

Värdering och implementering av nya läkemedel – med exempel från cancerområdet

Bengt Jönsson och Nils Wilking

Maj 2013

Rapport från SNS forskningsprogram



SNS är en politiskt oberoende ideell förening som genom forskning, möten och bokutgivning bidrar till att beslutsfattare i politik, offentlig förvaltning och näringsliv kan fatta välgrundade beslut baserade på vetenskap och saklig analys.

SNS, Jakobsbergsgatan 18, Box 5629, SE-114 86 Stockholm, Tel +46 8 507 025 00, info@sns.se, www.sns.se

Författare

Bengt Jönsson, professor emeritus, Handelshögskolan i Stockholm

Nils Wilking, docent, Karolinska Institutet, och klinikchef Skånes onkologiska klinik

Referensgrupp

Nedanstående företag, organisationer och myndigheter representeras i referensgruppen genom angivna medarbetare. Ordförande är: Michael Sohlman.

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie

Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten

Eva Fernvall, Apoteket AB

Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca

Thomas Broberg, Finansdepartementet

Johan Christenson, HealthCap

Anna Käll, Janssen-Cilag AB

Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen

Susanne Baltzer och Lars Dagerholt, Läkemedelsverket

Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme

Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet

Johan Brun och Kerstin Falck, Pfizer

Bo Claesson, Sveriges kommuner och landsting

Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting

Pontus Johansson, Socialdepartementet

Maarten Sengers, Socialstyrelsen

Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Maria Landgren och Jenni Nordborg, VINNOVA

Granskning

Värdefulla synpunkter har lämnats av ledamöter i referensgruppen samt

Per Carlsson, professor, chef för Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT), Linköpings universitet

Carsten Rose, professor, Institutionen för immunteknologi, Lunds tekniska högskola, f d divisionschef för cancer och blodsjukdomar, Skånes universitetssjukhus

Upplysningar om rapportens innehåll lämnas av

Bengt Jönsson bengt.jonsson@hhs.se

Nils Wilking nils.wilking@telia.com

Förord

Innan nya läkemedel introduceras i vården görs en bedömning av deras värde. Denna bedömning baseras i huvudsak på resultat i kliniska provningar. Men hur blir det när ett läkemedel används i verkligheten, av många olika patienter under lång tid? Vilka värden skapas då för den enskilda patienten, vården och samhällsekonomin? Om detta vet vi förvånansvärt lite. Innebörden är att många beslut som rör användning av läkemedel bygger på bristfällig kunskap. SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel* syftar till att påvisa vägar till en mer effektiv läkemedelsanvändning.

Arbetet bedrivs stegvis. I februari 2013 presenterades fem studier som undersökte värdet av läkemedel genom att utgå från olika terapiområden: bröstcancer, leukemi, diabetes, reumatoid artrit och höga blodfetter. För vart och ett av dessa områden gjordes empiriska studier för att dels utveckla och pröva analysmetoder, dels göra illustrativa beräkningar av viktiga läkemedels värden och kostnader. En gemensam ansats var att fånga värden över en längre tidsperiod, när läkemedlen använts i rutinsjukvården. En övergripande slutsats var att bristande uppföljning och kunskapsspridning kan medföra stora välfärdsförluster när nya läkemedel inte används på ett optimalt sätt. Det kan gälla både under- och överanvändning. Studierna visade också hur vi i Sverige skulle kunna minska osäkerheten om värdet av nya läkemedel genom att bättre utnyttja våra omfattande registerdatabaser.

Föreliggande rapport är en av sex som går vidare genom att ta upp var sin specifik policy-fråga: Vad betyder läkemedelsinnovationer ur ett övergripande perspektiv? Hur bör värdering, beslut och implementering av nya läkemedel gå till? Hur kan regionala skillnader i upptag och användning av läkemedel förklaras? Hur kan analyser av registerdata ge ny kunskap om läkemedelsrelaterad sjuklighet? Kan pragmatiska, registerbaserade provningar i rutinsjukvården ge bättre uppföljningsinformation? För vilka slag av läkemedel vore det rimligt att patienten själv betalar?

De sex studierna presenteras under maj-september 2013. (Såväl dessa som de tidigare rapporterna finns förtecknade i slutet av denna skrift). En sammanfattande slutrapport publiceras i oktober. Läs gärna mer på SNS hemsida: www.sns.se

Arbetet har kunnat genomföras tack vare ekonomiskt bidrag från följande företag, myndigheter och organisationer: AbbVie, Apotekarsocieteten, Apoteket AB, AstraZeneca, HealthCap, Janssen-Cilag AB, LIF, Läkemedelsverket, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting och VINNOVA.

Värdefulla synpunkter har lämnats av projektets referensgrupp. Ett särskilt tack framförs till för ändamålet utsedda granskare av preliminära rapportversioner. Varken granskarna eller referensgruppen ansvarar dock för studiernas innehåll. För analys, slutsatser och förslag svarar helt och hållet de olika studiernas författare. SNS som organisation tar inte ställning till dessa. SNS har som uppdrag att initiera och presentera forskningsbaserade analyser av viktiga samhällsfrågor.

Stockholm i maj 2013
Göran Arvidsson
forskningsledare SNS

Innehållsförteckning

Sammanfattning	5
1. Introduktion	7
2. Försäljning av cancerläkemedel i Sverige	10
3. Introduktionen av cancerläkemedel, Sverige i ett internationellt perspektiv	14
4. Värdet av cancerläkemedel	17
Tamoxifen vid behandling av bröstcancer	17
Imatinib för behandling av kronisk myeloisk leukemi (KML) /Gastrointestinal stromacellstumör (GIST)	18
Trastuzumab vid behandling av HER2-positiv bröstcancer	19
5. Introduktionen av cancerläkemedel i Sverige – några exempel	21
Trastuzumab	21
Imatinib	22
Läkemedel vid njurcellscancer	22
Bevacizumab, cetuximab och panitumumab vid behandling av kolorektalcancer	24
Exempel på läkemedel som introducerats 2011–2012	26
Ipilimumab och vemurafenib vid behandling av malignt melanom	26
Abirateron och kabazitaxel vid behandling av prostatacancer	27
6. Diskussion och slutsatser	29
Vad är unikt med cancerläkemedel?	29
Hur hanterar man internationellt de höga priserna på cancerläkemedel?	30
Vad kan och bör vi göra i Sverige?	31
Den nationella cancerpolitiken och introduktion av nya läkemedel	32
Framtiden	32
Introduktion och uppföljning av nya cancerläkemedel på regional nivå	34
Referenser	35
Appendix: Cancerläkemedelsförsäljning 2011	37

Sammanfattning

Värdering av nya läkemedel är en viktig del i besluten om pris och användning av nya läkemedel. Lika viktig är implementeringen av dessa beslut i sjukvården. Ett grundläggande problem är att värdet av läkemedlet inte är helt känt när beslutet fattas. Investeringar för att minska osäkerheten kostar både tid och pengar och man kan inte vänta tills man vet allt. Beslut måste därför fattas under osäkerhet om vilket värde ett nytt läkemedel har. Framtida biverkningar kan leda till kritik för alltför tidig introduktion medan fördröjd introduktion innebär att patienter går miste om en potentiellt värdefull behandling. De höga priserna på många nya läkemedel gör också att användning på patienter, som har liten eller ingen nytta av behandlingen, ger upphov till hälsoförluster på andra områden där resurserna kunde använts bättre.

Ett läkemedel har inte *ett* värde; värdet är relaterat till vilka patienter som behandlas. Cancer är ett viktigt område där värdet kan variera mellan olika typer av sjukdomar, i vilket stadium som sjukdomen befinner sig i och i vilken sekvens som läkemedlet ges. Dessutom kan värdet, mätt som möjlig överlevnadsvinst, variera med egenskaper hos patienten, som ålder och samtidig förekomst av andra sjukdomar. Eftersom värdet varierar uppkommer problem kring vilken användning som ska bestämma priset. Ska det finnas olika priser för olika användningar?

Försäljningen av cancerläkemedel i Sverige har ökat kraftigt under det senaste decenniet, men försäljningsökningen har mattats av under senare år. Det föreligger betydande variationer mellan olika sjukvårdsregioner när det gäller användningen av cancerläkemedel, och de har ökat under de senaste fem åren. Förklaringar till dessa regionala variationer, och deras konsekvenser, är inte närmare analyserade. Det saknas statistik på individnivå som skulle göra det möjligt att studera orsaker till skillnaden, t.ex. olika indikationer eller behandlingsmönster. Det gör det också omöjligt att avgöra om observerade skillnader har någon effekt på behandlingsresultat. Såväl över- som underanvändning kan förekomma, och de aggregerade kostnadssiffrorna ger inte någon indikation på vilket som dominerar.

Internationellt ligger Sverige i ett mellanskikt när det gäller användning av nya cancerläkemedel. Frankrike ligger i topp i Europa och i nivå med USA. Den höga användningen i Frankrike förklaras bl.a. av att cancerläkemedel betalats separat, utanför sjukhusens ordinarie budget. Jämförelsen kan också påverkas av systemet i Frankrike med överenskommelser om pris och volym och att återbetalningar från företagen inte redovisas i statistiken. Användningen i England är lägst i Västeuropa och förklaras framförallt av en konservativ terapi-tradition. I Norden är användningen i Sverige, från att ha varit högst per capita vid sekelskiftet, nu lägre än i Danmark och ungefär på samma nivå som i Finland, men alltså högre än i Norge.

Beslut om introduktion och användning av nya cancerläkemedel bör bygga på kunskap (evidens) om deras värde. Vi diskuterar detta med exempel från bröstcancer och leukemi. Värdet av t.ex. tamoxifen och trastuzumab är klart högre i den botande, adjuvanta situationen (där de används för att förebygga återfall), jämfört med användning vid obotbar sjukdom (palliativ behandling). Sådan kunskap byggs oftast upp efter att ett läkemedel varit tillgängligt under relativt lång tid. Hur snabbt och brett ett läkemedel kommer till användning beror bland annat på hur entydiga resultaten från de kliniska studierna varit. Ett läkemedel som radikalt förändrar ett sjukdomsförlopp, som t.ex. imatinib vid kronisk myeloisk leukemi, får ett

snabbare och mer uniformt upptag jämfört med läkemedel med mer ovisst värde. Vi diskuterar detta, både ur nationellt och internationellt perspektiv.

Vi belyser också hur läkemedel, introducerade under de senaste 5–10 åren, tagits upp och används i Sverige. Av särskilt intresse är antikroppar vid metastatisk kolorektal cancer och läkemedel vid spridd njurcancer. De står för en stor del av kostnaden för cancerläkemedel, men jämfört med trastuzumab och imatinib är det väsentligt svårare att fastställa värdet. Kostnaderna är höga och effekterna på överlevnad är oklara och troligen mycket begränsade. Dessa svårigheter har sannolikt lett till ett mer kritiskt synsätt på nya läkemedel. Ett par exempel under de senaste två åren gäller nya läkemedel vid spridd prostatacancer och spridd melanomsjukdom, där introduktionen varit mer avvaktande.

I fokus för debatten kring introduktion av cancerläkemedel står frågan om vem som ska vara ledande i introduktionsprocessen. Ska det vara en central myndighet eller en central intresseorganisation som Sveriges Kommuner och Landsting (SKL), eller ska ansvaret ligga på de enskilda landstingen? Vår uppfattning är att besluten måste ligga där budgetansvaret ligger och där det finns en helhetssyn på vilka resurser som krävs för diagnostik, behandling och uppföljning. Däremot kan det finnas en roll för centrala rekommendationer, upphandlingsstöd och uppföljande analys. Nationella beslut om pris och kvantitet måste, enligt vår mening, baseras på en nationell finansiering, annars bör regionala eller lokala beslut styra hur nya läkemedel introduceras (här finns budgeten och kunskapen om alternativkostnaden).

En regional lösning kan leda till olika snabbt upptag av nya läkemedel. Detta kan uppfattas som en ojämlig vård. Mot detta kan anföras att vi i dag har mycket olika kostnader avseende cancerläkemedel per cancerfall i olika sjukvårdsregioner, utan att det återspeglas i skillnader i canceröverlevnaden. Detta beror sannolikt på att flera av de nyintroducerade läkemedelen har små eller begränsade effekter på överlevnaden.

Avslutningsvis diskuterar vi prissättning av cancerläkemedel. Internationellt är det vanligt med hemliga rabatter, utifrån ett ofta mycket högt listpris på läkemedlet. Vi är ovana vid detta i Sverige och det finns ett motstånd mot denna typ av rabatter. Vi ser dock att om man t.ex. jämför Frankrike och England med Sverige, skulle en motsvarande rabatterning ge Sverige väsentligt lägre läkemedelskostnader. Ett sätt att komma runt denna problematik är att Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beskriver kostnadseffektiviteten av ett läkemedel i olika kliniska situationer, men inte fattar ett formellt prisbeslut som gräns för subventionering. En prissättning baserad på *ett* värde är inte möjlig om ett läkemedel kan ha flera olika användningar (indikationer), eller om behandlingsresultatet varierar mellan olika patientkategorier. För att kunna bestämma ett värdebaserat pris, måste användningen preciseras.

Eftersom det är svårt att fastställa värde och användning innan läkemedlet studerats i klinisk praxis, så är det också omöjligt att fastställa *ett* pris. Den hälsoekonomiska värderingen kan visa kostnadseffektivitet vid olika antaganden om pris och användning. Det blir sedan upp till landstingen att använda denna information vid förhandlingar med företagen och vid beslut om användning och uppföljning. Regionernas/landstingens ansvar för introduktionen av nya cancerläkemedel är viktig eftersom det krävs en samordning med och avvägning mot andra insatser som syftar till att förbättra vården för alla cancerpatienter. Nya läkemedel är en del i detta, men de måste ses i relation till helheten i sjukvården och samhället.

1. Introduktion

Värdering av nya läkemedel är en viktig del i besluten om pris och användning av nya läkemedel. Lika viktig är implementeringen av dessa beslut i sjukvården. Det är först när läkemedlet används på ett korrekt sätt i vården som värdet skapas. Ett grundläggande problem är att värdet av läkemedlet inte är helt känt när beslutet fattas. SNS forskningsprogram om *Värdet av nya läkemedel* har presenterat ett antal studier som visar att läkemedel bidragit till att skapa stora värden för befolkningens hälsa, vården och samhället i stort. Detta är viktig bakgrundsinformation, men ger bara delvis anvisningar för hur vi kan styra utvecklingen och användningen av nya läkemedel. De flesta nyintroducerade läkemedel, även inom cancerområdet, har ett värde som inte är känt och en låg försäljning.

Det är ett litet antal nya läkemedel som skapar de stora värdena, och vars försäljning finansierar huvuddelen av investeringarna i forskning och utveckling. Den klassificering av nya läkemedels terapeutiska värde som görs av Haute Autorité de santé (HAS) i Frankrike, visar t.ex. att mindre än 10 procent av alla nya läkemedel hamnar i den högsta klassen av fem (stort terapeutiskt värde) (Haute Autorité de santé, 2011). En studie av läkemedelsintroduktioner i Sverige i tre klasser visade att 14 procent hamnade i den högsta klassen (viktigt medicinskt tillskott) (Rosén & Beermann, 1999). Tidig tillgång till dessa läkemedel är därför ett viktigt mål. Ökade krav på dokumentation före användning, för att säkerställa effekt och kostnadseffektivitet, kan verka rimligt för att minska osäkerheten. Men investeringar för att minska osäkerheten kostar både tid och pengar och man kan inte vänta tills man vet allt. Beslut måste därför fattas under osäkerhet om vilket värde ett nytt läkemedel har.

I en ofta citerad artikel analyserade ekonomen Sam Peltzman läkemedelsregistreringsbeslut, baserat på information om säkerhet och effekt. Han pekade på asymmetrin i konsekvenserna av att tidigt godkänna respektive avvakta med beslutet. Framtida biverkningar kan leda till kritik av myndigheten för beslutet att godkänna läkemedlet. En fördröjd introduktion av ett värdefullt läkemedel leder däremot sällan till lika hård kritik. De patienter som går miste om de positiva effekterna av en potentiellt värdefull behandling kan inte på samma sätt identifieras. Denna alternativkostnad, för att använda en ekonomisk term, är inte möjlig att direkt observera och det finns, som Peltzman påpekade, en risk att det blir en snedvridning av besluten som följd. Systematiska studier av besluten och kontinuerlig utvärdering av konsekvenserna är den metod han anvisade för att skapa en mer optimal avvägning, sett ur hela samhällets perspektiv (Peltzman, 1973).

Peltzmans analys fokuserade på avvägningen mellan effekt och biverkningar. Under 1960-talet betalades nästan hela läkemedelskostnaden av patienterna själva. Hänsyn till kostnaden låg utanför den offentliga regleringen. Idag är offentlig finansiering dominerande, och beslutsproblemet är en avvägning mellan offentliga utgifter (subventionering) och värde. Subventioneringsbeslut sker också under osäkerhet, men den möjliga förlusten för samhället, vid felaktigt beslut, ligger primärt i förlust av pengar. Det kan ses som trivialt jämfört med förlusten i hälsa som uppkommer om en ny behandling, som är potentiellt värdefull, inte används. Pressen på ett godkännande blir naturligtvis stor från potentiella patienter som kan ha nytta av det nya läkemedlet, framför allt vid svåra sjukdomar där potentiella biverkningar blir ett, relativt sett, mindre problem. Men liksom vid avvägningen mellan säkerhet och effekt finns det en dold hälsoförlust, nämligen den hälsa som skulle kunna skapas genom att använda resurserna för mer värdefulla ändamål. De höga priserna på nya cancerläkemedel gör att användning på patienter, som har liten eller ingen nytta av behandlingen, ger upphov till hälsoförluster på andra områden där resurserna kunde använts bättre. Utnyttjandet av olika

markörer för identifiering av patienter aktuella för behandling kan minska risken för felbehandling, men detta kan förstås inte göras utan kostnader, och besluten blir inte heller alltid enklare.

Grunden för utformningen av en rationell politik är förståelse för alternativkostnaden, oberoende av om denna är direkt synlig eller inte. Systematiska analyser av beslutets konsekvenser, i form av kostnader och effekter, är det viktigaste hjälpmedlet för att synliggöra den avvägning som måste göras. Vi ger exempel på hur sådana kalkyler använts för att vägleda beslut vid introduktion av cancerläkemedel.

Ett grundläggande problem med nya cancerläkemedel är att de ofta introduceras med relativt stor osäkerhet kring effekterna. Introduktionen sker först till patienter med spridd sjukdom och kort återstående livslängd, och för denna patientgrupp väger i allmänhet möjligheten till effekt klart tyngre än vad risken för biverkningar gör. Man har ofta också progressionsfri överlevnad som primär målsättning i kliniska studier, vilket innebär att effekter på överlevnaden saknas och kan i många fall inte heller mätas, på grund av att patienter byter behandling (s.k. *cross over*). Detta utgör ett särskilt problem när det gäller s.k. målriktade behandlingar. Den grundläggande biologiska kunskapen talar för att det rimligen inte är framgångsrikt att rikta terapin mot ett enstaka mål (*target*). Visserligen ser vi undantag från detta när det t.ex. gäller behandlingen av KML (kronisk myeloisk leukemi) och så kallad HER2-positiv bröstcancer, men dessa diagnoser utgör sannolikt undantag. Ett problem vi nu står inför är att flera av de nya målriktade läkemedlen ser ut att ge snabba och dramatiska tumörsvar, men hos vissa patienter är dessa tumörsvar relativt kortvariga.

När det gäller de nya immunologiska behandlingarna ser problemen ut att vara omvända, dvs. vi ser relativt modesta tumörsvar och i vissa fall initial tumörprogression följt av en lång period av tumörkontroll och möjligen till och med bot hos en andel av patienterna. De praktiska svårigheterna med att göra stora och långa studier lägger också ofta hinder i vägen för en fullständig dokumentation, av relativ effekt och säkerhet, innan beslut om användning måste fattas. Det är en viktig förklaring till att nya cancerläkemedel introduceras utan att vara väldokumenterade.

Det ovan beskrivna innebär att det finns ett behov av fortsatt systematisk utvärdering när ett läkemedel kommit ut på marknaden. Frågan blir vem som ska betala för detta, speciellt när priserna är så höga. Den offentliga sjukvården har resurserna och kompetensen för detta, men då fordras ändå beslut som innebär en avvägning mellan olika ändamål. Ett alternativ skulle vara att introduktionen ses som fortsatt forskning och t.ex. finansieras via särskilda anslag från staten. Detta fordrar i sin tur beslut om hur stora dessa anslag ska vara och hur de ska fördelas och när finansiering ska avslutas. Det är möjligt att organisera beslutsfattandet på olika sätt, men problemet med att göra ekonomiska avvägningar om kostnader och nytta är detsamma. Ett annat alternativ är att betalningen till företagen knyts till de resultat som uppnås (s.k. *pay for performance*), och att företagen och sjukvården utformar studierna tillsammans och delar kostnaden. Ett problem med denna modell är att resultatet kan bero på en mängd olika faktorer, vilket fordrar ett nära och förtroendefullt samarbete mellan företagen och sjukvården för att det ska fungera.

Det är också viktigt att komma ihåg att ett läkemedel inte har *ett* värde utan att värdet är relaterat till vilka patienter som behandlas. Cancer är ett viktigt exempel på ett område där värdet kan variera mellan olika typer av cancersjukdomar, i vilket stadium som cancer-sjukdomen befinner sig i, och i vilken sekvens som läkemedlet ges. Dessutom kan värdet,

mätt som möjlig överlevnadsvinst, variera med egenskaper hos patienten, som ålder och samtidig förekomst av andra sjukdomar. Eftersom värdet varierar, uppkommer också problem kring vilken användning som ska bestämma priset. Ska ett genomsnittspris beräknas, eller ska det finnas olika priser för olika användningar?

Detta leder till en diskussion om betalningen ska knytas till läkemedlet som sådant, eller om det i stället ska knytas till vilken patient som behandlas. I det senare fallet blir det betalning för en tjänst, liknande en sjukhusinläggning eller en öppenvårdsbehandling, snarare än en betalning för en produkt. Det skapar också möjligheter till *bundling*, d.v.s. knyta ersättningen till den beräknade summan av alla de kostnader som är förknippade med behandlingen såsom uppföljning, behandling av komplikationer. En annan möjlighet är att knyta ersättningen till behandlingsresultatet relaterat till patientgrupp. Ett nytt alternativ som kommit upp är en ”abonnemangskostnad”, som innebär att en klinik betalar en fast avgift och får fri tillgång till läkemedlet för patienter inom godkänd indikation.

Oberoende av hur ”generös” inställningen hos beslutsfattarna är, så finns ett behov av att följa upp vad som faktiskt händer när läkemedlet används i den kliniska vardagen. Ofta kan man inte reproducera de effekter som observerats i de kliniska prövningar som ligger till grund för registrering. Detta beror på att patienter i en klinisk studie, på avgörande punkter, skiljer sig från de patienter som behandlas i klinisk praxis. Det är exempelvis vanligt att antalet behandlingscykler i klinisk praxis är väsentligt färre än i en klinisk studie. Detta innebär att värdet av läkemedlet ofta blir mindre än förväntat. Det motsatta kan också förekomma, d.v.s. att användningen i nya patientgrupper, eller på ett annat sätt än i den kliniska studien, skapar bättre effekter och större värde i klinisk praxis. Till exempel är användningen av tamoxifen och trastuzumab vid tidig behandling av bröstcancer mer kostnadseffektivt än användning vid spridd sjukdom. Det är därför viktigt att inte stoppa eller fördröja introduktionen innan man uppnått denna kunskap om behandlingen.

Vi ser också exempel på att effekten i klinisk praxis är större än den som observerats i de kliniska studierna. Detta gäller t.ex. imatinib vid KML och trastuzumab vid behandling av metastatisk bröstcancer. Orsaken till detta är att de kliniska studierna ofta rapporteras med relativt kort uppföljningstid, vilket betyder att effekterna underskattas hos den andel av patienterna som har god eller mycket god nytta av behandlingen och överlever längre än förväntat.

Men det är också viktigt att inte långsiktigt betala för användning av läkemedel som inte skapar något värde. Ett sätt att generera större kunskap till en rimlig kostnad är att införa alternativa betalningsmodeller under en introduktionstid. Betalning under introduktionstiden kan ses som en investering i framtagandet av mer information som leder till bättre och säkrare beslut.

Denna typ av lösningar har fått namnet ”villkorad subventionering” (*coverage by evidence development*). Ibland har det också kallats *risk sharing agreements* eftersom i vissa fall betalningen eller priset kopplats till resultatet av den uppföljning och/eller krav på nya data som ingår som en del av godkännandet.

Avslutningsvis kommer vi att ge ett par exempel från den svenska cancervården på det som kallas kontrollerat införande och utifrån dessa formulera de principer som vi anser att sådana processer måste följa om de ska leda till en optimal användning av läkemedel inom cancer-vården.

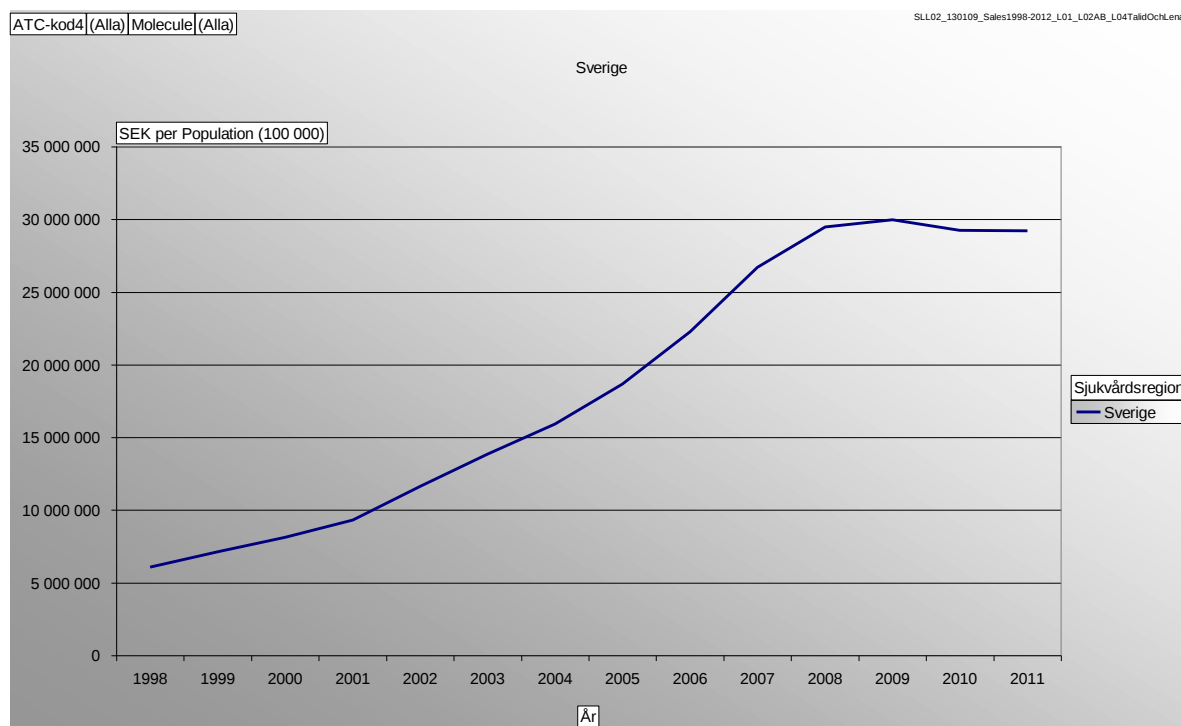
2. Försäljning av cancerläkemedel i Sverige

Försäljningen av cancerläkemedel i Sverige har ökat kraftigt under det senaste decenniet. Som framgår av figur 1 så har dock försäljningsökningen mattats av under senare år, vilket förutsades i den prognos som gjordes för Cancerutredningen för några år sedan (Jönsson B, 2008).

Det finns flera förklaringar till denna utveckling. Några mycket betydelsefulla nya läkemedel som introducerades för 10–15 år sedan, t.ex. rituximab, trastuzumab, imatinib och bortezomib har, efter en period av kraftig försäljningsökning, nått en situation där de flesta patienter nu får behandling. Några liknande storsäljare och medicinskt betydelsefulla läkemedel har inte tillkommit under perioden. Flertalet nya läkemedel har tillkommit inom områden där det finns konkurrens, och de nya läkemedlen kompletterar och ersätter delvis de som redan finns på marknaden. Kostnaderna för cancerläkemedel har också sjunkit till följd av patentutgångar och av att prissänkningar har blivit större än väntat. Docetaxel och de s.k. aromatashämmarna (anastrozol, exemestane och letrozol) är exempel på storsäljare där priset sjunkit med över 90 procent. De höga priserna på flera nya cancerläkemedel, upp till 800 000 kronor per behandlad patient och år, i kombination med begränsade överlevnadsvinster, har också gjort att introduktionen fördröjts och försäljningen begränsats.

Noteras kan också att avmattningen i försäljningsökningen under senare år inte bara gäller cancerläkemedel, utan observeras för läkemedelsmarknaden som helhet.

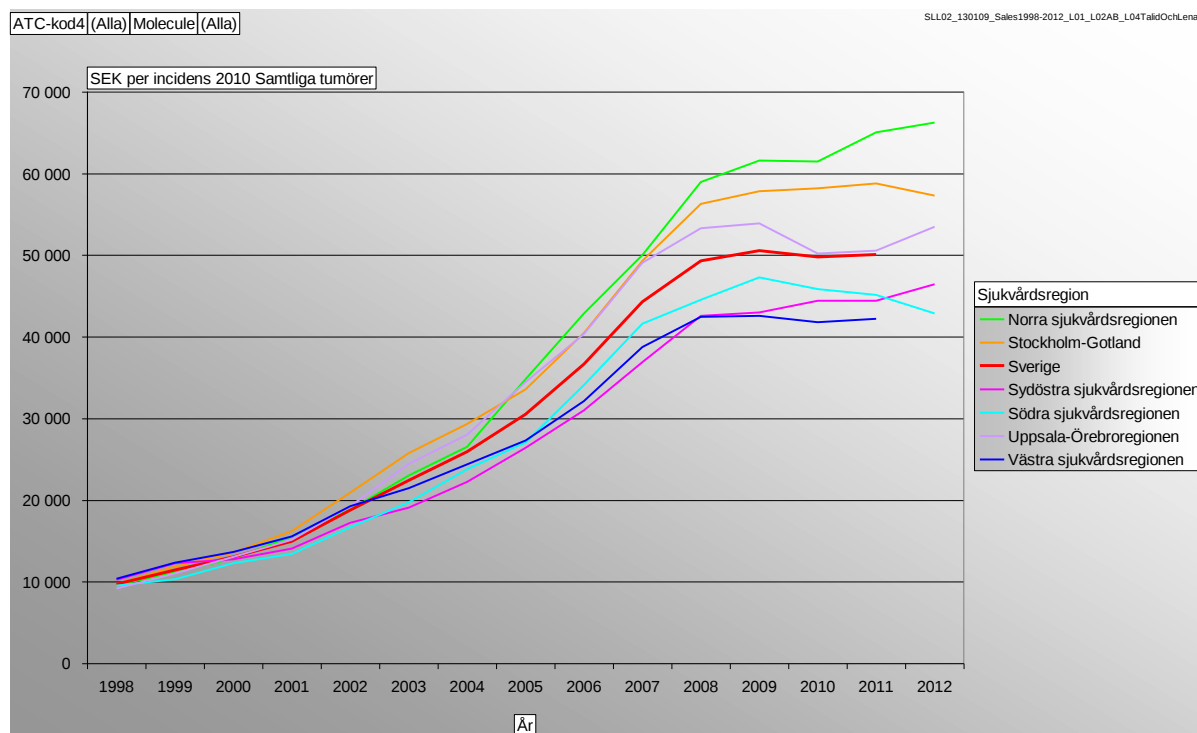
Figur 1. Försäljning av alla cancerläkemedel i Sverige 1998–2011. SEK per 100 000 invånare.



(Källa: Apoteksstatistik)

Alla sjukvårdsregioner har haft stor kostnadsökning för cancerläkemedel under de senaste tio åren (figur 2). Det föreligger dock betydande variationer mellan sjukvårdsregionerna när det gäller användningen av cancerläkemedel, speciellt under de senaste fem åren. (Observera att data för Västra sjukvårdsregionen är inkompleta avseende 2012 och därför inte är med. Även delar av rapporteringen för Stockholmsregionen saknas, men då enbart för delar av försäljningen i november och december 2012, varför Stockholmsdata är med). Resultaten är väl kända bland ledande onkologer, men de har inte väckt någon större debatt. Förklaringen kan vara att orsakerna till dessa regionala variationer, och deras konsekvenser, inte är närmare analyserade. Det saknas statistik på individnivå som skulle göra det möjligt att studera orsaker till skillnaden i totalkostnader, t.ex. olika indikationer eller behandlingsmönster. Det gör det också omöjligt att avgöra om observerade skillnader har någon effekt på behandlingsresultat. Såväl över- som underanvändning kan förekomma, och de aggregerade kostnadssiffrorna ger egentligen inte någon indikation på vilket som dominerar. Det fordrar en mer detaljerad analys av relationen mellan kostnader och kostnadseffektivitet.

Figur 2. Populationsbaserad försäljning av alla cancerläkemedel i Sveriges sex sjukvårdsregioner 1998–2012. SEK per incident cancerfall.



(Källa: Apoteksstatistik, Cancerregister)

Man ser även betydande variationer i användningen för enskilda cancerläkemedel. När det gäller användningen av t.ex. bevacizumab varierar denna med en faktor 4 mellan högsta och lägsta användning i sjukvårdsregionerna. Att relatera dessa skillnader enbart till demografiska faktorer eller till olika tolkningar av befintlig medicinsk dokumentation ter sig orimligt. Den troligaste orsaken till skillnaderna ligger i hur bevacizumab används vid olika indikationer i olika regioner. Den stora skillnaden i användning är anmärkningsvärd mot bakgrund av att det inte finns någon dokumentation som stöder kostnadseffektiviteten för bevacizumab. Senast har National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i England inte funnit stöd för kostnadseffektiviteten vid äggstockscancer (NICE, 2012). Man kom fram till samma resultat

som i tidigare utvärderingar av användning vid koloncancer och bröstcancer. Socialstyrelsens nya riktlinjer inom cancerområdet, som nu är ute på remiss, ger också bevacizumab mycket låg prioritet vid behandling av kolorektal cancer, den troligen mest utbredda användningen. Det är rimligt att vara generös vid en tidig bedömning, men är användning utanför forskningsprojekt rimlig, åtta år efter introduktionen, för indikationer där användningen inte är kostnads-effektiv?

Ett känt mönster är att ett läkemedel under en viss tidsperiod kan öka kraftigt och under en tid ligga i topp av försäljningen. Så var fallet med läkemedel mot magsår, hypertoni och höga blodfetter under 1980- och 1990-talen, och biologiska läkemedel mot reumatoid artrit (RA) och multipel skleros (MS) under 2000-talet. Det finns historiskt få cancerläkemedel bland storsäljarna, men under de senaste tio åren finns några exempel såsom rituximab, trastuzumab, imatinib och bortezomib. År 2011 ligger trastuzumab och rituximab på plats nummer 7 och 8 på listan över de 15 mest sålda läkemedlen. Ser vi till den totala försäljningen för hela perioden 2000–2011, på den stora amerikanska marknaden, så finns inget cancerläkemedel på listan över de tio mest sålda läkemedlen.

På den svenska marknaden fanns 2011 drygt 100 cancerläkemedel med en total försäljning på 2 800 miljoner kronor. Som framgår av tabell 1 så är fördelningen av försäljningen av läkemedel mot cancer mycket ojämn. Av de 20 mest sålda läkemedlen svarar de fem mest säljande för 54 procent av den totala försäljningen. De 20 mest sålda svarar i sin tur för tre fjärdedelar av den totala försäljningen. Det är endast ett fåtal läkemedel som har en försäljning som är högre än 100 miljoner kronor år 2011. Tvärtom, de flesta cancerläkemedlen har en mycket blygsam försäljning och ca 80 läkemedel delar på en fjärdedel av försäljningen. Bland dessa finns läkemedel som är mycket använda, men billiga, t.ex. tamoxifen (ca 6 miljoner kronor). Det finns också dyra läkemedel som (ännu) endast ges till ett litet antal patienter, t.ex. lapatinib (11 miljoner kronor). Även om man fokuserar på nyare cancerläkemedel ändras inte bilden nämnvärt.

Slutsatsen är att försäljningen för de allra flesta cancerläkemedel är modest, och att det är ett fåtal som dominerar. De fem största läkemedlen svarade för 41 procent av totalförsäljningen. Men då ingår hela försäljningen av rituximab, som också används för behandling av reumatoid artrit (RA).

Drygt 60 produkter har en årlig försäljning under 10 miljoner kronor, och svarar tillsammans för endast 5 procent av den totala försäljningen av cancerläkemedel. Se tabell i slutet av dokumentet innefattande alla läkemedel inom ATC-kod 1+2A+2B+thalidomid+ lenalidomid.

Ser vi till försäljningen efter introduktionsår, så svarar produkter som introducerats under de fem senaste åren (2007–11) för 14 procent av den totala försäljningen, eller totalt 384 miljoner kronor. Lenalidomid är det läkemedel som har den största försäljningen, med 110 miljoner kronor 2011.

Cancerläkemedel, introducerade under de senaste 10 åren (2002–2011), svarar för 36 procent av totalförsäljningen. Storsäljarna är bevacizumab (2005) med 147 miljoner kronor och bortezomid (2004) med 120 miljoner kronor.

Försäljningen av produkter som introducerats före 1997, d.v.s. de som idag endast undantagsvis har patentskydd, svarar för 255 miljoner kronor av totalförsäljningen. Storsäljarna är paclitaxel (1993;1992) med 50 miljoner kronor, leuprorelin (1987;1984) med 145 miljoner

kronor, doxorubicin (1978;1971) med 50 miljoner kronor och methotrexat (1950) med 59 miljoner kronor (första årtalet anger första försäljning i Sverige och det andra första försäljning i världen). Notera att metotrexat också används vid RA.

Tabell 1. 20-i-topp-lista av cancerläkemedel i Sverige (mätt i kronor, exklusive rabatter).

Sverige	Försäljning i miljoner kr			Förändring	Förändring	% av total försäljning av cancerläkemedel 2011.
Molekyl/ främsta indication	2009	2010	2011	2009-2010	2010-2011	
Trastuzumab/ bröstca.	289	304	326	5%	7%	11,8
Rituximab *)/ lymfom	231	267	309	16%	16%	11,2
Imatinib/ KML	204	213	208	5%	-2%	7,8
Bevacizumab/ kolonca.	107	130	147	21%	13%	5,3
Leuprorelin/ prostataca.	156	151	145	-3%	-4%	5,2
Bortezomib/ myelom	81	96	129	18%	35%	4,7
Lenalidomid/ myelom	58	75	110	29%	46%	4,0
Pemetrexed/ lungca.	78	83	97	7%	16%	3,5
Sunitinib/ njurca.	55	61	65	11%	7%	2,3
Temozolomid/ hjärntum.	75	72	64	-3%	-11%	2,3
Goserelin/ prostataca.	71	65	61	-8%	-7%	2,2
Metotrexat/ bröstca.	51	56	59	10%	5%	2,1
Erlotinib/ lungca.	47	50	51	6%	2%	1,8
Doxorubicin/ lymfom	46	53	50	15%	-5%	1,8
Paclitaxel/ ovarialca.	46	46	50	1%	7%	1,8
Cetuximab/ kolonca.	55	57	49	4%	-14%	1,8
Capecitabin/ kolonca.	44	46	47	6%	1%	1,7
Buserelin/ prostataca.	37	42	46	13%	8%	1,7
Docetaxel/ bröstca.	181	169	43	-7%	-75%	1,6
Dasatinib/ KML	31	36	42	17%	15%	1,5

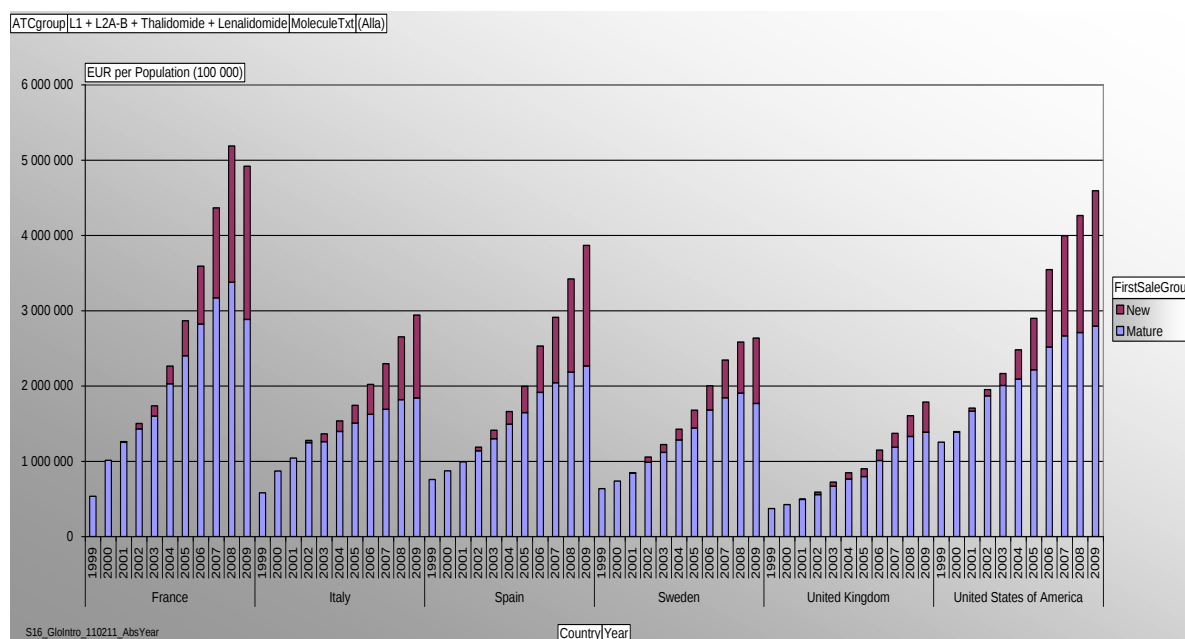
*) Man bör observera att ökningen i rituximabanvändningen till en stor del sannolikt kan tillskrivas användning inom reumatologin.
(Källa: Apoteksstatistik)

Försäljningen av cancerläkemedel domineras sålunda av ett antal ”storsäljare”, på samma sätt som gäller för hela läkemedelsmarknaden. Det är dessa storsäljare som svarar för huvuddelen av företagets försäljning, vinster och finansieringen av forskning och utveckling. Det är också dessa läkemedel man fokuserar på när man beräknar värdet av nya läkemedel. Men det är viktigt att inte glömma bort att också läkemedel med liten försäljning kan vara mycket värdefulla för vissa patientgrupper. Det finns också läkemedel som kommer sent i utvecklingen av ett visst terapiområde och har små fördelar jämfört med de som introducerats tidigare och redan är etablerade. De senast introducerade får därför liten försäljning. Det kan fortfarande vara lönsamt för ett enskilt företag att lansera dem, men betydelsen för patienterna är totalt sett marginell, och det är sällan det leder till priskonkurrens.

3. Introduktionen av cancerläkemedel, Sverige i ett internationellt perspektiv

Efter att ha beskrivit introduktionen av cancerläkemedel i Sverige kan det vara på sin plats att göra en internationell jämförelse.

Figur 3. Försäljning av cancerläkemedel (registrerade före år 1998 = *mature* och registrerade efter år 2002 = *new*) i utvalda europeiska länder åren 1999-2009.

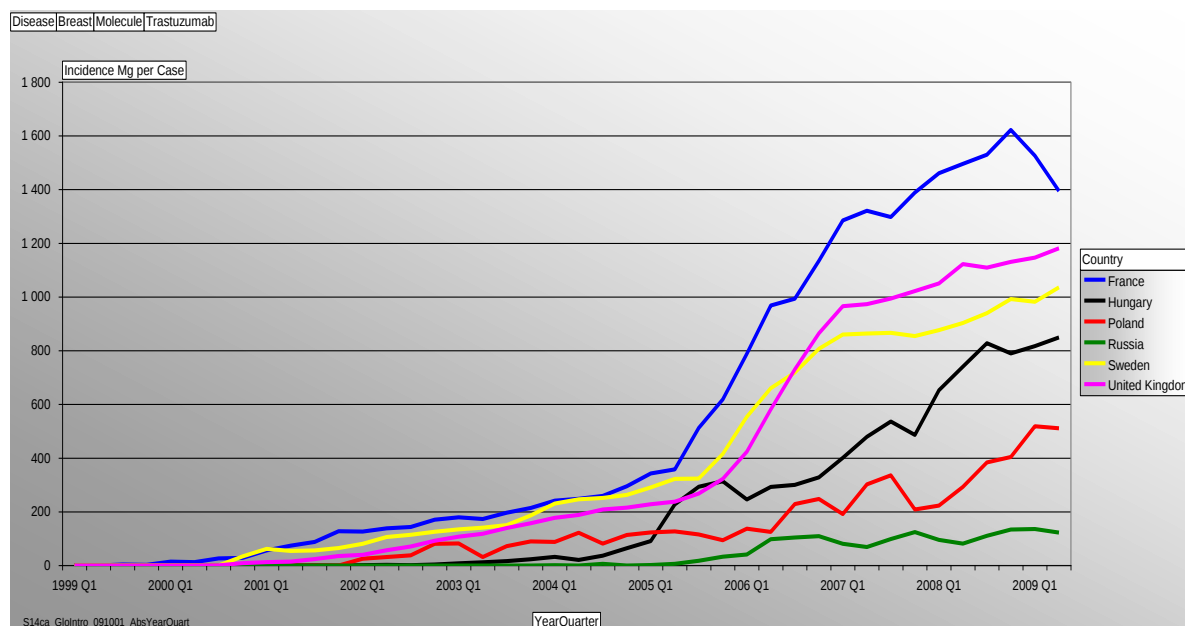


(Källa: IMS Health)

Som framgår av figur 3 så ligger Sverige i ett mellanskikt när det gäller användning av nya cancerläkemedel. Frankrike ligger i topp i Europa och ligger i nivå med USA. Den höga användningen i Frankrike förklaras bl.a. av att cancerläkemedel betalats separat, utanför sjukhusens ordinarie budget. Jämförelsen kan också påverkas av systemet i Frankrike med överenskommelser om pris och volym och att återbetalningar från företagen inte redovisas i statistiken. Användningen i England är lägst av de västeuropeiska länderna och förklaras framförallt av en konservativ terapitradition. I Norden är användningen i Sverige, från att ha varit högst per capita vid sekelskiftet, lägre än i Danmark och ungefär på samma nivå som i Finland, men alltså högre än i Norge.

I figur 4 respektive figur 5 visas en internationell jämförelse av användningen av två nya värdefulla läkemedel, trastuzumab och imatinib, mätt som mg/fall av bröstcancer respektive leukemi. Detta mått visar hur stor andel av patienterna som behandlas utan att ta hänsyn till priset. Detta är viktigt vid internationella jämförelser av användning, då priset kan variera stort mellan länder.

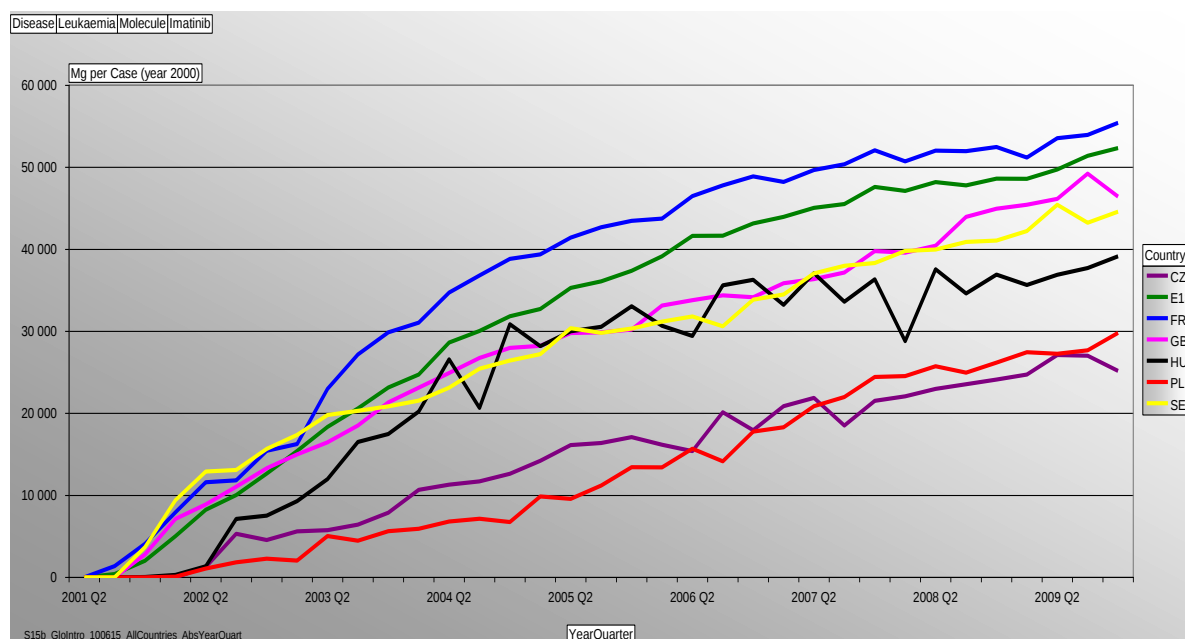
Figur 4. Användning av trastuzumab (uttryckt i mg/fall av bröstcancer) i Frankrike, Polen, Ryssland, Storbritannien, Sverige och Ungern.



(Källa: IMS Health, IARC)

Sverige låg till en början ungefär lika med övriga Västeuropa och Frankrike, men därefter är det mest anmärkningsvärda den stora försäljningsökningen i Frankrike. Detta beror troligen främst på att trastuzumab betalas separat, utanför sjukhusets budget, men kan också bero på ökade volymer p.g.a. rabatter som en följd av överenskommelser om pris och volym.

Figur 5. Användning av imatinib (uttryckt i mg/fall av leukemi) i Frankrike, Polen, Storbritannien, Sverige, Tjeckien och Ungern samt i ett snitt för västeuropeiska länder (E13).



(Källa: IMS Health, IARC)

För imatinib är skillnaderna mellan de västeuropeiska länderna mindre än för trastuzumab. Den svenska försäljningen ligger något under genomsnittet för de västeuropeiska länderna och USA. Anmärkningsvärt är att England och Sverige ligger relativt nära varandra när det gäller användningen av såväl imatinib som trastuzumab. Användningen av cancerläkemedel i England ligger ju generellt väsentligt lägre än Sverige. Det skulle kunna tolkas som att man i Sverige följer NICE:s rekommendationer, åtminstone är det gäller cancerläkemedel med dokumenterad kostnadseffektivitet.

En mer fullständig genomgång av introduktion och användning av nya cancerläkemedel bekräftar bilden att Sverige inte utmärker sig vid en internationell jämförelse (Wilking, Jönsson, Högberg & Justo 2009). Det saknas dock tillförlitliga internationella data över de senaste fem åren, som mot bakgrund av den kraftiga inbromsningen av försäljningen av cancerläkemedel i Sverige kanske skulle ge en annan bild (vi arbetar för närvarande med en uppdatering av våra tidigare europeiska rapporter).

4. Värdet av cancerläkemedel

Beslut om introduktion och användning av nya cancerläkemedel bör bygga på kunskap (evidens) om deras värde. Vi har tidigare diskuterat svårigheterna att göra en tillräcklig värdering tidigt i utvecklingen av ett nytt cancerläkemedel. I detta avsnitt ska vi närmare beskriva de metoder och data som använts, utifrån några exempel.

Vi börjar med tamoxifen, där vi nu kan överblicka mer än 30 års användning. Imatinib och trastuzumab är två läkemedel som har introducerats under de senaste 10–15 åren. För dessa har det varit en intensiv debatt om kostnader och nytta. De kan därför utgöra intressanta exempel på de problem som finns, men de kan också visa på vilken kunskap sådana diskussioner har gett. Samtliga dessa tre läkemedel har också varit föremål för separata studier inom ramen för SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel* (Lundqvist, Wilking, Gerdtham, Persson & Steen Carlsson 2013; Lundqvist, Norlenius Ohm m.fl. 2013). I dessa studier värderas läkemedlet främst utifrån effekten på överlevnad och livskvalitet. För nya cancerläkemedel är det framför allt bidraget till förlängd överlevnad som skapar det stora värdet. Men nya läkemedel har också kunnat innebära minskade kostnader för sjukvården och minskat produktionsbortfall till följd av minskad sjukskrivning, sjukpensionering och död i förtid (förlorade levnadsår). Vi går inte in i detalj i detta sammanhang kring metoderna för att göra sådana beräkningar. (Läsaren hänvisas till de andra delrapporterna inom SNS-projektet. Se förteckning i slutet av denna rapport.)

Den viktiga principen är att värdet bestäms utifrån läkemedlets totala effekt för patienten. Det vi vill fokusera på är nödvändigheten och svårigheten att i ett tidigt skede få säker kunskap om dessa effekter för patienten: Hur mycket ökar överlevnaden? Hur påverkas livskvaliteten? Hur påverkas behandlingskostnaderna? Hur påverkas möjligheten till förvärvsarbete och andra aktiviteter? Innan vi kan ha en meningsfull diskussion om hur dessa effekter ska värderas, och hur beslut ska fattas där olika värden står mot varandra, måste vi ha kunskap (evidens) om vilka effekterna är.

Tamoxifen vid behandling av bröstcancer

I en artikel från 2006 redovisas en beräkning av avkastningen på investeringarna i sjukvården i USA för perioden 1980–2000 (Luce, Mauskopf, Sloan, Osterman & Paramore 2006). Bröstcancer är ett område med hög avkastning, framhåller författarna, och särskilt tamoxifen vid behandling av tidig bröstcancer för att förhindra återfall i sjukdomen. Avkastningen beräknas som antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (*Quality Adjusted Life Years, QALYs*) som getts ett bestämt pris, baserat på amerikanska studier av betalningsvilja. Den höga avkastningen av tamoxifenbehandling vid bröstcancer förklaras av låg kostnad kombinerad med bra effekt. Patentet för tamoxifen gick ut under perioden, och kontrollerade studier har bekräftat förlängningen av överlevnaden. Det kan tilläggas att det inte var bevisat under 1970- och i början av 1980-talet att tamoxifen hade effekt på överlevnaden, och läkemedlets höga kostnad var ifrågasatt. Den avgörande studien som visar förlängd överlevnad vid adjuvant behandling publicerades först 1988, 13 år efter att tamoxifen registrerades. En viktig faktor i detta arbete var metaanalyserna som leddes av EBCTCG där data från mer än 200 000 kvinnor har samlats in, och värdet av adjuvant behandling med kemoterapi och hormonell behandling har kunnat fastställas (EBCTCG 2005).

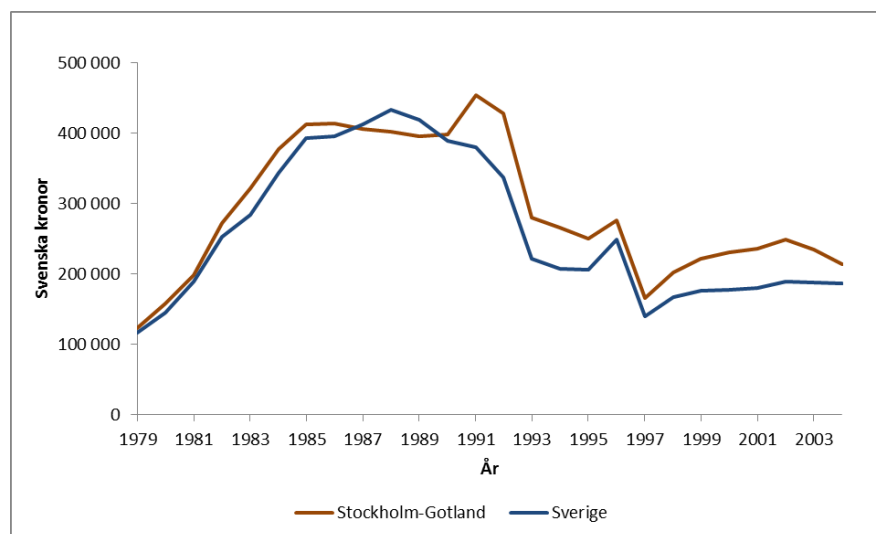
I en av SNS-rapporterna granskas bröstcancerläkemedel. Som framgår av den rapporten är det samlade värdet av tamoxifen under perioden 1979–2004 över 25 miljarder kronor (Lundkvist, Wilking et al., 2013, s. 20). En stor del av användningen och därmed nyttan kom efter det att patentet gått ut och tamoxifen används fortfarande efter nästan 40 år, till ett mycket lågt pris. Rapporten verifierar den ovan refererade internationella studien, men ger också viktig ytterligare information:

För det första att vinsten i överlevnad och kvalitetsjusterad överlevnad var tre gånger högre vid adjuvant behandling än vid spridd sjukdom.

För det andra att det tog lång tid att komma fram till den optimala behandlingstiden för adjuvant behandling, beroende både på tiden det tog att dokumentera de medicinska effekterna och på att priset för fem års behandling initialt uppfattades som högt. Det är intressant att man nu, efter så många år, diskuterar tio års behandling istället för fem, baserat på nya studier.

För det tredje visar exemplet att det tog relativt lång tid efter patentutgången innan priset reducerades till dagens nivå. Slutligen kan vi konstatera att även med hänsyn till penningvärdets försämring så var priset för tamoxifen, när det introducerades, väsentligt lägre än för dagens nya cancerläkemedel.

Figur 6. Försäljningsutvecklingen för tamoxifen i Sverige och Stockholm-Gotland-regionen 1979–2004 per 100 000 invånare, löpande priser. Sedan 1980 har konsumentprisindex ökat med ca 300 procent.



(Källa: Lundkvist, Wilking m.fl. 2013, s.10)

Imatinib för behandling av kronisk myeloisk leukemi (KML) /Gastrointestinal stromacellstumör (GIST)

Imatinib visade en överlevnadsvinst i de tidiga kliniska studierna vid KML. Eftersom uppföljningstiden var begränsad, så måste överlevnadsvinsten, d.v.s. antalet vunna levnadsår (*Life Years Gained, LYG*) per patient, uppskattas genom statistisk analys, och beräkningen blev förenad med stor osäkerhet. I en studie där imatinib jämfördes med behandling med interferon beräknades överlevnadstiden till 15,3 respektive 9 år, en överlevnadsvinst på drygt 6 år för de som behandlades med imatinib (Anstrom, Reed, Allen, Glendenning & Schulman 2004). Den

årliga kostnaden för behandling med imatinib är ca 300 000 kronor, och för en enskild patient kan behandling under många år uppgå till flera miljoner kronor. Den stora överlevnadsvinsten ger en rimlig kostnadseffektivitet, trots den höga kostnaden. Med tiden har beräkningarna kunnat preciseras och resultatet visar att överlevnadsvinsten liksom kostnaderna har underskattats i de tidigare beräkningarna. Antalet LYG beräknas till 10 och antalet vunna QALYs till 8.9, vilket ger en kostnad per QALY på ca 350 000 kronor (50 000 USD) men det är inte bara överlevnaden som förbättrats. Kostnaderna har också ökat jämfört med de tidigare beräkningarna, till följd av längre behandlingstid och högre pris (Reed, Anstrom, Li & Schulman 2008).

Forskningen och utvecklingen av imatinib är en intressant historia i många avseenden. Inte minst därför att den också illustrerar några viktiga moraliska och ekonomiska frågor. Priset på imatinib sattes till 30 000 USD/behandling och ett program infördes för att hjälpa patienter som inte kunde betala. Men över tid har priset ökat, och behandlingskostnaden har varit så hög som 90 000 USD. När patentet går ut år 2015 så kommer priset att sjunka avsevärt, medan läkemedlets värde för patienterna kvarstår (Kantarjian m.fl. 2013; Vasella 2003).

Den långa överlevnadstiden innebär att kostnaderna för sjukvården stiger då allt fler patienter erbjuds behandling under längre tid. Två nya läkemedel som komplement och substitut till imatinib har introducerats, dasatinib och nilotinib, vilket ytterligare kan förbättra behandlingsresultatet, men till en ökad kostnad. Kostnadsskillnaden kommer att bli än mer accentuerad när patentet för imatinib går ut. Under 2012 godkände FDA ytterligare tre läkemedel för behandling av KML, bosutinib, ponatinib och omacetaxine. Priset för dessa ligger i storleksordningen 100 000 USD per år. De nya läkemedlen ger möjligheter att behandla patienter som inte längre svarar på tidigare behandling och ger också möjligheter att på sikt finna den optimala behandlingen för varje patient. Det fordras dock många studier för att komma fram till detta och de ekonomiska konsekvenserna måste beaktas.

Imatinib har introducerats för en ny indikation (GIST), vilket kräver helt nya beräkningar för att relatera kostnaderna till nytta i form av LYG och QALYs (Huse m.fl. 2007).

Detta exempel visar två saker:

Det första är svårigheten att i ett tidigt skede beräkna nytta, både på grund av brist på kliniska data (kort uppföljningstid) och brist på underlag för att bedöma hur stor nytta blir vid användning i klinisk praxis.

Det andra är att uppföljningsstudier är viktiga för att verifiera tidigare antaganden och anpassa behandling allteftersom kunskaperna ökar.

Trastuzumab vid behandling av HER2-positiv bröstcancer

Trastuzumab introducerades i Sverige år 2000 för behandling av metastatisk bröstcancer. År 2005 såldes trastuzumab för ca 92 miljoner kronor i Sverige, och 2011 uppgick försäljningen till 326 miljoner kronor. Kostnadseffektiviteten är helt beroende av hur man identifierar patienter för behandling, eftersom nytta av behandlingen beror på om patientens tumör visar på ökning av en specifik cellreceptor (HER2), eller amplifiering av genen för receptorn. Valet av teststrategi blir en ekonomisk frågeställning i sig. De två tester som används för att fastställa HER2-status, IHC (immunohistokemi) och FISH (fluorescerande in situ-hybridisering), kostar ca 2 000 respektive 5 000 kronor. Då behandlingskostnaden med trastuzumab uppgår till ca 330 000 kronor för ett års behandling, innebär möjligheten att identifiera de 15–25

procent av patienterna som kan ha nytta av behandlingen en stor ekonomisk besparing. Möjligheten att identifiera de patienter som kan ha nytta av en behandling är alltid en tillgång, men hur ett test ska användas på ett optimalt sätt måste bedömas från fall till fall och beror bl.a. på kostnaderna för testet och hur stor andel av patienterna som förväntas ha sjukdom som är positiv för testet (d.v.s. potentiellt skulle svara på behandling). Valet av teststrategi blir en del av den större frågan: Hur ska man optimera behandlingen avseende kostnad och effekt (Danzon & Towse 2000)?

I en svensk studie har kostnadseffektiviteten för trastuzumab vid behandling av metastaserande bröstcancer beräknats till 485 000 kronor per vunnet QALY med en FISH-baserad teststrategi. Det är en relativt hög kvot, men den ligger inom vad som normalt skulle anses som en kostnadseffektiv behandling (Lidgren, Wilking, Jonsson & Rehnberg 2008). Den variation som finns i resultatet från olika internationella studier beror främst på olika definitioner av studerade test- och behandlingsstrategier (t.ex. nivå för positivt test som leder till behandling).

En utveckling mot mer ”individualiserad behandling” kommer att ytterligare öka komplexiteten i utvärderingarna eftersom antalet behandlingsstrategier kommer att öka. Varje indikation måste studeras separat, avseende nytta och kostnader, eftersom det innebär ytterligare behandlingsstrategier. Behandling med trastuzumab vid tidig bröstcancer måste därför studeras separat men kommer att ha konsekvenser för nyttan och kostnaden för behandling av metastatisk sjukdom eftersom många patienter redan behandlats en gång tidigare. Adjuvant behandling innebär också att många fler patienter kommer att behandlas (max. 1 000 patienter aktuella för behandling, jämfört med max. 300 patienter vid metastatisk sjukdom), vilket ökar belastningen på sjukvårdens budget. Det är därför vanligt att adjuvant behandling utsätts för mer noggrann ekonomisk analys. Dock är det inte bara kostnaderna som ökar. De potentiella vinsterna ökar också om behandlingen fungerar.

Kostnadseffektiviteten för adjuvant trastuzumabbehandling har för Sverige beräknats till 335 000 kronor (36 000 euro) per vunnet QALY. Kostnadseffektiviteten är således bättre för adjuvant behandling än för behandling vid metastaserande sjukdom. Detta är inget ovanligt resultat och innebär att bedömningen av pris i relation till nytta för behandling av metastaserande sjukdom (485 000 kronor) underskattar nyttan för potentiellt botande behandling (Lidgren, Jonsson, Rehnberg, Wilking & Berg 2008).

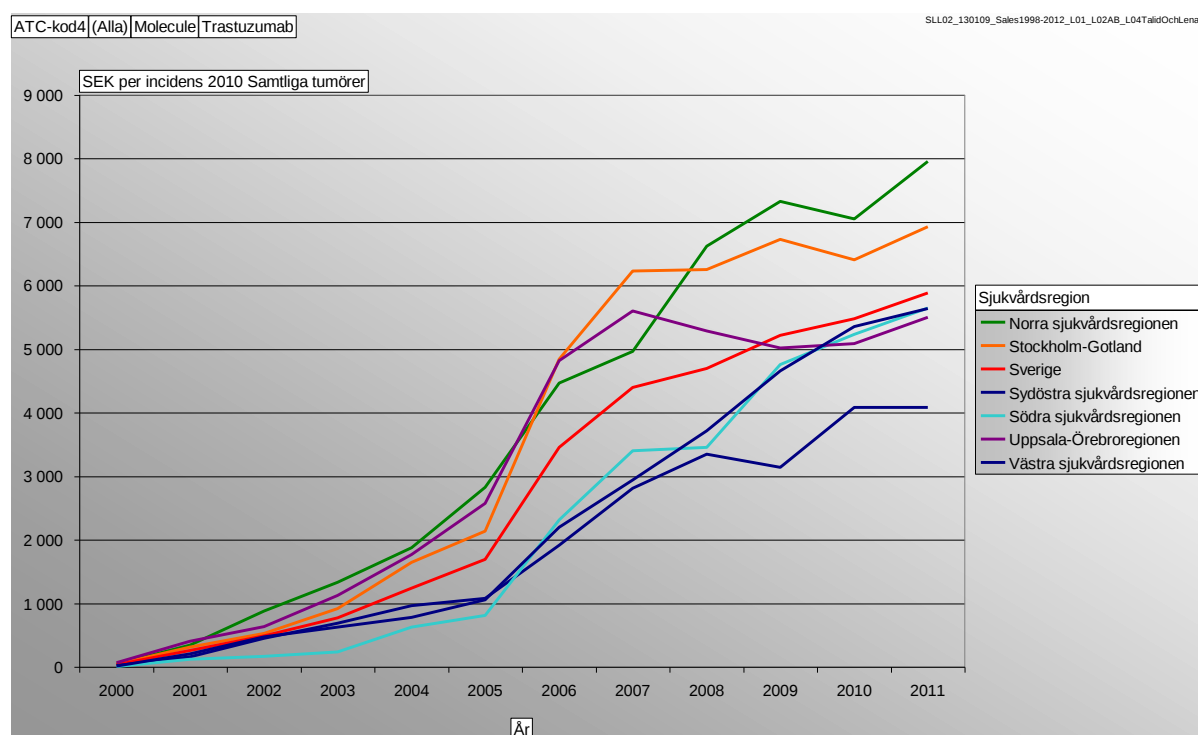
Det är också viktigt att se till kostnadseffektiviteten på längre sikt. Trastuzumab, liksom tamoxifen, kommer troligen att vara ett värdefullt läkemedel långt efter att patentet gått ut. Antar vi att priset halveras efter patentutgången, så kommer också kostnadseffektiviteten att fördubblas. Värdet för samhället av läkemedlet ökar således, medan värdet för företaget som utvecklat det minskar.

5. Introduktionen av cancerläkemedel i Sverige – några exempel

Trastuzumab

Introduktionen av trastuzumab tog olika lång tid i sjukvårdsregionerna i Sverige. Detta berodde sannolikt både på den höga kostnaden för läkemedlet, men också på olika tolkningar av de kliniska data som fanns tillgängliga fram till år 2005 och som baserades på användningen av trastuzumab vid metastaserande bröstcancer. År 2005 kom data på ett års adjuvant trastuzumabbehandling. Detta ledde till en snabb ökning i användningen i alla regioner. Denna ökning startade redan 2005, d.v.s. innan trastuzumab fick indikationen i april 2006. Dock har relativt stora skillnader i användningen kvarstått ända till idag. Dessa skillnader beror sannolikt också på olika tolkning av data, både för adjuvant och för metastatisk behandling. Som visades i kapitel 3 så har introduktionen av trastuzumab i Sverige legat på en medelnivå, sett i relation till övriga Västeuropa.

Figur 7. Populationsbaserad försäljning av trastuzumab i de sex sjukvårdsregionerna i Sverige åren 2000–2011. SEK per incident cancerfall.

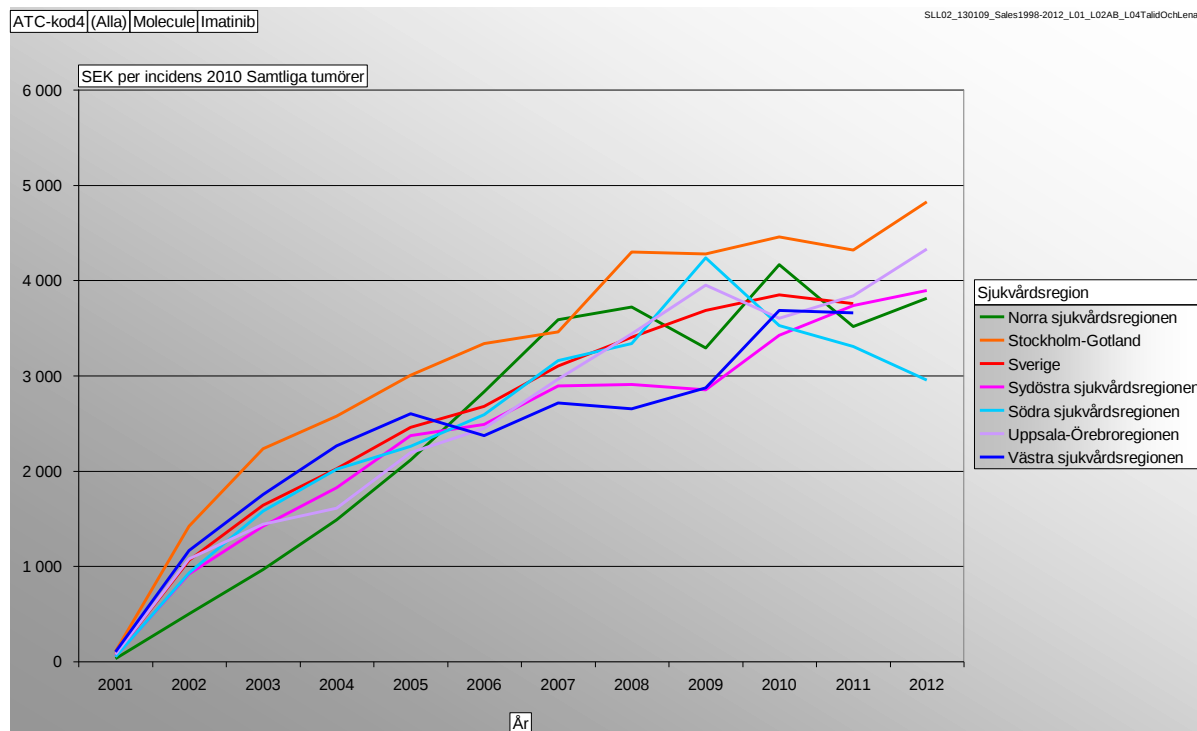


(Källa: Aptoteksstatistik, Cancerregister)

Imatinib

När det gäller imatinib ser man i Sverige en mer samlad bild jämfört med den för trastuzumab, avseende både introduktionen och användningen efter några år. Detta kan delvis bero på att det är relativt få patienter (< 100 nya fall/år) som behandlas.

Figur 8. Populationsbaserad försäljning av imatinib i de sex sjukvårdsregionerna i Sverige 2011. SEK per incident cancerfall.



(Källa: Apoteksstatistik, Cancerregistret)

Läkemedel vid njurcellscancer

Njurcellscancer (RCC) står för endast cirka 2–3 procent av cancerincidensen. I Sverige insjuknar ca 1 100 patienter per år. Eftersom överlevnaden vid spridd sjukdom är låg är prevalensen också låg. Det är den mest dödliga formen av urologisk cancer, och den sjätte vanligaste dödsorsaken i cancer. Kemoterapi har varit utan effekt och den enda behandlingen med någon effekt har varit cytokinbaserad immunbehandling med interferon eller interleukin, med modesta responser (ca 15 procent) och hög toxicitet. Introduktionen av de första nya, målriktade, läkemedlen inom området, sunitinib och sorafenib, innebar nya medicinska möjligheter för en sjukdom där det fanns få medicinska alternativ, vilket ledde till en snabb förändring av behandlingsrutinerna. Dessa förändringar har också gett en mycket snabb kostnadsökning inom området. Under de senaste åren har flera målriktade behandlingar godkänts, såsom de små molekylerna pazopanib samt bevacizumab och mTOR-hämmarna temsirolimus och everolimus.

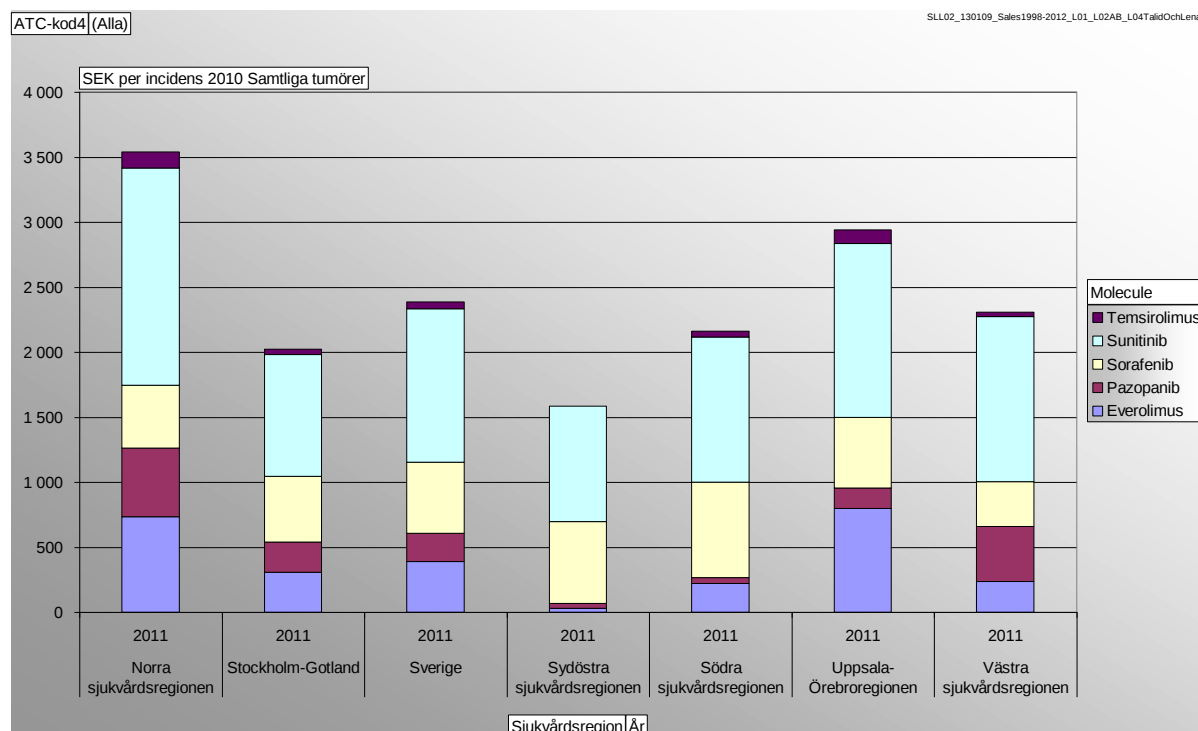
Godkännandena är baserade på data över progressionsfri överlevnad, och inga klara resultat finns rörande effekt på den totala överlevnaden. I en nyligen publicerad svensk studie noterar

man en ökad överlevnad vid spridd njurcancer som åtminstone till en viss del kan tillskrivas introduktionen av nya läkemedel inom området. Det är dock svårt att avgöra hur stor denna effekt är då det samtidigt skett relativt betydande förändringar i hur sjukdomen handläggs (Wahlgren m.fl. 2013). Tyvärr antyder andra data från USA, baserade på det populationsbaserade cancerregistret SEER, att de nya läkemedlen inte haft någon påverkan på överlevnaden i metastatisk njurcancer (SEERs, 2013). En möjlig förklaring till att man inte ser någon markant effekt på överlevnaden, trots att ett stort antal nya och dyra läkemedel börjat användas, kan vara att i stort sett alla läkemedel registrerats baserat på vinster i progressionsfri överlevnad. Vi har inte, med något undantag, kunnat notera en generellt förbättrad överlevnad för behandlade patienter.

Det finns således i dagens läge sex nya läkemedel som används framförallt vid njurcancer (bevacizumab har indikationen men används i begränsad omfattning vid njurcancer och ingår inte i redovisningen). Dessa preparat har också användning på andra indikationer såsom levercancer, neuroendokrina tumörer, bröstcancer och sarkom. Njurcancer är ett forskningsintensivt område, varför en del av variationen sannolikt beror på att många patienter deltar i kliniska prövningar och därmed erhåller fritt läkemedel. Detta framgår inte av nedanstående diagram (figur 9).

Totalförsäljningen för dessa fem läkemedel uppgick till ca 130 miljoner kronor 2011. Sorafenib är ett intressant exempel. Priset för behandling uppgår till ca 35 000 kronor (5 500 USD) per månad. I Indien är sorafenib föremål för *compulsory licencing*. Priset för den billigaste varianten är 175 dollar (ca 1 200 kronor). Om vi ser till kostnadseffektiviteten, så fann TLV 2006 att kostnaden per QALY var hög till mycket hög, men inom ramarna för när subvention rekommenderas, medan NICE och Scottish Medicines Council (SMC) har deklarerat att det inte är kostnadseffektivt vid ett pris på ca 30 000 GBP per QALY. En prissänkning på ca 50 procent skulle fordras för att det skulle bli kostnadseffektivt enligt NICE/SMC:s kriterier. Exemplet med sorafenib illustrerar problemet med prissättning och beslut om användning, och behovet av detaljerade individdata för att kunna studera och utvärdera användningen. För att kunna studera effekten på överlevnaden fordras systematiska data över patienter med spridd sjukdom, något som saknas idag.

Figur 9. Användningen av fem njurcancerläkemedel i de sex sjukvårdsregionerna i Sverige 2011. SEK per incident cancerfall.



(Källa: Apoteksstatistik, Cancerregistret)

Bevacizumab, cetuximab och panitumumab vid behandling av kolorektalcancer

Ända fram till slutet av 1980-talet ansågs medicinsk behandling av kolorektalcancer (CRC) ha liten eller ingen effekt. Förbättrade överlevnadsdata berodde huvudsakligen på utvecklingen av diagnostiska och kirurgiska metoder. Efter publiceringen av data om adjuvant behandling med 5-fluorouracil (5-FU) under 1980- och 1990-talen, blev CRC ett område där användning av läkemedel ökade. Under 1990-talet visade man att irinotekan och oxaliplatin har effekt som tillägg till 5-FU. Detta är fortfarande den gängse behandlingen för både tidig och avancerad CRC. Adjuvant 5-FU (finns nu också för *per oral* behandling) i kombination med oxaliplatin har förbättrat överlevnaden för stadium III-patienter (spridning till lymfkörtlar), medan värdet för stadium II (tumören växer igenom tarmväggen) är osäkert. För stadium I (endast lokal sjukdom) behandlas patienterna fortfarande endast med kirurgi.

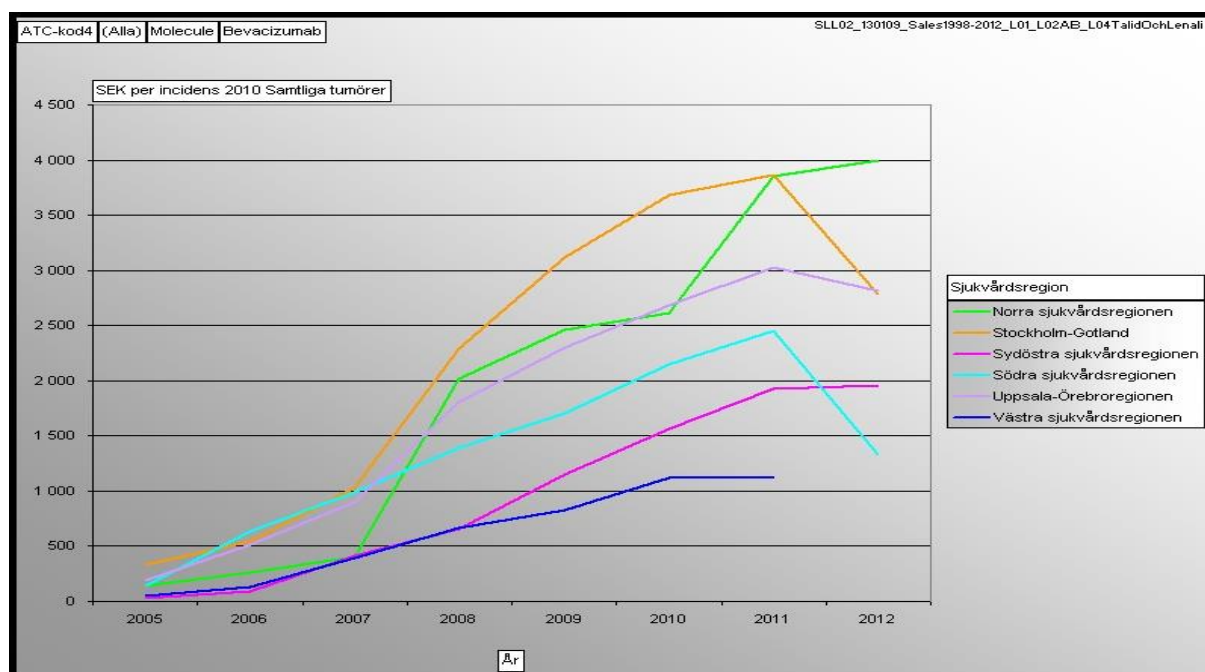
Biologisk behandling med bevacizumab (angiogeneshämmare) har godkänts som första linjens behandling vid avancerad CRC. Bevacizumab har nu ett antal andra indikationer (bröst-, lung- och njurcancer), men framför allt bröstcancerindikationen har diskuterats och godkännandet av denna har dragits in av Food and Drug Administration (FDA) i USA.

Den senaste utvecklingen inom CRC är identifieringen av en undergrupp av patienter med ett särskilt icke muterat genuttryck, s.k. *wild type* KRAS. Behandling av dessa patienter har visat på bättre effekt av EGFr blockad. Den senaste EGFr-drogen – panitumumab – är godkänt just för patienter med *wild type* KRAS. Detta gäller också cetuximab, som är godkänt som första

linjens behandling. Panitumumab har nu även fått godkännande som första linjens behandling i kombination med kemoterapi.

Samtliga dessa läkemedel ger förlängd progressionsfri överlevnad vid CRC, men har bara måttliga effekter på totalöverlevnaden och i några speciella situationer. Totalt sett finns ett visst stöd för populationsbaserade effekter, när det gäller överlevnaden av t.ex. bevacizumab, men frågan man måste ställa sig är om dessa effekter står i rimlig relation till kostnaderna. Inget av preparaten har visat sig bidra till ökad bot vid adjuvant behandling. I de tidigare refererade riktlinjerna från Socialstyrelsen ges dessa antikroppar låg prioritet. Undantaget utgörs av EGFr-antikroppar vid potentiellt kirurgiskt botbar sjukdom, spridd enbart till lever eller lunga.

Figur 10. Användning av bevacizumab i de sex sjukvårdsregionerna i Sverige 2005-2012. SEK per cancerfall.



(Källa: Apoteksstatistik, Cancerregistret)

I Sverige ses variationer i användning, med Västra (data för 2012 saknas) och Sydöstra regionerna på en väsentligt lägre användningsnivå jämfört med övriga regioner. Notabelt är att några regioner (Stockholm och Södra) kraftigt minskat sin användning 2012. (Data för Stockholm för november–december 2012 är inkompleta).

Bevacizumab är av särskilt intresse, eftersom just detta läkemedel kommit att fungera som referens när det gäller pris satt i relation till effekt. Den omvärdering som vi nu ser i vissa sjukvårdsregioner och som återspeglas i Socialstyrelsens riktlinjer, bör rimligen vara en signal till läkemedelsindustrin om att läkemedelspriser måste stå i rimlig relation till effekterna.

Exempel på läkemedel som introducerats 2011-2012

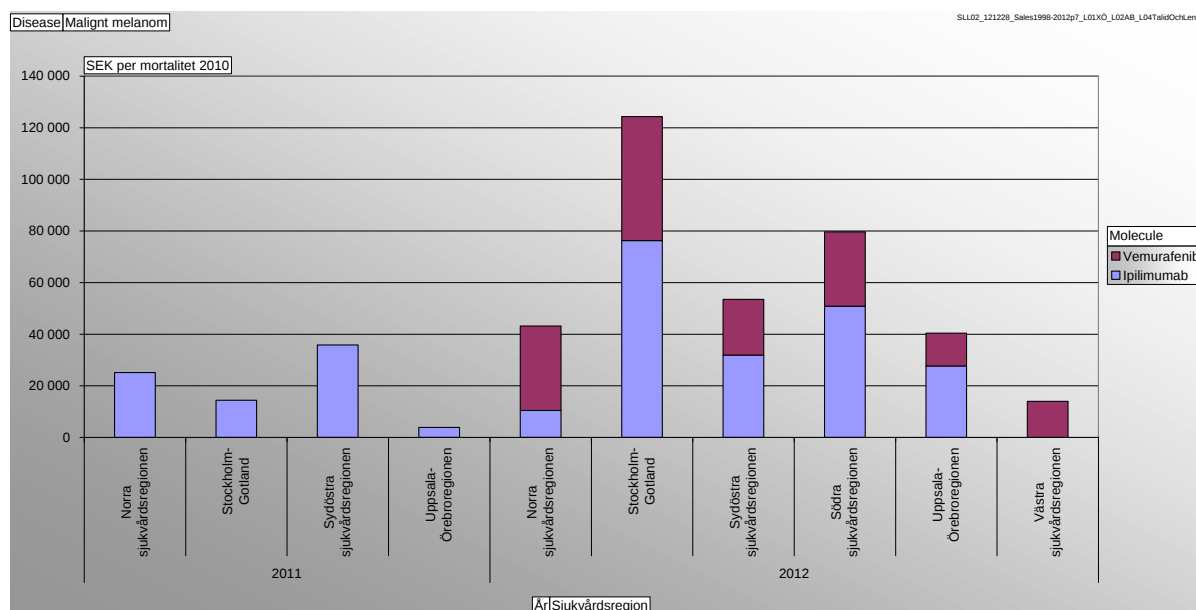
Ipilimumab och vemurafenib vid behandling av malignt melanom

År 2011 godkändes ipilimumab, ett nytt läkemedel och en ny immunologisk behandlingsprincip, för behandling av spridd melanomsjukdom. Behandlingen består av fyra injektioner och listpriset ligger nära 800 000 kronor per behandlad patient. Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA i juni 2011 och blev tillgängligt för användning på sensommaren. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) i samarbete med Regionala Cancer Centra (RCC) i samverkan påtog sig rollen att förhandla på nationell nivå. Det kom att dröja till slutet av juni 2012 innan SKL:s grupp för nya läkemedel (NLT) nådde en uppgörelse om en nationell rabatt. Ur patientsynpunkt är självfallet denna fördröjning på ett år inte acceptabel.

Vemurafenib, det andra nya läkemedlet vid melanomsjukdom, godkändes vid årsskiftet 2011–2012 av EMA och nådde marknaden i mars 2012. Kostnaden för läkemedlet är hög, ca 80 000 kronor/månad, och överlevnadseffekten begränsad (3,9 månader). TLVs beslut kom i oktober 2012 och man fann att preparatet hade en QALY-kostnad som låg över TLVs gräns.

Vemurafenib introducerades i EU med ett pris som låg 35–36 procent över introduktionspriset i USA, vilket är förvånande eftersom priset i EU brukar ligga lägre än i USA. NLT har nu kommit fram till ett rabattavtal. Problemet med en lösning mellan SKL/NLT/ RCC i samverkan och respektive läkemedelsföretag är att några centrala budgetmedel inte kopplas till introduktionen. Därför måste företaget, precis som tidigare, gå vidare med förhandlingar på lokal nivå.

Figur 11. Användning av nya melanomläkemedel i de sex sjukvårdsregionerna i Sverige 2011–2012. SEK per melanommortalitet.



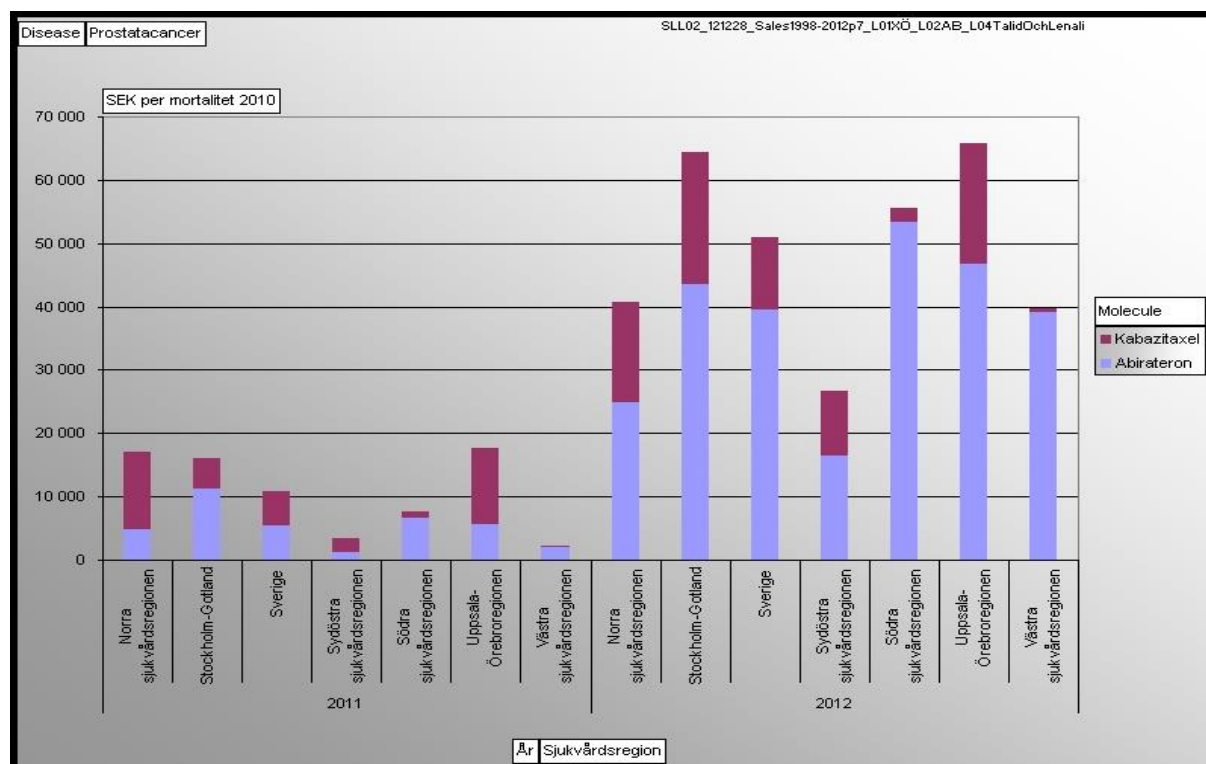
(Källa: Apoteksstatistik, Dödsfallsregistret)

Abirateron och kabazitaxel vid behandling av prostatacancer

Inom prostatacancerområdet har två nya läkemedel introducerats under 2011. Dels har abirateron, ett nytt hormonellt verkande läkemedel, introducerats för behandling av patienter med spridd prostatacancer. Samma indikation har ett nytt cytostatikum, kabazitaxel. TLV yttrade sig om abirateron i juni 2012 och fann att läkemedlet inte var kostnadseffektivt. TLV har även yttrat sig om kabazitaxel inom ramen för det pågående klinikläkemedelsprojektet och kom fram till att kabazitaxel inte heller var kostnadseffektivt. Avslaget för abirateron från TLV har följts upp av en förhandling mellan NLT och företaget. Just före jul 2012 nådde de, på samma sätt som för vemurafenib, fram till en överenskommelse vilken ger en begränsad rabatt, dock, enligt vår åsikt, långt ifrån den som t.ex. NICE förhandlat sig till (se nedan).

Det är intressant att jämföra vilka ”rabatter” man fått fram i Sverige på abirateron, ipilimumab och vemurafenib och jämföra dessa med vad NICE åstadkommit i England. Rabattnivåerna i England ser ut att vara långt högre än de som uppnåtts i Sverige av SKL/ NLT/ RCC i samverkan. En orsak till detta kan självfallet vara att den svenska marknaden är betydligt mindre och att en central överenskommelse inte garanterar regional/lokal användning. Man kan också ifrågasätta att SKL tagit på sig ett mandat som rimligen borde ligga på en statlig organisation (om man önskar en nationell lösning, med nationell budget) eller regionalt/lokalt (där budgeten finns idag). Man borde också kunna förvänta sig likartade rabattvillkor som för England (tabell 2).

Figur 12. Användning av nya prostatacancerläkemedel i de sex sjukvårdsregionerna i Sverige 2011–2012. SEK per prostatacancermortalitet.



(Källa: Apoteksstatistik, Dödsfallsregistret)

Tabell 2. QALY-kostnader för några aktuella cancerläkemedel.

NICEs beräkningar bygger på hemliga rabatter* i flera fall. Beräknat på en GBP = 10,60 kronor.

	TLV (tusen kronor)	NICE (tusen kronor)
abirateron – prostatacancer	1 300	490*
bevacizumab – ovarialcancer	Ej utvärderat	1 357–1 707
ipilimumab – malignt melanom	1 080	447*
vemurafenib – malignt melanom	1 050	466–549*

6. Diskussion och slutsatser

Vad är unikt med cancerläkemedel?

Cancerområdet är speciellt eftersom cancer är många olika sjukdomar som innebär helt olika utmaningar vad gäller diagnostik, behandling och uppföljning. Dessutom är cancersjukdomarna olika i antal patienter som insjuknar, malignitetsgrad, svårighet att behandla o.s.v. Många läkemedel som används vid behandling av cancersjukdomar kommer också ofta tidigt i användning, med begränsade data om påverkan på överlevnaden. Detta gör att uppföljning efter godkännande och introduktion är av större betydelse för cancerläkemedel än för andra läkemedel. Till detta kommer att cancerläkemedel ofta används i kombination med varandra, något som också måste utvärderas i klinisk praxis. Det är de sammanlagda effekterna och kostnaderna av olika behandlingsstrategier som sjukvården behöver information om för att skapa bästa möjliga vård.

En ny aspekt på cancerbehandling är de höga priserna för flera cancerläkemedel som introducerats under det senaste decenniet. Det är vanligt med en prislapp på 60 000–70 000 kronor per behandlingsmånad, eller omkring 800 000 kronor per år. Detta höga pris kan förklaras av de höga kostnaderna för utveckling av nya cancerläkemedel, men utgör trots detta ett problem för sjukvården och samhället av två olika skäl. För sjukvården innebär det höga priset att den relativa kostnaden blir mycket hög. Läkemedelskostnaden för behandling av en patient blir då lika hög som vad det kostar att t.ex. anställa en läkare under ett år. Detta innebär att det finns en alternativ användning av resurserna både inom cancervården, men även inom andra delar av sjukvården. Sjukvården tvingas därför att göra en avvägning mellan hur mycket som ska satsas på nya cancerläkemedel i relation till andra sjukvårdsinsatser. Dessa val är inte lätta, men tyvärr nödvändiga. Eftersom de är så betydelsefulla är det viktigt att de fattas öppet och baserat på rationella kriterier, som syftar till att skapa så effektiv och rättvis vård som möjligt.

Problemen med priserna är annorlunda ur ett samhällsperspektiv. Priserna motsvarar inte kostnaderna för att producera och använda läkemedlen. Priserna för att åka över Öresundsbron motsvarar inte kostnaderna för en passage; lika lite motsvarar läkemedelspriserna kostnaderna för att behandla ytterligare en patient. Priset motiveras av att företaget som tagit fram läkemedlet ska få ett bidrag till att finansiera de tidigare kostnader som lagts ned på att utveckla detta läkemedel. På samma sätt finansierar avgifterna för att passera Öresundsbron de kostnader som var förknippade med att bygga bron. När patentet för ett läkemedel går ut, är det inte ovanligt att priset faller med över 90 procent. Ur ett samhällsperspektiv är det då optimalt att behandla alla patienter som kan ha nytta av läkemedlet, oberoende av priset. För läkemedelsföretaget är det inte i första hand priset utan de totala intäkterna som är avgörande för lönsamheten av att utveckla nya cancerläkemedel.

Sorafenib för behandling av spridd njurcancer kan illustrera problemet. Kostnaden för behandling med det i Sverige godkända läkemedlet (Nexavar®) är ca 35 000 kronor per månad. Men sorafenib finns också tillgängligt i en generisk variant, tillverkad i Indien, till ett pris på ca 1 200 kronor per månad (LeFevre 2013). För att skapa incitament för innovation är det nödvändigt att betala företaget som tagit fram läkemedlet mer än bara tillverkningskostnaden fram till dess patentet går ut 2020. Frågan som måste besvaras är hur mycket. Men samtidigt är det viktigt att denna betalning sker på ett sätt så att det inte hindrar de patienter, som kan ha nytta av läkemedlet, att få detta.

En ytterligare fråga är hur produkter inom samma ”klass” ska användas och betalas. Principen idag är att de vanligen introduceras till samma pris som det läkemedel inom klassen som lanserades först på marknaden. Nya produkter leder till en viss ökning av totalmarknaden, men främst är effekten att de delar på marknaden.

En överenskommelse mellan företaget och sjukvården som ger större totala intäkter, även om priset per behandlad patient blir lägre, skulle vara av gemensamt intresse. Sådana överenskommelser blir också allt vanligare.

Hur hanterar man internationellt de höga priserna på cancerläkemedel?

I USA är det vanligt att företagen betalar de egenavgifter som patienterna måste betala för att få tillgång till läkemedlet. Dessa kan vara upp till 20 procent av priset, vilket innebär upp till 12 000-15 000 kronor i månaden. Cancer är därför tyvärr en vanlig orsak till personlig konkurs i USA. Det är också vanligt med rabatter till sjukhus och behandlande onkologer, vilket innebär att det pris som betalas till företaget är lägre och varierar mellan olika kunder. Systemet i USA, där onkologer köper in och administrerar läkemedlet, och sedan får ersättning från försäkringen, är ifrågasatt (ASCO 2013). Detta system kan ha positiva effekter genom att vinster för onkologerna kan finansiera åtgärder som dåligt ersätts av sjukförsäkringen. Systemet leder dock till *cash flow*-problem och kan ge incitament till att välja mindre kostnadseffektiva behandlingar.

En slutsats av relevans för Sverige är att det inte är meningsfullt att jämföra läkemedelspriser i USA med läkemedelspriser i Sverige (fram till nyligen inga rabatter). Det är därför önskvärt att utveckla ett nytt ersättningssystem som stimulerar till bättre användning av läkemedel som leder till mer kostnadseffektiv vård. I en artikel i *Health Affairs* argumenterar chefen för cancer inom United Healthcare, Minnesota, för ett ersättningssystem baserat på resultat (Newcomer 2012).

England, liksom Sverige, har låga eller inga egenavgifter för vård. Prisjusteringen sker genom förhandlingar mellan företaget och NICE, som värderar och ger råd rörande användningen av bl.a. nya cancerläkemedel. Utgångspunkten för överenskommelserna är en beräkning av läkemedlets kostnadseffektivitet, uttryckt som kostnad per vunnet QALY. Denna kvot bör understiga 20 000–30 000 GBP (i vissa undantagsfall upp till 50 000 GBP) per QALY. Ligger kvoten däröver så rekommenderar vanligen NICE att läkemedlet inte ska användas. I en nyligen publicerad värdering av bevacizumab vid behandling av äggstockscancer hände just detta (NICE, 2012). På liknande sätt rekommenderade NICE först att abirateron för behandling av prostatacancer inte skulle användas inom NHS, men rekommendationen ändrades sedan en överenskommelse träffats om en prissänkning (hemlig rabatt).

I USA såväl som i England är de slutliga priserna som betalas inte officiella, även om det går att göra en uppskattning av rabatternas storlek. Vi ser därför en utveckling mot att priserna för nya cancerläkemedel blir föremål för nationella/lokala överenskommelser, och att den tidigare modellen med ett fastställt ”globalt” pris är på väg att överges. En utveckling i denna riktning understöds också av de stora variationerna i betalningsförmåga mellan olika länder, vilket gör det svårt att upprätthålla ett enhetligt globalt pris. Ett enhetligt globalt pris blir lägre än vad det annars skulle varit i rika länder, men högre i fattigare länder.

Vad kan och bör vi göra i Sverige?

Utvecklingen av nya cancerläkemedel är en process som Sverige har litet inflytande över. De läkemedel som kommer till marknaden genom godkännande av den europeiska läkemedelsmyndigheten kan vi enbart besluta att använda eller inte använda. Det är dock inte självklart hur dessa beslut ska fattas. Det finns idag två skilda vägar för patienterna att få tillgång till nya cancerläkemedel.

Den ena vägen är via beslut av TLV för läkemedel som förskrivs via apotek (receptläkemedel). Cancer är en allvarlig sjukdom, och behandlingar har ofta allvarliga biverkningar och ibland otillräcklig effekt. Behandlingen kan vara viktig för patienterna, för att inte säga livsavgörande. Endast i de fall då behandlingen inte ger bättre kostnadseffektivitet än de som redan finns, är det enkelt att fatta beslut om att det inte ska ingå i läkemedelsförmånen. I de allra flesta fall måste priset och behandlingskostnaden vägas mot värdet av behandlingen. Eftersom värdet måste härledas till den effekt som behandlingen har, så blir det ett val mellan en beräknad, osäker effekt och en relativt säker kostnadsökning. Ju högre priset är, desto högre måste värdet vara för att kostnaden ska kunna motiveras. Följden blir att nya läkemedel introduceras långsamt och att alla patienter som skulle kunna dra nytta av läkemedlet inte får behandling, i alla fall inte initialt.

Beslut om offentlig betalning via läkemedelsförmånen och TLVs process är förknippad med ett antal problem sett ur cancervårdens perspektiv:

För det första så omfattar processen endast receptläkemedel. Många cancerläkemedel ges som injektioner eller infusioner, och bedöms därför inte av TLV (rekvisitionsläkemedel). Det blir en icke rationell uppdelning av cancerläkemedlen och försvårar därmed också en helhetsbild.

Det andra problemet är att TLV i princip beviljar subvention för en viss produkt på en viss indikation. Eftersom värdet är beroende av användningen och den ofta ändras med nya indikationer, blir det också problematiskt för TLV att bestämma ett pris i subventioneringsbeslutet.

Det tredje problemet är att priset är en del av beslutet och därmed officiellt. Detta kan påverka vilket pris företaget kan erhålla i andra länder, genom systemet med internationella referenspriser. I Sverige har man för övrigt just föreslagit ett partiellt införande av ett sådant system (Statens Offentliga Utredningar 2012).

Den andra vägen för patienter att få läkemedlet är via landstingen som betalar för cancervården vid sjukhusen. För läkemedel som betalas via klinikernas budgetar finns ingen formell process för beräkning av kostnadseffektiviteten, utan det är upp till klinikerna att fatta beslut om användning. I många landsting är kliniken ansvarig för alla läkemedel som används, även de som förskrivs för expediering via apotek, så det är i princip ingen skillnad mellan de olika systemen för cancerläkemedel ur betalnings- och kostnadssynpunkt. Det är också upp till landstingen om man vill använda läkemedel som inte godkänts av TLV. Det finns ett antal exempel på att företagen väljer att göra en överenskommelse med landstingen i stället för att gå till TLV. Landstingen kan också göra icke offentliga överenskommelser med enskilda företag. Regelverket för dessa överenskommelser är dock under diskussion.

Det finns tre problem med ”landstingsvägen” som kommit fram i diskussionerna:

Det första är att detta kan leda till icke önskvärda regionala skillnader, men det finns ingen

dokumentation som visar att de observerade skillnaderna medför skillnader i vårdresultat. Tvärtom; om man ser till överlevnadssiffrorna vid olika cancerformer, så ligger t.ex. den Norra sjukvårdsregionen sämst till, trots att man under det senaste decenniet haft hög eller högst läkemedelsanvändning i landet (Wilking & Jönsson 2013).

Det andra problemet är att en decentraliserad lösning skulle ge mindre landsting en ofördelaktig position i förhandlingarna. Detta problem reduceras av att cancervården är koncentrerad till sex sjukvårdsregioner och kan överkommas genom samarbete mellan landstingen inom regionen. Det finns naturligtvis också möjligheter till samarbete mellan regioner. Möjligheten till fritt vårdsökande är också en faktor som verkar för en utjämning i tillgången till behandling.

Ett tredje problem med en decentraliserad lösning skulle kunna vara att besluten på lokal nivå domineras av budgetaspekter. Detta motverkas av att landstingen är ansvariga för både kostnader och en effektiv och rättvis vård. Det är en bättre samhällsekonomisk lösning att landstingen förhandlar om både pris och kvantitet, istället för att först bestämma priset på central nivå och därefter kvantiteterna på regional nivå.

En sammanfattande analys leder fram till slutsatsen att den regionala modellen med ett ansvar för landstingen/regionerna har bäst förutsättningar. Modellen med RCC, som utvecklas med bidrag från staten, understödjer också detta. Det ställer dock krav på att landstingen/regionerna bygger upp informationssystem och kompetens för effektivt beslutsfattande och styrning. Det är viktigt att statens och landstingens ansvar och roller är klart definierade, så att de understödjer och inte motverkar varandra. Det är också viktigt att beslutsfattandet inte blir onödigt komplicerat, tidskrävande och kostsamt. Det finns en risk att förslag mer återspeglar aktörernas olika positioneringar än ett reellt behov.

Den nationella cancerpolitiken och introduktion av nya läkemedel

Grundbulten i det svenska sjukvårdssystemet är landstingens ansvar för befolkningens vård och rätten att ta ut skatt för att finansiera vården. Detta innebär att det är landstingens ansvar att göra avvägningen mellan befolkningens önskemål om bättre vård och hälsa och de kostnader som det för med sig.

Detta utesluter inte att det finns nationella intressen för hälso- och sjukvården. Dessa uttrycks i den nationella lagstiftningen och i beslut hos nationella myndigheter. Ser vi särskilt till cancer och läkemedel utarbetas nu en nationell cancerplan och en nationell läkemedelsstrategi. Det finns också nationella vårdprogram för olika sjukdomar, inklusive cancer, som uttrycker krav på nationella standarder. Socialstyrelsens riktlinjer för de stora tumörgrupperna är också viktiga för att uppnå en bra och kostnadseffektiv cancerbehandling. Stöd för detta ges nu även i en nyligen företagen granskning av Riksrevisionen (Riksrevisionen, 2013).

Framtiden

Det är två frågor som idag väntar på svar. *Den första* gäller behovet av och processen för en nationell bedömning av kostnadseffektiviteten för cancerläkemedel. Den är nära kopplad till frågan om behovet av en sådan nationell värdering för alla nya medicinska teknologier. *Den*

andra avser om och hur statens betalning till landstingen för läkemedelsutgifterna ska kopplas till utfallet i en sådan process.

Kostnadseffektivitet är ett viktigt kriterium för fördelning av sjukvårdens resurser. Hälso- och sjukvårdslagen stipulerar också att denna princip ska följas. Det finns därför ett nationellt intresse av att ta fram information kring kostnadseffektivitet och att följa upp att beslut i landstingen sker i linje med lagen. TLV har lång erfarenhet av att ta fram sådan information för receptläkemedel och genomför nu ett försöksprojekt rörande rekvisitionsläkemedel. Det vore en enkel komplettering att ge TLV detta uppdrag för alla (cancer-) läkemedel. Vi ser två fördelar med detta. Den första är att uppgiften anförtros en statlig myndighet som vägleds av lagstiftning. För det andra så blir det en ökad rationalitet om uppgiften ges till *en* myndighet. TLV har ett utvecklat samarbete med Läkemedelsverket (LV), Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) och Socialstyrelsen, vilket ger samordningsvinster. Att särbehandla cancerläkemedel i relation till andra terapiområden ser vi heller inget skäl till. Den modellen används för närvarande i Kanada, men saknar så vitt vi vet vetenskapligt stöd och har också kritiserats.

Ett problem med TLV är att beslut om subvention är kopplat till ett visst pris. Detta bör kunna tas bort och ersättas med fri prissättning (TLVs analyser kunde istället vara baserat på ett maximalt pris). För läkemedel som inte är under patent är systemet med generisk substitution effektivt för att pressa ner priserna. För patentskyddade läkemedel bör landstingen ges möjlighet att göra upphandling, också för receptläkemedel (finns redan för rekvisitionsläkemedel).

Tar man bort TLVs prisbeslut, så finns det inte något behov av en central myndighet som förhandlar pris för nya cancerläkemedel. En prissättning baserad på värde, den princip som är vägledande för kostnadseffektivitet, är inte möjlig i de fall som ett läkemedel kan ha flera olika användningar (indikationer), eller om behandlingsresultatet varierar mellan olika patientgrupper. För att kunna bestämma priset måste därför också användningen preciseras. Eftersom det är svårt att fastställa värde och användning innan läkemedlet kunnat studeras i klinisk praxis, så är det också omöjligt att fastställa *ett* pris. Den hälsoekonomiska värderingen kan visa kostnadseffektivitet vid olika antaganden om pris och användning. Det blir sedan upp till landstingen att använda denna information vid förhandlingar med företagen och beslut om användning och uppföljning.

Å andra sidan, om pris ska bestämmas på central nivå, så måste det kopplas till beräknad användning. Som tidigare nämnts, så kan det finnas en risk att det centrala priset sätts efter den mest värdefulla användningen. Detta trots att kostnaden för ytterligare användning är marginell. En möjlig, men något komplicerad princip, skulle vara att företagen får en fast ersättning för den planerade användningen, d.v.s. en totalsumma per år för att läkemedlet finns på marknaden, och att ytterligare patienter behandlas till ett kraftigt rabatterat pris, eller utan extra kostnad. Det skulle stimulera till användning på indikationer där värdet är mindre eller oklart.

En sådan tvåstegs-tariff är en vanlig konstruktion vid prissättning av varor och tjänster med höga fasta kostnader och låga marginalkostnader och har föreslagits för läkemedelsområdet i en uppsats av Persson, Svensson och Petterson (2012). Den anknyter också till diskussioner om ”patentköp” som en modell för att åstadkomma både dynamisk och statisk effektivitet (Kremer 1998). De praktiska exemplen är dock få på grund av svårigheterna att organisera ”köparna” och fördela kostnaderna mellan dessa (Entrepreneurship Review 2010). Den franska modellen, med pris-volym-överenskommelser på central nivå kombinerad med ”fri tillgång”

till läkemedlet i sjukvården, skulle kunna vara ett alternativ under en introduktionsperiod på 3–5 år. Men det fordrar att budgeten för detta läggs utanför landstingen. Bortsett från problemet att bestämma budgetens storlek och att utforma överenskommelserna, så kan en sådan ”särlosning” också leda till suboptimeringar på landstingsnivån.

Introduktion och uppföljning av nya cancerläkemedel på regional nivå

Ansvar för att använda och följa upp nya cancerläkemedel bör, enligt vår mening, ligga på landsting/regioner, eftersom man här har den bästa möjligheten att väga nyttan för patienterna mot kostnaderna. På den regionala nivån finns också den bästa möjligheten att göra bedömningen av kostnad och nytta av ett läkemedels användning för olika indikationer. Det är landstingen och läkarna där, som är ansvariga för cancervården, som också måste vara de som svarar för att relevanta data för uppföljning samlas in. Där finns också den bästa kompetensen att sluta avtal med läkemedelsföretag. Dessa avtal kan innehålla överenskommelser om hur ersättningen ska kopplas till behandlingsresultat.

Eftersom sjukvården i första hand efterfrågar vårdresultat, snarare än läkemedel och övriga insatsfaktorer, så är det naturligt att ersättningen i ökad utsträckning knyts till dessa. Det finns många fördelar med det, också för de företag som säljer produkter till sjukvården. För att vara konkurrenskraftig är det viktigt att veta vad sjukvården efterfrågar och är beredd att betala för. Det ger incitament att utveckla produkter och tjänster som passar sjukvårdens behov. Det skapar en gemenskap kring de mål som ska uppfyllas och ger en möjlighet att få ersättning för det hälsobidrag man ger.

De två huvudmålen om lika tillgång till vård och kostnadseffektiv vård måste kunna följas upp. Data om behandling måste registreras på individnivå och sammanställas så att det är möjligt att analysera såväl skillnader i behandlingar, som de resultat som uppnås. Regionala skillnader kommer att uppstå, men detta är inte nödvändigtvis ett problem om de är ett led i sökandet efter optimala behandlingar. Det som inte är acceptabelt är skillnader som kvarstår över längre tid och som beror på brister i verksamheten. Erfarenheten är att publicering och debatt kring variationer i behandlingspraxis och behandlingsresultat leder till förbättringar och gör att skillnaderna minskar. I den mån data inte är tillräckliga för att nå entydiga slutsatser, så kan det leda till att nya och bättre data tas fram.

Regionernas/landstingens ansvar för introduktionen av nya cancerläkemedel är också viktigt i avvägningen mot andra insatser som syftar till att förbättra vården för cancerpatienter. Nya läkemedel ger möjlighet till förlängd överlevnad och kanske bot för en del cancerpatienter. Det är dock viktigt att notera att cancervårdens uppgift är att ge alla patienter en god vård i alla stadier av sjukdomen. Nya läkemedel är en del i detta, men de måste ses i relation till helheten i sjukvården och värdet för samhället.

Referenser

- Anstrom K J, Reed S D, Allen A S, Glendenning G A & Schulman K A. (2004). Long-term survival estimates for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 101(11), 2584-2592.
- ASCO. (2013). ASCO in Action Brief: Physician administered drugs — The evolution of buy & bill. American Society of Clinical Onkology. Från <http://ascoaction.asco.org/Home/tabid/41/articleType/ArticleView/articleId/431/ASCO-in-Action-Brief-Physician-Administered-Drugs-The-Evolution-of-Buy-Bill.aspx>
- Danzon P & Towse A. (2000). The genomic revolution: is the real risk under-investment rather than bankrupt health care systems? *J Health Serv Res Policy*, 5(4), 253-255.
- EBCTCG. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687-1717.
- Entrepreneurship Review. (2010). Kremerian patent buyouts: Why we are still intrigued after 13 years and why they cannot work, from <https://miter.mit.edu/articlekremerian-patent-buyouts-why-we-are-still-intrigued-after-13-years-and-why-they-cannot-work/>
- Haute Autorité de santé. (2011). Annual report, Haute Autorité de santé. Från <http://has-sante.fr/rapport/2011/>
- Huse D M, von Mehren M, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Feng W, Finkelstein S & Demetri G. (2007). Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours. *Clin Drug Investig*, 27(2), 85-93.
- Jönsson B & Wilking, N. (2008). Läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet, LIF, Stockholm. Från <http://www.lif.se/default.aspx?id=39300>
- Kantarjian H m.fl. (2013). The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML); A reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: From the perspective of a large group of CML experts. Från <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2013/04/23/blood-2013-03-490003.full.pdf+html>
- Kremer M. (1998). Patent buyouts: A mechanism for encouraging innovation, *Quarterly Journal of Economics*, November, 1137-1167.
- LeFevre J. (2013). Cancer drug Nexavar (Sorafenib) price to drop 97%. Från <http://hivhomekit.com/cancer-drug-nexavar-sorafenib-price-to-drop-97/#ixzz2TpBGi4mU>
- Lidgren M, Jonsson B, Rehnberg C, Wilking N & Bergh J. (2008). Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*, 19(3), 487-495. Epub 2007 Dec 2006.
- Lidgren M, Wilking N, Jonsson B & Rehnberg C. (2008). Cost-effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol*, 47(6), 1018-1028. doi: 10.1080/02841860801901618.
- Luce B R, Mauskopf J, Sloan F A, Osterman J & Paramore L C. (2006). The Return on investment in health care: From 1980-2000. *Value in Health*, 9(3), 146-156.
- Lundqvist A, Wilking N, Gerdtham U-G, Persson U & Steen Carlsson K. (2013). Målinriktad behandling av bröstcancer. SNS, Stockholm. Från http://www.sns.se/sites/default/files/malriktad_behandling_av_brostcancer.pdf

- Lundqvist A, Norlenius Ohm A-C, Dickman P, Höglund M, Stenke L, Gerdtham U-G, Persson U, Björkholm M & Steen Carlsson K. (2013). Medicinska framsteg i behandling av kronisk myeloisk leukemi. SNS, Stockholm.
http://www.sns.se/sites/default/files/medicinska_framsteg_i_behandling_av_kronisk_myeloisk_leukemi.pdf
- Newcomer L N. (2012). Changing physician incentives for cancer care to reward better patient outcomes instead of use of more costly drugs. *Health Aff (Millwood)*. 31(4), 780-785. doi: 710.1377/hlthaff.2012.0002.
- NICE. (2012). NICE draft guidance does not recommend bevacizumab as advanced ovarian cancer treatment. Från
<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEDraftGuidanceDoesNotRecommendBevacizumabAsAdvancedOvarianCancerTreatment.jsp>
- Peltzman S. (1973). An evaluation of consumer protection legislation. *Journal of Political Economy*, 81(5), 1049-1091.
- Persson U, Svensson J & Pettersson B. (2012). A new reimbursement system for innovative pharmaceuticals combining value-based and free market pricing. *Applied Health Economics and Health Policy*, 10(4), 217-225.
- Reed S D, Anstrom K J, Li Y & Schulman K A. (2008). Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*, 26(5), 435-446.
- Riksrevisionen. (2013). Staten kan använda nationella riktlinjer mer effektivt för att främja en vård som sätter patienten i centrum. Från
<http://www.riksrevisionen.se/sv/rapporter/Rapporter/EFF/2013/Mer-patientperspektiv-i-varden-ar-nationella-riktlinjer-en-metod/>
- Rosén A & Beermann B. (1999). Rating innovative therapeutic benefits of medicines licensed in Sweden 1987-1997. *Int J Pharma Med*, 13(3), 123-126.
- SEERs. (2013). Renal cancer survival 2001-2009. Från
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?section=11&page=sect11_zfig.05.html#tableContent <http://www.renalandurologynews.com/survival-rates-unchanged-for-patients-with-advanced-rcc/article/280693/>
- Statens Offentliga Utredningar. (2012). Pris, tillgång och service - fortsatt utveckling av läkemedels- och apoteksmarknaden. *SOU 2012:75*. Från
http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Utdredningar/Statens-offentliga-utredningar/Statens-offentliga-utredningar_H0B375/
- Vasella D. (2003). *Magic cancer bullet-How a tiny orange pill is re-writing medical history*. New York: Harper Collins.
- Wahlgren T, Harmenberg U, Sandstrom P, Lundstam S, Kowalski J, Jakobsson M, Sandin R & Ljungberg B. (2013). Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer*, 108(7), 1541-1549. doi: 1510.1038/bjc.2013.1119. Epub 2013 Mar 1526.
- Wilking N & Jönsson B. (2013). Hur kostnadseffektivt används cancerläkemedel idag? *Onkologi i Sverige*, 1, 60-65 Från
<http://lib.hpublication.com/publication/d1953c6f/>
- Wilking N, Jönsson B, Högberg D & Justo N. (2009). Comparator Report on Patient Access to Cancer Drugs in Europe. February 15, 2009. Från
<http://www.comparatorreports.se/Comparator%20report%20on%20patient%20access%20to%20cancer%20drugs%20in%20Europe%2015%20feb%2009.pdf>

Appendix: Cancerläkemedelsförsäljning 2011

(Källa: Apoteksstatistik)

Cancerläkemedelsförsäljning 2011 (ATC kod 1+2A+2B+talidomid+ lenalidomid). Tabellen anger försäljning 2011, procent av total försäljning 2011, ackumulerad försäljning och procent av ackumulerad försäljning.

Läkemedel Sverige 2011	Försäljning milj. kronor	Procent av totalförsäljningen	Ackumulerad försäljning milj. kronor	Procent ackumulerad försäljning
Trastuzumab	326	11,8%	326	11,8%
Rituximab	309	11,1%	635	22,9%
Imatinib	208	7,5%	843	30,4%
Bevacizumab	147	5,3%	990	35,7%
Leuprorelin	145	5,2%	1 135	41,0%
Bortezomib	129	4,7%	1 264	45,6%
Lenalidomid	110	4,0%	1 374	49,6%
Pemetrexed	97	3,5%	1 471	53,1%
Sunitinib	65	2,4%	1 536	55,4%
Temozolomid	64	2,3%	1 600	57,8%
Goserelin	61	2,2%	1 661	60,0%
Metotrexat	59	2,1%	1 720	62,1%
Erlotinib	51	1,8%	1 771	63,9%
Doxorubicin	50	1,8%	1 821	65,7%
Paclitaxel	50	1,8%	1 871	67,5%
Cetuximab	49	1,8%	1 920	69,3%
Capecitabin	47	1,7%	1 967	71,0%
Buserelin	46	1,7%	2 013	72,6%
Docetaxel	43	1,6%	2 056	74,2%
Dasatinib	42	1,5%	2 097	75,7%
Letrozol	40	1,4%	2 138	77,1%
Anastrozol	33	1,2%	2 171	78,4%
Bikalutamid	33	1,2%	2 204	79,5%
Nilotinib	33	1,2%	2 237	80,7%
Azacitidin	30	1,1%	2 267	81,8%
Sorafenib	30	1,1%	2 298	82,9%
Talidomid	23	0,8%	2 321	83,8%
Everolimus	22	0,8%	2 343	84,5%
Gemcitabin	21	0,8%	2 364	85,3%
Kvävesenapsgasaloger	20	0,7%	2 384	86,0%
Epirubicin	20	0,7%	2 404	86,8%
Oxaliplatin	20	0,7%	2 424	87,5%
Panitumumab	18	0,7%	2 442	88,1%
Gefitinib	17	0,6%	2 459	88,7%
Karboplatin	17	0,6%	2 476	89,4%
Fulvestrant	16	0,6%	2 492	89,9%
Vinorelbin	14	0,5%	2 506	90,4%
Anagrelid	14	0,5%	2 520	90,9%
Kabazitaxel	13	0,5%	2 533	91,4%
Exemestan	13	0,5%	2 546	91,9%
Abirateron	13	0,5%	2 559	92,3%
Irinotekan	13	0,5%	2 572	92,8%
Pazopanib	12	0,4%	2 584	93,2%
Trabectedin	12	0,4%	2 595	93,7%

Lapatinib	11	0,4%	2 607	94,1%
Metylaminolevulinat	11	0,4%	2 617	94,5%
Cytarabin	9	0,3%	2 627	94,8%
Övriga cytostatiska/cytotoxisk	9	0,3%	2 635	95,1%
Alemtuzumab	8	0,3%	2 644	95,4%
Topotecan	8	0,3%	2 652	95,7%
Etoposid	8	0,3%	2 660	96,0%
Fluorouracil	8	0,3%	2 668	96,3%
Fludarabin	7	0,3%	2 675	96,5%
Cyklofosamid	7	0,2%	2 682	96,8%
Triptorelin	6	0,2%	2 688	97,0%
Tamoxifen	6	0,2%	2 694	97,2%
Hydroxikarbamid	6	0,2%	2 700	97,4%
Ifosfamid	5	0,2%	2 704	97,6%
Ipilimumab	4	0,2%	2 709	97,8%
Eribulin	4	0,2%	2 713	97,9%
Amsakrin	4	0,1%	2 716	98,0%
Streptozocin	3	0,1%	2 720	98,2%
Vinkristin	3	0,1%	2 723	98,3%
Temsirolimus	3	0,1%	2 726	98,4%
Merkaptopurin	3	0,1%	2 729	98,5%
Klofarabin	3	0,1%	2 732	98,6%
Estradiol	3	0,1%	2 735	98,7%
Vinflunin	3	0,1%	2 738	98,8%
Mitomycin	3	0,1%	2 740	98,9%
Ofatumumab	2	0,1%	2 743	99,0%
Cisplatin	2	0,1%	2 745	99,1%
Asparaginas	2	0,1%	2 747	99,1%
Daunorubicin	2	0,1%	2 749	99,2%
Mitotan	2	0,1%	2 751	99,3%
Mitoxantron	2	0,1%	2 752	99,3%
Aminolevulinsyra	2	0,1%	2 754	99,4%
Kladribin	1	0,0%	2 755	99,4%
Idarubicin	1	0,0%	2 757	99,5%
Bleomycin	1	0,0%	2 758	99,5%
Melfalan	1	0,0%	2 759	99,6%
Medroxiprogesteron	1	0,0%	2 760	99,6%
Flutamid	1	0,0%	2 761	99,7%
Bexaroten	1	0,0%	2 763	99,7%
Estramustin	1	0,0%	2 764	99,7%
Prokarbazin	1	0,0%	2 765	99,8%
Dacarbazin	1	0,0%	2 766	99,8%
Busulfan	1	0,0%	2 767	99,8%
Trofosamid	1	0,0%	2 767	99,9%
Nelarabine	0	0,0%	2 768	99,9%
Tretinoin	0	0,0%	2 768	99,9%
Vinblastin	0	0,0%	2 768	99,9%
Alkylerande medel	0	0,0%	2 769	99,9%
Lomustin	0	0,0%	2 769	99,9%
Megestrol	0	0,0%	2 769	99,9%
Klorambucil	0	0,0%	2 770	100,0%
Tioguanin	0	0,0%	2 770	100,0%
Vindesin	0	0,0%	2 770	100,0%
Toremifen	0	0,0%	2 770	100,0%

Degarelix	0	0,0%	2 771	100,0%
Raltitrexed	0	0,0%	2 771	100,0%
Katumaxomab	0	0,0%	2 771	100,0%
Daktinomycin	0	0,0%	2 771	100,0%
Övriga alkylerande medel	0	0,0%	2 771	100,0%
Cytostatika/cytotoxiska medel	0	0,0%	2 771	100,0%
Pegaspargas	0	0,0%	2 771	100,0%
Teniposid	0	0,0%	2 771	100,0%
Treosulfan	0	0,0%	2 771	100,0%

Cancerläkemedelsförsäljning 2011 (ATC kod 1+2A+2B+talidomid+ lenalidomid). Tabellen anger introduktionsår; försäljning 2011, ackumulerad total försäljning 1998-2011 samt procent av ackumulerad försäljning som del av totalförsäljningen.

Läkemedel Sverige 2011	Introduktionsår (första försäljning)	Försäljning Milj kronor	Ackumulerad försäljning	Procent ackumulerad
Abirateron	2011	13	13	0,5%
Eribulin	2011	4	17	0,6%
Ipilimumab	2011	4	21	0,8%
Kabazitaxel	2011	13	35	1,2%
Katumaxomab	2011	0	35	1,3%
Degarelix	2010	0	35	1,3%
Estradiol	2010	3	38	1,4%
Ofatumumab	2010	2	40	1,4%
Pazopanib	2010	12	52	1,9%
Vinflunin	2010	3	55	2,0%
Aminolevulinsyra	2009	2	56	2,0%
Azacitidin	2009	30	87	3,1%
Nelarabine	2009	0	87	3,2%
Temsirolimus	2009	3	90	3,3%
Everolimus	2008	22	112	4,0%
Lenalidomid	2008	110	221	8,0%
Panitumumab	2008	18	240	8,7%
Talidomid	2008	23	263	9,5%
Trabectedin	2008	12	275	9,9%
Treosulfan	2008	0	275	9,9%
Cytostatika/cytotoxiska medel	2007	0	275	9,9%
Dasatinib	2007	42	316	11,4%
Klofarabin	2007	3	319	11,5%
Kvävesenapsgasanaloger	2007	20	340	12,3%
Lapatinib	2007	11	351	12,7%
Nilotinib	2007	33	384	13,9%
Pegaspargas	2007	0	384	13,9%
Trofosamid	2007	1	384	13,9%
Övriga alkylerande medel	2007	0	384	13,9%
Raltitrexed	2006	0	384	13,9%
Sorafenib	2006	30	415	15,0%
Sunitinib	2006	65	480	17,3%
Bevacizumab	2005	147	627	22,6%
Bexaroten	2005	1	628	22,7%
Erlotinib	2005	51	679	24,5%
Gefitinib	2005	17	696	25,1%

Övriga cytostatiska/cytotoxisk	2005	9	705	25,4%
Bortezomib	2004	129	834	30,1%
Cetuximab	2004	49	884	31,9%
Fulvestrant	2004	16	900	32,5%
Pemetrexed	2004	97	997	36,0%
Alemtuzumab	2001	8	1 006	36,3%
Alkylerande medel	2001	0	1 006	36,3%
Anagrelid	2001	14	1 020	36,8%
Capecitabin	2001	47	1 067	38,5%
Imatinib	2001	208	1 274	46,0%
Metylaminolevulinat	2001	11	1 285	46,4%
Mitotan	2001	2	1 287	46,4%
Streptozocin	2001	3	1 290	46,6%
Exemestan	2000	13	1 303	47,0%
Trastuzumab	2000	326	1 629	58,8%
Hydroxikarbamid	1999	6	1 635	59,0%
Oxaliplatin	1999	20	1 654	59,7%
Temozolomid	1999	64	1 719	62,0%
Irinotekan	1998	13	1 732	62,5%
Rituximab	1998	309	2 040	73,6%
Letrozol	1997	40	2 080	75,1%
Topotecan	1997	8	2 089	75,4%
Anastrozol	1996	33	2 122	76,6%
Bikalutamid	1996	33	2 155	77,8%
Docetaxel	1996	43	2 198	79,3%
Vinorelbin	1996	14	2 212	79,8%
Asparaginas	1995	2	2 214	79,9%
Fludarabin	1995	7	2 221	80,2%
Gemcitabin	1995	21	2 242	80,9%
Kladribin	1994	1	2 244	81,0%
Toremifen	1994	0	2 244	81,0%
Tretinoin	1994	0	2 244	81,0%
Flutamid	1993	1	2 246	81,0%
Paclitaxel	1993	50	2 295	82,8%
Idarubicin	1991	1	2 297	82,9%
Ifosfamid	1990	5	2 301	83,0%
Triptorelin	1990	6	2 307	83,3%
Buserelin	1988	46	2 353	84,9%
Epirubicin	1988	20	2 373	85,6%
Goserelin	1988	61	2 434	87,8%
Karboplatin	1987	17	2 451	88,4%
Leuprorelin	1987	145	2 596	93,7%
Mitoxantron	1987	2	2 597	93,7%
Vindesin	1985	0	2 598	93,7%
Amsakrin	1983	4	2 601	93,9%
Mitomycin	1983	3	2 604	94,0%
Etoposid	1982	8	2 612	94,3%
Tioguanin	1981	0	2 612	94,3%
Cisplatin	1980	2	2 614	94,4%
Dacarbazin	1980	1	2 615	94,4%
Megestrol	1979	0	2 616	94,4%
Teniposid	1979	0	2 616	94,4%
Doxorubicin	1978	50	2 666	96,2%
Lomustin	1978	0	2 666	96,2%

Bleomycin	1977	1	2 668	96,3%
Busulfan	1977	1	2 668	96,3%
Cyklofosamid	1977	7	2 675	96,6%
Cytarabin	1977	9	2 685	96,9%
Daktinomycin	1977	0	2 685	96,9%
Daunorubicin	1977	2	2 687	97,0%
Estramustin	1977	1	2 688	97,0%
Fluorouracil	1977	8	2 696	97,3%
Klorambucil	1977	0	2 696	97,3%
Medroxiprogesteron	1977	1	2 697	97,3%
Melfalan	1977	1	2 698	97,4%
Merkaptopurin	1977	3	2 701	97,5%
Metotrexat	1977	59	2 760	99,6%
Prokarbazin	1977	1	2 761	99,6%
Tamoxifen	1977	6	2 767	99,9%
Vinblastin	1977	0	2 767	99,9%
Vinkristin	1977	3	2 771	100,0%

Rapporter från SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*

Värdet av nya läkemedel – En förstudie av Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson och Katarina Steen Carlsson, Institutet för Hälso-och Sjukvårdsekonomi (IHE), Lund. Maj 2011

Målinriktad behandling av bröstcancer av Adam Lundqvist, Nils Wilking, Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson och Katarina Steen Carlsson, samtliga knutna till IHE. Januari 2013

Medicinska framsteg i behandling av kronisk myeloisk leukemi av Adam Lundqvist, Anne-Charlotte Norlenius Ohm, Paul Dickman, Martin Höglund, Leif Stenke, Ulf-G Gerdtham, Ulf Persson, Magnus Björkholm och Katarina Steen Carlsson, samtliga knutna till IHE. Februari 2013

Reumatoid artrit, biologisk behandling och förlorade arbetsdagar – exempel på användning av svenska hälsodataregister av Martin Neovius, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet. Februari 2013

Värdet av statiner – användningsmönster och följsamhet vid behandling av Ingegärd Anveden Berglind, Helle Kieler, Marie Linder, Anders Sundström, Björn Wettermark, Anna Citarella och Morten Andersen, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet. Februari 2013

Behandling av diabetes i ett hundraårigt perspektiv av Katarina Steen Carlsson, Christian Berne, Pierre Johansen, Gustav Lanne och Ulf-G Gerdtham, samtliga knutna till IHE. Februari 2013

The Value of Pharmaceutical Innovation – within the context of policies that impact use of new medicines in Sweden av Billie Pettersson, MSD (gästforskare vid SNS i detta projekt) och Frank R. Lichtenberg, Columbia University, New York. Maj 2013

Värdering och implementering av nya läkemedel – med exempel från cancerområdet av Bengt Jönsson, Handelshögskolan i Stockholm, och Nils Wilking, Karolinska Institutet. Maj 2013

Professionen, pennan och pengarna – Regionala skillnader i användning av läkemedel av Mats Brommels, Johan Hansson, Emma Granström och Emma Wåhlin, Medical Management Centrum (MMC), Karolinska Institutet. Maj 2013

Nya läkemedel i tidig implementeringsfas – om förekomst av och kostnader för läkemedelsrelaterad sjuklighet av Hanna Gyllensten, Nordic school of public health NHV, Göteborg, och Katarina Steen Carlsson, IHE. September 2013 (prel.)

Räkna med register och randomisera mera! av Martin Neovius och Joakim Ramsberg, Karolinska Institutet. September 2013 (prel.)

Egenansvar och finansiering av läkemedel – När är det rimligt att betala själv? av Per Carlsson och Gustav Tinghög, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet. September 2013 (prel.)

Slutrapport. Oktober 2013 (prel.)