information publicerats som definierar en hög kostnad per QALY som över SEK 500 000 och en mycket hög kostnad per QALY som över SEK 1 000 000 [7, 8]. Högre ICER-värden gör det mindre troligt att ett läkemedel kommer att inkluderas i det nationella läkemedelsförmånssystemet. De ovan nämnda tröskelvärdena är olika beroende på sjukdomens svårighetsgrad och antalet befintliga behandlingsalternativ. För hälsotillstånd med en hög svårighetsgrad (t ex cancer) och/eller få alternativ accepteras i regel en högre kostnad per vundet QALY.

Hälsoekonomisk modellering

Genomförandet av en hälsoekonomisk utvärdering fokuserar på läkemedlets hälsoeffekter (överlevnad, livskvalitet) och kostnader förknippade med det. Data om dessa kan hämtas från underliggande kliniska prövningar av läkemedlet. Denna strategi består i att lägga till ett ekonomiskt element till en klinisk studie och att använda både kliniska data och ekonomisk tilläggsinformation för att kalkylera läkemedlets ICER [9]. En matematisk modell byggs som representerar patienternas rörelse genom olika sjukdomsstadier/sjukdomsförlopp, behandlingssvar och sjukvårdssammanhang enligt studiedata. Trots att kliniska prövningar har viktiga fördelar (t ex hög intern validitet) och

spelar en stor roll i hälsoekonomiska utvärderingar, har de också nackdelar som inte bör förbises [10–13]. Studierna brukar vanligtvis bara jämföra två alternativ, medan den relevanta frågeställningen kan innebära en jämförelse av fler eller alla relevanta behandlingsalternativ. De brukar också sträcka sig över begränsad tid och fokusera på en patientprofil som varken motsvarar den exakta behandlingens längden eller patienter som förekommer i vardaglig klinisk praxis. På grund av ovan nämnda skäl, får prövningsbaserade hälsoekonomiska utvärderingar ersättas eller kombineras med modelleringsbaserade utvärderingsmetoder som kombinerar data till hälsoeffekter, resursanvändning och enhetskostnader från olika källor och publikationer [11, 13–15].

Modeller delas i två huvudkategorier: Kohort- och patientnivåsimuleringsmodeller. Kohortmodeller (t ex beslutsträd, Markov-modeller) visar de möjliga konsekvenserna som kan uppstå för en grupp individer som delar samma egenskaper, dvs den genomsnittliga patienten. I patientnivåsimuleringsmodeller går varje patient igenom modellen en åt gången, och modellen kan då tillgodose patientens individuella egenskaper och deras sjukdomshistoria/progression. Modellerings innebär ofta användning av extrapolering och antaganden kring varaktigheten av behandlingseffekterna, samt resursanvändning bortom den underliggande studiens tidshorisont, för att fånga alla relevanta hälsoeffekter och kostnader som gäller i det långa loppet [14–17]. Antagandena orsakar i sin tur osäkerhet som kan påverka resultaten med under- eller överskattning av hälsoeffekterna och/eller kostnaderna och därigenom leda till felaktiga beslut. Osäkerheten i analysen behöver utredas genom känslighetsanalyser där alternativa antaganden eller värden beaktas [17–19]. Försiktighet vid urvalet av studierna och inputkällorna kan reducera vissa typer av osäkerhet som ingår i modelleringen. Kvalitetsgranskning av studierna som ingår i evidenssynthes och modellkonstruktionen, överensstämmelse med etablerade/gällande farmakoekonomiska kvalitetsgranskningsmallar, checklistor och rekommendationer om god praxis i modellering publicerad av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) är viktiga steg som behöver följas för att säkerställa att resultaten är tillförlitliga och kan bidra till välgrundade, evidensbaserade beslut [18, 20, 21].

Hälsoekonomi och budgetpåverkan

Kostnadseffektivitetsanalys utvärderar om ett nytt läkemedel ger bästa valuta för pengarna i förhållande till ett befintligt alternativ, men ger ingen information om behandlingen är budgetmässigt överkomlig [22]. För att kunna bedöma detta, behöver en budgetpåverkansanalys (budget impact analysis, BIA) genomföras. Analysen fokuserar på de finansiella konsekvenserna av införandet av den nya behandlingen i klinisk praxis och använder en kort tidshorisont som kan variera mellan 1 och 5 år beroende på ansvariga aktörers budgetcykel.

I nuläget finns få nationella riktlinjer för BIA, men ISPOR har publicerat vägledning kring genomförandet av BIA-analyser [23–24].

Hälsoekonomi och etik

Trots att kostnadseffektivitet är viktig i hälso- och sjukvårdsplanering, är det inte den enda principen som används i prioriteringsbeslut. Beslut fattas enligt hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) [25] utifrån en etisk plattform som består av tre huvudprinciper:

- Människovärdesprincipen, dvs att alla människor har samma värde oberoende av personliga egenskaper eller funktioner i samhället.
- Behovs- och solidaritetsprincipen, dvs att resurserna i första hand ska allokeras till dem med störst behov.
- Kostnadseffektivitetsprincipen, dvs att det ska finnas en rimlig relation mellan kostnad och effekt.

Genom en sammanvägning av ovanstående principer konstateras betalningsviljan för olika behandlingsalternativ.

Hälsoekonomi och nationell samverkan för nya läkemedel

Den ovannämnda etiska plattformen beskriver principerna bakom beslutsfattande för att avgöra tillgängligheten till nya behandlingar inom hälso- och sjukvårdssystemet. Det bör noteras att läkemedel finansieras på olika sätt beroende på om en behandling ges inom slutenvård. För behandlingar inom öppenvård beslutar TLV om en behandling ska ingå i det nationella läkemedelsförmånssystemet, det s k högkostnadsskyddet [26]. Patienter betalar då för behandlingarna enligt en nationell kostnadsreducerande trappa upp till en viss maxnivå som bestäms varje år. Regionerna ansvarar för kostnaden för dessa behandlingar, men får ett särskilt bidrag (allmänt kallat läkemedelsbidraget) av staten som baseras på Socialstyrelsens årliga läkemedelsprognos [27, 28]. Vad gäller slutenvården står regionerna för behandlingskostnader och betalar med sina skatteintäkter.

I praktiken kan införandet av nya behandlingar (eller förändringar i befintliga indikationer) innebära ett samarbete mellan olika aktörer och institutioner på nationell och regional nivå, som syftar till att säkerställa en rättvis och jämlik tillgång till nya läkemedel över hela landet (Tabell 2) [29, 30]. En viktig roll i processen spelas av 1) Rådet för Nya Terapier (NT-rådet), en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner som har mandat att ge rekommendationer till regionerna kring användningen av vissa nya läkemedel, och 2) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) som granskar företagens inlämnade hälsoekonomiska evidens [31, 32].

Införandet börjar med en framtidsspaning rörande nya behandlingar och en bedömning av behovet av att ett läkemedel (eller ny indikation) ska omfattas av

nationell samverkan [33]. Läkemedel som av experter bedöms uppfylla vissa kriterier som t ex potential att täcka stora patientgrupper, behandla patienter med sjukdomstillstånd med hög allvarlighetsgrad, medföra höga kostnader eller som kan leda till omorganisation av hälso- och sjukvårdssystemet, brukar omfattas av den nationellt ordnade införandeprocessen [34]. Läkemedel som inte uppfyller de ovan nämnda kriterierna hanteras av regionerna själva enligt deras etablerade rutiner. Trots att samverkansprocessen kan omfatta behandlingar från öppenvård och slutenvård, är de flesta läkemedel rekvisitionsläkemedel, dvs läkemedel som används inom slutenvården.

Tabell 2. Nationell samverkan för nya läkemedel

Steg	Fas	Aktörer	Syfte
1	Framtidsspaning	Fyrlänsgruppen, dvs Region Stockholm, Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Region Östergötland	Identifiera nya behandlingar som kan omfatta stora patientpopulationer eller ha betydande terapeutisk effekt och ekonomisk påverkan vid införandet.
2	Urval	Fyrlänsgruppen, experter	Rekommendation till NT-rådet.
3	Beslut om samverkan	NT-rådet	Avgöra om ett läkemedel ska omfattas av nationell samverkan.
4 a	Godkännande	EMA	Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté (EMA-CHMP) med stöd från nationella myndigheter (t ex Läkemedelsverket) bedömer läkemedlets risk/nytta-balans.
4 b	Hälsoekonomisk värdering	TLV	Företaget lämnar in underlag så att TLV kan göra en hälsoekonomisk utvärdering.
5	Förhandling	Regioner, Företag	Förhandlingar syftar till specifikation av villkor och överenskommelse för att adressera osäkerheterna i evidensunderlaget.
6	Avtal	Regioner, Företag	
7	Rekommendation	NT-rådet	Sammanvägd bedömning, utlåtande och rekommendation till regioner om läkemedel och dess plats i terapin.
8	Införande	Regioner	Införandet hanteras enligt regionala rutiner och processer.
9	Uppföljning	Läkemedelsverket, TLV, Socialstyrelsen	Konstatera att behandlingen använts enligt rekommendationen och att ett jämlikt införande har uppnåtts.

Källa: [30]

En hälsoekonomisk utvärdering påbörjas av TLV efter ett positivt beslut att läkemedlet ska omfattas av nationell samverkan [32]. Utvärderingsprocessen sker parallellt med, eller kort efter, ett positivt utlåtande från den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté (EMA-CHMP) kring lä-

kemedelsgodkännandet. TLV:s arbete baseras på en grundlig granskning av dokumentationen och evidensen som lämnas in av läkemedelsföretaget, och utgör därefter grunden för NT-rådets rekommendation och regionernas förhandlingar med företaget. Avtalet som följer kan variera beroende på TLV:s utvärdering avseende evidenskvalitet och osäkerheterna i den inlämnade hälsoekonomiska analysen. Effektstorleken och variationer bland olika patientgrupper, antaganden kring behandlingseffektens varaktighet, antalet patienter som kan bli aktuella för den nya behandlingen (eller indikationen) och betalningsarrangemanget blir ofta fokusområden i förhandlingarna. Dessa kan leda till överenskommelser med rabatter eller någon annan typ av betalningsmodell som kan kräva uppföljning för att belysa faktorerna som driver osäkerheten kring behandlingens kostnadseffektivitet. En mer systematisk analys av avtal och associerade villkor har inte varit möjlig att göra på grund av att överenskommelserna är sekretessbelagda. En ny granskning har [35] ändå visat att mellan januari 2015 och augusti 2019 träffades 56 avtal, varav 45 fortfarande var aktiva 2020, främst för hepatit-C och onkologiska indikationer. Avtalen fokuserade på återbetalningar vars storlek år 2018 uppskattades till 50 % av den totala försäljningsvolymen.

Hälsoekonomi, läkemedel och Real-World Evidence (RWE)

Trots att randomiserade kontrollerade studier (RCT) utgör den mest tillförlitliga källan till information om behandlingseffekter, är de inte alltid möjliga eller etiska att genomföra [36, 37]. Samtidigt, även då evidens från kliniska studier är tillgängliga, kan det finnas osäkerheter beträffande behandlingseffekten på grund av skillnader i klinisk praxis och patienters karakteristika jämfört med de ursprungliga studierna, som leder till s k ”efficacy - effectiveness gap” [38]. Valet av studietidshorisont och utfallsmått kan också skapa osäkerhet kring vilka slutsatser som kan dras. Kliniska studier av nya läkemedel inom t ex onkologi genomförs ofta under relativt korta tidsperioder (2–3 år) med utfallsmått som fokuserar mer på patienternas fysiologiska svar på interventionerna och mindre på överlevnad [39–42]. Dessa studier är främst utformade för att uppfylla de lagstiftade kraven för godkännande för försäljning och kan innehålla för få händelser gällande studiens slutpunkter vid rapporteringstiden. Därför kan evidensunderlaget gällande behandlingseffekter karakteriseras som ”omöget” och/eller ifrågasättas, vilket i sin tur utgör betydande utmaningar för bedömningen av kostnadseffektivitet och tillhörande beslutfattningsprocesser avseende tilldelningen av begränsade resurser till det specifika läkemedlet och området.

Framväxten av nya läkemedel som rör begränsade patientpopulationer eller där ersättningen av läkemedlet villkoras avseende ytterligare datainsamling, har väckt frågan om den potentiella roll som observationsstudier kan spela, och betydelsen av evidens som genereras inom aktuell klinisk praxis. Evi-

densen kallas Real-World Evidence (RWE) och baseras på information som insamlas och lagras i olika databaser och i hälso- och sjukhussystemen (såsom Real-World Data, RWD) som till exempel elektroniska patientjournaler, försäkringskassor, produkt- och sjukdomsregister, digitala applikationer m fl [43, 44]. Sammanställningen av kombinerad, men icke identifierbar patientinformation, kan leda till uttömmande dataset som kan fånga patienternas olika behandlingsregim, behandlingssvar och associerad resursanvändning över långa tidsperioder och därigenom belysa och besvara de olika osäkerheterna kring effektivitet och kostnader för olika behandlingar. Ett sätt att utnyttja RWD är att emulera randomiserade studier för att uppskatta behandlingseffekter [45, 46]. Ytterligare en tillämpning inom hälsoekonomisk modellering handlar om att använda registerdata för att komplettera genererandet av uppskattningar av överlevnadseffekten över tidsperioder utöver de som mäts i de pivotala kliniska studierna [47–49].

Trots att utvecklingen av RWD och RWE bygger på framsteg i informationsteknik och möjligheten till mycket avancerade analyser, är evidens från kliniska studier svår att ersätta med evidens från observationsstudier. De senare påverkas av förväxlingsfaktorer och bristfällig transparens i planeringen, genomförandet och rapporteringen av sådana analyser [45, 50, 51]. Registerdata kan påverkas av olika problem såsom inkompatibel data, saknade data och otillräckligt antal (jämförbara) patienter [52, 53]. Samtidigt kan utförandet av RWE-studier påverkas av resultatdrivna val av studieparametrar och selektiv rapportering om gynnsamma resultat [51]. Tillämpning av RWE i beslutsfattande, särskilt i samband med hälsoekonomiska utvärderingar, påverkas av en kombination av metodologiska, logistiska, juridiska och institutionella faktorer som gör användning av sådan evidens svår [50, 54, 55]. ISPOR och International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) har utfärdat vägledning och rekommendationer för att optimera organisering, insamling, analys och rapportering av RWE med syftet att öka tillförlitligheten hos sådan evidens [56]. I Sverige pågår arbete kring rollen av RWE i hälsoekonomiska utvärderingar och de organisatoriska aspekterna kring datainsamling och analys, särskilt inom ramen för uppföljning av cancerläkemedel och utvärderingen av precisionsmedicin och avancerade terapeutiska medicinska produkter (ATMPs) [57, 58]. Denna utveckling återspeglar landets fördelaktiga infrastruktur i form av 103 kvalitetsregister med fokus på olika kliniska områden och hälsotillstånd [59], men också regionernas centrala roll i landets hälso- och sjukvårdssystem.