

Nya läkemedel kan nomineras för introduktionsfinansiering

PRIORITERINGEN BYGGER PÅ MEDICINSK OCH VETENSKAPLIG VÄRDERING – GODA ERFARENHETER FRÅN PROCESS I VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN

Susanna M Wallerstedt, professor, överläkare, Sahlgrenska akademien; Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● susanna.wallerstedt@pharm.gu.se

Nya läkemedelsbehandlingar utvecklas fortlöpande. Eftersom resurserna är ändliga, är det rimligt att prioritera behandlingar för svåra sjukdomar med god balans mellan nytta och risk. Kostnader för ny läkemedelsbehandling och de prioriteringar som behöver göras till följd av dessa är en utmaning för sjukvården såväl nationellt som internationellt [1-4]. I Västra Götalandsregionen finns sedan 2006 en regional process för ordnat införande av ny resurskrävande läkemedelsbehandling (<http://www4.gu.se/doc/vgr/figur.docx>). Att beskriva och analysera processen i Västra Götalandsregionen kan ge lärdomar för fortsatt arbete med horisontell prioritering av ny läkemedelsbehandling på nationell nivå och på landstingsnivå.

Två gånger per år kan medicinska grupperingar eller förvaltningar i Västra Götalandsregionen ansöka om särskild introduktionsfinansiering för att börja använda ny resurskrävande behandling. En beredningsgrupp (<http://www4.gu.se/doc/vgr/appendix1.docx>) bedömer och rangordnar nominerade behandlingar utifrån sjukdomens svårighetsgrad, medicinsk nytta-riskbalans och evidensstyrka (<http://www4.gu.se/doc/vgr/appendix2.docx>). Utöver detta görs en särskild etisk granskning utifrån riksdagens plattform för prioriteringar. Beredningsgruppen består av sex till sju läkare med god akademisk meritering samt relevant medicinsk sakkunskap och klinisk erfarenhet, en professor i praktisk filosofi och en apotekare. Samtliga ska deklarerat jäv.

Minst två läkare bereder varje ärende. Ärendena fördelas så att den typ av jäv undviks som kan följa av att man arbetar med en viss patientgrupp. Efter det att en av de beredande läkarna föredragit ärendet, diskuterar beredningsgruppen sig fram till konsensus. Ett rangordnat förslag lämnas till program- och prioriteringsrådet, som väger in kostnadseffektivitet och sedan lämnar ett beslutsförslag till hälso- och sjukvårdsstyrelsen för beslut.

SYFTE

Syftet med denna studie var att beskriva nya läkemedelsbehandlingar som nominerats till ordnat införande i Västra Götalandsregionen under de senaste 5 åren. För att få en bild av eventuella effekter av resurstilldelning enligt Västra Götalandsregionens modell jämfördes användningen av nominerade och uppföljningsbara läkemedel i Västra Götalandsregionen med övriga landet.

METOD

För denna studie användes offentligt tillgängliga data

från beslut efter beredningsprocesser år 2011-2015 [5]. Beredningsgruppens bedömningar av tillgängliga underlag extraherades avseende:

- sjukdomens svårighetsgrad (från låg till mycket hög)
- läkemedelsbehandlingens effekt (från liten till mycket god) och risk (från låg till mycket hög)
- styrkan på det vetenskapliga underlaget (från otillräckligt till starkt enligt GRADE-systemet [6])
- beredningsgruppens sammanvägda rangordning (från låg till hög prioritet).

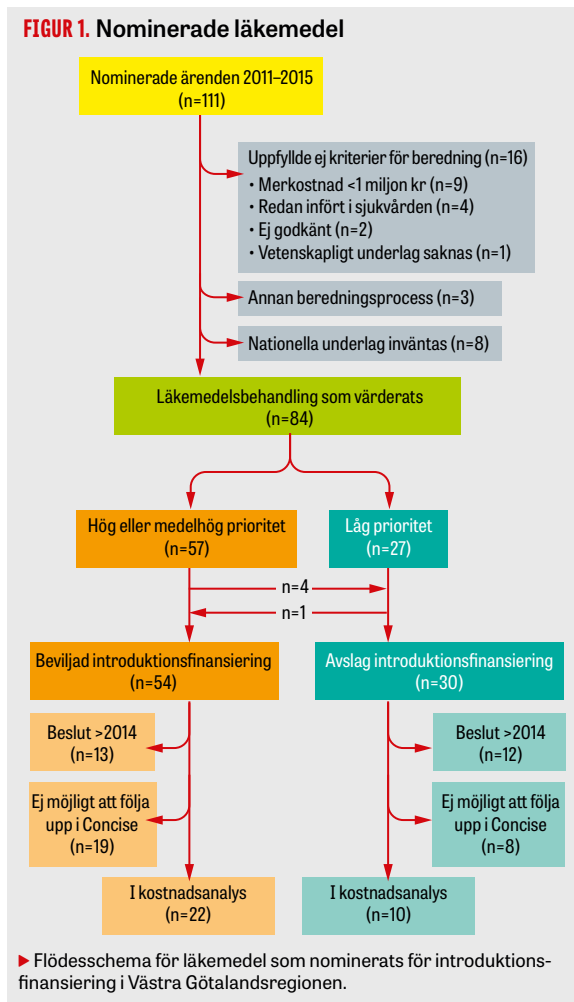
Från samma källa extraherades också uppskattade årliga merkostnader i Västra Götalandsregionen till följd av den nya behandlingen, antal patienter som var aktuella, årskostnad per patient och beslutad resurstilldelning. För att undersöka i vilken utsträckning nya läkemedelsbehandlingar behövde prioriteras på basis av studier med lågt bevisvärde, noterades om det tillgängliga vetenskapliga underlaget utgjordes av randomiserade kontrollerade studier eller fallserier.

För att få en uppfattning om huruvida användningen av ny läkemedelsbehandling var relaterad till introduktionsfinansiering, analyserades försäljningskostnader under det helår som följde på beslutet. I denna analys inkluderades nya läkemedel, men inte nya indikationer för befintliga läkemedel, där beslut fattats 2011-2014. Kostnader för Västra Götalandsregionen och övriga landet (riket minus Västra Götalandsregionen) hämtades från Concise, en databas där läke-

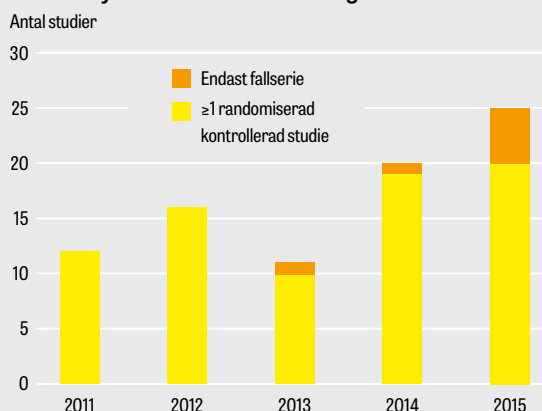
HUVUDBUDSKAP

- I Västra Götalandsregionen finns en process där ny och resurskrävande läkemedelsbehandling kan nomineras för särskild introduktionsfinansiering, varefter beslut om tilldelning baseras på medicinsk och vetenskaplig värdering av sakkunniga med redovisade jäv.
- År 2011-2015 ville man från sjukvårdens sida börja använda 111 nya läkemedelsbehandlingar. Av de 84 som uppfyllde formella kriterier för värdering bedömdes 57 ha hög eller medelhög prioritet. Dessa behandlingar avsåg i större utsträckning svåra sjukdomar och hade visad god effekt.
- En övergripande analys, utifrån vad som är möjligt med de data som finns, talar för att processen kan bidra till rationell läkemedelsanvändning.

FIGUR 1. Nominerade läkemedel



FIGUR 2. Ny läkemedelsbehandling



► Vetenskapligt underlag för ny läkemedelsbehandling som värderats av beredningsgruppen i Västra Götalandsregionen under åren 2011–2015 (n=84).

TABELL 1. Beskrivning av läkemedelsbehandlingar som nominerats för introduktionsfinansiering i Västra Götalandsregionen 2011–2015 (n = 111).

| Nominerad läkemedelsbehandling | |
|---|---------------------------------|
| Terapiområde | n (procent) |
| ● Solida tumörer | 45 (40,5) |
| ● Hematologiska maligniteter | 17 (15,3) |
| ● Neurologi | 8 (7,2) |
| ● Hjärta/kärl | 7 (6,3) |
| ● Lunga | 5 (4,5) |
| ● Reumatologi | 5 (4,5) |
| ● Gastroenterologi | 4 (3,6) |
| ● Njure | 4 (3,6) |
| ● Infektion | 3 (2,7) |
| ● Endokrinologi | 2 (1,8) |
| ● Övrigt | 11 (9,9) |
| Kostnad och patientstorlek | Median (interkvartil spridning) |
| ● Uppskattad merkostnad per läkemedel och år i Västra Götalandsregionen, kronor | 3100 (2000–7375) |
| ● Uppskattad tillkommande läkemedelskostnad per patient och år, kronor | 267 (99–418) |
| ● Uppskattat antal patienter per läkemedelsbehandling | 20 (10–73) |

medelsförsäljning från apoteksaktörer, detaljhandel och partihandel registreras på aggregerad nivå. Kostnader för både recept och rekvisition inkluderades.

Studien har inte bedömts av etikprövningsnämnd, eftersom den inte faller under etikprövningslagen.

Analys

Analysen utfördes med SPSS. Mann-Whitneys test och χ^2 -test användes för jämförelser mellan grupper. Resultat anges som median (interkvartil spridning) om inte annat anges.

RESULTAT

Totalt nominerades 111 nya läkemedelsbehandlingar under studieperioden (genomsnitt 22 ärenden/år, Figur 1 och Tabell 1 samt <http://www4.gu.se/doc/vgr/appendix3.docx>). Majoriteten av ärendena (n = 62; 56 procent) rörde nya behandlingar mot cancersjukdomar. Sammanlagt 84 (76 procent) ärenden uppfyllde kriterierna för beredning, och 57 av dem (68 procent) bedömdes efter granskning ha hög/medelhög prioritet.

Under år 2011 och 2012 hade samtliga nya läkemedelsbehandlingar ett vetenskapligt underlag som bestod av randomiserade kontrollerade studier (Figur 2). Under 2013 och 2014 nominerades en behandling per

år vars vetenskapliga underlag utgjordes av fallserier (bosutinib och brexunimab), och under 2015 fanns för 5 av 25 nya läkemedelsbehandlingar endast denna typ av evidens (ceritinib, eculizumab, idelalisib, ponatinib och vismodegib).

Ny läkemedelsbehandling med hög/medelhög prioritet, jämfört med behandling med låg prioritet, avsåg i större utsträckning sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad och läkemedel med mycket god/god effekt

TABELL 2. Västra Götalandsregionens beredningsgrupps bedömningar av nya läkemedelsbehandlingar utifrån om de givits hög/medelhög eller låg prioritet.

| | Prioritet | | P-värde |
|---|---|------------------------------|---------|
| | Hög eller medelhög (rangordning 1/2) (n = 57) | Låg (rangordning 3) (n = 27) | |
| ● Sjukdom med mycket hög svårighetsgrad, n (procent) | 52 (91) | 19 (70) | 0,014 |
| ● Läkemedel med god/mycket god effekt, n (procent) | 27 (47) | 3 (13) | 0,003 |
| ● Läkemedel med låg risk, n (procent) | 18 (32) | 8 (30) | 0,86 |
| ● Starkt/måttligt starkt vetenskapligt underlag enligt GRADE [6], n (procent) | 54 (95) | 9 (33) | <0,0001 |

(Tabell 2). En låg risk sågs hos knappt en tredjedel av de nya läkemedelsbehandlingarna och skilde sig inte mellan prioriteringsgrupperna. En bevisstyrka som var stark/måttligt stark var vanligare för läkemedelsbehandling med hög/medelhög prioritet.

I 79 av 84 (94 procent) ärenden följde hälso- och sjukvårdsstyrelsens beslut beredningsgruppens prioritetsbedömning. I de 4 fall där program- och prioriteringsrådet i sitt beslutsförslag till hälso- och sjukvårdsstyrelsen förordat avslag trots att beredningsgruppen givit behandlingen hög/medelhög prioritet, var kostnaderna av avgörande betydelse (eculizumab, kollagenas, pazopanib och ramucirumab). För TNF-hämmare vid tidig reumatoid artrit beviljades introduktionsfinansiering efter det att program- och prioriteringsrådet i sitt beslutsförslag hänvisat till Socialstyrelsens riktlinjer, trots att beredningsgruppen bedömt behandlingen som lågprioriterad.

Av de 59 nya läkemedelsbehandlingar som beretts och beslutats under åren 2011-2014 kunde 32 (54 procent) följas upp i Concise (Figur 1). Övriga behandlingar avsåg framför allt utvidgade indikationer för befintliga läkemedel. Under det första året efter beslut om introduktionsfinansiering var den sammanlagda kostnaden för nya läkemedel vars kostnader kunde följas i Concise 175 miljoner kronor i Västra Götalandsregionen respektive 923 miljoner kronor i övriga Sverige. I Västra Götalandsregionen, men inte

i övriga landet, var kostnaden för läkemedel som beviljats introduktionsfinansiering högre än kostnaden för läkemedel som inte tilldelats sådana resurser (Tabell 3).

I Västra Götalandsregionen hade 21 av de 32 (66 procent) läkemedel som kunde följas upp i Concise en kostnad >1 miljon kronor. 16 av dessa hade fått introduktionsfinansiering (abiraterone, brentuximab, crizotinib, dabrafenib, denosumab, dimetylfumarat, eribulin, fingolimod, ipilimumab, nab-paklitaxel, pertuzumab, tafamidis, teleprevir, tikagrelor, trastuzumab emtansin och vemurafenib), medan 5 inte hade fått det (axitinib, långverkande hydrokortison, macitentan, pazopanib och riociguat).

Läkemedel som använts i Västra Götalandsregionen men i avsevärt lägre utsträckning här än i övriga landet, hade samtliga fått avslag vad gäller introduktionsfinansiering (cabazitaxel, kollagenas och macitentan). Två av de tre läkemedel vars kostnader i relation till totalkostnaderna var minst dubbelt så höga i Västra Götalandsregionen som i övriga Sverige hade beviljats introduktionsfinansiering (dabrafenib och pertuzumab, men inte långverkande hydrokortison).

DISKUSSION

Denna studie visar att ungefär två av tre nya resurskrävande läkemedelsbehandlingar som sjukvården i Västra Götalandsregionen vill börja använda bedöms ha hög/medelhög prioritet. För övriga behandlingar anses alltså evidensen för svag, nytta-riskbalansen inte tillräckligt fördelaktig och/eller sjukdomens svårighetsgrad inte tillräckligt hög i förhållande till andra sjukdomar. Det är inte förvånande att de läkemedelsbehandlingar som beredningsgruppen prioriterat högst rör svårare sjukdomar, att de har bättre effekt och att bevisstyrkan är högre. Avsikten med bedömningarna är ju att resurser ska prioriteras till denna typ av behandlingar.

I Västra Götalandsregionen fattas de allra flesta beslut om särskild resurstilldelning för ny läkemedelsbehandling i enlighet med beredningsgruppens medicinska och vetenskapliga värderingar.

Analysen avseende eventuella effekter av modellen i Västra Götalandsregionen har brister, t ex att endast drygt hälften av de nya behandlingarna var möjliga att följa i Concise och att kostnader på aggregerad nivå är ett grovt mått för användning. Resultaten ger dock visst stöd för att processen kan hjälpa till att sty-

TABELL 3. Kostnad och andel av total läkemedelskostnad för nya läkemedel uppföljningsbara i Concise under det helår som följde på beslut i Västra Götalandsregionen om tilldelning av introduktionsfinansiering. Siffror anges som median (interkvartil spridning).

| | Läkemedel med introduktionsfinansiering (n=22) | Läkemedel utan introduktionsfinansiering (n=10) | P-värde |
|--|--|---|---------|
| Kostnad per nytt läkemedel | | | |
| ● Västra Götalandsregionen, kronor i tusental | 4136 (777-10768) | 1005 (524-2885) | 0,031 |
| ● Övriga Sverige, kronor i tusental | 22351 (6234-53193) | 9177 (4253-23482) | 0,22 |
| Andel av totala läkemedelskostnader som utgörs av nytt läkemedel | | | |
| ● Västra Götalandsregionen, procent | 0,06 (0,01-0,17) | 0,02 (0,01-0,05) | 0,052 |
| ● Övriga Sverige, procent | 0,07 (0,02-0,13) | 0,03 (0,01-0,08) | 0,27 |

ra läkemedelsanvändningen mot behandlingar med rimligt säkert underlag för tillförd nytta.

Under år 2011-2015 har tilldelade resurser kunnat rekvideras först efter det att patienter verkligen har behandlats. Detta beror på erfarenheter från processens tidiga år då uppskattat antal patienter och prognostiserade kostnader ofta var väsentligt högre än det faktiska utfallet. Detta tycks ibland fortfarande vara fallet, eftersom 1 av 3 läkemedel med förväntad kostnad >1 miljon kronor sedan inte visar sig användas i denna utsträckning.

Transparens och konsistens behövs

Ett transparent underlag för prioritering kan underlätta för beslutsfattare i sjukvården när tillgängliga resurser ska fördelas. Förutom processen i Västra Götalandsregionen, som denna artikel handlar om, har en modell för strukturerad introduktion av nya läkemedel i Stockholms läns landsting beskrivits [7]. Eftersom jämlik läkemedelsbehandling är en nationell angelägenhet, skulle det på sikt vara värdefullt om en medicinsk värdering av evidens för nytta-risk enligt en transparent och konsistent modell kunde ingå i nationellt ordnat införande.

För välvägd värdering och acceptans i sjukvården är det bra om de medicinska och vetenskapliga bedömningarna görs av kliniskt aktiva läkare med god akademisk meritering, relevant medicinsk sakkunskap och så lite jäv som möjligt [8]. Förutom seniora specialister inom läkemedelsintensiva specialiteter kan kliniska farmakologer utgöra en värdefull resurs, eftersom de inte företräder en specifik patientvårdande specialitet och deras kärnkompetens är oberoende läkemedelsvärdering [9].

Förutom nationella underlag för samsyn i landet kan det vara av värde att på landstingsnivå värdera läkemedelsbehandling. Detta har tidigare diskuterats i Läkartidningen [10]. Prioriteringsprocessen i Västra Götalandsregionen fordrar aktiv medverkan av de nominerande aktörerna. Detta kan leda till diskussioner om horisontell prioritering kollegor emellan, utifrån evidens för nytta-risk och etiska principer, vilket i sin tur kan bidra till rationell läkemedelsanvändning. Den aktiva medverkan kan också stimulera kritiskt tänkande och bidra till mindre mottaglighet för industrins marknadsföring, vilken har visats ha samband med forskrivningsmönster [11].

Resurserna för bedömningarna är rimliga

Med tanke på de stora kostnader som ny läkemedelsbehandling för med sig tycks de resurser som åtgår för de medicinska och vetenskapliga bedömningarna rimliga. I Västra Götalandsregionen ersattes under åren 2011-2015 klinisk farmakologisk expertis motsvarande drygt 30 procent överläkartzjänst, vilken inför 2016 utökats till 50 procent. Övriga läkare bidrar i arbetet inom ramen för sin ordinarie tjänst, dvs utan specifik resurstilldelning.

På europeisk nivå diskuteras stegvist godkännande för att patienter med uttalade medicinska behov tidigt ska få tillgång till lovande läkemedel [12]. I detta sammanhang är det intressant att notera att nya läkemedelsbehandlingar i ökande utsträckning har vetenskaplig evidens som begränsas till fallserier. Det är svårt att prioritera utifrån denna typ av underlag, eftersom effekt och risk sällan kan bedömas. Att på förhand öronmärka sjukvårdsresurser till sådan behandling kan vara olämpligt, eftersom evidens av bättre kvalitet ofta visar mindre effekt [13].

Det är också svårare att utmönstra redan inför behandling än att avstå från att införa den [14].

När den europeiska läkemedelsmyndigheten godkänner ett nytt läkemedel baseras detta endast på en acceptabel risk-nyttabalans; prioriteringsfrågor ingår inte i uppdraget.

KONKLUSION

Denna studie illustrerar att ny läkemedelsbehandling ofta förs in i sjukvården oavsett evidensläge och att transparent prioriteringsarbete grundat i medicinsk och vetenskaplig värdering av sakkunniga med redovisade jäv, enligt Västra Götalandsregionens modell, kan vara av värde. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Lennart Andrén, Per-Ola Attman, Jan Carlström, Anders Larsson, Anna Lindhé, Christian Munthe, Lars Ny, Karin Nylén, Henrik Sjövall, Ulrika Wall och Lennart Welin – samtliga medlemmar i beredningsgruppen under åren 2011-2015 – har bidragit till processens utveckling och gett synpunkter på artikelns utformning.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:D43D*

REFERENSER

1. Wettermark B, Persson ME, Wilking N, et al. Forecasting drug utilization and expenditure in a metropolitan health region. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:128.
2. Parkinson B, Sermet C, Clement F, et al. Disinvestment and value-based purchasing strategies for pharmaceuticals: an international review. *Pharmacoeconomics.* 2015;33:905-24.
3. Simon RE, Pearson SD,

Hur C, et al. Tackling the hepatitis C cost problem: a test case for tomorrow's cures. *Hepatology.* 2015;62:1334-6.

4. Bach PB, Pearson SD. Payer and policy maker steps to support value-based pricing for drugs. *JAMA.* 2015;314:2503-4.
5. Västra Götalandsregionen. Beslut om ordnat införande. <http://www.vgregion.se/sv/Vastra-Gotalandsregionen/startside/Vardoch-halsa/Sa-styrs-varden/Halso--och-sjukvardsavdelningen/>

Ordnat-inforande/ Beslut-Ordnat-Inforande-/
6. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.

7. Gustafsson LL, Wettermark B, Kalin M, et al. Modell för strukturerad introduktion av nya läkemedel. Syftet är att erbjuda alla patienter ändamålsenlig behandling. *Läkartidningen.* 2008;105:2917-22.
8. Flodgren G, Parmelli E,

Doumit G, et al. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD000125.

9. Wallerstedt SM, Rosenborg S. Characteristics and apprehensions of clinical pharmacologists in Swedish healthcare – a questionnaire study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(Suppl 1):95-9.
10. Gustafsson LL, Wettermark B, Kalin M, et al. Rationell introduktion av nya läkemedel krä-

ver både ett sjukvårds- och samhällsperspektiv. *Läkartidningen.* 2009;106:52.

11. Carlzon D, Gustafsson L, Eriksson AL, et al. Characteristics of primary health care units with focus on drug information from the pharmaceutical industry and adherence to prescribing objectives: a cross-sectional study. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:4.
12. Stegvis godkännande och införande av nya läkemedel. NLS-projekt 6.6. Slutrapport från

Läkemedelsverket 2014-12-12. Uppsala: Läkemedelsverket; 2014.

13. Hartling L, Ospina M, Liang Y, et al. Risk of bias versus quality assessment of randomized controlled trials: cross sectional study. *BMJ.* 2009;339:b4012.
14. Pearson S, Littlejohns P. Reallocating resources: how should the National Institute for Health and Clinical Excellence guide disinvestment efforts in the National Health Service? *J Health Serv Res Policy.* 2007;12:160-5.

SUMMARY

Medical and scientific assessments as the basis for prioritization and resource allocation for new drug treatment – experiences from five years of systematic work

In this study, the process for introduction of new drug treatment in Region Västra Götaland (second largest region in Sweden encompassing 1.6 million inhabitants, 17% of all inhabitants in Sweden) is described. A working group, consisting of persons with relevant expertise and declared conflicts of interest, contributes with medical and scientific assessments as the basis for prioritization and resource allocation. In 2011-2015, 111 new drug treatments were nominated by healthcare representatives, 84 fulfilled the criteria for assessments by the working group, and 57 (68%) were deemed to have high/medium high priority to receive introduction financing according to the severity of disease, the benefit/risk balance, and the level of evidence. When analyzing subsequent costs for new drug treatments for which data could be obtained and specifically evaluated, the results indicate that the process can contribute to rational use of medicines.