

# Modell för strukturerad introduktion av nya läkemedel

Syftet är att erbjuda alla patienter ändamålsenlig behandling



**LARS L GUSTAFSSON**, professor, överläkare, Läkemedelscentrum, Stockholms läns landsting; avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; ordförande i Läksak [lars-l.gustafsson@ki.se](mailto:lars-l.gustafsson@ki.se)

**BJÖRN WETTERMARK**, apotekare, med dr, Läkemedelscentrum, Stockholms läns landsting; avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; adjungerad ledamot i Läksak

**MATS KALIN**, professor, överläkare, infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; projektledare för SLLs specialläkemedelsprojekt

**SEHER KORKMAZ**, med dr, överläkare, Läkemedelscentrum, Stockholms läns landsting; avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; vetenskaplig sekreterare, adjungerad ledamot i Läksak

**MARIE PERSSON**, apotekare, farm lic, Läkemedelscentrum, Stockholms läns landsting; Apoteket AB

**HENRIK ALMKVIST**, chefläkare, hälso- och sjukvårdsnämndens förvaltning, Stockholms läns landsting; adjungerad ledamot i Läksak

**PAUL HJEMDAHL**, professor, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; ledamot i Läksak

**MARGARETHA JULANDER**, apotekare, Läkemedelscentrum, Stockholms läns landsting; sekreterare i Läksak

**KRISTER KRISTIANSON**, apotekare, farm lic, avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

**BO RINGERTZ**, docent, överläkare, reumatologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; vice ordförande i Läksak

**GUNILLA THÖRNWALL BERGEN-DAHL**, läkemedelsamordnare, hälso- och sjukvårdsnämndens förvaltning, Stockholms läns landsting

**NILS WILKING**, docent, Karolinska institutet, Stockholm; ledamot av Läksaks expertgrupp onkologi och hematologi

Den vetenskapsbaserade läkemedelsutvecklingen tog succesivt fart under förra seklet [1]. Ett viktigt genombrott var introduktionen av antibiotika på 1930- och 1940-talen. Medicinska upptäckter under 1950- och 1960-talen ökade våra kunskaper om människokroppens fysiologi och orsaker till hälsa och sjukdom och banade väg för biokemiska och molekylära medicinska genombrott. Detta och utvecklingen av en rationell organisk kemi bäddade för flera farmakoterapeutiska genombrott [1, 2]. Dessa nya läkemedel har revolutionerat behandlingen av folksjukdomar som hjärtsvikt, hjärtinfarkt, livshotande infektioner, depressioner, psykoser och magsår samt varit en förutsättning för modern onkologisk behandling och för transplantationskirurgin. Läkemedelsutvecklingens framgångssaga under förra seklets senare hälft hänger också samman med introduktionen av kontrollerade kliniska prövningar och metodutveckling inom kliniska discipliner, klinisk farmakologi, farmaci och klinisk epidemiologi. En förutsättning har varit ett gott samarbete mellan akademien, läkemedelsindustrin och hälso- och sjukvården [1, 3].

Sekvensering av det mänskliga genomet och framsteg inom immunologi och molekylärbiologi har banat väg för utveckling

av biologiska läkemedel och av skraddarsydd behandling enligt en sjukdoms »molekylära ansikte« och individens känslighet för ett läkemedel eller annan terapi [3-5]. Under 2000-talets första år ökade andelen bioteknologiskt framställda produkter från 1-2 procent till 15-20 procent av det totala antalet årliga godkända substanser [6]. Till bioteknologiskt framställda läkemedel hör vissa vacciner, koagulationsfaktorer, insulin och medel för diagnostik och behandling av cancersjukdomar.

Under de senaste åren har TNF-hämmare för behandling av inflammatoriska sjukdomar som reumatoid artrit introducerats liksom flera nya cancerläkemedel med helt nya verkningsmekanismer. Till den senare gruppen hör trastuzumab (Herceptin), bortezomib (Velcade) och erlotinib (Tarceva) för att behandla bröstcancer, myelom respektive lungcancer samt imatinib (Glivec) och rituximab (Mabthera) för att behandla vissa former av leukemi och lymfom. Intressant är också att biologiska läkemedel i ökande grad används inom flera terapiområden. Rituximab har exempelvis indikation vid både lymfom och reumatoid artrit, och nya studier visar på effekter vid multipel skleros [7]. Denna utveckling, med vidgade indikationer för biologiska läkemedel, gör det än viktigare att strukturerat introducera dessa läkemedel i sjukvården.

Flera nya läkemedel som godkänts de senaste åren har haft påtaglig klinisk effekt, medan andra mer kan ses som första steget i en utvecklingsprocess mot fullgod terapi. Nya läkemedel har oftast hög kostnad per patient. Dessutom kan vissa läkemedel medföra behov av förändringar i vårdens struktur (t ex zoledronsyra, Aclasta, som injiceras, i stället för tabletter mot osteoporos) och till ett ökat behov av diagnostiska instrument

## SAMMANFATTAT

**Läkemedelsmarknaden** har förändrats. Nya, dyra bioteknologiska läkemedel är på väg in i sjukvården. Några kan ge väsentliga vinster för patienterna, medan nyttan och säkerheten är mer osäker för andra.

**Sjukvården måste** erbjuda alla patienter ändamålsenlig behandling. Då finns inte utrymme för läkemedel utan säkerställd nytta.

**Stockholms läns landsting** har därför infört en modell för strukturerad introduktion av läkemedel i sjukvården. Modellen omfattar bedömningar av nya läkemedel som ännu inte är godkända, prognostisering av förväntad kostnadsutveckling, kritisk värdering

av läkemedlens dokumentation och potential samt utvärdering och uppföljning av läkemedlens effekt, biverkningar och kostnadseffektivitet.

**Prognostiseringen** bygger på tillgängliga uppgifter om läkemedel som ännu inte är godkända och värdering av deras potentiella roll i framtiden utifrån antalet patienter som kan bli aktuella för behandling.

**Den senaste prognosen** anger en ökning av läkemedelskostnaderna i Stockholm med 8,6 procent 2008 och 7,4 procent 2009. Prognosmodellen kan utvecklas till instrument för planering och uppföljning av kostnader och önskvärd utveckling.

## FAKTA 1. Ordlista och definitioner

### Biologiska läkemedel

Läkemedel vars aktiva substans är tillverkad av eller kommer från en levande organism.

### Bioteknologiska läkemedel

Produkter avsedda för gentterapi, vacciner som utvecklats med rekombinant DNA-teknik och samtliga läkemedel där en monoklonal antikropp använts i någon del av tillverkningsprocessen.

### Fokusläkemedel

Pragmatiskt definierat av Läksak; avser vissa nya läkemedel för breda patientgrupper som i stor utsträckning förväntas förskrivas även i primärvården.

### Specialläkemedel

Pragmatiskt definierat av Läk-

sak; avser läkemedel där förskrivningen initieras av andra specialister än allmänmedicinska i både öppen och slutenvård [13].

### Särläkemedel

Läkemedel avsett för att diagnostisera, förebygga eller behandla livshotande tillstånd eller tillstånd med kronisk funktionsnedsättning och som högst 5 av 10 000 personer lider av. Kraven på dokumentation av effekt och säkerhet är låga för registrering av dessa läkemedel. I både USA och EU finns förordningar som kraftigt stimulerar utvecklingen av denna typ av läkemedel.

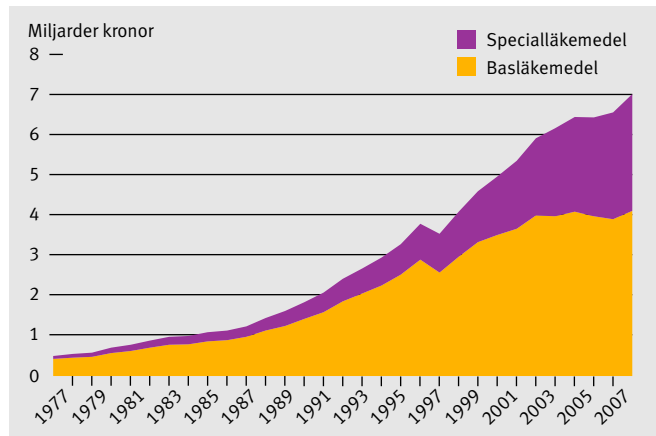
[8]. Sjukvården måste kunna erbjuda alla patienter effektiv behandling. Den snabba medicinska utvecklingen, den åldrande befolkningen och den ökande sjukdomsördan utmanar dagens sjukvårdssystem [9]. Då finns det inget utrymme för dyra läkemedel utan säkerställd nytta. Detta var utgångspunkten när Läkemedelsakkunniga (Läksak) i Stockholms läns landsting (SLL) initierade utvecklingen av en modell för strukturerad introduktion av läkemedel i sjukvården. Arbetet sker inom ramen för landstingets långsiktiga (år 2003–2012) läkemedelsstrategi för klok läkemedelsanvändning [10]. Syftet med denna artikel är att presentera SLLs modell för strukturerat införande av nya läkemedel och presentera de resultat som hittills har uppnåtts.

## Kostnaderna för specialläkemedel ökar

Den snabba läkemedelsutvecklingen har gett stora kostnadsökningar för läkemedel. Under 1990-talet ökade läkemedelskostnaderna snabbare än andra kostnader inom hälso- och sjukvården [11]. Figur 1 visar kostnadsutvecklingen för läkemedel i Stockholm sedan 1977. Med generikareformen år 2002 planade kostnaderna ut för läkemedel vid vanliga folksjukdomar, s k basläkemedel [12]. För specialläkemedel fortsatte dock kostnaderna att öka kraftigt (Figur 1).

Till specialläkemedel hör alla läkemedel som i princip förskrivas av andra specialister än allmänmedicinska i både öppen och slutenvård. Gruppen inkluderar därmed både högspecialiserade och dyra läkemedel för mindre patientgrupper (t ex TNF-hämmare och onkologiska läkemedel) och läkemedel för bredare användning inom slutenvården (t ex parenterala antibiotika, infusionsvätskor och lågmolekylära hepariner). En särskild förteckning över vilka läkemedel som klassificeras som specialläkemedel finns tillgänglig via landstingets producentobundna webbplats för läkemedel <<http://www.janusinfo.se>> [13]. Under 2007 ökade kostnaderna åter för basläkemedel som en effekt av ökade volymer och att få patent gick ut under det året.

Mot denna bakgrund arrangerade Läksak ett expertmöte vintern 2005 med representanter för akutsjukhus, primärvård, privata vårdgivare, hälso- och sjukvårdsnämndens förvaltning (HSN), Läksaks expertgrupper och läkemedelskom-



Figur 1. Kostnadsutveckling för läkemedel totalt i Stockholms läns landsting (receipt, rekvisition och receptfri försäljning) under perioden 1977–2007. Källa: Inleverans- och försäljningsstatistik, Apoteket AB.

mittéerna i Stockholms län. Utmaningen var att finna en effektiv modell för att hantera introduktionen av nya läkemedel i sjukvården.

## Specialläkemedelsprojekt sjösatt

Sedan hösten 2006 är vår modell etablerad och går under namnet »Specialläkemedelsprojektet«. Det drivs av Läksak och syftar till att ur medicinsk och ekonomisk synvinkel uppnå ändamålsenlig användning av specialläkemedel. Projektet omfattar samtliga specialläkemedel men också s k fokusläkemedel, dvs vissa nya läkemedel för breda patientgrupper som i stor utsträckning förväntas förskrivas även i primärvården. Projektet består av olika delar (Figur 2): framtidsspaning (horizon scanning) med prognostisering, läkemedelsvärdering, strukturerat införande av nya läkemedel, kvalitetsuppföljning av befintlig läkemedelsterapi samt opinionsbildning och kommunikation. Vårt arbete förutsätter medverkan av en stark och producentobunden expertorganisation med en tydlig jävspolicy kombinerad med ett kollegialt engagemang i fortbildning och kvalitetsarbete i de lokala läkemedelskommittéerna i Stockholm. Läksak och dess expertgrupper är centrala för trovärdiga värderingar och för högkvalitativ fortbildning [12].

## Framtidsspaning och prognostisering

Framtidsspaning och prognostisering bildar tillsammans ett varningssystem för att värdera kliniska och ekonomiska konsekvenser av nya läkemedel eller nya användningsområden för befintliga läkemedel [14]. Syftet är att både förskrivare och sjukvårdens ledning ska vara väl förberedda när nya läkemedel lanseras. Därmed kan rekommendationer och vårdprogram anpassas för sjukvårdens behov och fortbildning planeras. Det medger tid för strukturella förändringar i världens organisation, för finansiering och budgetering samt ger andrum att förbereda en strukturerad introduktion och uppföljning för att garantera att läkemedel används till de patienter som har mest nytta av dem. Processen innefattar också en kartläggning av vilka läkemedel som förväntas förlora sina patent under de närmaste tre åren. Det är av stor vikt att kunna planera för patentutgångar så att besparingspotentialer utnyttjas.

Framtidsspaning är ett etablerat begrepp i Storbritannien [14]. Det baseras på systematiska analyser av läkemedel som befinner sig i klinisk prövning i fas II och III. Information inhämtas från olika källor, t ex registreringsmyndigheter, läkemedelsföretag, vetenskapliga kongresser och olika publikatio-

ner. I SLLs modell hämtas informationen i huvudsak från European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Läkemedelsverket samt National Horizon Scanning Centre och National Prescribing Centre i England. Relevansen i uppgifterna stäms av med Läksaks expertgrupper, som kompletterar med egna bedömningar.

Information om nya läkemedel på väg in på marknaden är en av de faktorer som krävs för att prognostisera kostnadsutvecklingen för läkemedel. Den redan i dag etablerade prognosmodellen i SLL bygger på en trendframskrivning av nuvarande utveckling, med justering för var i sin livscykel läkemedel befinner sig på marknaden, information om vilka nya läkemedel och indikationer som förväntas godkännas samt justeringar för andra förväntade förändringar, såsom patentutgångar eller förändringar i behandlingsrekommendationer, pris, läkemedelsförmån eller sortiment. Vi försöker även bedöma effekterna av förändringar i vårdutbud och andra faktorer som kan påverka läkemedelsförskrivningen. Projektets andra prognosrapport för 2008–2009 presenterades i början av 2008 [15].

## Värdering av läkemedel

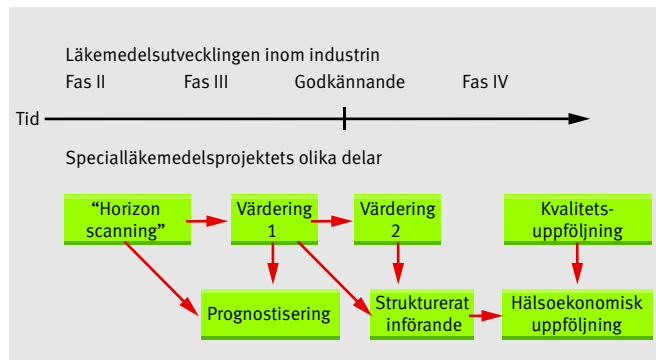
Kritisk läkemedelsvärdering är viktigt för att bedöma de nya läkemedels potentiella värde i relation till befintlig terapi. Projektet gör tidiga, preliminära bedömningar före registreringstillfället och mer utförliga värderingar av tillgänglig vetenskapliga dokumentation när läkemedlen registreras. Värderingarna utförs av avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska Universitetssjukhuset i samarbete med Läksaks expertgrupper och ger lokalt anpassade rekommendationer för användningen. Värderingarna bygger på publicerade data från de europeiska och amerikanska registreringsmyndigheterna EMA och FDA samt på kritisk värdering av publicerade kliniska studier.

I de fall Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har beslutat om begränsad subvention vägs dess bedömning in i värderingen. Nya läkemedel bör utvärderas kritiskt avseende effekt, säkerhet och troliga/tänkbara ekonomiska konsekvenser för hela sjukvården. Vid introduktion av nya, dyra läkemedel bör en diskussion föras om kostnadseffektivitet och prioritering av den nya terapin i förhållande till andra medicinska behov. Några ges några exempel på frågor som bör ställas då nya läkemedel eller nya studier presenteras.

- Svarar studiernas design företrädesvis mot ett marknadsföringsbehov eller mot ett sjukvårdsbehov?
- Har läkemedlet jämförts med befintliga läkemedel eller »ingen behandling«?
- Hur stor är patientnyttan med studerade relevanta parametrar?
- Hur säkert kan läkemedlet antas vara med utgångspunkt i att alla nya läkemedel har en begränsad säkerhetsdokumentation?
- När är surrogatvariabler tillförlitliga och tillfyllest för riskbedömning eller för att styra behandlingsintensitet?
- Krävs det ökade hälso- och sjukvårdsinvesteringar?

## Ordnad och välmotiverad introduktion

Strukturerat införande av nya läkemedel eller nya indikationer i sjukvården. I dag har vi begränsad kunskap om nytta och säkerhet med läkemedel på det sätt de används i sjukvården. Kliniska prövningar har problem med bristande generaliserbarhet (snäva inklusionskriterier med t ex få äldre och multisjuka i studierna), medan observationella studier har problem med samverkande faktorer. För att minimera säkerhetsproblemen och säkerställa att de nya läkemedlen ges till de patienter som har



**Figur 2.** Olika delar av specialläkemedelsprojektet i Stockholms läns landsting. Den centrala axeln representerar den konventionella introduktionen av läkemedel efter utveckling inom industrin och godkännande av EMA/Läkemedelsverket. Projektet avser att tidigt identifiera nya produkter och preliminärt värdera dessa för att bedöma deras potential och nytta. Detta leder fram till en prognos för läkemedels potentiella användning inom landstinget samt medger identifiering av viktiga preparat för strukturerat införande och uppföljning.

## FAKTA 2.

### Läksaks kriterier för beslut kring ett strukturerat införande av nya läkemedel

#### Angeläget medicinskt problem

- stor patientgrupp
- effektiv terapi saknas

#### Kunskapsläget för det nya läkemedlet

- osäkerhet om patientgrupp
- risk för indikationsglidning
- osäkerhet om huruvida studierna speglar sjukvårdens patienter

- oklarhet om marginalnytta jämfört med befintlig terapi
  - osäkerhet om läkemedlets säkerhet
  - särskilda etiska, sociala, politiska eller legala frågor kopplade till läkemedlet
- #### Ekonomiska överväganden
- kostnadseffektivitet
  - överväganden om behandlingens totala kostnad för sjukvården

störst nytta av behandlingen bör vissa läkemedel under de första åren introduceras enligt särskilt upprättade protokoll, där man systematiskt undersöker i vilken grad överenskomna indikationer följs och vilka effekter och biverkningar det nya läkemedlet åstadkommer i klinisk praxis.

Införandeprotokollen kan även konstrueras för att besvara frågeställningar som är viktiga för sjukvården men som inte besvarats i de kliniska prövningar som legat till grund för godkännandet. Det kan t ex röra sig om effekter och biverkningar hos särskilda patientgrupper eller relevanta jämförelser med etablerade terapier som används. Om möjligt bör även dessa sjukvårdsnära studier utföras som kliniska prövningar med randomisering mellan behandlingsalternativen för att minska risken för störfaktorer (confounding). SLLs modell för strukturerat införande består av

- tydliga rekommendationer eller, vid små förskrivargrupper, en överenskommelse med berörda förskrivare om kriterier för hur läkemedlet ska användas
- saklig information och vid behov vidareutbildning kring terapin
- datainsamling för att utröna i vilken utsträckning läkemedlet används på rekommenderat/överenskommet sätt
- uppföljning av relevanta effekter och biverkningar.

Utvärdering av effekt och biverkningar bör relateras till resul-

tat av etablerad terapi för den aktuella patientgruppen. Denna modell genomförs delvis redan i dag. Beslut om läkemedel som kan bli föremål för strukturerat införande baseras på av Läksaks antagna kriterier (Fakta 2).

Nya bioteknologiska läkemedel är sällan färdigutvecklade då de introduceras på marknaden. Det är sjukvårdens och akademins ansvar att introducera ett preparat på bästa sätt men även att öka kunskapen om preparatet och terapin [16]. Sådan överbryggande utveckling och forskning (translational) kräver tillgång till starka basala forskningsmiljöer. I Sverige har vi unika möjligheter att registrera resursanvändning och utföra prospektiva hälsoekonomiska studier, som baseras på läkemedlens användning inom sjukvården. Ett fungerande system för strukturerat införande ger stora möjligheter för såväl klinisk forskning som populationsbaserade studier med olika kvalitets- och hälsodataregister. Socialstyrelsens läkemedelsregister är i detta sammanhang en stor tillgång [17].

### Kvalitetsuppföljning

Rationell och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning bör även omfatta kvalitetsuppföljning av hur läkemedlen används i klinisk praxis. I SLLs modell avser vi att skapa ett system för både prospektiva och retrospektiva uppföljningar av hur specialläkemedel/fokusläkemedel används i sjukvården. I dag har vi konstaterat att vissa journalsystem medger systematiska kvalitetsuppföljningar. Data som genereras ska stimulera till förbättrad medicinsk kvalitet. Uppföljning av befintlig förskrivning bör i första hand ske med ordinarie journalsystem. Dessa kan kompletteras med register-/kvalitetssystem, där strukturerade patientdata samlas in med elektroniska »mallar« som kopplas till datajournalen. Utvecklingen inom detta område har inte varit optimal. Många system kommunicerar inte med varandra, använda termer och begrepp är inte standardiserade och det saknas en förvaltning av dessa medicinska IT-system [10]. Tydliga krav måste ställas på innehåll, funktionalitet och utveckling av effektiva verktyg för datafångst och utvärdering av behandlingsresultat.

### Hälsoekonomiska studier utifrån sjukvårdens perspektiv

Även om nya läkemedel är dyra så kan de vara kostnadseffektiva och ge stora vinster för såväl patienter som samhälle. För de läkemedel som i huvudsak förskrivs på recept prövar TLV dokumentationen och nyttan [18]. TLVs värderingar bygger på analys av läkemedlens kostnadseffektivitet ur ett samhällsperspektiv och baseras inte alltid på jämförelser med i sjukvården etablerade alternativ. Dessvärre kommer vinsterna med nya läkemedel inte alltid sjukvården till godo. En viktig hörnsten i SLLs modell är därför att i framtiden skapa underlag för hälsoekonomiska studier som utgår från sjukvårdens perspektiv. I projektet avser vi att bedöma de ekonomiska konsekvenserna för olika intressenter av introduktionen av nya läkemedel. Initialt analyseras potentiella målgrupper och tänkbara kostnader för nya läkemedel i relation till befintlig terapi och övriga kostnader för vård vid den aktuella sjukdomen. Dessa bedömningar bygger på hälsoekonomiska modeller från randomiserade kliniska prövningar. I förlängningen planerar vi att göra hälsoekonomiska bedömningar av kostnader och nytta i verklig sjukvård med nya läkemedelsterapier. Dessa kan då baseras på observationella data över hur läkemedlen används i verklig sjukvård, till skillnad från experimentell användning, som görs inom ramen för kliniska prövningar.

### Opinionsbildning och kommunikation

Modellen kräver fortlöpande dialog med medicinska experter och berörda förskrivare. I dag har Läksak stärkt sin kommuni-

kation kring specialläkemedel till sjukvården i linje med SLLs Kloka listan (<http://www.janusinfo.se>) för rekommendationer av läkemedel vid vanliga sjukdomar [12]. Problematiken kan skilja beroende på läkemedlets karaktär:

- Läkemedel som berör en liten förskrivargrupp inom en specialitet (t ex HIV-läkemedel och onkologiska läkemedel).
- Läkemedel som berör en snäv förskrivargrupp inom olika specialiteter (t ex erythropoietin och TNF-hämmare).
- Läkemedel som har potentiellt bred användning bland stora förskrivargrupper (t ex ett bantningsmedel eller ett nytt hypertoniemedel).

För de två första kategorierna krävs nätverk, kritisk värdering och tidig konsensus mellan berörda specialister så att läkemedlet får ett välmotiverat införande. Vidare skulle etableringen av regionala eller nationella kvalitetsregister underlätta tillgången till uppgifter om effekt och säkerhet för behandlade patientgrupper. Dessa register bör ägas gemensamt av sjukvårdshuvudmannen och berörda specialistföreningar. Insamling av registerdata kan kompletteras med sjukvårdsnära randomiserade kliniska studier.

Goda erfarenheter finns bl a från Reumatologiregistret [19]. Det tillkom 1999 för att användas för patienter som nyinsjuknat i reumatoid artrit. Inrapportering sker via webben, och för närvarande deltar samtliga landets reumatologer. Läkemedelsindustrin har tillskjutit medel för att bygga upp registret och kan följa förskrivningen av sina egna produkter. Det finns också ett samarbete med Läkemedelsverket, som även har tillgång till registret. Registret ägs och förvaltas dock av specialistföreningen. En läkare och en sjuksköterska som har särskild IT-utbildning sköter det löpande arbetet. Registret används av deltagande kliniker för löpande kvalitetsuppföljning och forskning [19].

För läkemedel med potentiellt bred användning bland stora förskrivargrupper krävs tidig läkemedelsvärdering och ett »regelverk« med vårdprogram och beslutsstöd, tillgängliga för alla förskrivare. Helst borde läkemedlen introduceras i en tvåstegsmodell, där ett nätverk av specialutbildade läkare borde skriva ut läkemedlet och registrera intressanta patientuppgifter för bedömning av läkemedlets värde i början. Med tiden när nyttan i sjukvårdspraxis är bekräftad kan nya förskrivargrupper inkluderas. I dag används denna tvåstegsmodell sällan eller aldrig i Sverige. Patienterna bör även kunna involveras och vårdprogram skapas i patientversion. De nationella myndigheterna och sjukvården har ett stort ansvar för att patienter och patientföreningar informeras om nya läkemedels plats i terapin så att patienter varken under- eller överbehandlas. Allmänheten bör även delta i diskussionen kring hur nya läkemedel ska användas och finansieras. I ett första steg bör en dialog föras med berörda patientföreningar.

Rationellt införande av nya läkemedel understöds av producentbunden fortbildning, öppen redovisning av resultat, incitamentstyrning genom kvalitetsredovisning och begränsning av läkemedelsförmänen i den första fasen då kunskapsunderlaget om läkemedlet är magert. Redan i dag har SLL etablerat en omfattande producentbunden fortbildning om läkemedel [12].

### Resultat hittills – prognoser och pilotprojekt

Projektet har publicerat två prognoser [15, 20]. Rapporterna antyder att kostnadsökningstakten för läkemedel åter kommer att öka snabbare än under de närmast föregående åren. En årlig kostnadsutveckling för läkemedel i SLL på kring 8 procent eller drygt 500 miljoner kronor förutspås. Den förväntade utvecklingen inom alla terapiområden 2008–2009 ses i Figur 3. Ef-

tersom volymerna ökar för många basläkemedel och de största vinsterna av generikareformen redan har hämtats in beräknas kostnaderna för basläkemedel öka de närmaste två åren. Diabetes och nervsystemets sjukdomar är terapiområden inom vilka kostnaderna förväntas öka snabbt. Bland specialläkemedel förväntas snabbt ökade kostnader för flera olika läkemedelsgrupper, mest påtagligt för onkologiska läkemedel och TNF-hämmare. Antalet läkemedel i utveckling inom onkologi är större än summan av alla övriga, varför vi kommer att få hantera en stor våg av nya dyra läkemedel. Stora ökningar är också att vänta inom områden som antikoagulantia, koagulationsfaktorer, antivirala medel, immunglobuliner, immunsuppressiva medel, antiepileptika, neuroleptika och läkemedel vid makuladegeneration.

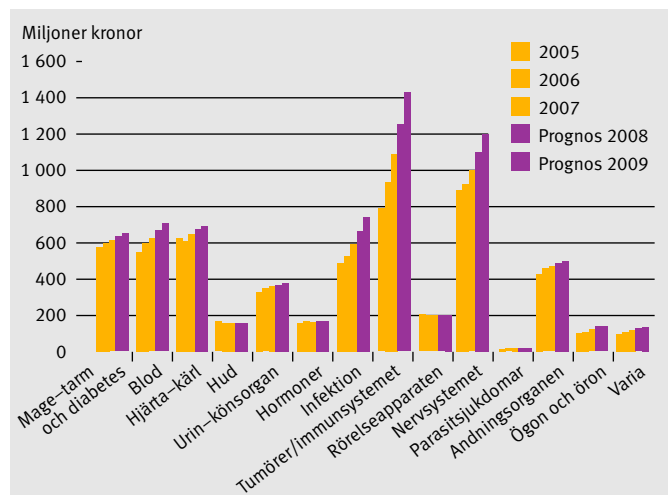
Under våren har en avstämning gjorts mot prognosen för 2008. Den faktiska kostnadsökningen för läkemedel i SLL i öppen och sluten vård januari-juni 2008 blev 7,4 procent, dvs något lägre än prognosens 8,6 procent. Skillnaden förklaras delvis av att den vårdvalsreform som genomförts i primärvården ännu inte medfört en förväntad ökning av läkemedelskostnaderna. Tre delprojekt har påbörjats kring strukturerat införande (obesitasmedel, TNF-hämmare vid psoriasis och nya onkologiska läkemedel). Pilotprojekten syftar till att testa olika typer av strukturerat införande. Gemensamt för alla strukturerade införanden är tidig läkemedelsvärdering, kommunikation och opinionsbildning.

Uppföljningen varierar, och i pilotprojekten testas IT-system för prospektiv datainsamling och samarbete med befintliga kvalitetsregister. Framtiden får utvisa vilken uppföljningsmodell som är mest effektiv. Det praktiska genomförandet kommer också att skilja sig väsentligt med hänsyn till vilken typ av läkemedel som ska introduceras och vilken kunskap som finns om läkemedlets effekt och säkerhet vid registreringstillfället. De elektroniska journalsystemen ger möjlighet att samla in data automatiskt. Det stora problemet är mångfalden av olika system och bristen på hanterbara metoder och verktyg för att enkelt fylla i och samla in viktiga uppgifter om läkemedels effekter och biverkningar. Vi har i dag inga enkla lösningar för automatiserad insamling och analys av viktiga effekter och säkerhetsdata för specialläkemedel via journalsystemen.

### Följsamhet till rekommendationer allt viktigare

Det är tydligt att kostnaderna för nyintroducerade läkemedel blir betydligt högre än för annan tillgänglig terapi [21]. Samtidigt kommer nya läkemedel ofta att erbjuda nya möjligheter att hjälpa patienter, och skraddarsydd behandling kan erbjuda bättre precision för patienter som inte svarar på konventionell terapi [3]. I en situation med begränsade ekonomiska ramar blir kraven på hög följsamhet till väldokumenterade rekommendationer och beslut från TLV och läkemedelskommittéer vitala för att kunna frigöra resurser för ny dyrbar terapi [12, 22]. Det är ur etisk synvinkel avgörande att rekommendationer stöds av välgjorda kliniska studier, som kritiskt värderats av obunden expertis. Avgörande är att sjukvårdens experter är övertygade om nyttan av behandlingen. Det finns alltid skäl att erinra sig de senaste årens erfarenheter av nya läkemedel som

»I framtiden kommer en ökande andel av de nya dyra läkemedlen att introduceras på sjukhus, dvs utanför förmånssystemet. Därför är det rimligt att TLV får ett utökat uppdrag att granska om dessa läkemedel är kostnadseffektiva.«



Figur 3. Kostnadsutveckling och prognos för de totala läkemedelskostnaderna i Stockholms läns landsting (recept och rekvisition) redovisat per terapiområde (1-ställig ATC-kod). Gult = utfall 2005–2007, mörkrött = prognos 2008–2009.

redan efter en kort tid dragits in från marknaden på grund av allvarliga biverkningar: Trovan, Temac, Vioxx, Lipobay och Exanta är belysande exempel på svårigheten i att rätt värdera nya läkemedel [23].

Specialläkemedelsprojektet, med alla dess komponenter, kan skapa förutsättningar för ett strukturerat införande av nya läkemedel, så att de som bedöms vara värdefulla för vissa patienter kommer till korrekt användning utan onödig förskrivning till andra patienter, som inte har nytta av läkemedlet. Dessutom kan ny kunskap om nya läkemedels effekt och säkerhet dokumenteras, vilket bör bidra till ett effektivt resursutnyttjande. Betydande metodutveckling återstår dock, och olika modeller för strukturerat införande och uppföljning måste prövas och utvärderas.

### Samarbete kring framtidsspaning

I andra landsting och regioner har behovet av systematisk introduktion av dyra läkemedel också identifierats. I Skåne och Västra Götaland och vid flera regionsjukhus ges riktade anslag till vårdverksamheterna för användning av nya dyra läkemedel efter särskild ansökan. I Sverige bör vi ha ett nationellt samarbete kring principer för introduktion och uppföljning av nya dyra läkemedel i sjukvården, där specialistföreningar, läkemedelskommittéer och kliniska forskare är motorer. Det krävs också ett internationellt samarbete inom sjukvården, eftersom läkemedelsföretagen arbetar globalt [24].

De flesta nya läkemedel introduceras samtidigt i hela EU. För läkemedelsindustrin skulle det vara en fördel med enhetliga principer inom sjukvården i hela EU för introduktion och uppföljning av nya läkemedel [24]. Därför ordnade några europeiska akademiska institutioner och sjukvårdsorganisationer en internationell konferens kring rationell läkemedelsterapi och introduktion av nya dyra läkemedel i Europa i Stockholm i januari 2008 [24]. Representanter från nio länder deltog, och behovet av systematisk introduktion och uppföljning av nya dyra läkemedel är entydigt i Europa [22, 24]. Vid mötet framkom också att priskonkurrensen inom området biologiska läkemedel är svag och att detta hindrar kostnadseffektiv användning av flera viktiga läkemedel. Det finns behov av ett europeiskt forum för att prisförhandla med tillverkarna när användningen av biologiska läkemedel ökar exponentiellt. Det krävs kunskap

## FAKTA 3

### Tänkbar fördelning av regionalt, nationellt och internationellt ansvar kring nya läkemedel

#### Regionalt ansvar

- prognostisering
- lokal värdering, förankring och dialog mellan specialister och producentbunden läkemedelsexpertis
- strukturerat införande av läkemedel som berör stora patientgrupper
- budgetering och kvalitetsuppföljning

#### Nationellt ansvar/samarbete

- prognostisering
- läkemedelsvärdering i samverkan mellan myndigheter och universitet
- strukturerat införande av läkemedel som berör små patientgrupper

- etablering av kvalitetsregister för uppföljning
- beslut kring finansiering och uppföljning av sÄrläkemedel
- prissÄttning, upphandling, förmÅn

#### Internationellt ansvar/samarbete, t ex inom EU

- framtidsspaning
- (kriterier för) läkemedelsvärdering, miniminivå för innovation och registrering
- etablering av kvalitetsregister för uppföljning
- effekt- och säkerhetsvärdering av sÄrläkemedel
- förhandling om pris på biologiska sÄrläkemedel
- finansiering, koordinering och metodutveckling för producentbunden klinisk forskning, i synnerhet för små patientgrupper

om vilka nya läkemedel som är på väg in i sjukvården. Framtidsspaning kring nya läkemedel och deras roll i sjukvården bör lämpligen organiseras i samarbete mellan europeiska kunskapscentra utifrån ett sjukvårdsperspektiv [12, 16]. En möjlig framtida rollfördelning regionalt, nationellt och internationellt kring introduktion av specialläkemedel i sjukvården framgår av Fakta 3.

### Utökad uppdrag för TLV

I dag bedömer TLV kostnadseffektivitet enbart för läkemedel som avses att förskrivas på recept med läkemedelsförmån. Bedömningen sker utifrån ett vidare samhällsperspektiv än sjuk-

vårdens. I framtiden kommer en ökande andel av de nya dyra läkemedlen att introduceras på sjukhus, dvs utanför förmånssystemet. Därför är det rimligt att TLV får ett utökat uppdrag att granska om dessa läkemedel är kostnadseffektiva. Det känns angeläget att reglerna för ersättningen från staten till landstingen/regionerna ändras så att de omfattar både läkemedel som skrivs på recept och de som används på sjukhus. De senare bekostas i dag helt och hållet av sjukvårdshuvudmännen och blir inte föremål för bedömning av kostnadseffektivitet. Det är glädjande att diskussioner nu pågår mellan staten och landstingen kring hur detta kan förbättras.

Staten bör vidare stödja att enhetliga system för journalföring utvecklas och att en standardiserad modell för rapportering/uppföljning av dyra läkemedel utvecklas. Erfarenheterna från Stockholm kan bli till nytta, men det är viktigt att uppföljningen sker i nationellt och internationellt samarbete på det sätt som sker med Reumatologiregistret [19].

Vi tror att prognostiseringsmodellen kan utvecklas så att trendframskrivningarna kompletteras med simuleringar av önskvärd användning av nya dyra läkemedel i ett landsting/en region eller i en kliniks upptagningsområde utifrån uppgifter om incidens och prevalens av aktuella sjukdomar. Det innebär att prognostiseringsmodellen och strukturerat införande blir en bas för målstyrd behandling med viktiga läkemedel, som stöttar önskvärda behandlingsscenarier utifrån en sjukdoms förekomst och antagna kriterier för användning. Detta kräver tillgång till utvecklings- och forskningsmedel, engagemang av både kliniker och forskare med olika kompetenser samt en vilja från sjukvårdens huvudmän att långsiktigt stödja sjukvårdens kunskapsutveckling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Krister Kristianson har arvoderats för medverkan vid planering och utvärdering av en läkemedelsstudie utförd av Oasmia Pharmaceutical AB. Nils Wilking har arvoderats för uppdrag från Affibody AB och i3 Innovus.*

**Kommentera** denna artikel på [lakartidningen.se](http://lakartidningen.se)

#### REFERENSER

1. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*. 2000;287:1960-4.
2. WHO. Priority Medicines for Europe and the World Project. A public health approach to innovation. Geneva: WHO; 2004. Final report nov 2004 [cited 2008 Aug 31]. <http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.html>
3. Evans WA, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*. 2004;429:464-8.
5. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:807-16.
6. Strandberg K. Nya läkemedel 2004-2008: utvecklingstendenser. Personlig information; 2008.
9. Degos L, Romaneix F, Michel P, Bacou J. Can France keep its patients happy? *BMJ*. 2008;336:254-7.
10. Ny läkemedelsstrategi: Landstinget tar ett samlat grepp om läkemedlen (2003-04-23) [cited 2008 Aug 31]. [http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta\\_id=1077](http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=1077)
11. Henriksson F, Hjortsberg C, Rehnberg C. Pharmaceutical expenditure in Sweden. *Health Policy*. 1999;47:125-44.
12. Wettermark B, Godman B, Andersson K, Gustafsson LL, Haycox A, Bertele V. Recent national and regional drug reforms in Sweden – implications for pharmaceutical companies in Europe. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:537-50.
13. Läksaks lista över definierade specialläkemedel inom Stockholms läns landsting från 2005 och förslag till reviderad lista för 2008 [cited 2008 Aug 31]. [http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta\\_id=10405](http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=10405)
14. Packer C. The National Horizon Scanning Centre (NHSC): early warning for new and emerging health technologies in England. *Evidence-Based Healthcare & Public Health*. 2005;9:410-3.
15. Kalin M, Korkmaz S, Persson M, Wettermark B, Wilking N. Prognos över kostnadsutvecklingen för läkemedel i SLL 2008-2009. Läksak, Stockholms läns landsting; 2008 [cited 2008 Aug 31]. <http://www.janusinfo.se>
16. Wild C, Langer T. Emerging health technologies: informing and supporting health policy early. *Health Policy*. Epub 2008 Feb 22.
17. Wettermark B, Hammar N, Fored CM, Leimanis A, Otterblad Olausson P, Bergman U, et al. The new Swedish prescribed drug registry – opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:726-35.
18. Lundin D, Carlsson P, Levin LÅ, Persson U. Läkemedelsförmånsnämndens riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar. Analys av kostnadseffektivitet i samhällsekoniskt perspektiv. *Läkartidningen*. 2006;103:3716-8.
19. Askling J, Fored CM, Geborek P, Jacobsson LT, van Vollenhoven R, Fel-
- telius N, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:707-12.
20. Kalin M, Korkmaz S, Persson M, Wettermark B. Prognos över kostnadsutvecklingen för läkemedel i SLL 2007-2008. Läksak, Stockholms läns landsting; 2007 [cited 2008 Aug 31]. <http://www.janusinfo.se>
21. Gerdtham UG, Lundin D. Why did drug spending increase during the 1990s? A decomposition based on Swedish data. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:29-42.
22. Jack A. Balancing big pharma's books. *BMJ*. 2008;336:418-9
24. Garattini S, Bertele V, Godman B, Haycox A, Wettermark B, Gustafsson LL; The Piperska Group. Enhancing the rational use of new medicines across European health care systems. *Eur J Clin Pharmacol*. Epub 2008 Aug 8.