

Tillgängliggörande av säräkemedel i svensk hälso- och sjukvård

Användning och tid till användning enligt införandeprocesser för läkemedel i Sverige

Sveriges regioner verkar för att invånarna i Sverige ska ha bästa möjliga förutsättningar till ett liv i god hälsa, idag och i framtiden. Tillgången på effektiva, säkra och kostnadseffektiva läkemedel är en förutsättning för detta. Som ett resultat av framgångsrik forskning, vetenskapliga framsteg och utveckling inom hälso- och sjukvården skapas nya möjligheter. För läkemedel mot sällsynta och svåra sjukdomar introducerades för cirka två decennier sedan den europeiska säräkemedelslagstiftningen och med den även en rad stimulansåtgärder för utvecklingen av säräkemedel. Det är dock tveksamt om lagstiftningen uppfyllt sitt ursprungliga syfte då långt ifrån alla säräkemedel som utvecklas adresserar ouppfyllda medicinska behov. Däremot har säräkemedelsmarknaden vuxit och utgör idag ett lukrativt marknadssegment.¹

I Sverige och i Europa pågår en debatt om tillgänglighet till läkemedel ("availability") och tillgängliggörandet av läkemedel till patienter ("patient access"). Från läkemedelsindustrin har det i ibland framförts kritik om att tillgängliggörandet i Sverige dröjer eller uteblir i jämförelse med andra europeiska länder.² Dessa påståenden har emellertid tillbakavisats av svenska hälso- och sjukvårdsföreträdare och i andra typer av internationella jämförelser lyfts Sverige fram som ett av Europas föregångsländer och "tidiga användare" när det kommer till införandet av essentiella och innovativa läkemedel.³ Detta kunskapsunderlag är det tredje i sitt slag och sker med utgångspunkt i svensk hälso- och sjukvård.

Tidigare underlag har fokuserat på tillgänglighet och användning till läkemedel i Sverige samt en mer fokuserad översyn av icke-onkologiska säräkemedel. Detta kunskapsunderlag omfattar samtliga säräkemedel som erhållit europeiskt marknadsgodkännande under perioden 2017–2020 och erbjuder en fördjupad kunskap om själva tillgängliggörandet till patienter, inklusive införandeprocesser och användning.

Huvudbudskap

- 1. Tillgängliggörande och faktisk användning av säräkemedel behöver förstås utifrån varje läkemedels faktiska relevans.** Detta påverkas bl a av patientunderlag, påvisat kliniskt mervärde, tillgång till andra behandlingsalternativ (inte bara läkemedel), prissättning och kostnader. Tid till användning är också beroende av införandeprocesser. I Sverige påverkas tiden bl a av företagens marknadsstrategier, TLV:s hälsoekonomiska bedömningar och beslut, regionernas förhandlingar och avtal med företagen samt rekommendationer om införande, såväl nationellt som regionalt.
- 2. Hundraprocentigt eller omedelbart tillgängliggörande av godkända säräkemedel är inte en rimlig förväntan och inte nödvändigt ur ett patientperspektiv. Säräkemedel är inte heller alltid det bästa alternativet för sällsynta eller svåra tillstånd när andra relevanta behandlingar finns.** Säräkemedelsstatus och tillhörande stimulansåtgärder bör användas mer restriktivt och träffsäkert. Innovativa läkemedel som adresserar verkligt ouppfyllda medicinska behov och driver fram den medicinska utvecklingen bör premieras till skillnad från "regulatoriskt innovativa" läkemedel.
- 3. En förflyttning mot rimlig prissättning av säräkemedel är nödvändig för att sänka trösklarna för tillgängliggörande till patienter.** Eskalerande priser från företagen och högre accepterade prisnivåer från betalare riskerar också att snedvrider marknaden till fördel för säräkemedel. Äldre beprövade läkemedel och behandlingsalternativ – inklusive livsnödvändiga basbehandlingar och läkemedel för breda patientgrupper – får inte trängas undan.
- 4. Ett långsiktigt hållbart hälso- och sjukvårdssystem bör ligga i samtliga parter intresse.** Svensk hälso- och sjukvård ska premiera och prioritera läkemedel som ger klinisk nytta och som representerar effektiva, säkra och kostnadseffektiva behandlingsalternativ, med minsta möjliga undanträngning av annan vård och hälsa. Detta gynnar läkemedelsföretag med relevanta behandlingar. Långsiktig hållbarhet är viktigt för svenska patienter, idag och i framtiden.

¹ Sveriges Kommuner och Regioner (2022), Policy brief, För en läkemedelslagstiftning som på riktigt värnar folkhälsa och långsiktigt hållbara hälso- och sjukvårdssystem i Europa

² Se bl a IQVIA (2021), EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey; Quantify (2021), Tillgänglighet till nya läkemedel med EMA-godkännande 2017–2019, samt Quantify (2021-ENG), Access to new medicines with EMA approval 2017–2019 in Sweden

³ Se bl a "IQVIA (2022), Defining Essential Innovative Medicines and Measuring their Use in Europe; Region Västerbotten och Region Örebro län (2022), Kunskapsunderlag, Tillgänglighet och användning av icke-onkologiska säräkemedel i svensk hälso- och sjukvård Region Västerbotten och Region Örebro län (2021), Kunskapsunderlag, Tillgänglighet till nya läkemedel för patienter i Sverige – utgångspunkter från svensk hälso- och sjukvård samt Dagens Medicin, "Lif ger en missvisande bild av tillgången till läkemedel", publicerad 2021-07-06

VÄRT ATT VETA OM SÄRLÄKEMEDEL

Läkemedel Ett läkemedel är varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller djur, eller kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos. Läkemedel kan utgöra såväl kommersiella som icke-kommersiella behandlingsmöjligheter.

Marknadsgodkännande för kommersiella läkemedelsprodukter behövs för att företag ska kunna saluföra sina läkemedel i Europa. Detta kan beviljas via centrala förfaranden via europeiska läkemedelsmyndigheten EMA, eller genom decentraliserade förfaranden nationellt. För ett marknadsgodkännande sker en bedömning av nytta/risk-balansen. Nyttan måste vara större än risken av ett nytt läkemedel. Det behöver dock inte vara bättre än redan befintligt läkemedel och bedöms inte i relation till andra befintliga behandlingsalternativ. Ekonomiska perspektiv som kostnadseffektivitet eller betalningsförmåga tas inte heller med i de bedömningarna. Det finns tre olika typer av marknadsgodkännande: standardgodkännande, villkorat godkännande samt godkännande under särskilda omständigheter. De senare två godkännandena tillämpas när det bedöms angeläget med tidig tillgänglighet till nya terapier trots att information om effekt och säkerhet är begränsad vid godkännande och behov finns 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.⁴

Särläkemedel ("Orphan medicinal products") Sedan år 2000 finns i Europa ett särskilt regelverk för så kallade särläkemedel. Enligt nuvarande förordning (EG) nr 141/2000⁵ klassificeras ett särläkemedel utifrån kriterier som innefattar läkemedlets avsedda användning samt att förekomsten av tillståndet ska vara sällsynt enligt EU:s definition om max fem per 10 000 invånare inom gemenskapen. Om förekomsten är större finns ett kriterium som säger att försäljningen av läkemedlet inom EU, utan stimulansåtgärder, ska bedömas vara otillräcklig för att motivera nödvändiga investeringar i läkemedelsutvecklingen. Vidare ska det inte finnas en tillfredsställande metod godkänd för att diagnostisera, förebygga eller behandla det aktuella tillståndet inom EU, eller (om det finns en sådan metod) så ska läkemedlet bedömas vara till stor nytta för dem som lider av tillståndet. Särläkemedel beviljas särskild tillgång till ekonomiska stimulanser och andra fördelar, såsom tio års marknadsexklusivitet för godkända särläkemedelsindikationer.

Europeiska regleringen 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. Intentionen med den specifika särläkemedelslagstiftningen var initialt att stimulera läkemedelsutvecklingen och adressera sällsynta sjukdomstillstånd där det saknades tillfredsställande behandlingsalternativ. Bland särläkemedel som godkänts finns engångsbehandlingar, kortare kurer men även livslånga terapier. Vissa läkemedel är banbrytande och nyskapande i sitt slag, medan andra terapier bygger på äldre, välkända läkemedel (så kallad "repurpose"). En del av dessa är hybridläkemedel vilket innebär att läkemedlet har samma aktiva substans som ett annat godkänt läkemedel men har en annan användning eller beredningsform. Hybridläkemedel kan godkännas utifrån kliniska studier som delvis bygger på det ursprungliga läkemedlet, med kompletterande data.

Uppdelningen av läkemedel i smalare indikationer och subgrupper av patienter kallas i litteraturen "salami slicing". Även denna typ av repurpose till särläkemedel medger särläkemedelsstatus och marknadsexklusivitet. Detta leder ibland också till försämrad tillgång till väletablerade, välfungerade och kostnadseffektiva behandlingsalternativ för breda patientgrupper. Förlängd marknadsexklusivitet riskerar också fördröja införandet av generika och biosimilarer. Detta vittnar om en sårbarhet i det regulatoriska systemet och kan utnyttjas av företag, inte minst för att åtnjuta marknadsfördelar. Många särläkemedel kommer också med allt högre priser från företagen.

Sedan december 2021 regleras kliniska granskningar av läkemedel och medicinteknik i en unionsgemensam förordning (EU 2021/2282). Beslut om prissättning och subvention sker fortfarande nationellt men förordningen innebär ett fördjupat samarbete kring hälsoekonomiska bedömningar.⁶

Revideringen av europeiska läkemedelslagstiftningen I och med den under 2022–2023 pågående revideringen av läkemedelslagstiftningen (inklusive särläkemedelslagstiftningen och lagstiftningen avseende läkemedel för barn) har röster från bl a SKR och svenska regioner, European Social Insurance Platform (ESIP) och Medicine Evaluation Committee (MEDEV) höjts för en tydligare styrning mot verkligt ouppfyllda medicinska behov, definierat utifrån ett patient- och hälso- och sjukvårdsperspektiv.⁷ Högre krav efterfrågas vad gäller påvisat kliniskt mervärde för patienter och en större hänsyn bör tas till alla typer av tillgängliga

⁴ Förordning, (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärläkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet; European Medicines Agency, Guideline on the procedure for accelerated assessment; European Medicines Agency, Conditional marketing authorization. Fördjupad läsning i Region Västerbotten (2021), Vitbok, Tillsammans för tillgängliggörande av avancerade terapier och innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar i Sverige

⁵ Förordning (EG) nr 141/2000 om särläkemedel

⁶ Förordning (EU) 2021/2282

⁷ Se bl a Sveriges Kommuner och Regioner (2022), Policy brief, För en läkemedelslagstiftning som på riktigt värnar folkhälsa och långsiktigt hållbara hälso- och sjukvårdssystem i Europa och ESIP-MEDEV (2022) ESIP-MEDEV position on the Revision of the EU legislation on orphan medicinal products

behandlingsalternativ när ouppfyllda medicinska behov bedöms som grund för beviljande av sär läkemedelsstatus och tillhörande europeiska stimulansåtgärder.

Konkreta förslag på ett skifte i fokus i den europeiska klassificeringen av sär läkemedel har presenterats, från dagens läkemedelsfokuserade perspektiv till en mer patientcentrerad ansats. Förslagen utgår från en mer restriktiv tolkning av begreppet "ouppfyllda medicinska behov". Detta inrymmer flera aspekter.

- Sällsynthet i termer av förekomsten av ett tillstånd: Dagens definition av sällsynthet som förekomsten av ett tillstånd i högst fem per 10 000 invånare inom EU föreslås omfatta alla indikationer som ett läkemedel täcker in. Definitionen för sällsynt tillstånd föreslås begränsas till en per 10 000 invånare.
- Maxtak för försäljningsvolym: Istället för en bedömning av om det finns marknadsmässig rational för sär läkemedelsutveckling eller inte föreslås att sär läkemedel bedöms utifrån maximal försäljningsvolym. Dvs. läkemedel behåller sär läkemedelsstatus så länge försäljningsvolymerna inte överstiger maxtaket.
- Bredare syn på frånvaron av andra behandlingsalternativ: Detta föreslås inrymma såväl läkemedel som andra relevanta behandlingsalternativ som kan adressera patienters behov. Det bör inte heller finnas en geografisk avgränsning till om behandlingsmetoderna är godkända eller inte i Europa eftersom godkännande endast omfattar kommersiella behandlingar.
- I studier påvisade kliniska mervärden: Tydligare jämförelse för kliniskt mervärde föreslås för att säkerställa nyttan för de patienter som lider av tillståndet och som förväntas behandlas med det aktuella läkemedlet.

En mer restriktiv tolkning av begreppet "ouppfyllda medicinska behov" och stramare klassificering av sär läkemedel bedöms nödvändig för att de europeiska stimulansåtgärderna ska kunna användas effektivt och främja utvecklingen av relevanta läkemedel för Europa. Ett läkemedels avsedda användning förblir oförändrat. Däremot föreslås ett avsteg från antagandet om att sär läkemedel utan stimulansåtgärder inte kan generera tillräcklig avkastning för att motivera nödvändiga investeringar för läkemedelsutveckling. Verkligheten är idag en annan då marknaden för sär läkemedel utgör ett lukrativt marknadssegment inom läkemedelsområdet, med snabb och omfattande tillväxt samt relativt högre vinstmarginaler.

Sär läkemedelsmarknaden Den globala läkemedelsmarknaden uppskattades år 2021 till 1,5 triljoner USD. Den förväntade genomsnittliga årliga tillväxttakten är 5,7 %. Såväl marknaden för avancerade terapier som läkemedel för sällsynta sjukdomar förväntas växa kommande år. År 2021 var sär läkemedelsmarknaden värderad till cirka 160 miljarder USD, med en förväntad genomsnittlig årlig värdeökning på mellan 10,3 – 12,5 procent. År 2030 förväntas sär läkemedelsmarknaden uppgå till uppemot 440 miljarder. Allt fler sär läkemedelsföretag ökar sin omsättning.

Det som tidigare kallades för "blockbusters", dvs. läkemedel som säljer för mer än en miljard USD per år, har ersatts med "niche busters". På tio år, från 2009 till 2019 ökade antalet nichebuster läkemedel från 3 st till 20 st. Bland de toppsäljande läkemedelsföretagen, med sär läkemedel i portföljen, 2021 fanns bland annat Bristol-Myers Squibb (22 miljarder USD), Novartis (13,7 miljarder USD), Johnson & Johnson/Janssen (13 miljarder USD), Roche (10,1 miljarder USD), Abbvie (7,8 miljarder USD) och Vertex Pharmaceuticals (7,2 miljarder USD). Bland dessa företag är Vertex Pharmaceuticals det minsta företaget och har den minst diversifierade produktportföljen med endast sär läkemedel för cystisk fibros i sin portfölj (Orkambi, Kalydeco, Symkevi, Kaftrio). Cystisk fibros är en sjukdom med cirka 100 000 patienter i hela världen (se informationsruta på sidan 14).⁸

Sär läkemedelsföretagen innehar inte sällan fördelaktiga särställningar på marknaden, genom t ex monopol som medger ökad marknadsmakt över prissättning. För läkemedel av hög angelägenhet för patienter förstärks denna marknadsmakt ytterligare vilket driver priserna uppåt. Ur ett betalarperspektiv innebär denna typ av marknadsmisslyckande en urholkad möjlighet till prispress och kostnadskontroll och kan negativt påverka förutsättningarna för tillgängliggörande till patienter.

Enskilda läkemedelsföretags agerande på den europeiska marknaden har också ifrågasatts i relation till EU:s konkurrenspolitiska ställning för "sund konkurrens" och Artikel 102 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt som förbjuder missbruk av marknadsmakt genom att t ex förvärva marknadsmässigt monopol genom uppköp eller genomföra orimliga prishöjningar utifrån dominerande ställning. Konkurrensmyndigheter i länder som bl a Nederländerna, Spanien och Italien har utdelat viten till företag vars agerande inte har varit juridiskt hållbara utifrån konkurrensrätten.

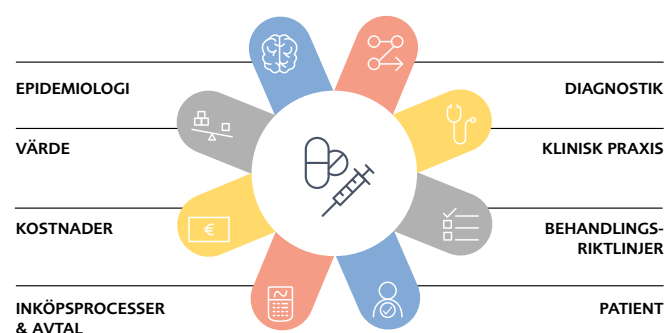
⁸ Se bl a marknadsinstituterna och affärsdatabaserna Verified Market Research, Orphan Drugs Market Size and Forecast; Statista, Leading pharmaceutical companies by orphan drug revenue worldwide in 2021; samt amerikanska patientföreningen Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Marselis, D. och Hordijk, L (2020), From blockbuster to "nichebuster": how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry, British Medical Journal 2020;370:m2983

Begreppen tillgänglighet och tillgängliggörande

Sverige uppvisar i internationella jämförelser en längre medellivslängd och bättre hälsa hos befolkningen än de flesta andra länderna i Europa.⁹ Tillgång till hälso- och sjukvård, inklusive läkemedel, är i stort sett oberoende av människors ekonomiska förutsättningar. Tillgången till läkemedel i Sverige har under de senaste åren varit föremål för diskussioner och debatter. I europeiska jämförelser såsom Patients Waiting to Access Innovative Therapies Survey ("WAIT-rapporten"), som den europeiska läkemedelsindustriföreningen EFPIA – genom institutet IQVIA – genomför årligen, har Sverige utmärkt sig negativt i statistiken.¹⁰

Vid närmare granskning av denna typ av jämförelser mellan länder i Europa framgår det dock tydligt att begreppet tillgänglighet definieras olika i olika länder samt att den underliggande data som används i t ex "WAIT" för att mäta och beskriva tillgänglighet skiljer sig åt mellan länderna. Slutsatser om tillgänglighet och tidsaspekter associerade med tillgänglighet behöver därför förstås i ljuset av hur hälso- och sjukvårdssystem och införandeprocesser ser ut i olika länder, något som t ex OECD understryker och vilket även påpekats av svenska sjukvårdsföreträdare i den framförda kritiken mot läkemedelsindustrins missvisande påståenden om tillgången till läkemedel i Sverige.¹¹

Andra rapporter och studier styrker också den mer nyanserade bilden av Sveriges läkemedelsanvändning. När institutet IQVIA under 2022 undersökte användningen av essentiella och innovativa läkemedel i Europa – med hänsyn till läkemedel som bygger på forskning och utveckling av nya aktiva substanser – så lyfts Sverige fram som en föregångare. IQVIA understryker också att det finns flera orsaker till att läkemedelsanvändning kan se olika ut i olika länder. Bl a påverkas detta av patientunderlag, tillgången till andra behandlingsalternativ, prissättning av läkemedel och kostnader för läkemedelsanvändning, införandeprocesser, beslut om offentlig kostnadstäckning och subvention, finansieringsmekanismer och betalningsansvar och inte minst hälso- och sjukvårdssystemens struktur och organisering (se nedan figur). Frågan om vad som är "optimal användning" är därmed komplex.¹²



Åtta förklaringsfaktorer för vad som påverkar tillgängliggörande och användning av läkemedel samt tid för införande. Bearbetad version och översättning från IQVIA (2022), Defining Essential Innovative Medicines and Measuring their Use in Europe.

För ökad kunskap om tillgänglighet och faktisk användning av läkemedel är begreppet tillgänglighet centralt. Det rymmer flera dimensioner. Huruvida läkemedel når patienter är enligt OECD beroende av tre primära faktorer.¹³

Tillgänglighet (engelskans "availability"): Att läkemedelsbehandling finns tillgängligt för användning. Detta förutsätter i huvudsak ett marknadsföringsgodkännande av läkemedlet. Det har även betydelse om ett läkemedel har lanserats eller tillhandahålls av företaget, möjligheten till förskrivning samt förutsättningar för logistik, lagerhållning och leverans.

Betalningsförmåga (engelskans "affordability"): Att läkemedelsbehandling finns tillgängligt till ett pris och en kostnad som "betalaren" kan hantera. Beroende på hur hälso- och sjukvården finansieras i olika länder kan det t ex handla om betalningsförmåga på individ- eller samhällsnivå. I vissa länder behöver patienter och anhöriga bekosta hela eller delar av läkemedelskostnaden med egna medel eller genom olika privatfinansierade försäkringssystem. I andra länder såsom i Sverige sker kostnadstäckning i huvudsak på samhällsnivå, via olika offentliga finansieringsmodeller. Oberoende av finansieringsmodellen kännetecknas alla system av ändliga resurser och, som följd av detta, nödvändigheten av att göra prioriteringar.

Tillgängliggörande till patient (engelskans "patient access"): Att läkemedelsbehandling når hela vägen till patienter som behöver dem. Tillgängliggörande är som regel en komplex process och svår att mäta. Begreppet inrymmer såväl faktiskt tillgång till läkemedel som betalningsförmåga enligt ovan. Hänsyn tas också till risker och osäkerhetsfaktorer, prissättning, finansiering och kostnadstäckning, patienters behov, professionens kompetenser och kunskap om nya läkemedel, behandlingsriktlinjer och fördelar i relation till andra tillgängliga behandlingsalternativ. OECD poängterar att det inte är rimligt att förvänta sig, per automatik, hundraprocentigt tillgängliggörande av alla nya läkemedel då det inte alltid är nödvändigt ur ett patientperspektiv – framför allt när alternativa behandlingar som tillgodoser patienters behov finns att tillgå. I många länder, likt Sverige, kan tillgängliggörande av läkemedel som inte anses vara kostnadseffektiva på olika sätt begränsas som en del av prioriteringen av begränsade resurser.

Flertalet internationella jämförelser har gjort försök till enhetliga tidsmätningar för att förstå tid till tillgänglighet. För vissa länder används nationella subventionsbeslut och för andra länder inkluderas även individuella subventionsbeslut. Det är även möjligt att mäta tid till registrerad användning eller försäljning. Hur tidsaspekter mäts är beroende av begreppsdefinitioner, vad som avses mätas, hur nationella system ser ut samt vilken data som finns tillgänglig.

⁹ OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2017), Sweden: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU

¹⁰ Se bl a IQVIA (2021), Quantify (2021) och engelska versionen Quantify (2021-ENG) samt Quantify (2022-ENG), Swedish national reimbursement of new medicines with EMA approval 2018-2020.

¹¹ Region Västerbotten och Region Örebro län (2021 respektive 2022), samt Dagens Medicin 2021-07-06

¹² IQVIA (2022)

¹³ OECD (2020), Addressing Challenges in Access to Oncology Medicines, Analytical Report

Tillgängliggörande och användning av särsläkemedel i Sverige

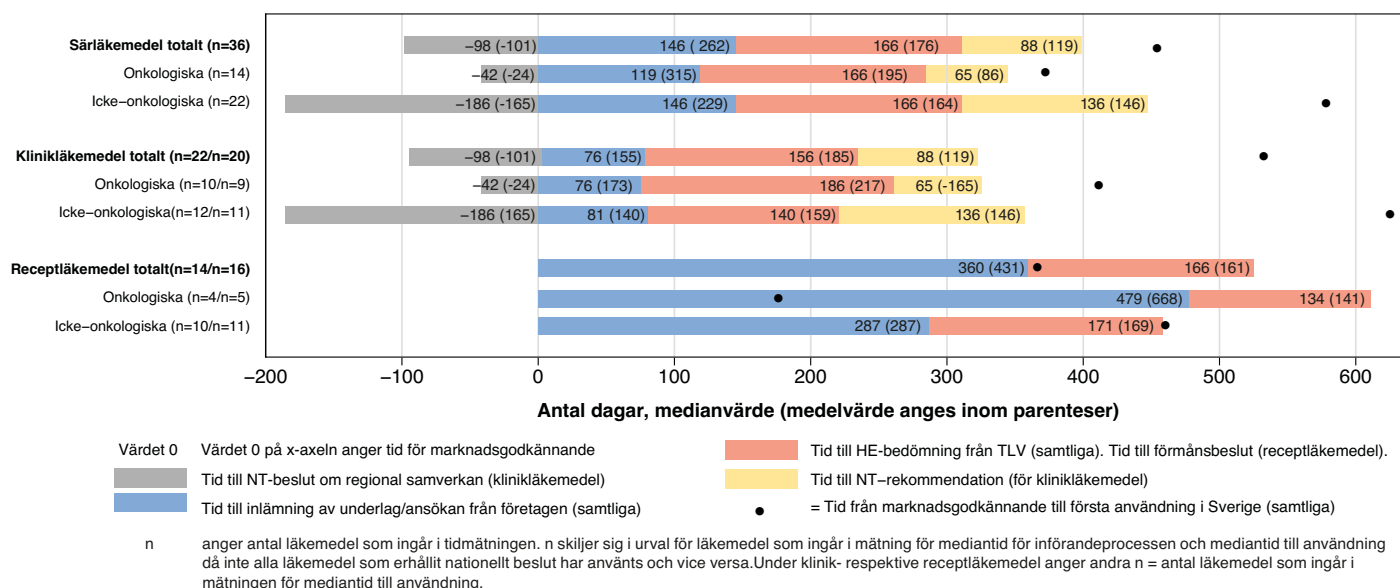
Detta kunskapsunderlag utgår från fördjupade analyser om den faktiska tillgängligheten och användningen av särsläkemedel, med beaktande av hur läkemedel når den enskilda patienten, hur lång tid detta tar samt hur svensk hälso- och sjukvård fungerar. Genomgången av särsläkemedel omfattar europeiskt godkända särsläkemedel, perioden 1 januari 2017 till 31 december 2020.

Resultaten visar följande:

- **60 st särsläkemedel** läkemedel erhöll europeiskt marknads-godkännande under perioden 2017–2020. Se översiktsbild över tillgängliga, tillhandahållna och tillgängliggjorda särsläkemedel på sidan 6 i detta kunskapsunderlag.
 - 30% (18) var onkologiska särsläkemedel. 70% (42) var icke-onkologiska särsläkemedel.
 - 22% (13) var äldre och beprövade läkemedel som godkänts för nya användningsområden, så kallade "repurpose-läkemedel". Dessa utgjorde enbart receptläkemedel, varav andel repurpose-läkemedel var 38% av samtliga receptläkemedel (34).¹⁴
 - 13% (8) var avancerade cell- och genterapier (ATMP). Dessa utgjorde enbart klinisläkemedel, varav andel ATMP var 31% av samtliga klinisläkemedel (26).¹⁵
- **100% (60) av särsläkemedlen är formellt tillgängliga för användning i Sverige.** Detta som ett resultat av regelverket för läkemedel i Sverige och den fria förskrivningsrätten som definierar den medicinska professionens möjlighet att utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet använda godkända läkemedel – utifrån den enskilda patientens behov och bedömda förutsättningar för en positiv effekt av behandling. Detta betyder däremot inte att de genomgått en nationell process för införande eller att de subventioneras ut till patient.
- **65% (39) av särsläkemedlen tillhandahålls av företagen i Sverige.** 35% (21) är läkemedel som inte tillhandahålls av företagen men kan importeras av regionerna vid behov.
- **60% (36) av särsläkemedlen har använts i svensk hälso- och sjukvård.** Av dessa har 75% genomgått nationella processer för införande som resulterat i positivt beslut om offentlig subvention (10 receptläkemedel respektive 17 klinisläkemedel). Av de 24 läkemedel som inte har använts har tre erhållit positiva nationella subventionsbeslut de senaste 45 dagarna förestående analysens brytdatum och har en förväntad första användning nära förestående i tid.
- **Mediantiden från marknads-godkännande till första användning** för de 36 (60%) särsläkemedel som har använts är **456 dagar**. De 14 onkologiska särsläkemedel har använts mer skyndsamt (median 374 dagar) än de 22 icke-onkologiska särsläkemedlen (median 580 dagar). Detta stämmer för såväl klinisläkemedel som för receptläkemedel. Stor variation förekommer. Skillnader kan för läkemedel som hanterats inom nationella införandeprocesser i huvudsak förklaras av tiden det tagit för de olika delarna i processen.
- **Mediantiden till första nationella rekommendation** för de 22 klinisläkemedel (81% av samtliga klinisläkemedel) som erhållit en NT-rekommendation är **320 dagar**. Ungefär hälften av denna mediantid (156 dagar) utgör tiden från inkommande av företagets kompletta underlag till färdig hälsoekonomisk bedömning. NT-rådets beslut om samverkan fattas enligt mediantiden ungefär tre månader före marknads-godkännande. **Mediantiden till första nationella förmånsbeslut** för de 14 receptläkemedel (33% av samtliga receptläkemedel) som har erhållit ett nationellt subventionsbeslut är **526 dagar**. Två tredjedelar av denna mediantid (360 dagar) går att härleda till tiden från marknads-godkännande till företagets ansökan om subvention.
- **Stor variation förekommer mellan enskilda läkemedel.** En mer detaljerad översikt per läkemedel presenteras på sidan 9 i detta kunskapsunderlag.

MEDIANTID FRÅN MARKNADSGODKÄNNANDE TILL OLIKA DELAR I INFÖRANDEPROCESSEN SAMT TILL ANVÄNDNING

Särsläkemedel som fullföljt en nationell process till första nationella beslut/rekommendation respektive särsläkemedel som använts i Sverige



¹⁴ 13 särsläkemedel var repurpose-läkemedel, samtliga var receptläkemedel: Amglicia, Arikayce lipsomal, Chenodeoxycholic acid Ledian, Cystadrops, Epidyolex, Fintepla, Jorveza, Ledaga, Namuscla, Trecondi, Trepulmix, Verkazia, Vyxeos lipsomal,

¹⁵ Åtta särsläkemedel var avancerade cell- och genterapier, så kallade ATMP-läkemedel, samtliga var klinisläkemedel: Alofisel, Kymriah, Libmeldy, Luxturna, Tecartus, Yescarta, Zolgensma, Zynteglo

Europeiskt **marknadsgodkända** säriläkemedel, perioden 1 januari 2017 - 31 december 2020 (60 st)

Läkemedel som är **tillgängliga** för användning i svensk hälso- och sjukvård, enligt förskrivningsrätt (60 st)

TILLGÄNGLIGHET
100%

TILLHANDAHÅLLS
65%

Läkemedel som **tillhandahålls** av **företagen** i Sverige enligt FASS (39 st)

TILLHANDAHÅLLS
INTE
35%

Läkemedel som **inte tillhandahålls** av **företagen** i Sverige enligt FASS, men som kan användas och tillgängliggöras genom t ex import (21 st)

Adakveo, Arikayce liposomal, Brineura, Besponsa, Blenrep, Cablivi, Crysivita, Cystadrops, Epidyolex, Givlaari, Hepcludex, Idefrix, Jorveza, Kalfrio, Kymriah, Ledaga, Luxturna, Mylotarg, Namuscla, Natpar, Onpatro, Prevymis, Polivy, Poteligeo, Qarziba, Reblozyl, Rydapt, Spinraza, Symkevi, Takzhyro, Tegsedi, Vyxeos liposomal, Waylivra, Xermelo, Xospata, Yescarta, Zejula, Zolgensma.

Alofisel, Amglicia, Ayvakyt, Chenodeoxycholic acid Lediant, Daurismo, Dovprela, Fintepla, Isturisa, Lamzede, Libmeldy, Lutathera, Verkazia, Myalepta, Mepsevii, Obiltoximab SFL, Oxervate, Oxlumo, Palynziq, Tecartus, Trepulmix, Zynlego

ANVÄNDS
60%

Läkemedel som **används** i **hälso- och sjukvården** baserat på försäljningsstatistik 1 januari 2017 - 30 november 2022 (36 st)

ANVÄNDS
INTE
40%

Läkemedel som **inte används** i **hälso- och sjukvården** baserat på försäljningsstatistik 1 januari 2017 - 30 november 2022 (24 st)

Typ av införandeprocess, baserat på inhämtad data för perioden
1 januari 2017 - 30 november 2022

Nationell process,
positivt förmånsbeslut, TLV (10 st)

75%

Positiv kostnadseffektivitet

- Jorveza (R)
- Ledaga (R)(A)*
- Prevymis (A)
- Rydapt*

Förhandling med regionerna

- Givlaari (A)
- Symkevi (A)
- Takzhyro (A)
- Xermelo
- Xospata (A)*
- Zejula (A)*

Nationell process,
positiv rekommendation, NT-råd (17 st)

75%

I huvudsak efter förhandling med regionerna

- Adakveo
- Besponsa*
- Cablivi (A)
- Crysivita
- Idefrix
- Kymriah**
- Lutathera*
- Luxturna**
- Mylotarg*
- Onpatro
- Polivy*
- Poteligeo*
- Qarziba*
- Spinraza
- Tegsedi
- Yescarta**
- Zolgensma**

Regional process
eller individuell subvention (9 st)

25%

Har genomgått nationell process men innehar negativt förmånsbeslut (TLV)

- Cystadrops (R)
- Epidyolex (R)(A)
- (ny pågående process)

Har genomgått nationell process men innehar negativ rekommendation (NT)

- Blenrep*

Ingen fullföljd nationell process

- Arikayce liposomal (R)(A)
- Brineura
- Namuscla (R)(A)
- Natpar
- Reblozyl
- Trecondi (R)*

Nationell process,
subventionsbeslut, TLV (2 st)

25%

Positivt förmånsbeslut

- Hepcludex (A) (okt 2022)
- Kalfrio (nov 2022)

Negativt förmånsbeslut

- Inga läkemedel med negativt subventionsbeslut som inte har använts

Nationell process,
rekommendation, NT-råd (4 st)

25%

Positiv rekommendation

- Tecartus** (nov 2022)

Negativ rekommendation

- Alofisel**
- Waylivra
- Zynlego**

Ingen fullföljd- eller pågående nationell process och avsaknad av positivt regionalt beslut (18 st)

75%

Ingen fullföljd nationell process

- Amglicia (R)
- Ayvakyt (A)*
- Chenodeoxycholic acid Lediant (R)
- Daurismo*
- Dovprela
- Fintepla (R)
- Isturisa
- Lamzede
- Verkazia (R)
- Vyxeos liposomal (R)*
- Myalepta
- Mepsevii
- Nyxthracis
- Oxervate
- Oxlumo
- Palynziq (A)
- Trepulmix (R)

Pågående nationell process

- Libmeldy**

(R) = Repurpose, dvs. äldre och beprövade läkemedel som godkänns för nya användningsområden
(A) = Avskriven ansökan i minst en process, dvs. avbeställd eller tillbakadragen ansökan från företagen
* = Onkologiska läkemedel
** = Avancerade cell och genterapi, ATMP

Hur läkemedel tillgängliggörs till patienter i svensk hälso- och sjukvård

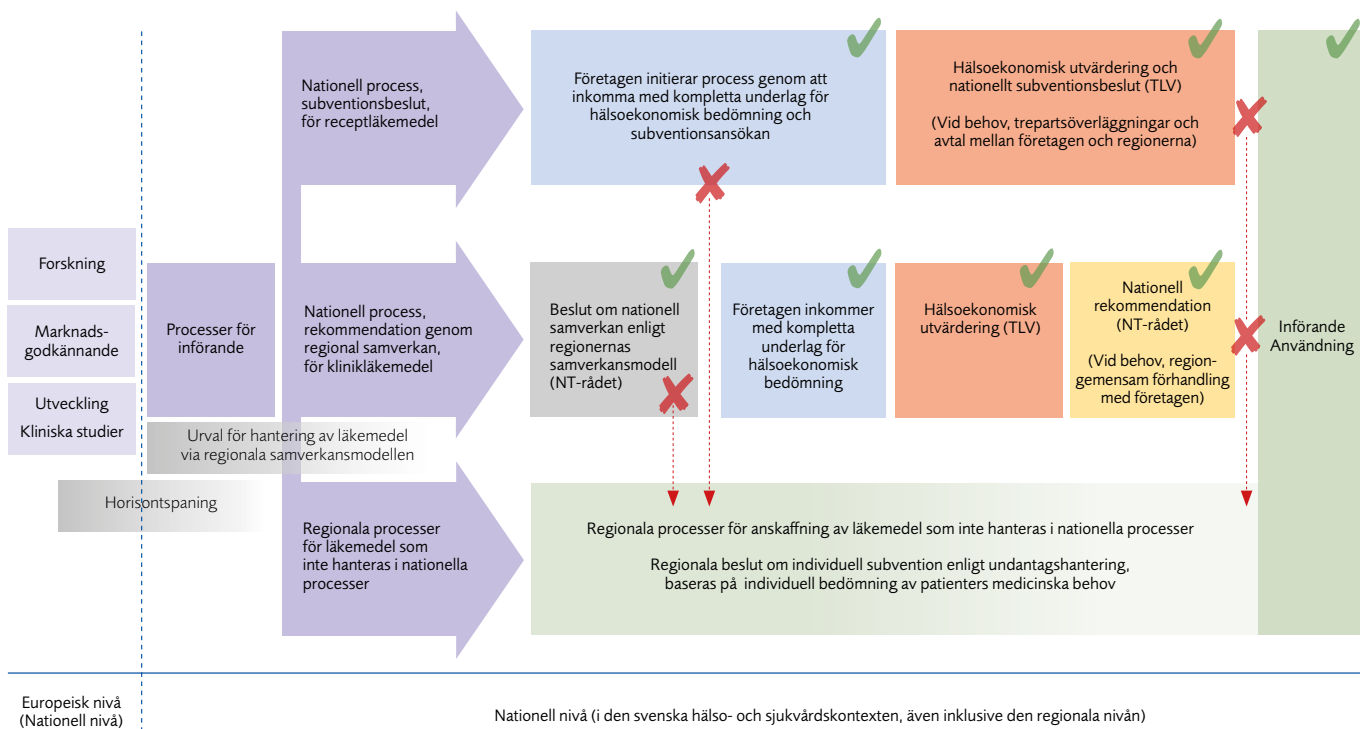
Det finns olika sätt för patienter att få behandling i Sverige. Den svenska hälso- och sjukvården bygger på en fri förskrivningsrätt för läkare vilken är långtgående. Detta möjliggör en snabb och omfattande tillgång till läkemedelsbehandling om det är medicinskt motiverat utifrån patientens behov, evidens, vetenskapligt underlag och beprövad erfarenhet. Möjligheten för en läkare att förskriva en behandling är oberoende av om det tillhandahålls av företagen i Sverige eller inte. Beslut om behandlingsalternativ kan innefatta såväl europeiskt marknadsgodkända kommersiella läkemedel som kommersiella läkemedel som ännu saknar godkännande i Europa eller icke-kommersiella läkemedelsbehandlingar eller andra behandlingsalternativ såsom t ex kirurgi, strålningsterapi, sjukgymnastik, psykoterapi, diet- och livsstilsbehandling. Det kan ibland vara motiverat att tillämpa en kombination av flera behandlingsalternativ.

Systemet för införande av läkemedel i Sverige utgår från den svenska hälso- och sjukvården. Grundförutsättningarna i detta är ett decentraliserat ansvar och beslutsfattande i de 21 regionerna, med en nationell reglering för god hälsa och jämlik vård på lika villkor oavsett var man bor i landet. Hälso- och sjukvårdssystemet kännetecknas i olika delar också av mer eller mindre omfattande statlig styrning från bl a Socialstyrelsen, Läkemedelsverket samt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

Processerna för införande och beslut om offentlig finansiering av nya läkemedel kan vara såväl nationella som regionala (se nedan figur). Detta gäller även för säriläkemedel.¹⁶

ETT LÄKEMEDELS VÄG TILL PATIENTER:

PROCESSER FÖR INFÖRANDE OCH BESLUT OM SUBVENTION AV NYA LÄKEMEDEL I SVENSK HÄLSO- OCH SJUKVÅRD



Från forskning, utveckling och marknadsgodkännande av nya läkemedel till nationella och regionala processer för beslut om införande, subvention och användning i svensk hälso- och sjukvård. Egen illustration. Region Västerbotten © 2023

Forskning, utveckling och kliniska studier sker i såväl offentlig som privat regi och är global, dvs det kan ske inom eller utanför Sverige och Europa. Marknadsgodkännande kan tilldelas kommersiella läkemedelsprodukter som är avsedda för försäljning på den europeiska marknaden. För läkemedel som betecknas som säriläkemedel sker detta genom det centraliserade förfarandet på europeisk nivå.¹⁷ Sveriges regioner samverkar nationellt och internationellt för omvärldsbevakning av läkemedelsmarknaden, för att identifiera nya läkemedel ca 1–2 år innan förväntat godkännande. Detta gäller för såväl klinisk- som receptiläkemedel.

NATIONELL PROCESS: KLINIKILÄKEMEDEL

För kliniskiläkemedel kan regionerna, genom NT-rådet, fatta beslut om samverkan för nationellt ordnat införande för dessa läkemedel, inom ramen för den regiongemensamma samverkansmodeller för läkemedel. Dessa läkemedel kan identifieras genom regionernas gemensamma horisontspaning eller genom nominering från enskilda regioner eller från nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel. Beslut om samverkan fattas av NT-rådet.

¹⁶ Se bl a janusinfo.se [Så arbetar vi](#), TLV.se [Kliniskiläkemedelsuppdraget](#) och [Ansök om pris och subvention](#), samt regionernas respektive hemsidor med information om upphandling av läkemedel, samt lag (2016:1145) om offentlig upphandling, Regeringskansliet/SKR (2022), Statens bidrag till regionerna för kostnader för läkemedelsförmånerna m.m. 2022, Överenskommelse mellan staten och Sveriges Kommuner och Regioner

¹⁷ Förordning, (EG) nr 726/2004;

Då genomgår läkemedlen en regionsgemensam process för "nationellt införande". Övriga klinikläkemedel hanteras i respektive region enligt ordinarie rutiner för upphandling och inköp.

Den nationella processen innefattar steg där företagen lämnar in underlag till TLV som genomför hälsoekonomisk bedömning på uppdrag av regionerna, inom ramen för TLV:s klinikläkemedelsuppdrag. Det finns inga lagstadgade tidsramar för hur lång tid denna beredning får ta. Mot bakgrund av den hälsoekonomiska bedömningen och inte sällan efter kompletterande förhandling mellan regionerna och företaget om pris, betalning och villkor kan regionernas råd för nya terapier (NT-rådet) avge en positiv eller negativ rekommendation om införande av läkemedlet. Varje region tecknar avtal med företaget var för sig. För vissa läkemedel och i de fall där behandling begränsas till en eller ett fåtal specialistcentra tecknas avtal endast med de behandlande regionerna. Patienter från andra regioner får då tillgång till behandling genom systemet för utomlänsvård. Klinikläkemedel bekostas fullt ut av regionerna.

NATIONELL PROCESS: RECEPTLÄKEMEDEL

För receptläkemedel är det som regel företagen som initierar processen med en förmånsansökan. TLV bereder, bedömer och beslutar vilka läkemedel som ska ingå i det nationella förmånssystemet. När komplett ansökan och underlag har inkommit från företagen gör TLV en hälsoekonomisk bedömning och tar ställning till om priserna från företagen och kostnaderna för den offentligt finansierade hälso- och sjukvården framstår som rimliga utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Denna beredning ska, enligt lag, inte ta längre än 180 dagar men innefattar en möjlighet till 90 dagars uppskov ifall kompletterande information behöver inhämtas. I vissa fall kan så kallade trepartsöverläggningar samt förhandling och avtal mellan regionerna och företagen behövas för att ett positivt förmånsbeslut ska vara möjligt. Detta sker då inom ramen för den regionsgemensamma samverkansmodellen. Subvention av läkemedel inom förmånssystemet bekostas av staten. För receptläkemedel inom förmånen betalar patienterna kostnader upp till högkostnadsskyddet.

DEN ETISKA PLATTFORMEN

De nationella besluten – förmånsbeslut från TLV respektive rekommendationer från NT-rådet – vilar på den av riksdagen antagna etiska plattformen och dess principer om människovärde, behov och solidaritet samt kostnadseffektivitet. Central lagstiftning såsom hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), kommunallagen (2017:725) och patientlagen (2014:821) belyser vikten av kostnadseffektivitet samt att kostnader för olika former av behandling behöver framstå som befogade.¹⁸ Detta är en grundläggande förutsättning för att alla invånare och patienter i Sverige ska ha tillgång till en god, effektiv och jämlik hälso- och sjukvård, idag och i framtiden.

REGIONALA PROCESSER

Långt ifrån alla läkemedel hanteras inom ramen för de nationella införandeprocesserna. Därför finns även regionala processer för upphandling, anskaffning och inköp av läkemedel enligt det decentraliserade ansvaret i den svenska hälso- och sjukvårdsmodellen. De 21 regionerna har också en så kallad regional undantagshantering av läkemedel (för så kallad oundgänglig vård/ oundgängliga indikationer) som under särskilda omständigheter

kan möjliggöra en individuell subvention för enstaka patienter. Läkemedel som hanteras inom undantagshanteringen kan vara kostnadseffektiva på individnivå men inte nödvändigtvis på gruppnivå. Undantagshantering sker som regel i vissa särskilda situationer, för synnerligen angelägna medicinska behov, när behandlingsalternativ inom förmånen saknas, samt förutsatt att läkemedlet innefattas i det allmännas hälso- och sjukvårdsåtagande. I de fall där individuell subvention har beviljats regionalt, behöver patienterna inte bära kostnaderna själva.

VAD I PROCESSERNA TAR TID?

Hur lång tid dessa processer för införande av nya läkemedelsbehandlingar tar är alltså beroende av en rad olika faktorer. För klinikläkemedel som hanteras nationellt är det framförallt intressant att förstå tidsaspekter som rör NT-rådets beslut om regionsgemensam samverkan, företagens inkommande med kompletta underlag till TLV, TLV:s hälsoekonomiska bedömningar inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget samt tiden för förhandling och överenskommelse om pris och villkor mellan regioner och företag innan NT-rådets positiva eller negativa rekommendation avges. För receptläkemedel som hanteras nationellt handlar det om tiden från marknadsgodkännande till dess att företagen inkommer med ansökan om subvention samt den efterföljande hälsoekonomiska bedömningen och positiva eller negativa förmånsbeslutet. I vissa fall innefattar detta steg också tiden för förhandling och avtal om pris och villkor mellan regionerna och företagen. Regional hantering för införande av läkemedel sker löpande.

För samtliga läkemedel som hanteras i olika typer av införandeprocesser kan det vara av intresse att förstå hur processförfarandet sett ut för specifika läkemedel. Detta för att såväl processförfarande som tiden till nationellt beslut respektive rekommendation varierar mellan läkemedel. Vissa läkemedel genomgår flera delmoment eller hela processer, antingen som resultat av tillbakadragna ansökningar från företagen och avskrivna ärenden eller som följd av negativa nationella beslut och rekommendationer som följs upp med nya hälsoekonomiska bedömningar, förhandlingar och/eller omvärdering av beslut mot bakgrund av ny tillkommen information, varpå ett positivt beslut eller rekommendation slutligen kan beviljas.

Tiden det tar till första användning av nya läkemedel varierar också. Det är dels beroende av de nationella processerna, dels av tiden det tar för regionerna att implementera nationella beslut och rekommendationer. Det kan beror på t.ex. kunskap och kompetens i vården, behandlingsriktlinjer och införande av ny klinisk praxis men även regionala processer för finansieringsbeslut. Vissa läkemedel börjar användas efter hantering enligt gängse regionala processer för inköp.

I diagrammen på nästa sida har varje dag räknats och redovisats enskilt för var och en av de 60 sär läkemedlen som erhöll marknads-godkännande under åren 2017-2020. Tidsmätningen sträcker sig till och med 30 november 2022.

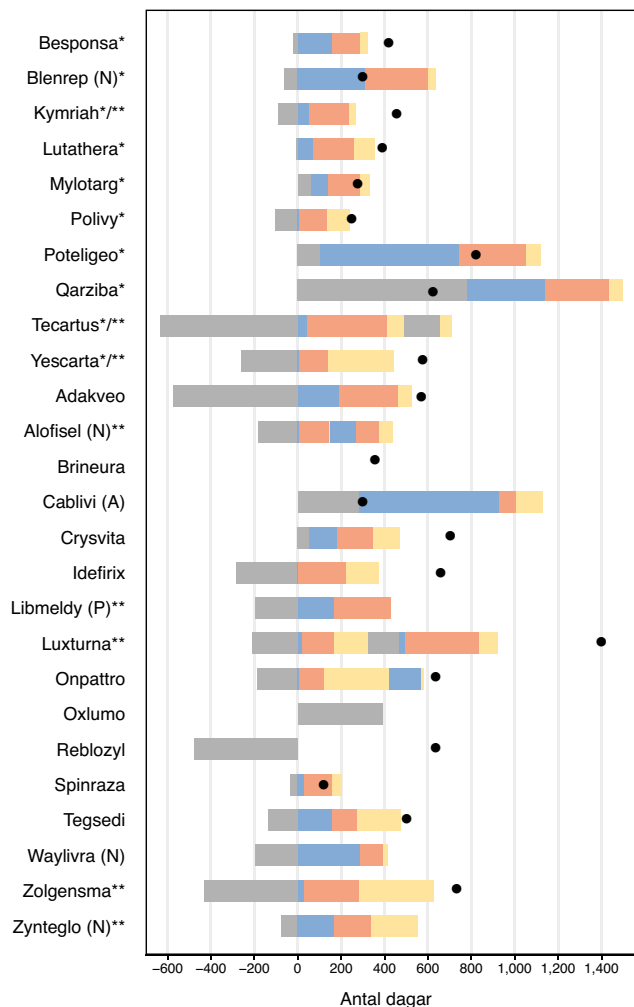
¹⁸ Hälso- och sjukvårdslag (2017:30), Kommunallag (2017:725), Patientlag (2014:821)

Varje dag räknas: Tidsmätning för att förstå olika delar i införandeprocessen

TID FRÅN MARKNADSGODKÄNNANDE TILL FÖRSTA POSITIVA BESLUT SAMT ANVÄNDNING

KLINIKLÄKEMEDEL

redovisade utifrån olika delar i införandeprocessen



Värdet 0 Värdet 0 på x-axeln anger tid för marknadsgodkännande

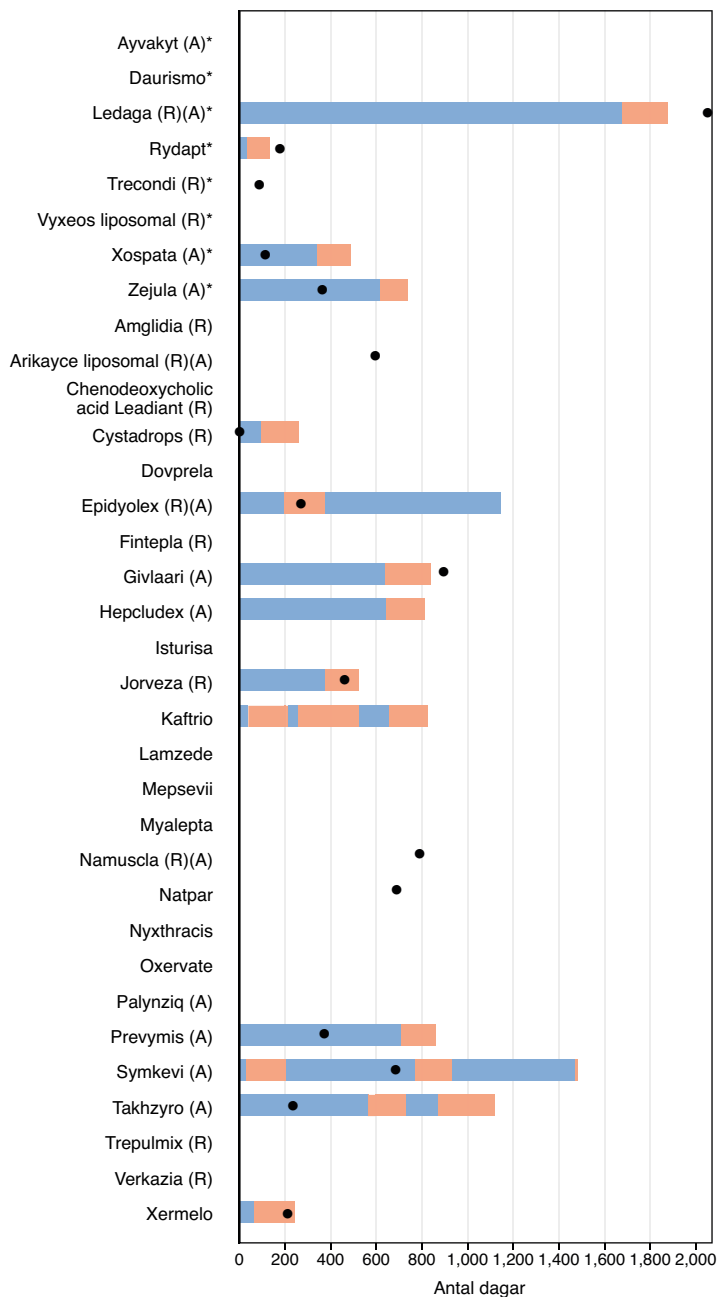
- Tid till NT-beslut om regional samverkan (klinikläkemedel)
- Tid till nytt NT-beslut om regional samverkan, omgång 2
- Tid till inlämning av underlag/ansökan från företagen (samtliga)
- Tid till ny inlämning av underlag/ansökan från företagen, omgång 2 och 3
- Tid till ny HE-bedömning från TLV (samtliga). Tid till förmånsbeslut (receptläkemedel).
- Tid till HE-bedömning och/eller förmånsbeslut, omgång 2 och 3
- Tid till NT-rekommendation (klinikläkemedel)
- Tid till ny NT-rekommendation, omgång 2

• Tid från marknadsgodkännande till första användning i Sverige

- (A) = Avskriven ansökan i minst en process, dvs. avbeställd eller tillbakadragen ansökan från företagen
- (N) = Läkemedel innehar endast negativt nationellt beslut/rekommendation
- (P) = Läkemedlet är i en pågående nationell process (tid till beslut saknas)
- (R) = Repurpose, dvs. äldre och beprövade läkemedel som godkänts för nya användningsområden eller i ny beredningsform
- * = Onkologiska läkemedel
- ** = Avancerade cell och genterapier, ATMP

RECEPTLÄKEMEDEL

redovisade utifrån olika delar i införandeprocessen



Diagrammen redovisar tider för olika delar i processerna för införande av läkemedel i svensk hälso- och sjukvård - fram till tid för första positiva nationella beslut eller rekommendation (eller sista negativa beslut/rekommendation). Läkemedel som genomgått och fullföljt de nationella processerna markeras med staplar.

Läkemedel som inte har initierat eller fullföljt nationella processer eller som avbrutit nationella processer som följd av tillbakadragna förmånsansökningar, är exkluderade från tidmätningen och markeras med tomma fält.

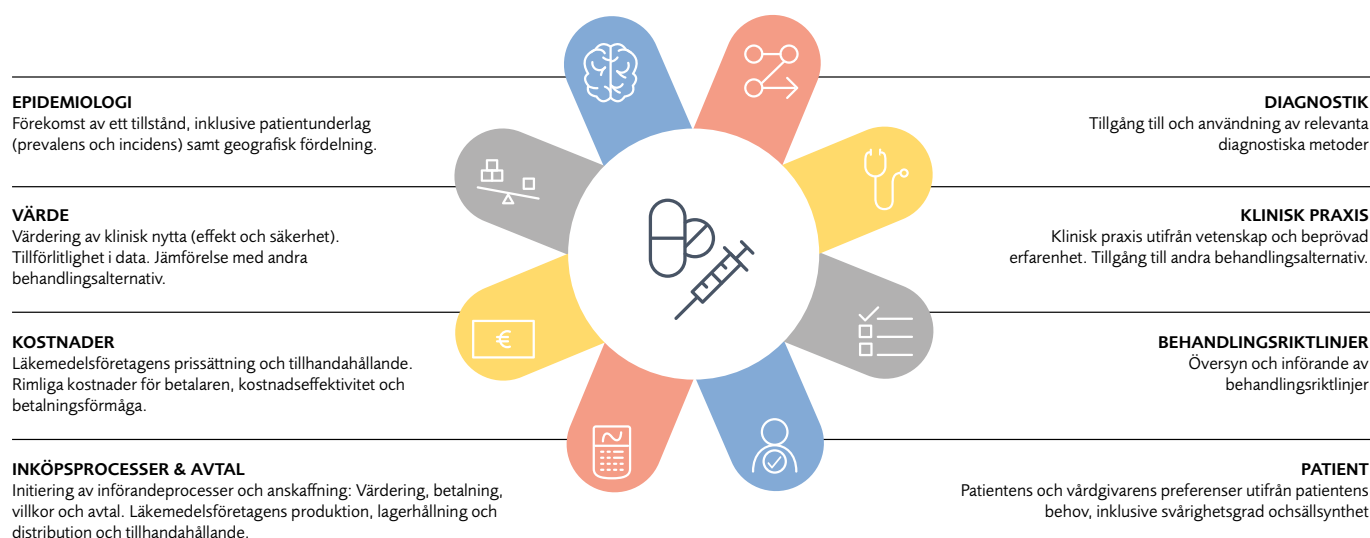
Läkemedel som har en registrerad användning har mätts utifrån tid från marknadsgodkännande till datum för första försäljning (oberoende av försäljningsvolym). Tid för användning markeras med svart cirkel i diagrammet. Detta gäller även läkemedel som saknar positiva nationella beslut och rekommendationer samt läkemedel som aldrig genomgått en fullföljd nationell process för införande.

Förklaringsfaktorer för tillgängliggörande och faktisk användning av sär läkemedel

För att kunna dra slutsatser om användningen av sär läkemedlen krävs en djupare förståelse av vad det är för typ av läkemedel som har godkänts, hur de har införts i Sverige och hur lång tid detta har tagit. Det är inte möjligt att – utifrån statistik – fastslå om det är rätt eller fel att använda eller inte använda ett sär läkemedel eller avgöra vad som utgör en rimlig tid till beslut och användning. Genom en transparent redovisning av vilka läkemedel som siffrorna innefattar öppnas möjligheten för en fördjupad kvalitativ analys och ökad förståelse av den faktiska tillgängligheten och användningen av sär läkemedel i Sverige.

I analysen av de 60 sär läkemedlen har IQVIA:s åtta kategorier av förklaringsfaktorer använts (se nedan) för att bli förstå varför vissa sär läkemedel används och andra inte, varför vissa sär läkemedel erhåller positiva nationella beslut eller rekommendationer för införande, samt varför vissa läkemedel aldrig når den svenska marknaden. Analysramverket kan även erbjuda möjliga förklaringar till varför tidsaspekterna för olika läkemedel varierar. De åtta kategorierna är inte ömsesidigt uteslutande utan förstärker varandra. För många sär läkemedel gäller flera förklaringsfaktorer samtidigt.

FÖRKLARINGSFAKTORER FÖR TILLGÄNGLIGGÖRANDE OCH ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL



Åtta förklaringsfaktorer för vad som påverkar tillgängliggörande och användning av läkemedel samt tid för införande. Bearbetad version och översättning från IQVIA (2022), Defining Essential Innovative Medicines and Measuring their Use in Europe.

För de läkemedel som inte har använts i Sverige kan de flesta förklaras av att företagen valt att inte tillhandahålla läkemedlen i Sverige och/eller att de inte har initierat eller fullföljt någon process för införande. Detta handlar alltså primärt om företagens marknadsstrategier. En nära förklaringsfaktor till detta är att många av läkemedlen saknar relevans i svensk hälso- och sjukvård. Utebliven användning kan också förklaras av företagens prissättning i relation till det kliniska mervärdet för patienter.

De läkemedel som däremot har använts kan i många fall förstås i ljuset av en kombination av samtliga åtta förklaringsfaktorer. Läkemedel med hög angelägenhet utifrån patienters behov och bedömt kliniskt mervärde har registrerad användning, oberoende av om det finns nationella beslut och rekommendationer eller om läkemedlet primärt hanterats regionalt. Denna studie har inte fastslagit omfattningen på användningen men som regel kan antas att användningen av läkemedel inom ramen för regional undantagshantering är mer begränsad då det baseras på särskilt omständigheter på individnivå, jämfört med nationella bejakanden som berör alla 21 regioner. I vissa fall har nationellt koordinerade regionala undantag rekommenderats. Tidsfaktorn kan också variera kraftigt mellan läkemedel. För receptläkemedel är företagens tid från marknadsgodkännande till initiering av process och inkommen förmånsansökan den enskilt mest avgörande faktorn för såväl onkologiska som icke-onkologiska sär läkemedel.

För klinikläkemedel kan förklaringen se olika ut för olika läkemedel. Detta kan dels bero på att beslut om regiongemensam samverkan fattats efter marknadsgodkännande, istället för i god tid i förväg som skett för majoriteten av läkemedlen, eller fördröjda hälsoekonomiska underlag från företagen. I vissa fall har även hälsoekonomiska bedömningar från TLV dröjt.

En annan faktor som påverkar tiden till såväl nationella beslut och rekommendationer som tid till användning är tillförlitligheten i den underliggande evidensen samt priset och kostnader i relation till det kliniska mervärdet. Detta påverkar tiden till nationellt beslut eller rekommendation – inklusive eventuella förhandlingar och avtal med företagen. En del läkemedel genomgår ibland flera processer där kompletterande data tillförs, hälsoekonomiska tilläggsanalyser genomförs och nya förhandlingar initieras för att regioner och företag ska kunna enas avseende rimliga priser och villkor, innan ett positivt förmånsbeslut eller NT-rekommendation kan avges.

För fördjupad förståelse kring de särskilda omständigheter som råder i enskilda fall eller för specifika läkemedel presenteras på kommande sidor en fördjupning innehållande flertalet av de 60 studerade sär läkemedlen. Konkreta exempel från svensk hälso- och sjukvård belyser svårigheterna med att generalisera slutsatser utifrån statistik och siffror och synliggör den komplexitet som döljer sig bakom beslut om läkemedelsanvändning i Sverige.

Fördjupning: Konkreta exempel från svensk hälso- och sjukvård

Marknadsgodkännande av läkemedel handlar om att säkerställa att läkemedel som ska marknadsföras och säljas på den europeiska marknaden håller en hög kvalitet och har en acceptabel balans mellan nytta och risk för patienten (effekt och säkerhet). Ett marknadsgodkännande tar däremot inte hänsyn till om det är relevanta läkemedelsbehandlingar i samtliga av de europeiska medlemsländerna eller om läkemedlen tillhandahålls av företagen, säljs till rimliga priser eller är kostnadseffektiva ur ett betalarperspektiv. Marknadsgodkännande handlar därmed mer om tillgänglighet till läkemedel snarare än förutsättningar för användning och tillgängliggörande till patienter.

Varför har inte alla marknadsgodkända säriläkemedel använts?

TILLHANDAHÅLLS INTE AV FÖRETAGEN OCH HAR INTE FULLFÖLT NATIONELL INFÖRANDEPROCESS

Inte alla läkemedel tillhandahålls av företagen i Sverige. Samma läkemedel har i de flesta fallen inte heller initierats för en nationell införandeprocess och används inte i svensk hälso- och sjukvård. Detta har oftast sina förklaringar. Säriläkemedel som t ex Chenodeoxycholic acid Leadiant, Lamzede, Mepsevii och Myalepta är läkemedel för mycket sällsynta tillstånd med **begränsat eller inget känt patientunderlag i Sverige**. Detta påverkar, av förklarliga skäl, användningen då läkemedel endast ska ges till patienter efter bedömda medicinska behov och om patienter finns. I dessa fall kan utebliven användning primärt förklaras med epidemiologiska faktorer. Vid behov är dessa läkemedel tillgängliga och kan förskrivas av läkare.¹⁹

Andra säriläkemedel som t ex Amglicia, Dovprela, Fintepla, Isturisa, Nyxthracis, Palynziq och Verkazia är avsedda för mer eller mindre sällsynta, sporadiskt förekommande eller allvarliga, ibland livshotande, tillstånd men där andra relevanta behandlingsalternativ eller administrationsformer finns tillgängliga och används för aktuella patienter. Detta gäller även onkologiläkemedlen Ayvakyt

och Daurismo. Det innebär att denna typ av säriläkemedel skulle utgöra senare eller i vissa fall sista linjens behandling i svensk hälso- och sjukvård. Utebliven användning kan då förklaras med hjälp av **faktorer som behandlingsriktlinjer, klinisk praxis, samt patienters särskilda behov och preferenser**. Detta kan också potentiellt härledas till **värdering av kliniskt mervärde och evidens och beprövad erfarenhet** vid tiden för godkännande då merparten av dessa läkemedel studerats i ett begränsat antal patienter – eller endast i djur – och under begränsad tid. I vissa fall har inget kliniskt mervärde kunnat påvisas i studier.²⁰ Ovan läkemedel har heller **aldrig fullföljt någon nationell process för införande**²¹.

ÄR INTE KOSTNADSEFFEKTIVA

För Alofisel, Waylivra och Zynteglo finns negativa rekommendationer med hänvisning till att läkemedlen **inte anses vara kostnadseffektiva**. Zynteglo hanterades genom nordisk samverkan mellan Sverige, Norge, Danmark, Finland och Island (inom FINOSE-samarbetet). Utöver det faktum att etablerade behandlingsalternativ redan finns uppstod även svårigheter att nå acceptabla prisnivåer för Zynteglo, inte bara i Norden utan även i många andra europeiska länder. Idag är läkemedlet avregistrerat från den europeiska marknaden. När företagens prissättning och kostnader för hälso- och sjukvården bedöms orimliga och för höga ur ett kostnadseffektivitetsperspektiv är det enligt lagstadgade principer i Sverige korrekt att dessa läkemedel inte prioriteras för användning. Detta för att värna den långsiktiga hållbarheten i svensk hälso- och sjukvård och säkerställa mesta möjliga hälsa för invånare och patienter i Sverige. En central förklaringsfaktor för utebliven användning är därmed en **kombination av värdering (inklusive kliniskt mervärde) av läkemedlet samt associerade kostnader**.

HAR NYLIGEN BEJAKATS FÖR NATIONELLT INFÖRANDE

För Hepcludex, Kaftrio och Tecartus som har erhållit positiva nationella subventionsbeslut – alla inom 45 dagar från brytpunkten

¹⁹ **Chenodeoxycholic acid Leadiant** är ett äldre läkemedel utvecklat på 1970-talet för behandling av gallgångssjukdomar men innehåller numera säriläkemedelsstatus för den mer sällsynta formen cerebrotendinos xantomatos. Tillståndet är sällsynt och patientunderlaget är begränsat i Sverige. Cirka 10 patienter har diagnosticerats i Norden de senaste 30 åren. **Lamzede** är en enzymsättningsterapi som används som symtomlindrande behandling för den genetiskt orsakade ämnesomsättningsjukdomen alfa-mannosidos. Tillståndet är sällsynt och finns i tre former (lindrig, medelsvår och svår). I Sverige finns endast enstaka kända patienter. **Mepsevii** är en behandling för mukopolysackaridos typ VII som uppstår på grund av en brist på enzymet beta-glukuronidas. Tillståndet är sällsynt – bland de minst vanliga mukopolysackaridoserna – och uppskattas hos färre än ett barn per en miljon födda. 2018 finns enligt Socialstyrelsen ingen känd patient i Sverige eller de övriga nordiska länderna. **Myalepta** är en behandling för kongenital lipodystrofi och är en rekombinant version av hormonet leptin och injiceras subkutan. Behandlingen utgör ett komplement till diet. Tillståndet är sällsynt med mycket låg incidens i Sverige. Patientpopulationen i Sverige är ökande.

²⁰ **Amglicia** är ett äldre diabetesläkemedel i tablettform, numera avregistrerat, som paketerats som oral lösning för nyfödda barn. Tillståndet är sällsynt men kan behandlas tillfredsställande genom att krossa moderna och effektiva diabetesläkemedel i tablettform. Då läkemedlet är äldre och beprövat har det ett standardmarknadsgodkännande. Företaget har bl a hänvisat till publicerade studier där 10 patienter behandlats med såväl oral lösning som krossad tablett (tillfredsställande behandling). Kliniskt mervärde kunde inte påvisas i studierna. **Dovprela** är ett läkemedel för behandling av vuxna med läkemedelsresistent tuberkulos och för patienter som uppvisar resistens mot minst fyra relevanta antibiotika eller när antibiotika orsakar oacceptabla biverkningar. Läkemedlet är studerat i en sex månaders klinisk studie med 109 studiepatienter och har ett villkorat godkännande. **Fintepla** är ursprungligen ett gammalt läkemedel för viktnedgång som avregistrerades i Sverige på 1980-talet, som följd av kardiotoxicitet. Det är numera godkänt som symtomlindrande läkemedel för Dravet syndrom (genom "repurpose") som är en svår och svårbehandlad, genetiskt orsakad, epilepsiform. Ofta sker behandling med två eller flera epilepsiläkemedel och annan tilläggsbehandling, i kombination med andra behandlingsformer som kost och habilitering. Fintepla har studerats i två 14 respektive 15 veckors placebostudier med totalt 300 studiepatienter. **Isturisa** är ett antikortisonläkemedel mot Cushings syndrom hos vuxna. I Sverige behandlas tillståndet med kirurgisk behandling och/eller strålbehandling samt flertalet andra läkemedelsbehandlingar. Isturisa skulle i detta fall därmed innebära en senare linjens behandling om andra läkemedel inte fungerar. **Nyxthracis** (tidigare Obiltoximab SLF) är ett läkemedel som ska ges tillsammans med antibiotika för att behandla det allvarliga och livshotande tillståndet inhalationsantrax, orsakat av bakterien Bacillus anthracis. Tillståndet uppstår sällan som resultat av naturliga utbrott utan associeras vanligtvis med olycksfall i laboratorier och kan användas i terroristattacker. Läkemedlet har inte gått att studera på människor, av förklarliga skäl, och därför har företaget erhållit godkännande under särskilda omständigheter, efter studier på djur (kaniner och apor). I Sverige behandlas tillståndet i tidigare linje med intravenösa antibiotika och annan intensiv behandling. **Palynziq** är en behandling för fenylketonuri (PKU), som komplement till dietbehandling. Tillståndet är sällsynt. I Sverige föds cirka 5 barn per år, diagnos sker genom PKU-prov vid tillståndet kan också behandlas med läkemedlet Kuvan. Företaget påbörjade en nationell process men drog senare tillbaka sin ansökan i Sverige. **Verkazia** innehåller den redan kända substansen ciclosporin och är en behandling med ögon droppar för vernal keratokonjunktivit. Tillståndet är sällsynt men kan behandlas tillfredsställande med läkemedlet Ikervis, också ciclosporin, som ingår i läkemedelsförmånen. Läkemedelsföretaget Santen Oy innehåller marknadsgodkännande för båda produkterna. Ikervis har sedan tidigare en bredare indikation. Med Verkazia har företaget brutit ut den pediatriiska populationen och beviljats säriläkemedelsstatus och marknadsexklusivitet för detta. **Ayvakyt** är ett riktat onkologiläkemedel mot gastrointestinal stomacelltumör (GIST). Patienter i Sverige behandlas idag primärt med kirurgi och tyrosinkinashämmare. Ayvakyt har ett villkorat godkännande och företaget behöver komplettera med ytterligare data för effekt och säkerhet. **Daurismo** är ett onkologiläkemedel mot akut myeloid leukemi (AML) för patienter som inte kvalificerar för kemoterapi. Patienter med AML behandlas i Sverige med intensiv kombinationsbehandling med cytostatika och läkemedel.

²¹ Ayvakyt och Palynziq tillhör två av de **totalt 14 läkemedel** (motsvarande 23% av samtliga marknadsgodkända säriläkemedel) där en process har någon gång initierats men **där företaget avbeställt och dragit tillbaka ansökan**. Tillbakadragna ansökningar och avskrivningar gäller även för Arikayce liposomal, Cablivi, Epidyolex, Givlaari, Hepcludex, Ledaga, Namuscla, Prevmis, Symkevi, Takhzyro, Xospata, Zejula. Flera av dessa läkemedel har dock initierat och fullföljt nya nationella processer.

för denna analys – kan utebliven användning förklaras av **införandeprocesser eller administrativa faktorer** då användning inte kunnat registreras så nära in på ett positivt beslut. För Kaftrio har patienter dock haft tillgång till läkemedlet genom licensförskrivning före marknadsgodkännande i Europa (juni 2020), då under namnet Trikafta som godkändes i USA 2019. I väntan på hälsoekonomisk bedömning och subventionsbeslut från TLV har NT-rådet haft en avvakta-rekommendation för Kaftrio. Ett nationellt koordinerat undantag har dock funnits för de svårast sjuka patienterna. Behandling i individuella fall har då beviljats i samråd med det nationella behandlingsrådet för cystisk fibros. Detta gällde i frånvaro av ett positivt förmånsbeslut.

Vad kan förklara vilka sär-läkemedel som har använts och hur införandet har sett ut?

ONKOLOGISKA SÄRLÄKEMEDEL

Onkologiska sär-läkemedel som t ex kliniskläkemedlen Besponsa, Lutathera, Mylotarg, Polivy och genterapin Kymriah respektive receptläkemedlen Rydapt, Xospata och Zejula är alla läkemedel som har nationellt beslut eller rekommendation, har använts och som dessutom har tillgängliggjorts till patienter i en förhållandevis skyndsam process. Merparten av dessa sär-läkemedel har också en registrerad första användning inom 400 dagar från marknadsgodkännande.

För Zejula har tiden till förmånsbeslutbeslut dröjt, i huvudsak på grund av tiden det tagit från marknadsgodkännande till företagets kompletta ansökan och första fullföljda process (617 dagar). För de onkologiska läkemedlen finns oftast **flera behandlingsalternativ** att tillgå och val av behandling beror till stor del på patientens specifika behov och förutsättningar för god effekt och minimerade biverkningar. T ex är Rydapt och Xospata läkemedel som bygger på samma verkningsprincip, för samma indikation. Det är därför viktigt att notera att läkemedlen sällan har full täckning inom den godkända indikationen, vilket också är korrekt utifrån **epidemiologisk variation och den heterogenitet som finns inom patientgrupper** – även inom sällsynta och svåra sjukdomstillstånd. Tidig användning gäller även Blenrep (294 dagar från marknadsgodkännande), en femte linjens behandling för cancerpatienter inom indikationen. Den initiala användningen har beslutats genom regionalt undantag före den hälsoekonomiska bedömningen genomfördes. Läkemedlet har numera, efter avslutad nationell process, en negativ rekommendation och bedöms vara icke kostnadseffektivt för patientgruppen som helhet.

Tidiga subventionsbeslut och tidig användning kan förklaras utifrån en kombination av majoriteten av de åtta ömsesidigt förstärkande **förklaringsfaktorerna för tillgängliggörande och användning av läkemedel**: Patienter finns, värderingar och klinisk nytta bedöms vara positiva, läkemedlen bedöms vara relevant utifrån patienters behov, val av behandling harmoniserar med behandlingsriktlinjer och klinisk praxis, införandeprocesserna har kunnat hanteras effektivt, och läkemedlens priser och kostnader bedöms vara rimliga och kostnadseffektiva.

Även onkologiska sär-läkemedel som kliniskläkemedlen Poteligeo och Qarziba samt den cellterapin Yescarta och receptläkemedlet Ledaga har använts i svensk hälso- och sjukvård men i dessa fall har såväl första nationella positiva subventionsbeslut som användning dröjt bortom 400 dagar. Detta kan dels förklaras av ett begränsat patientunderlag samt tillgång till andra behandlingsalternativ.

Dessa läkemedel utgör i dessa fall ett mervärde i termer av utökade valmöjligheter för behandling inom indikationer där viss heterogenitet förekommer inom patientgruppen.

För både Poteligeo och Qarziba dröjde NT-beslut om nationell samverkan till efter marknadsgodkännande vilket endast skett för sex kliniskläkemedel (18%). Dessa läkemedel prioriterades initialt inte för tidig bedömningsrapport i horisontspaningen, i enlighet med tidigare kriterier som innebar att läkemedel för extremt sällsynta sjukdomar primärt hanterades i regionala processer. Detta har sedermera ändrats. Dessa läkemedel nominerades för nationellt ordnat införande av regioner, efter att läkemedelsanvändning initierats. För Qarziba dröjde det ytterligare tid för företaget att inkomma med underlag för hälsoekonomisk bedömning (643 respektive 362 dagar från tid från NT-beslut om samverkan). I båda fallen tog hälsoekonomibedömningen cirka 300 dagar att färdigställa, vilket är långt över både median- och medelvärde för tid till hälsoekonomisk bedömning för samtliga tio onkologiska kliniskläkemedel (186 respektive 217 dagar). Detta skulle dels kunna förklaras av **ressursättningen inom ramen för TLV:s kliniskläkemedelsuppdrag** men kan också förklaras av att **det kliniska underlaget ansågs vara bristfälligt redan vid tiden för marknadsgodkännande**, som följd av bl a studiedesign. EMA ansåg t ex att en svaghet i de kliniska studierna varit att patienter i kontrollgruppen förblev obehandlade. Nyttan med läkemedlet bedömdes dock vara högre än risken och Qarziba erhöll godkännande under särskilda omständigheter.

Liknande fall gäller även för Tecartus som inte har registrerad användning inom ramen för denna analys men som har en positiv nationell rekommendation efter att ha genomgått två bedömningar av NT-rådet – en andra omgång innehållande kompletterande data om effekt och säkerhet. Med det tillkommande datat minskade osäkerheterna och förhandlingen kunde återupptas. Här kan **osäkerheten i värderingen av läkemedlet och de dubbla införandeprocesserna** förklara tiden till första positiva beslut.

Ledaga är det läkemedel (receptläkemedel) som har dröjt längst i tid från marknadsgodkännande till nationellt beslut och användning totalt. Detta kan delvis förklaras med att företaget dröjde över fyra och ett halvt år (1676 dagar) med att inkomma med en komplett subventionsansökan som fullföljdes i en process till beslut. Å andra sidan kan detta i sig möjligtvis förstås i ljuset av att Ledaga är "en av många" behandlingar med jämförbar effekt, inom indikationsområdet som delvis överlappar med indikation för Poteligeo. Detta kan också ha gjort Sverige till en mindre intressant eller lägre prioriterad marknad för lansering från företagets sida (**företagets marknadsstrategi**). Det är värt att notera att Ledaga, i termer av tidmätningen, utgör en extrem observation bland de 60 studerade marknadsgodkända sär-läkemedlen.

ICKE-ONKOLOGISKA SÄRLÄKEMEDEL

Icke-onkologiska sär-läkemedel kan också ha en hög rationalitet för användning. Adakveo, Brineura, Cablivi, Givlaari, Luxturna, Onpattro, Reblozyl, Spinraza, Symkevi, Takhzyro, Tegsedi och Zolgensma är alla exempel på sär-läkemedel för sällsynta och/eller svåra – merparten genetiskt orsakade – tillstånd. Samtliga läkemedel är **relevanta utifrån patienternas behov och/eller utifrån det kliniska mervärde som läkemedlet tillför och harmoniserar med behandlingsriktlinjer och aktuell klinisk praxis**, trots att de flesta utgör ett läkemedel bland många andra behandlingsalternativ inom respektive indikation. T ex så utgör

Onpattro och Tegsedi båda behandlingsalternativ för patienter med den genetiska Skelleftesjukan. Även säräkemedlet Vyndaqel och licenspreparatet Diflunisal kan användas. Val av behandling baseras på en medicinsk bedömning. Gensaxbehandling för sjukdomen är också under utprövning inom ramen för kliniska studier på Norrlands universitetssjukhus.

Spinraza och Zolgensma är båda behandlingar för spinal muskelatrofi (SMA). Även läkemedlet Evrysdi är godkänt för SMA. Läkemedlen är inte fullt utbytbara då de bygger på olika teknologier och verkningsmekanismer och är rekommenderade för olika indikationer inom SMA. Spinraza som var det första läkemedlet att godkännas för den europeiska marknaden hade också tidig användning regionalt, före den positiva nationella rekommendationen men inom ramen för ett nationellt koordinerat undantag för patienter med stor risk för irreversibelt kraftigt försämrat eller livshotande tillstånd. Behandling med Spinraza och Zolgensma ges endast i regionerna Västra Götaland, Stockholm och Skåne. Detta är dock inte en konsekvens av ojämlig vård utan handlar om en geografisk placering av specialistcentra för behandling av landets samtliga patienter.

Intressant att uppmärksamma för några av de icke-onkologiska säräkemedel är också förekomsten av läkemedel som utvecklats utifrån så kallade plattformsteknologier, där samma terapeutiska principer tillämpas inom samma eller olika indikationsområden. Symkevi är ett exempel på ett läkemedel som är sprunget ur plattformsteknologi och är nära besläktat med Kalydeco, Orkambi och Kaftrio. Samtliga läkemedel avser behandling av cystisk fibros och marknadsförs av företaget Vertex Pharmaceuticals. Onpattro, Givlaari och Oxlumio är exempel på när samma plattformsteknologi används inom flera indikationer, i dessa fall för behandling av Skelleftesjukan (familjär amyloidos med polyneuropati), porfyri och primär hyperoxaluri – samtliga marknadsförda av företaget Alnylam.

Samtliga ovan nämnda icke-onkologiska säräkemedel har positiva nationella beslut och rekommendationer, förutom Brineura och Reblozyl. Brineura **hanteras enligt regionala processer på grund av den enkla och heterogena patientunderlaget (epidemiologi)** och Reblozyl är beslutat för regional samverkan men företaget har ännu inte inkommit med något underlag för hälsoekonomisk bedömning (**företagets marknadsstrategi**). Det innebär att dessa läkemedel inte har bedömts enligt kostnadseffektivitetskriterier på gruppnivå.

Tiden från marknadsgodkännande till positivt nationellt beslut eller rekommendation och till användning kan variera trots att det finns en hög angelägenhet utifrån sjukdomstillstånd.

- För Onpattro – läkemedel mot den genetiska och geografiskt koncentrerade Skelleftesjukan – krävdes t ex en prisjustering från företaget innan en positiv NT-rekommendation kunde avgis (581 dagar). Företagets prisjustering dröjde närmare fem månader från första negativa rekommendation, motsvarande ungefär en fjärdedel av den totala tiden från marknadsgodkännande till första positiva rekommendationen.
- För genterapien Luxturna – behandling av synnedsättning orsakad av ärftliga ögonsjukdomar – reviderades den första negativa rekommendationen också i en andra omgång, efter att företaget kunnat inkomma med kompletterande data över effekt och säkerhet och en kostnadseffektiv överenskommelse slutits med företaget om pris och villkor (923 dagar). Den

hälsoekonomiska bedömningen i andra omgång tog cirka elva månader från företagets inlämning av kompletterande data, motsvarande ungefär en tredjedel av den totala tiden från marknadsgodkännande till första positiva rekommendation. Detta kan i huvudsak förklaras av, vid tiden, många pågående ärenden inom ramen för TLV:s kliniskläkemedelsuppdrag.

- För Zolgensma – genterapi för behandling av barn med spinal muskelatrofi (SMA) – skedde såväl hälsoekonomisk bedömning som förhandling mellan regionerna och företaget inom ramen för ett nationellt pilotarbete med ambitionen att ta fram ett långsiktigt hållbart utfallsbaserat avtal, där uppföljning av behandlingsresultatet skulle användas för att dela risken avseende den höga kostnaden för behandlingen. Detta visade sig dock inte vara möjligt på grund av den otillfredsställande tillgången på relevant uppföljningsdata för att reglera och följa upp avtalet mellan regionerna och företaget. Ett traditionellt rabattavtal möjliggjorde slutligen en positiv nationell rekommendation (624 dagar).
- För Symkevi (mot cystisk fibros) har läkemedlet genomgått flera efterföljande införandeprocesser som resulterat i negativa förmånsbeslut. I tredje omgången kunde Symkevi beviljas förmån, då i samband med förmånsansökan för Kaftrio. Detta genom ett kombinationsavtal omfattande läkemedlen Kalydeco och Kaftrio där även Symkevi inkluderades. Alla tre läkemedel tillhandahålls av samma företag. För Symkevi är därför tiden från marknadsgodkännande till första positiva beslut iögonfallande lång (1482 dagar).

Dessa läkemedel synliggör vikten av att inte enbart observera sluttider i en mätning av tid till beslut respektive rekommendation. Det är också relevant att försöka **förstå vilka delkomponenter som införandeprocessen har innehållit och vilka – för det specifika läkemedlet relevanta – omständigheter som kan förklara varför ett läkemedel i vissa fall uppvisar en relativ fördröjning** innan nationella beslut och rekommendationer beviljas och/eller ianvändning initieras. Kännedom om de särskilda omständigheter som gällt för olika läkemedel kan ge fördjupade insikter om tillgängliggörandet av läkemedel.

REPURPOSE-LÄKEMEDEL

För de säräkemedel som är så kallade "repurpose" som t ex Arikayce liposomal, Cystadrops Epidyolex, Jorveza och Namuscla har användning skett oberoende av nationella införandeprocesser och beslut. Detta kan dels förklaras av att det finns patienter i Sverige som är i behov av dessa läkemedel. Det går dock inte att säga om detta är användning utifrån beviljad säräkemedelsindikation eller inte, då dessa läkemedel kan ha använts även innan läkemedlet godkändes som säräkemedel – men då som behandling avsedd för en bredare patientpopulation. De läkemedel som har använts innan tiden för marknadsgodkännande för säräkemedelsindikationen kommer sannolikt fortsätta att användas även efter tiden för det nya godkännandet. Det kan t ex handla om redan etablerade läkemedelsbehandlingar där patienter inom säräkemedelsindikationen haft tillgång till läkemedlet "off label" (användning utanför godkänd indikation) eller behandling av patienter inom andra indikationer.

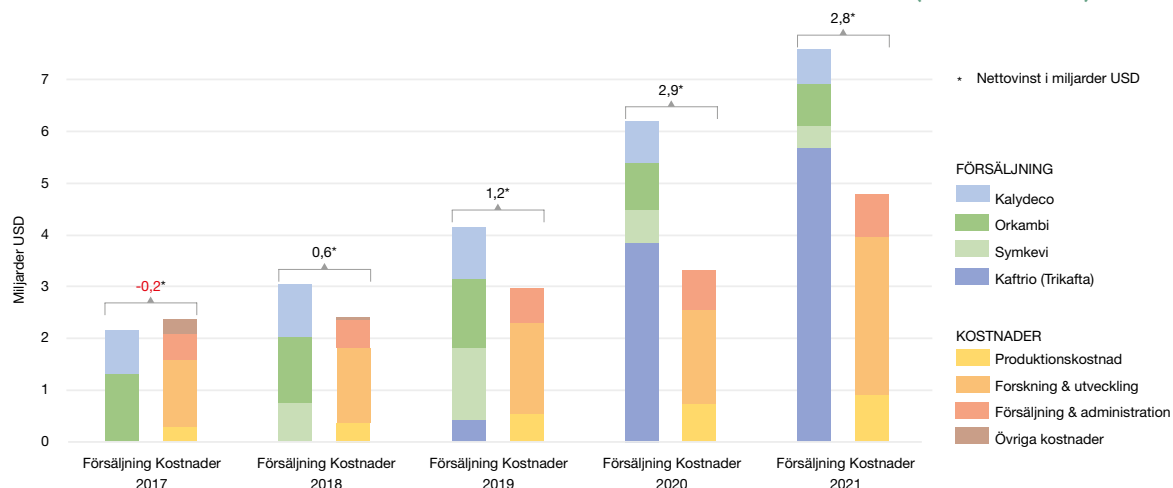
SÄRLÄKEMEDEL FÖR CYSTISK FIBROS – VÄGEN TILL MEDICINSKA GENOMBROTT GENOM LUKRATIVT SAMARBETE MELLAN FÖRETAG OCH PATIENTFÖRENING

Cystisk fibros (CF) är en ärftlig sällsynt sjukdom som orsakas av förändringar i genen CFTR. Symtomen debuterar vanligtvis redan under de första levnadsåren med påverkan på framförallt lungfunktion och mag-tarmkanalen samt risk för en rad följsjukdomar. Sjukdomen har en stor variation i svårighetsgrad och symtom. I världen lever ca 100 000 personer med diagnostiserad CF. I Sverige finns det idag ca 700 patienter som lever med CF. I takt med att nya behandlingsmöjligheter utvecklats har det blivit möjligt att lindra symtom, förebygga medicinska komplikationer och kompensera för funktionsnedsättningar som sjukdomen leder till. Det finns ingen botande behandling. Medianöverlevnad i Sverige är ca 50 år, vilket är bland de högsta i världen.²²

Fyra läkemedel som riktar sig mot sjukdomsmekanismen bakom CF är marknadsgodkända i Europa: Kalydeco, Orkambi, Symkevi och, det senaste tillskottet på marknaden, Kaftrio som delvis bygger på de tidigare läkemedlen). Dessa läkemedel har alla positiva subventionsbeslut i Sverige.²³ Samtliga läkemedel ägs och säljs av Vertex Pharmaceuticals. Upprinnelsen till detta grundar sig i ett tidigt filantropiskt samarbete med den amerikanska patientföreningen Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Patientföreningen har varit en drivande aktör inom forskning och utveckling för CF sedan 1980-talet och har bidragit till utvecklingen av samtliga CF-läkemedel på den globala marknaden. År 2000 investerade CFF 40 miljoner USD i företaget Aurora Biosciences för att utveckla det första läkemedlet som riktar sig mot sjukdomens grundläggande orsaker. Aurora Biosciences blev 2001 uppköpta av Vertex Pharmaceuticals. 2006 godkändes läkemedlet Kalydeco.²⁵ Vertex har fortsatt utvecklingen av CF-läkemedel och är idag ensam dominant marknadsaktör inom CF-segmentet med en de facto monopolställning. Företaget har en femte CF-behandling, ett kombinationsläkemedel baserat på Kalydeco, i pågående fas III-studie. Den hälsoekonomiska bedömningen tog cirka elva månader från tiden från företagets inlämning av kompletta underlag, motsvarande ungefär en tredjedel av den totala tiden från marknadsgodkännande till första positiva rekommendation.

En del av Vertex årliga försäljning av CF-läkemedel har återförts tillbaka till amerikanska CFF, enligt rättigheter i avtal. CFF fortsätter att investera i CF-forskning och lanserade 2019 forskningsinitiativet "Path to Cure", med 500 miljoner USD i finansiering fram till 2025, med siktet på botande genterapi med hjälp av t ex gensaxteknologi. CFF och Vertex fortsätter sitt lukrativa samarbete. Samtidigt tar Vertex även kliv mot läkemedelsutveckling inom andra sällsynta och svåra sjukdomar (försöksbehandlingar CTX001), bl a baserat på den nobelprisbelönade gensaxteknologin CRISPRCas9. År 2015 initierades en kommersiell överenskommelse med CRISPR Therapeutics som fördjupades ytterligare 2021. Vertex betalade då CRISPR Therapeutics 900 miljoner USD i en forskningsbetalning, med en överenskommelse om efterföljande 200 miljoner USD efter första marknadsgodkännande för CTX001. 2020 inledde Vertex ett kommersiellt samarbete med Affinia Therapeutics och betalade 80 miljoner USD i forskningsbetalning för forskning och signerade en överenskommelse av totalt värde på 1,6 miljarder USD, innefattande milstolpar för forskning och utveckling, regulatoriska samt kommersiella framsteg. Forskningen är fokuserad på botande genterapibehandling för CF samt andra sällsynta sjukdomar.²⁵

VERTEX GLOBALA FÖRSÄLJNING OCH KOSTNADER FÖR LÄKEMEDEL FÖR CYSTISK FIBROS (MILJARDER USD)



Diagrammet redovisar årliga försäljningsvolym, kostnader samt nettovinst för Vertex Pharmaceuticals, för perioden 2017–2021, redovisat i Vertex årsredovisning för samma period. Försäljningssiffrorna är uppdelade per särskilt läkemedel i Vertex portfölj. Såväl Symkevi var 2019 en av Vertex "niche busters", vilket ersattes med Kaftrio året därefter, nära efterföljande marknadsgodkännande i USA (oktober 2019) och i Europa (augusti 2020). Försäljning av Kaftrio står idag för huvuddelen av företagets intäkter. Vertex var år 2021 det sjätte toppsäljande läkemedelsföretaget i världen. Kostnaderna är uppdelade per produktionskostnad, forskning och utveckling, försäljning och administration samt övriga kostnader. De största kostnaderna är forskning och utveckling, men dessa innefattar även transaktioner för 2020 och 2021 års kommersiella överenskommelser och forskningsbetalningar till Affinia Therapeutics och CRISPR Therapeutics. Nettovinsterna per år har ökat markant på redovisat femårsperiod, från 200 miljoner i förlust år 2017 till 2,9 respektive 2,8 miljarder år 2020 och 2021.

²² Socialstyrelsen, Kunskapsstöd och regler, Områden, Sällsynta sjukdomar, Cystisk fibros (socialstyrelsen.se)

²³ TLV, Beslut, Beslut läkemedel, Generell subvention (tlv.se)

²⁴ Cystic Fibrosis Foundation (cff.se)

²⁵ Cystic Fibrosis Foundation (cff.se) och Vertex Pharmaceuticals årsredovisningar för 2020-2021 hämtat från United States Securities and Exchange Commission, Annual Reports



Hur har genomgången av säräkemedel genomförts?

- Europeiskt marknadsgodkända läkemedel med säräkemedelsklassificering, perioden 1 januari 2017 till 31 december 2020. Klassificering som onkologiskt respektive icke-onkologiskt säräkemedel genom ATC-kod. Statistik hämtad från EMA:s EPAR-databas över humanläkemedel.
- I analysen om tillhandahållande, införandeprocesser, beslut/rekommendationer och användning i Sverige är brytpunkten satt till 30 november 2022. Den fullständiga analysen av de marknadsgodkända säräkemedlen omfattar därmed tidsperioden 1 januari 2017 till 30 november 2022.
- Förekomst av företagens tillhandahållande av säräkemedel i Sverige, enligt registrering i FASS.se per 30 november 2022. Felmarginal gäller för ett radiofarmaka, en läkemedelstyp som i regel inte registreras som tillhandahålls i FASS.
- Företagens initiering av nationell process genom förekomst och datum för inlämnande av underlag och ansökan till TLV har utgått från datum från marknadsgodkännande. Två undantagsregler har använts: Tidmätning på företagens underlag för klinikläkemedel där NT-beslut om samverkan dröjt till datum efter marknadsgodkännande har utgått från tiden från NT-beslut om samverkan. Tidmätning på företagens underlag/ansökningar som inkommit före datum för marknadsgodkännande har schabloniserats till dag 5 efter marknadsgodkännande då formell process inte startar förrän marknadsgodkännande bekräftats till TLV från företagen. Information om datum för registrering av företagens kompletta underlag/ansökningar samt kompletterande information om avbeställda och tillbakadragna ansökningar är hämtat från TLV enligt lagen om offentlighet och sekretess.
- Fastställande av process för införande och beslut om offentlig finansiering genom
 - 1) Förekomst och datum för expedierade hälsoekonomiska bedömningar och/eller nationella subventionsbeslut. Information hämtat från TLV enligt lagen om offentlighet och sekretess.
 - 2) Förekomst och datum för nationella rekommendationer från NT-rådet. Information hämtat från regionernas samverkansmodell/Region Stockholm.
 - 3) Förekomst och datum av regionalt beslut om införande genom uteslutningsmetod enligt regeln "avsaknad av nationellt subventionsbeslut och nationell rekommendation men registrerad förekomst och datum för användning" (enligt nedan). Antagande om regional subvention (offentlig finansiering och kostnadstäckning) för läkemedel där priserna överstiger ett tröskelvärde om 10 000 kr per patient och år. Felmarginal i antagandet kan eventuellt förekomma.
- Förekomst av användning i svensk hälso- och sjukvård, i huvudsak baserat på försäljningsstatistik som proxyvariabel för användning. All försäljning över 0 kr i riket som helhet har registrerats för perioden 1 januari 2017 till 30 november 2022. Detta för att fånga en så komplett bild av vilka läkemedel som har använts i svensk hälso- och sjukvård som möjligt, inklusive de läkemedel som använts för ett fåtal patienter och väldigt sällsynta tillstånd med låg incidens, samt de fall där användning haft en geografisk variation eller skett mer sporadiskt. Tillgängliga försäljningsdata finns dock inte redovisade i relation till specifika indikationervillket innebär att det inte går att med säkerhet fastslå att förekomst av användning motsvarar användning enligt aktuell säräkemedelsindikation. Försäljningsdata hämtat från eHälsomyndighetens statistiksystem Concise. Kompletterande information över användning av radiofarmaka hämtat direkt från företag och information över användning av avancerade cell- och genterapier, ATMP, hämtat via regionernas samverkansmodell/Region Stockholm. De senare två läkemedelstyperna registreras inte i Concise.
- Datum för första användning har schabloniserats till den 15:e i den första månaden med registrerad försäljning. För läkemedel med registrerad försäljning före datum för marknadsgodkännande har datum för första användning schabloniserats till datum för marknadsgodkännande. Denna typ av scenario är möjligt om läkemedlet t ex varit godkänt för en annan indikation och använts för en annan patientgrupp tidigare eller om läkemedlet har använts "off label" för patienter inom ramen för säräkemedelsindikationen.
- Kvalitativ bedömning av läkemedel genomförd av medicinsk och farmakologisk expertis från hälso- och sjukvården, granskningar av EPAR-rapporter (European Public Assessment Reports) samt genomgång av kompletterande information om marknadsgodkännande, införande och läkemedelsanvändning hämtade från ema.europa.eu, lakemedelverket.se, socialstyrelsen.se, tlv.se, janusinfo.se.
- Litteraturgenomgång av fördjupade studier enligt redovisade referenser i löptext.
- Notera: Denna genomgång tar sin utgångspunkt i data som inhämtats från flertalet, delvis fragmenterade, källor som tillsammans kunnat förmedla en mer komplett bild av tillgängliggörande och användning av europeiskt marknadsgodkända säräkemedel i svensk hälso- och sjukvård. En kombination av kvantitativ och kvalitativ metod har därför valts och den data som har inhämtats har i den mån det har varit möjligt verifierats genom triangulering för att minimera riskerna för felmarginal och öka tillförlitligheten av resultaten.
- Kunskapsunderlaget har tagits fram av Region Västerbotten, Region Skåne och Region Örebro län – med inspel från Region Stockholm, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) samt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

Särläkemedel – en pusselbit bland många andra

Framgångsrik forskning och medicinska framsteg har inneburit att nya behandlingsmöjligheter har utvecklats. Samtidigt finns utmaningar när det gäller tillgängliggörandet av nya behandlingar – hela vägen från forskning till patient. Detta innefattar även särläkemedel – läkemedel som initialt sågs som en nyckel till att adressera ouppfyllda medicinska behov. **I kategorin särläkemedel ryms dock allt från de mest avancerade och banbrytande – potentiellt botande – behandlingarna till äldre läkemedel i ny skepnad.** En ökad förståelse för hur tillgängliggörandet och användningen av dessa läkemedel ser ut i Sverige är viktig.

Som detta kunskapsunderlag illustrerat finns flera orsaker till att särläkemedelsanvändningen ser ut som den gör i Sverige. **Ytterst handlar det om vad som utgör relevanta läkemedel i svensk hälso- och sjukvård.** Desto fler läkemedelsföretag som säkerställer denna relevans, redan i stadiet för forskning och utveckling och inte minst inför marknadsgodkännande, desto bättre förutsättningar skapas för att tillgängliggöra läkemedelsbehandlingar till patienter. Ur ett patientperspektiv är det också viktigt att komma ihåg att särläkemedel inte är allt och att särläkemedel inte alltid är det bästa alternativet ens för sällsynta eller svåra tillstånd. Det kan finnas andra former av relevanta behandlingar. Även regulatoriska myndigheter som EMA kan spela en central roll i att efterfråga relevanta läkemedel samtidigt som EU:s stimulansåtgärder kan riktas mer tydligt mot de läkemedel som tillför ett mervärde till patienter som idag står helt utan behandlingsalternativ.

Då svensk hälso- och sjukvård verkar i ett system av ändliga resurser är frågan om finansiering, betalningsansvar, betalningsvilja och betalningsförmåga också av betydelse. Här är Sverige inte unikt. Flera röster har höjts mot läkemedelsföretagens eskalerande prissättning. Bl a Världshälsoorganisationen (WHO) efterfrågar **rimlig prissättning ("fair pricing") för att säkerställa tillgängliggörande till patienter.** Begreppet rimlig prissättning, ur ett företagperspektiv, omfattar hänsyn till kostnader för forskning och utveckling, produktion och distribution, försäljningsintäkter samt en öppen dialog kring "rimlig vinst" (avkastning på gjorda investeringar). Detta står dock i strid med marknadslogiken "största möjliga avkastning". Ur ett betalarperspektiv har begreppet rimlig prissättning andra dimensioner: Kärnan handlar om betalningsförmåga och vad befintliga resurser ska användas till.

Här kan **de hälsoekonomiska bedömningarna utgöra ett kraftfullt verktyg för att synliggöra läkemedels värden** och sätta dessa i relation till kostnader. För detta krävs tillförlitlig och relevant underliggande klinisk data. Det utökade europeiska samarbetet avseende kliniska granskningar av nya läkemedel kan bana väg för nya EU-gemensamma styrsignaler kring efterfrågade läkemedel på den europeiska marknaden, om ett tydligt hälso- och sjukvårdsperspektiv genomsyrar arbetet. På nationell nivå är nationella processer och regional samverkan en nyckel till väl fungerande införandeprocesser. TLV:s uppdrag avseende hälsoekonomiska bedömningar är av central betydelse för att relevanta beslutsstöd ska finnas tillgängliga. Då allt fler särläkemedel, inte minst de avancerade cell- och genterapierna, är klinikläkemedel är det också viktigt att myndighetens klinikläkemedelsuppdrag är dimensionerat utifrån efterfrågan från regionerna. Detta påverkar inte minst tidsaspekter och risken för fördröjning i hälsoekonomiska bedömningar för klinikläkemedel.

Rimlig prissättning handlar också om större frågor. En risk med eskalerande priser för särläkemedel, och högre accepterade prisnivåer från betalare, är att denna typ av ekonomiska styrsignaler riskerar att snedvrider marknaden till fördel för särläkemedel på samma sätt som regelverken gjorde när särläkemedelslagstiftningen introducerades. Bristande tillgång till äldre, essentiella läkemedel eller läkemedel för bredare patientgrupper riskerar att slå hårt mot basala men livsviktiga vårdinsatser. Det är därför en nödvändighet att kunna **välja bort de läkemedel som säljs till orimligt höga priser, även när angelägenheten är hög utifrån sjukdomstillstånd.** Här har även företagen ett ansvar, att säkerställa en rimlig prissättning som möjliggör tillgängliggörande av läkemedel till patienter.

För långsiktig hållbarhet behöver även prioriteringar och potentiella undanträngningseffekter belysas. **Effektiva, säkra och kostnadseffektiva läkemedel ska premieras för att skapa mesta möjliga hälsa, till minsta möjliga undanträngning av hälsa.** Detta gynnar alla och innebär en bättre vård och ökad hälsa för invånare och patienter i Sverige, idag och i framtiden, säkerställer en långsiktigt hållbar hälso- och sjukvård, och bidrar till affärsmässig lönsamhet och tillväxt för läkemedelsföretag med relevanta behandlingar.

VILL DU VETA MER?

Jörn Schneede

Chef, Läkemedelscentrum
Region Västerbotten

jorn.schneede@regionvasterbotten.se

Maria Landgren

Läkemedelschef
Region Skåne

maria.landgren@skane.se

Maria Palmetun Ekbäck

Chef, Läkemedelscentrum
Region Örebro län

maria.palmetun_ekback@regionorebrolan.se

Örjan Norberg

Chef, Innovation och forskningsanslag
Region Västerbotten

orjan.norberg@regionvasterbotten.se

Carl Johan Glans

Läkemedelsstrateg
Region Skåne

carl-johan.glans@skane.se

Gustaf Befrits

Handläggare, Läkemedelsenheten
Region Stockholm

gustaf.befrits@regionstockholm.se

Mikael Svensson

Läkemedelsstrateg
Sveriges Kommuner och Regioner

mikael.svensson@skr.se

KUNSKAPSUNDERLAG

Tillgängliggörande av särläkemedel i svensk hälso- och sjukvård
Användning och tid till användning enligt införandeprocesser för läkemedel i Sverige

© Region Västerbotten, Region Skåne och Region Örebro län, 2023.

Text och innehåll: Elham Pourazar, Jörn Schneede och Örjan Norberg, Region Västerbotten; Carl-Johan Glans, Region Skåne; Maria Palmetun Ekbäck, Region Örebro län
Statistik och databearbetning: Hanna Lindström, Umeå universitet. Form: Leena Hortell, Ord & Co. Datum: 2023-02-10