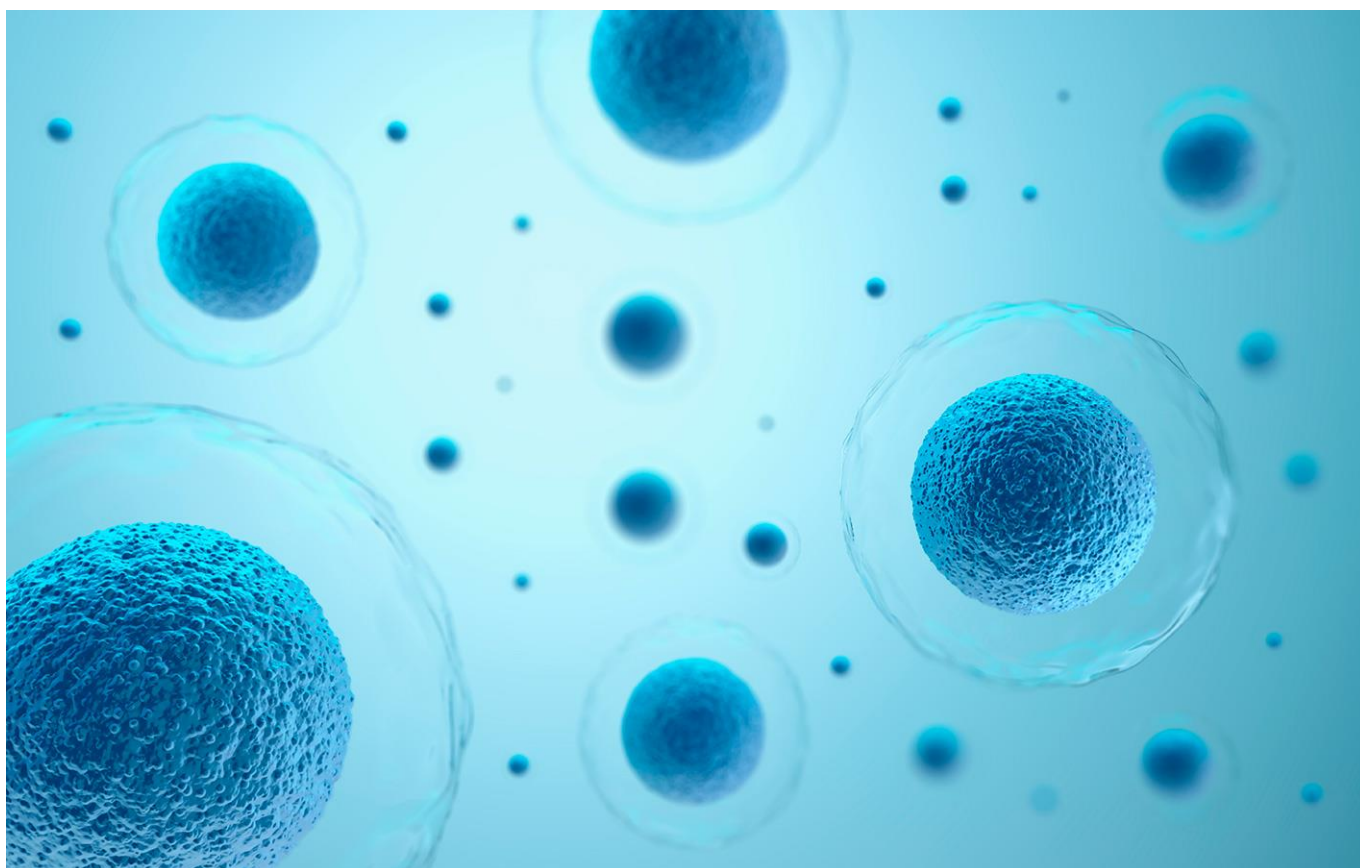


Avancerede terapier (ATMP)

En kortlægning af potentialer og udfordringer ved introduktion af nye behandlingsmuligheder i Danmark



Sarah Wadmann og Betina Højgaard

VIvE

Avancerede terapier (ATMP) – En kortlægning af potentialer og udfordringer ved introduktion af nye behandlingsmuligheder i Danmark

© VIVE og forfatterne, 2021

e-ISBN: 978-87-7119-984-0

Forsidefoto: Anusorn

Projekt: 302000

Finansiering: Pfizer Danmark

VIVE – Viden til Velfærd

Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd

Herluf Trolles Gade 11, 1052 København K

www.vive.dk

VIVEs publikationer kan frit citeres med tydelig kildeangivelse.

VIVE

DET NATIONALE FORSKNINGS-
OG ANALYSECENTER FOR VELFÆRD

Forord

Udviklingen af nye lægemidler og andre medicinske teknologier skaber både nye behandlingsmuligheder og en række regulatoriske udfordringer. I denne rapport kortlægger VIVE de evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer og muligheder, som kan opstå, når nye gen- og celleterapi samt vævsteknologier introduceres i sundhedsvæsenet.

Det er VIVEs forhåbning, at rapporten kan være med til at skabe et bedre vidensgrundlag for dialog mellem politiske og administrative beslutningstagere, klinikere, virksomheder og patientorganisationer om introduktion af nye lægemidler i sundhedsvæsenet.

Undersøgelsen er finansieret af Pfizer Danmark og udarbejdet af Sarah Wadmann og Betina Højgaard fra VIVE. Nina Louise Aagaard og Morten Koburg Thomsen fra VIVE har bistået med visualiseringer og sproglig kommunikation i rapporten.

Undersøgelsen er blevet til med hjælp fra en række eksperter, som har deltaget i interviews. VIVE retter tak til alle interviewpersoner, som har bidraget med tid og ekspertise. VIVE ønsker også at takke to eksterne reviewere for deres værdifulde kommentarer og forslag til rapporten.

Mickael Bech

Forsknings- og analysechef for VIVE Sundhed
2021

Indhold

English Summary.....	5
Sammenfatning	13
1 Introduktion.....	20
1.1 Rapportens formål.....	20
1.2 Rapportens opbygning	22
2 Udviklinger på lægemiddelmarkedet	23
2.1 Behandling målrettet små patientgrupper.....	23
2.2 Langtidsvirkende engangsbehandlinger	23
2.3 Høje startomkostninger.....	24
2.4 Lægemiddelproduktion og behandling er ikke adskilte processer	25
2.5 Forventet vækst i antallet af markedsførte produkter	26
3 Introduktion af avancerede terapier: Centrale udfordringer	30
3.1 Evalueringsmæssige udfordringer	30
3.2 Finansieringsmæssige udfordringer.....	44
3.3 Organisatoriske udfordringer.....	53
4 Svenske og engelske initiativer og erfaringer.....	58
4.1 Evaluering af avanceret medicinsk behandling.....	59
4.2 Finansieringsansvar og betalingsmodeller	64
4.3 Koordineret ibrugtagning og udbygning af datainfrastrukturer	66
5 Opsummering.....	70
Litteratur	73
Bilag 1 Metoder.....	84

English Summary

Scientific and technological developments in medicine pave the way for new kinds of treatment, including advanced therapy medical products (ATMPs). ATMPs are medicines for human use based on genes, tissues or cells. A characteristic of these treatments is that they consist of biological material that is modified to replace a missing function or repair a pathological dysfunction in the patient. The aim is to slow down or stop disease development in the early stages or increase the body's capacity to regenerate – in some cases offering new treatment options for patients who previously had no prospect of active treatment. Often, the treatments are to be administered only once and, typically, they carry a promise of long-lasting therapeutic effects.

Yet ATMPs also bring challenges. The introduction of these new treatments requires high upfront costs for the public healthcare providers because of necessary investments in infra-structure (e.g. equipment, storage and treatment capacity) and a high price per dose compared to other kinds of medicine. Often, clinical effects and adverse effects are very uncertain – particularly long-term effects. Furthermore, ATMPs come with new logistical and infrastructural demands and require more complex procedures for quality control than most other types of medicine. Public decision-makers are therefore faced with challenging issues related to the use of adequate evaluation methods, sustainable payment models and organizational conditions to enable the uptake of these treatments. These challenges put pressure on pharmaceutical companies, public authorities, healthcare payers and other stakeholders to develop joint solutions.

The aim of this report is to map and discuss challenges and possibilities pertaining to the evaluation, financing and organisation of treatment with ATMPs in the Danish healthcare system, in order to support informed dialogue among stakeholders about possible solutions and needs for further research. Furthermore, Swedish and English experiences with ATMPs are briefly compared with the current state of affairs in Denmark. Sweden and England were chosen because these countries have taken a proactive approach to examining challenges and possible solutions related to the introduction of ATMPs, which Denmark might learn from, and at the same time exhibit political and organizational similarities with Denmark, which provides for easier transfer of experiences.

It is outside the scope of this report to provide a comprehensive mapping of ethical and legal challenges related to the introduction of ATMPs. Ethical and legal concerns are mainly touched upon when they arise in relation to the evaluation, financing and organisation of ATMP treatment. It is also outside the scope of this report to recommend specific solutions to the challenges identified. Rather, the report provides recommendations about which themes and questions stakeholders might debate in a search for joint solutions.

The report mainly builds upon a literature review. To supplement the literature review, nine expert interviews were conducted to ensure up-to-date information about existing practices related to the evaluation, financing and organisation of treatment with ATMPs in Denmark, Sweden and England. In Denmark, interviews were conducted with clinicians who are experienced in ATMP treatment, the regional authorities who own and fund the hospitals where ATMP treatment is conducted, the public procurement organisation, Amgros,

and the pharmaceutical industry association. In addition, interviews were conducted with researchers and representatives from health technology assessment (HTA) institutions in Sweden and England.

Evaluation

The methodological challenges that arise in relation to the evaluation of advanced therapies are not novel ones. However, the methodological challenges tend to be more pronounced for the advanced therapies, which makes it relevant for stakeholders to revisit some classical methodological discussions about the evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmaceuticals and consider whether methodological adaptations might be warranted. The methodological discussions of relevance to advanced therapies centre mainly around four questions:

The first question is that of how to handle uncertainty regarding clinical effects. Due to small patient populations, a lack of control groups in clinical studies and uncertain long-time effects, the documentation of clinical effects and adverse effects for ATMPs is often characterised by great uncertainty. The uncertainties about the size and duration of clinical effects also introduce uncertainty in the evaluation of the cost-effectiveness of these treatments. Accordingly, HTA institutions and public decision-makers are faced with major challenges when they are to decide whether ATMPs offer reasonable value for money and forecast the budget implications of their introduction and take-up in clinical practice. There are no immediate methodological tools that HTA bodies can implement to effectively eliminate these uncertainties. However, methods exist that can reduce the risk of bias in clinical effectiveness evaluations, which rest on observational data. In addition, methods exist that can be used to systematically examine and present the uncertainties for decision-makers. The Danish Medicines Council provides a detailed account of the requirements for the use of these methods in its revised methods guidelines. The ability of national HTA bodies and decision-makers to require a certain level of clinical documentation also depends on regulatory processes at the EU level. When new therapies are granted a conditional marketing authorisation by the European Medicines Agency (EMA), it also puts pressure on national bodies to accept preliminary documentation of clinical effects and adverse effects. Therefore, the methodological requirements made at the national level should not be considered isolated from regulatory developments at the supranational level.

The second question is whether productivity costs and benefits should be included in health economic evaluations of new therapies. Therapies that are administered early in life and can be expected to have long-lasting effects, like some gene therapies, are likely to be particularly sensitive to the choice of whether to include productivity effects. The Danish Medicines Council adopts a 'limited societal perspective' in its economic evaluations. This means that all health-related costs and benefits are included, irrespective of where they fall (e.g. effects on home nursing, general practitioner services, specialised healthcare services or caregiver resources), while productivity effects are not included. There is no conclusive methodological answer as to which analytical perspective to adopt in health economic evaluations. This is an analytical choice, which also reflects societal values, including ideas about equality, since the inclusion of productivity effects might dis-

criminate against people who are not part of the workforce (e.g. due to old age). The methodological discussion therefore links to questions about political priorities. The methods guidelines of the Medicines Council do not explicate the reasons for the choice of analytical perspective, making it difficult for external parties to discern which rationales and values inform the evaluations.

The third question is whether and how other types of treatment effects than the prolongation and quality of life should be considered in health economic evaluations. Again, this question involves not only methodological considerations but also raises questions about political priorities. When treatment effects are measured as quality-adjusted life-years (QALY), the ability of treatments to influence the longevity and quality of life is taken into account. Yet public decision-makers may also find it relevant to consider other types of treatment effects. In relation to ATMPs, the question has been raised whether priority should be given to innovative treatments that represent new treatment principles or are targeted particularly rare or severe conditions – which also raises questions about how to define and operationalise criteria such as ‘innovativeness’, ‘rarity’ and ‘severity’. In relation to these considerations, it is also important for stakeholders to reflect on how such criteria are to be applied in the evaluations. Criteria, like rarity or severity, may be integrated into the economic evaluation (e.g. as QALY modifiers), expressed as differentiated cost-effectiveness thresholds or taken into account in a deliberative process. Each approach has its pros and cons. Internationally, there are examples of disease severity being operationalised in health economic evaluations in ways that favour end-of-life treatment. Potentially, this practice discriminates against treatments that are administered early in life and can be expected to have long-lasting effects. In Denmark, the Medicines Council can take into account a principle of ‘severity’ in the evaluation of new treatments. This principle is not integrated into the economic evaluation methods but can be considered in the deliberative processes of the Council. Due to a very broad definition, the principle is open to considerable interpretive flexibility.

The fourth question is how to handle the fact that it may take a long time for treatment benefits of some ATMPs to arise. In health economic evaluations, future effects are often discounted based on two assumptions: 1) that decision-makers and citizens prefer benefits to occur as early as possible and to pay for them as late as possible, and 2) that consumption is expected to grow over time (positive wealth effect). The practice of discounting can make it more difficult for preventive and long-lasting treatments to demonstrate benefits compared to treatments that provide immediate health benefits. Stakeholders may therefore consider whether current practices of discounting should be revised. Questions to consider include whether the same or differential discounting rates should be applied for costs and benefits, and which rationales should guide the level of the rate to be applied. The current practice of the Medicines Council is to apply the same discounting rate for costs and benefits (3.5%). The rate follows the general discounting rate defined by the Ministry of Finance. The rationale guiding the choice of discounting rate is not explicated in the methods guideline of the Medicines Council.

Financing

The introduction of ATMPs requires high upfront investments by the healthcare systems. Payments for medicine are typically to be made at treatment onset. In the case of one-

time treatments, the price per dose is considerably higher than for other types of treatment, and the payer is not able to recover the costs should the treatment not work as intended. Moreover, it often requires considerable infrastructural investments before the first patient can be treated (e.g. investments in new equipment, special storage capacity, the development of new procedures, staff education and certifications). In principle, these challenges are not new to public decision-makers. However, the known challenges are intensified because of the high budget implications and late manifestation of treatment benefits for some types of ATMP. Three main questions arise against the backdrop of these challenges:

The first question is which criteria are to guide the decisions of public authorities to enter into negotiations about managed entry agreements (MEAs). MEAs refer to agreements in which a manufacturer and a payer/procurer define conditions that can help manage uncertainty about the effectiveness and/or budget implications of a new treatment. Multiple kinds of MEAs exist, which can help address various types of decision uncertainties and which are more or less demanding to manage in practice. Hence, it is pertinent for stakeholders to consider which type of agreements are suitable in which cases. In Denmark, most experience has been obtained with MEAs that address uncertainty about budget implications. A model for reimbursement with evidence generation has recently been agreed upon by the regional authorities. It will enter into force by January 2022. Initial experience has been gained with performance-based payment. Performance-based payment implies that the payment for a given treatment is conditional on the ongoing documentation of pre-defined treatment effects.

The second question is whether the budget implications for payers and providers may become so extensive that it might reduce the introduction of new cost-effective treatments. The prospect of an increase in the number of marketed ATMPs can prompt considerations about the division of financial responsibility between political-administrative levels of management. In Denmark, the regional authorities have so far been able to secure access to the ATMPs that have been recommended as standard treatment by the Danish Medicines Council. There is one historical example of the central government authorities issuing a guarantee to the regional authorities that pharmaceutical expenses that exceeded the allocated budget would be covered by state funds. However, a similar guarantee of coverage has not since been granted by the centralised government authorities, signalling that pharmaceutical expenses constitute part of the regional healthcare budgets on par with other types of expenses. Hence, stakeholder considerations about potential co-funding of ATMPs or other high-cost treatments by state funds also prompt questions about which is the appropriate political-administrative level at which priorities among various types of healthcare services are to be made.

The third question concerns which options public authorities may employ to influence the pricing of new high-cost treatments, like ATMPs. In Denmark there is no tradition for direct price regulation of pharmaceuticals. Instead, agreements made between the pharmaceutical industry association, the Ministry of Health and the regional authorities place certain limits on the pricing of newly marketed pharmaceuticals. In addition, a Nordic collaboration among public procurement organisations has been established to explore options for joint procurement agreements. The expectation is that increasing the market size may allow rebates to be more easily negotiated. At the EU level, the pricing of new pharmaceuticals

can be affected indirectly by the regulation of intellectual property rights because of the impact on market competition. Accordingly, it can be relevant for stakeholders to explore possibilities of reducing economic barriers for accessing the market for ATMPs. For instance, it might be possible to establish leasing or royalty models for the use of the technology platforms that are used in the development of new gene therapies.

Organisation

The implementation processes for ATMPs in Denmark resemble those of other highly specialised treatments: the regional authorities are responsible for ensuring the capacity, education and other resources that are necessary to introduce new treatments. The main challenges for the public authorities are that new treatments are being introduced at a high pace and that ATMPs come with complex supply chains and monitoring requirements. The complexity of ATMP treatment places great infrastructural demands on the healthcare system. Two main questions appear pertinent for stakeholders to consider:

The first question is to what extent the requirements for quality control and certification processes can be harmonised to reduce the resource demand for hospitals and provide for less complex negotiations of procurement agreements among manufacturers and healthcare payers. The requirements arise at different levels: some relate to EMA regulation, others to national legislation and others again to specific manufacturers. Any harmonisation attempts should therefore take into account considerations of how product-specific requirements that are regulated through contracts between manufacturers, payers and providers can be distinguished from more general requirements that can be addressed through national or supranational regulation.

The second questions is to what extent the existing data infrastructure and data legislation can support the diagnostic practices that are necessary to introduce new gene therapies and follow up on clinical effects of ATMPs more generally. If gene therapies are to be administered before the onset of symptoms, it calls for consideration about how more widespread screening for hereditary diseases may be organised and which dilemmas may raise. As gene sequencing become a more widespread practice, this also raises questions about the rationales guiding particular regulatory principles. For instance, it becomes uncertain how the regulatory distinction in Danish law between 'wet' data (biological material) and 'dry' data (information) should be interpreted: Do the 'wet' data 'dry up' as a consequence of gene sequencing? In addition, the assumption that health data is information about individuals (who hold individual rights) is challenged by more widespread use of genetic data, which can also convey information about the disease risk of patients' relatives. Finally, if MEAs are to be used on a larger scale, stakeholders are advised to explore the practical and regulatory opportunities and challenges related to the repurposing of patient data to inform MEAs, including considerations about the quality of data and patients' self-determination.

English and Swedish experiences and developments

In both England and Sweden, public authorities have acted proactively to explore whether existing principles and practices for the evaluation of new treatments are suitable in light of the challenges raised by the development of precision medicine, including ATMPs. Neither country plans to make fundamental changes of the methods used by HTA bodies to

evaluate new therapies, but both are considering some general adjustments that are of relevance to – but not exclusive for – ATMPs.

In England, an existing practice of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) is to apply different evaluation programmes (with different methods and criteria) for different kinds of medical technologies. Of particular relevance to ATMPs is the evaluation programme for highly specialised treatments, which is targeted at treatments for very rare diseases. In this evaluation programme, exemptions from the use of standard economic evaluation methods can be made, and higher costs per QALY can be accepted if the QALY gain is of a particular size. Some of the new gene therapies have qualified for evaluation in the highly specialised treatments programme. In Sweden, the national HTA body, Tandvårds-Läkemedelförmånsverket (TLV), do not plan to introduce differentiated evaluation programmes.

In both England and Sweden, the national HTA bodies explore options for introducing new methods that can be used to systematically examine and quantify decision uncertainties.

In England, a general methods review undertaken by NICE has led to a proposal to replace the use of a QALY modifier that gives particular priority to end-of-life treatment with another QALY modifier for severe diseases that does not discriminate against treatments administered early in life. In Sweden, higher cost-effectiveness thresholds are applied for particularly severe diseases. Decisions about when to apply these higher thresholds are made through deliberation.

In both England and Sweden, the methods reviews have addressed the issue of discounting. In England, a general lowering of the discount rate from 3.5% to 1.5% is being considered, while no changes in the discounting rate appear to be under way in Sweden.

In England, considerable experience has been obtained with the use of MEAs. In particular, MEAs have been used for cancer treatments, owing to the setting up and revision of the national Cancer Drug Fund (CDF), which provides earmarked funding for new cancer treatments during a managed access period. In August 2021, it was decided to extend the CDF to include also earmarked funds for 'innovative medicines' beyond cancer care. MEAs have been made for several of the new gene and cell therapies that are being introduced into the English healthcare system. Typically, MEAs are considered if the manufacturer can make probable that substantial decision uncertainties can be addressed within a limited time horizon (max five years) and has made a price suggestion that makes it possible for NICE to recommend the treatment as standard treatment after the managed access period (given that the uncertainties are addressed). In the experience of NICE, it is challenging to withdraw reimbursement for treatments when the decision uncertainties are not addressed in a satisfactory manner.

In both England and Sweden, there is limited experience with the use of performance-based payment. In England, it is the experience of NICE that these agreements are difficult to manage in practice. In Sweden, the first performance-based agreement is being negotiated during the autumn of 2021. The agreement concerns the gene therapy onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma).

While highly specialised and high-cost treatments, like ATMPs, are typically funded at the national level in England, the funding responsibility is more decentralised in Sweden. In Sweden, public debate has been raised about the risk of geographical inequality in treatment access related to the centralised model for the delivery and financing of highly specialised healthcare.

England and Sweden both invest in capacity and healthcare infrastructure that is necessary to introduce and undertake treatment with ATMPs. In England, designated Centres of Excellence have been appointed through a nationally coordinated process, while there appears to have been some challenges to ensuring national coordination in Sweden. Some underestimation of the need for treatment capacity in England might have caused some slow-down of the take up of new ATMPs.

In both countries, a need to ensure better data quality and opportunities for combining data sources is identified to support post-marketing monitoring of clinical effects. Initiatives have been made in both countries to review existing regulation of health data.

The figure below sums up central themes and questions related to the evaluation, financing and organisation of ATMP treatment, which we suggest stakeholders to consider and debate.

Themes and questions to be discussed by stakeholders during the development of solutions to challenges related to the evaluation, financing and organisation of treatment with advanced therapies.



Sammenfatning

Den videnskabelige og teknologiske udvikling på det medicinske område baner i stigende grad vejen for nye typer behandlinger, herunder nye gen- og celleterapi samt vævsteknologier. Disse nye typer behandlinger er kendetegnet ved, at de består af biologisk materiale, som er blevet modificeret med henblik på at opnå en funktion hos patienten, som vil erstatte manglende funktion eller reparere sygdomsgivende dysfunktion. Ofte er der tale om engangsbehandlinger, som har til formål at bremse sygdomsudvikling i et tidligt stadie og/eller øge kroppens muligheder for at reparere sig selv. Håbet er, at behandlingerne har langvarige, sygdomsmodificerende effekter og potentielt kan erstatte behov for kontinuerlig behandling. I nogle tilfælde udgør de nye lægemidler også behandlingsmuligheder for patienter, som ikke tidligere har haft udsigt til behandling.

Imidlertid kommer de avancerede terapier også med en række udfordringer. Det er forbundet med høje startomkostninger for det offentlige sundhedsvæsen at tage de nye behandlinger i brug, fordi prisen pr. dosis er høj sammenlignet med andre lægemidler, og fordi det er nødvendigt at investere i infrastruktur (fx udstyr og opbevarings- og behandlingskapacitet). Ofte er der betydelig usikkerhed om behandlingernes kliniske effekter og bivirkninger – særligt langtidseffekterne. Endelig stiller de nye terapier andre krav til logistik, kvalitetskontrol og infrastruktur end mange andre typer lægemidler. For offentlige beslutningstagere kan det skabe udfordringer med at sikre passende evalueringsmetoder, holdbare finansieringsmodeller og organisatoriske rammebetingelser, som sikrer, at behandlingerne kan leveres i praksis. Disse udfordringer stiller krav til lægemiddelproducenter, offentlige myndigheder og indkøbere om at udvikle løsninger.

Formålet med denne rapport er at kortlægge og diskutere de evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer og muligheder, som gen- og celleterapi samt vævsteknologier giver anledning til, når de introduceres i det danske sundhedsvæsen. På den baggrund skal rapporten understøtte vidensbaseret dialog mellem interessenter på lægemiddelområdet om mulige løsningsforslag og eventuelle behov for yderligere undersøgelser. Derudover perspektiveres der til svenske og engelske erfaringer med introduktion af avancerede terapier. Sverige og England er valgt, fordi der er en række politiske og organisatoriske lighedspunkter med Danmark, som kan gøre det lettere at overføre erfaringer, samtidig med at de to lande har haft en proaktiv tilgang til at afdække udfordringer og mulige løsninger for introduktion af avancerede terapier, som Danmark potentielt kan lære af.

Det har været uden for rammerne af denne rapport at lave en selvstændig afdækning af etiske og juridiske problematikker. Etiske og juridiske problematikker berøres kort i forbindelse med afdækningen af de evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer. Det falder uden for rapportens rammer at komme med anbefalinger til konkrete løsningsforslag. Derimod kommer vi med anbefalinger til temaer, som med fordel kan diskuteres af interessenterne på lægemiddelområdet.

Afdækningen bygger fortrinsvis på litteraturgennemgang. Derudover er der gennemført ni ekspertinterviews med klinikere, regionernes indkøbsorganisation Amgros, Lægemid-

delindustriforeningen, Danske Regioner samt forskere og evalueringsinstitutioner i England og Sverige, som supplerer litteraturgennemgangen med opdateret viden om eksisterende praksisser vedrørende evaluering, indkøb, finansiering og organisering af behandling med avancerede terapier i Danmark, Sverige og England.

Evaluering

De evaluermæssige udfordringer, som avancerede terapier giver anledning til, er ikke nye problemstillinger. Udfordringerne kommer dog ofte og tydeligt til udtryk for disse typer behandlinger. Det gør det relevant for interessenterne på lægemiddelområdet at genbesøge nogle klassiske metodiske diskussioner om evaluering af lægemidlers effektivitet og omkostningseffektivitet – og overveje, om der er behov for metodiske tilpasninger. De metodiske diskussioner drejer sig særligt om fire spørgsmål:

Det første spørgsmål er, hvordan man kan håndtere usikkerhed om behandlingernes kliniske effekter, som er relateret til små patientpopulationer, fravær af kontrolgrupper i kliniske studier og ukendte langtidseffekter. Evalueringen af avancerede terapier vil typisk være præget af stor usikkerhed om effektstørrelser og -varighed samt bivirkninger. Disse usikkerheder om kliniske effekter skaber afledt usikkerhed om behandlingsomkostningerne. Det gør det vanskeligt for evalueringsinstitutioner og beslutningstagere at vurdere, om en ny behandling giver en rimelig værdi for pengene, og hvordan de offentlige sundhedsbudgetter vil blive påvirket af behandlingen. Der findes ikke metodiske løsninger, som kan fjerne disse usikkerheder. Der er dog metoder, som kan reducere risikoen for fejltolkninger ved effektanalyser, som bygger på observationelle data, og metoder, som kan bruges til at undersøge og præsentere usikkerhederne for beslutningstagere. Medicinrådet redegør detaljeret for brugen af disse metoder i dets nyeste metoderetningslinjer. Spørgsmålet om håndtering af usikkerhed om kliniske effekter er også relateret til de dokumentationskrav, som stilles i forbindelse med markedsføringsgodkendelse af nye lægemidler på EU-niveau. Da muligheden for at håndhæve nationale dokumentationskrav påvirkes af overnationalt krav, må disse drøftes i sammenhæng.

Det andet spørgsmål er, hvorvidt arbejdsmarkedseffekter skal regnes med i de sundhedsøkonomiske analyser. Dette vil have særlig betydning for behandlinger, som gives tidligt i livet og kan forventes at have langvarige effekter, såsom nogle af de nye genetrapier. Medicinrådet anvender et begrænset samfundsperspektiv i dets sundhedsøkonomiske analyser. Det indebærer, at alle sundhedsrelaterede udgifter og gevinster medregnes, uanset om de falder inden for det regionale sundhedsvæsen eller andre sektorer, men at arbejdsmarkedsrelaterede effekter og omkostninger ikke regnes med. Der er ikke noget entydigt metodisk svar på, hvilke typer udgifter og gevinster, der skal medtages i en sundhedsøkonomisk evaluering. Det er analytiske valg, som også afspejler samfundsværdier, herunder bestemte opfattelser af lighed, fordi valget af metode kan stille nogle patientgrupper bedre eller dårligere end andre. Denne diskussion kalder derfor på politisk prioritering. I medicinrådets metoderetningslinjer er der ikke givet begrundelser for, hvorfor bestemte typer omkostninger og gevinster skal in- eller ekskluderes i den sundhedsøkonomiske analyse. Dermed er det vanskeligt for udenforstående at gennemskue, hvilke samfundsværdier der ligger til grund for de metodiske valg.

Det tredje spørgsmål er, hvorvidt og hvordan der skal tages højde for andre typer behandlingsgevinster end livslængde og livskvalitet i de sundhedsøkonomiske analyser.

Igen kalder dette spørgsmål ikke blot på metodiske overvejelser, men også på politisk prioritering. Når behandlingsgevinster opgøres via kvalitetsjusterede leveår (QALY), tages der kun højde for effekter på livslængde og livskvalitet. Der kan imidlertid også være andre typer værdi, som beslutningstagere i det offentlige sundhedsvæsen finder det relevant at tage hensyn til. I relation til de avancerede terapier er der rejst diskussion om, hvorvidt der skal gives særlig prioritet til innovative lægemidler, som baner vejen for nye behandlingsprincipper, eller som er målrettet særligt sjældne eller alvorlige tilstande. Det rejser afledte spørgsmål om, hvordan kriterier for 'innovation', 'sjældenhed' og 'alvorlighed' i praksis kan operationaliseres og indgå i evalueringsprocesserne. Der er forskellige fordele og ulemper ved at lade kriterierne indgå som en integreret del af den sundhedsøkonomiske analyse (fx via QALY-vægte), definere forskellige grænseværdier for betalingsvilje eller tage hensyn til kriterierne i en åben diskussion mellem interessenter (deliberativ proces). I nogle sundhedsøkonomiske evalueringer operationaliseres sygdoms-alvor på en måde, som favoriserer behandlinger, der gives til patienter, som har kort restlevetid. Dermed diskrimineres behandlinger, som gives tidligt i livet. Medicinrådets alvorlighedsprincip er ikke operationaliseret på en måde, så det kan indgå i sundhedsøkonomiske analyser. Den brede definition giver mulighed for stor fortolkningsfleksibilitet i rådets beslutningsprocesser.

Det fjerde spørgsmål er, hvordan man metodisk skal forholde sig, når der går lang tid, fra et lægemiddel gives, til gevinsterne opstår. I sundhedsøkonomiske evalueringer nedskrives værdien af fremtidige effekter (diskontering) ofte ud fra en antagelse om, at beslutningstagere og borgere foretrækker at få behandlingsgevinster her og nu og at betale for dem senere. Denne praksis kan stille forebyggende og langsigtede behandlinger ringere end behandlinger, som giver helbredsgevinster på den korte bane. Det er særligt en udfordring for nye genterapier, hvor der både er forventninger om langvarige effekter og høje startomkostninger. Det kalder på overvejelser om, hvorvidt der skal benyttes forskellige diskonteringsrater for effekter og omkostninger, og hvordan raten skal fastlægges. Medicinrådet benytter samme diskonteringsrate for gevinster og omkostninger (3,5 %). Raten følger Finansministeriets samfundsøkonomiske diskonteringsrate. Medicinrådets retningslinjer giver ingen begrundelse for valget af diskonteringsrate.

Finansiering

Introduktionen af nye avancerede terapier kræver høje startomkostninger i det offentlige sundhedsvæsen. Dels fordi der skal betales for hele behandlingen ved opstart, når der er tale om engangsbehandling; dels fordi det kan kræve investeringer i udstyr, opbevaringskapacitet, udvikling af procedurer samt certificeringer og uddannelse, før patienter kan behandles. Principielt afspejler disse finansielle udfordringer heller ikke nye udfordringer for offentlige beslutningstagere. Men udfordringerne forstærkes ved, at budgetkonsekvenserne er ganske høje sammenlignet med andre typer lægemiddelbehandlinger, og at gevinsterne først kan forventes flere år efter behandlingen. Det rejser tre spørgsmål.

Det første spørgsmål er, hvilke kriterier der skal guide beslutninger for offentlige indkøbere og producenter om at indgå forhandlinger om 'managed entry agreements'. Managed entry agreements henviser til aftaler, hvor producent og indkøber fastsætter betingelser, som skal bidrage til at håndtere usikkerhed om et lægemiddels effektivitet og/el-

ler budgetkonsekvenser. Der findes forskellige aftaletyper, som kan adressere forskellige typer beslutningsusikkerhed, og som er mere eller mindre krævende at implementere i praksis. For offentlige beslutningstagere kalder det på overvejelser om, hvilke aftaletyper der er velegnede i hvilke tilfælde. I Danmark er der fortrinsvis opnået erfaring med aftaletyper, som adresserer usikkerhed om budgetkonsekvenser. En model for ibrugtagning med evidensproduktion er netop blevet vedtaget af Danske Regioner. Modellen træder i kraft fra januar 2022. Der er begyndende erfaring med aftaler om resultatbaseret betaling. Resultatbaseret betaling vil sige, at betalingen afhænger af, om prædefinerede behandlingseffekter opnås for enkeltpatienter eller grupper af patienter.

Det andet spørgsmål er, om budgetkonsekvenserne for regionerne og hospitalerne vil blive så store, at det kan begrænse optaget af nye omkostningseffektive terapier. Udsigten til en stigning i antallet af gen- og celleterapi samt vævsteknologier kan skabe overvejelser om, hvorvidt der skal etableres mulighed for statslig medfinansiering – og i så fald efter hvilke kriterier. Hidtil har regionerne formået at sikre adgang til de specialiserede behandlinger, som er blevet anbefalet af Medicinrådet, inden for de eksisterende budgetrammer. Historisk har der været et eksempel på en statslig finansieringsgaranti på lægemiddelområdet, men signalet fra centralforvaltningen har siden været, at lægemiddeludgifter skal indgå i de regionale budgetter på linje med andre sundhedsudgifter. Overvejelserne om en eventuel statslig medfinansiering involverer derfor også spørgsmål om, hvor det politiske prioriteringsansvar placeres.

Det tredje spørgsmål er, hvilke muligheder der kan være for at påvirke prissætningen af nye lægemidler. I Danmark er der ikke tradition for direkte prisregulering af lægemidler, men aftaler mellem lægemiddelindustriforeningen, Sundhedsministeriet og regionerne sætter visse begrænsninger for prissætningen. Derudover indgår Danmark i nogle tilfælde indkøbsaftaler med andre nordiske lande for at skabe en bedre forhandlingsposition og dermed øge muligheden for at opnå rabatter. På EU-niveau kan prissætningen indirekte påvirkes gennem reguleringen af intellektuelle ejendomsrettigheder, fordi det påvirker mulighederne for konkurrence. Det kalder på overvejelser om, hvorvidt det er muligt at reducere økonomiske adgangsbarrierer for at træde ind på markedet for nye avancerede terapier, fx ved at etablere muligheder for at lave 'lejeaftaler' eller aftaler om betaling af 'royalties' af fremtidig fortjeneste for brug af de teknologiplatforme, som bruges til udvikling af nye genterapier.

Organisering

Principielt adskiller implementeringsprocesserne for ATMP's sig ikke fra indførelsen af øvrig højt specialiseret behandling: De enkelte regioner har ansvar for at sikre kapacitet, uddannelse og øvrige ressourcer til at igangsætte og skalere behandlingen. Udfordringen for offentlige beslutningstagere består i, at takten for introduktionen af nye behandlinger øges, og at de nye typer terapier kommer med særligt komplekse forsyningskæder og opfølgingsbehov, som stiller store krav til sundhedsvæsenets infrastruktur. Det rejser to spørgsmål.

Det første spørgsmål er, i hvilken udstrækning kravene til kvalitetskontrol og sikker håndtering af de nye terapier kan harmoniseres for at strømline certificeringsprocesser for hospitalerne og forenkle forhandlingen af indkøbsaftaler for offentlige indkøbere og producenter. De øgede krav til logistik, kapacitet og kvalitetskontrol kræver ressourcer

for både producenter og det offentlige sundhedsvæsen, og kravene introducerer ny kompleksitet ved forhandling af indkøbsaftaler. Kravene opstår på flere niveauer (EU, nationale og virksomhedsspecifikke krav). Det kalder på overvejelser om, hvordan produkt-specifikke krav, som kræver særlige aftaler mellem producenter, offentlige indkøbere og hospitaler, kan adskilles fra mere generelle krav, der kan imødekommes via nationale eller overnationale certificeringer eller akkrediteringer.

Det andet spørgsmål er, i hvilken udstrækning den eksisterende datainfrastruktur og det juridiske rammeværk kan understøtte de diagnostiske praksisser, som er nødvendige for indførelsen af nye genterapier, og muliggøre opfølgning på kliniske effekter af avancerede terapier. Hvis behandling med genterapier skal iværksættes før symptomdebut, kræver det overvejelser om, hvordan screening for arvelige sygdomme kan foregå, og hvilke dilemmaer der kan være forbundet hermed. Genomsekventering rejser også spørgsmål om rationalet bag visse principper i sundhedslovgivningen, herunder et regulatorisk skel mellem 'tørre' og 'våde' data og en antagelse om, at sundhedsdata er individuel information. Derudover kalder brugen af managed entry agreements på overvejelser om, hvilke praktiske og regulatoriske muligheder og udfordringer der er forbundet med at genbruge eksisterende datakilder til opfølgning på indkøbsaftaler, herunder overvejelser om datakvalitet og patienters selvbestemmelsesret.

Erfaringer fra England og Sverige

I både England og Sverige er man i gang med at vurdere, om de eksisterende evaluering-metoder og finansieringsmodeller kræver tilpasning i lyset af udviklingen mod personlig medicin, herunder introduktionen af nye avancerede terapier. I ingen af landene lægges der op til grundlæggende ændringer af evaluering-metoderne, men der er forslag om mindre justeringer.

I England findes der forskellige evaluering-programmer, hvor der benyttes forskellige evaluering-metoder og -kriterier. Eksempelvis er der et særligt evaluering-program for højt specialiserede behandlinger, som er målrettet meget sjældne sygdomme, hvor der kan afviges fra sædvanlige sundhedsøkonomiske evaluering-metoder og accepteres højere omkostninger pr. QALY. Dette evaluering-program har været anvendt for visse nye genterapier.

I begge lande overvejes det at indføre nye metoder til at undersøge og kvantificere beslutningsusikkerhed. I England foreslås det at operationalisere alvorlighed på en ny måde, som ikke favoriserer behandlinger, der gives i afslutningen af livet. I England foreslås en generel nedsætning af diskonteringsraten fra 3,5 % til 1,5 %, mens en ændring af diskonteringsraten ikke er på tale i Sverige.

I England er der forskellige 'ruter' for markedsadgang. Hvis nye behandlinger ikke kan anbefales som standardbehandling, kan der i nogle tilfælde laves aftaler om 'managed access'. Dette har været tilfældet for nogle nye gen- og celleterapier. Lægemidler, som indføres via managed access-aftaler, finansieres via en øremærket, national pulje. Tidligere kunne denne pulje kun benyttes til kræftbehandlinger, men den er netop udvidet til også at dække andre typer 'innovative behandlinger'. Aftaler om managed access kan benyttes, hvis producenten kan sandsynliggøre, at væsentlige beslutningsusikkerheder kan afhjælpes inden for en begrænset tidshorisont (maksimalt 5 år) og har tilbudt en pris, som gør

det muligt at anbefale lægemidlet som standardbehandling, efter managed access-perioden ophører. Tilbagebetaling af behandlinger, hvor beslutningsusikkerheden ikke reduceres tilstrækkeligt, er en væsentlig udfordring ved disse typer aftaler.

I både England og Sverige er der erfaringer med at forhandle indkøbsaftaler, som skal fordele økonomiske risici mellem producent og offentlig indkøber. Evalueringsinstitutioner og offentlige indkøbere i England er tilbageholdende med at benytte effektbaseret betaling, fordi denne type aftaler opleves som meget komplekse at administrere i praksis. Der er dog opnået nogen erfaring. I Sverige er den første aftale om effektbaseret betaling ved at blive forhandlet.

I Sverige er der ingen statslig medfinansiering af lægemidler, herunder avancerede terapier. Der er rejst offentlig debat om risici for geografisk ulighed i adgang til behandling, hvis den meget decentrale model for finansiering og levering af behandling fastholdes.

I både England og Sverige investeres der aktivt i kapacitet til at udbyde behandling med gen- og celleterapi samt vævsteknologier inden for det offentlige sundhedsvæsen. I England har der været en centraliseret tilgang med udpegning af Centres of Excellence, mens der i Sverige har været visse udfordringer med at sikre national koordination. Underestimering af kapacitetsbehov har muligvis været en flaskehals for udbredelsen af de nye terapier i England.

I begge lande fremhæver evalueringsinstitutioner og myndigheder et behov for at sikre bedre datakvalitet og mulighed for at kombinere datakilder for at understøtte diagnostiske praksisser og opfølgning på behandlingseffekter af nye avancerede terapier. Der er taget initiativer til at gennemføre eksisterende regulering af sundhedsdata i begge lande.

Tematikker og spørgsmål som interesserer på lægemiddelområdet med fordel kan drøfte som led i udviklingen af løsninger på udfordringer med evaluering, finansiering og organisering af behandling med avancerede terapier



1 Introduktion

Den videnskabelige og teknologiske udvikling på det medicinske område baner i stigende grad vejen for nye typer behandlinger, herunder nye gen- og celleterapi samt vævsteknologier. Disse behandlinger sætter nye rammer for, hvad vi forstår ved et lægemiddel, og de udfordrer den måde, som myndigheder traditionelt vurderer værdien af nye lægemidler.

Siden udviklingen af den kemiske industri i starten af 1900-tallet er lægemidler typisk blevet opfattet som produkter, der kan massefremstilles på fabrik, og er målrettet forholdsvis store patientgrupper (1). Det kan eksempelvis være lægemidler, som gives for at sænke kolesterol- og blodtryksniveauet. I dag udvikles og markedsføres andre typer produkter, som er målrettet forholdsvis små patientgrupper, og som i nogle tilfælde 'specialfremstilles' til hver enkelt patient (2).

De nye typer behandlinger kan bane vejen for nye måder at behandle sygdom på og skabe behandlingsmuligheder for patienter, som ikke tidligere har haft udsigt til behandling. Der er dog også en række udfordringer forbundet med de nye muligheder: For det første er startomkostningerne for det offentlige sundhedsvæsen højere, fordi prisen pr. dosis er højere end for andre lægemidler, og fordi der er behov for investering i infrastruktur (fx udstyr, opbevarings- og behandlingskapacitet) (3,4). For det andet er der ofte betydelig usikkerhed om behandlingernes kliniske effekter – særligt langtidseffekterne (5,6). For det tredje kan der være risiko for alvorlige bivirkninger (5,6). Og endelig stiller de nye terapier andre krav til logistik, kvalitetskontrol og infrastruktur end mange andre typer lægemidler (7,8). Disse udfordringer stiller krav til lægemiddelproducenter, offentlige myndigheder og indkøbere om at udvikle løsninger.

1.1 Rapportens formål

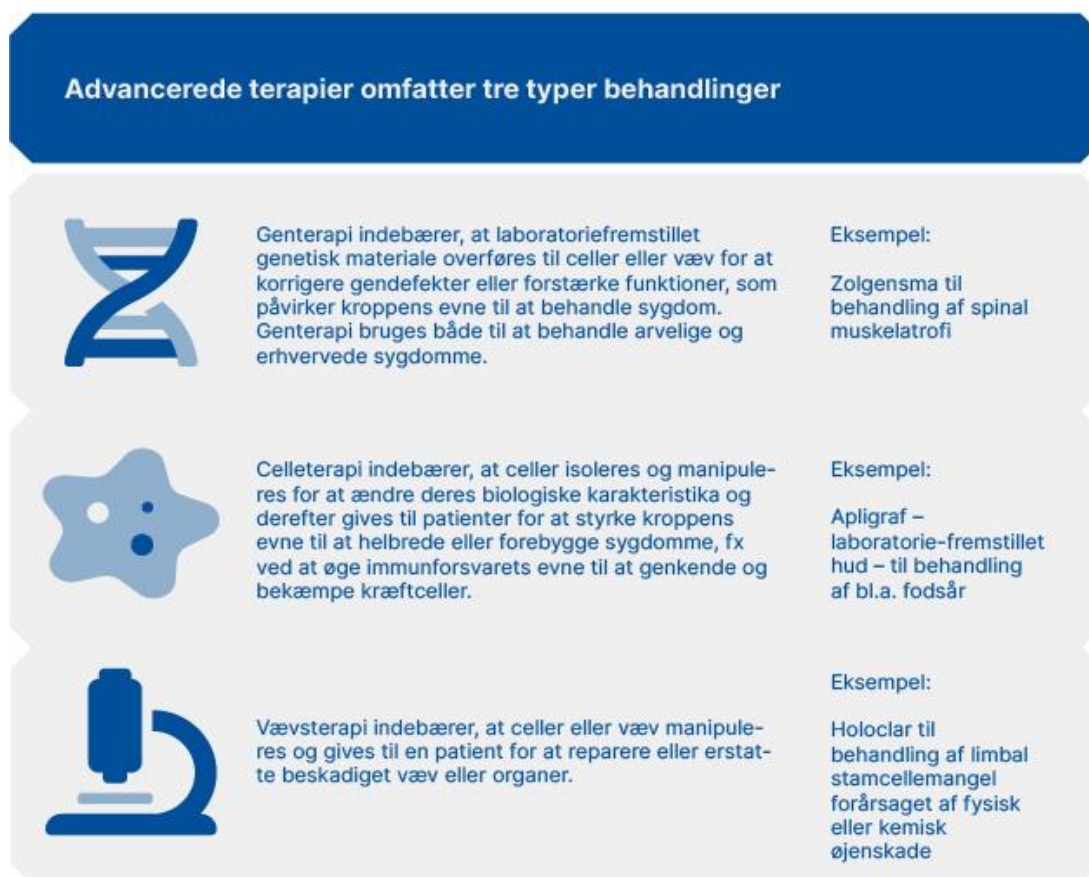
Formålet med denne rapport er at kortlægge og diskutere de evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer og muligheder, som gen- og celleterapi samt vævsteknologier giver anledning til, når de introduceres i det danske sundhedsvæsen. På den baggrund skal rapporten understøtte vidensbaseret dialog mellem interessenter på lægemiddelområdet om mulige løsningsforslag og eventuelle behov for yderligere undersøgelser.

Genterapi¹, somatisk celleterapi og vævsteknologier går under samlebetegnelsen 'avancerede medicinske produkter ('advanced therapy medicinal products', ATMP) i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) (11)(12). EMA har ansvar for at godkende produkter til markedsføring i den europæiske union (EU). Fælles for behandlingerne er, at lægemidlet består af biologisk materiale, som er blevet modificeret med henblik på at opnå en funktion hos patienten, som vil erstatte manglende funktion eller reparere sygdomsgivende dysfunktion. Ofte er der tale om engangsbehandlinger, som har til formål at bremse sygdomsudvikling i et tidligt stadie og/eller øge kroppens muligheder for at reparere sig selv. Håbet

¹ Genterapi dækker over forskellige teknikker, herunder: 1) gene replacement therapy, hvor et muteret gen erstattes med en rask kopi, 2) gene addition therapy, hvor modificeret genetisk materiale introduceres for at forstærke kroppens evne til at bekæmpe sygdom, 3) gene inhibition therapy, hvor et muteret gen, som fungerer på en skadelig måde, 'inaktiveres', 4) gene editing, hvor genomet 'redigeres' for at ændre egenskaberne ved et muteret gen, som fungerer på en skadelig måde (9,10). I rapporten skelner vi ikke mellem forskellige typer genterapi.

er, at behandlingerne har langvarige, sygdomsmodificerende effekter og potentielt kan erstatte behov for kontinuerlig behandling. ATMP's produceres på andre måder og har et andet indhold end kemiske og biologiske lægemidler samt vacciner. Derfor har EMA særlige regler for at godkende dem til markedsføring.²

Figur 1.1



Kilde: Egen produktion på baggrund af (12,13).

De evaluerings- og finansieringsmæssige udfordringer, som de avancerede terapier giver anledning til, er ikke grundlæggende nye. Men de avancerede terapier sætter kendte udfordringer på spidsen og gør det relevant at genbesøge nogle klassiske diskussioner om evalueringsmetoder og finansieringsmodeller (3,4,14). Introduktionen af de nye gen- og celleterapi samt vævsteknologier aktualiserer dermed nogle grundlæggende diskussioner om evaluering, finansiering og organisering af lægemiddelbehandling, som også kan være relevante i et bredere perspektiv.

Denne rapport fokuserer på de evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer og muligheder, som kan være af relevans for danske beslutningstagere i det offentlige sundhedsvæsen. De etiske og juridiske problemstillinger falder uden for rammerne af rapporten.

² EMAs procedurer for godkendelse af kemiske og biologiske lægemidler samt vacciner følger Reg. (EC) No 726/2004 og Dir. 2001/83/EC. EMAs godkendelse af ATMP's er reguleret via Reg. (EC) No 1394/2007 og Dir. 2009/120/EC.

For at skabe mulighed for at lære af udenlandske erfaringer inkluderer rapporten en kort beskrivelse af aktuelle initiativer, som tages i England og Sverige for at adressere udfordringer med evaluering, finansiering og organisering af behandling med nye avancerede terapier. Fokus er på at beskrive principper eller erfaringer, som kan være relevante i dansk kontekst. Der er således ikke tale om en udtømmende kortlægning af lægemiddelregulering og sundhedsvæsenets organisering i de to lande.

Endelig opsummerer rapporten en række temaer og spørgsmål, som interessenter på lægemiddelområdet kan drøfte for at finde fælles løsninger. Det har været uden for rapportens formål at give anbefalinger til konkrete løsningsforslag.

Kortlægningen bygger fortrinsvis på litteraturgennemgang. Som et supplement til litteraturgennemgangen er der foretaget ni ekspertinterviews for at sikre opdateret viden om eksisterende praksisser vedrørende evaluering, indkøb, finansiering og organisering af behandling med avancerede terapier i Danmark, Sverige og England. Metoderne er beskrevet i bilag 1.

1.2 Rapportens opbygning

I **kapitel 2** sættes introduktionen af avancerede terapier i relation til nogle aktuelle udviklingstendenser på lægemiddelmarkedet. Det beskrives, hvordan de nye behandlinger kan ses som del af bredere tendenser til udvikling af lægemidler, som 1) er målrettet små patientgrupper, 2) er udviklet til at være engangsbehandlinger med langtidsvirkende effekter, 3) har høje startomkostninger, og 4) kræver, at en del af produktionen foregår på behandlingsstedet. Derudover opsummeres resultater fra studier, som fremskriver væksten i antallet af nye gen- og celleterapier samt vævsteknologier.

Kapitel 3 kortlægger centrale udfordringer i forhold til evaluering, finansiering og organisering af behandling med avancerede terapier. Kapitlet giver en kort indføring i nogle klassiske methodediskussioner, som aktualiseres af de nye terapier. Der gives et overblik over forskellige måder at adressere økonomiske risici i forbindelse med finansiering og indkøb af lægemidler, herunder via indkøbsaftaler. Endelig beskrives det, hvordan udbredelsen af de nye typer terapier stiller krav til infrastrukturen i det offentlige sundhedsvæsen, herunder behov for kapacitet, kvalitetskontrol og datainfrastruktur.

Kapitel 4 giver en indføring i de aktuelle initiativer og erfaringer, som England og Sverige har med at evaluere og finansiere avancerede terapier. Der gives et overblik over foreslåede ændringer til de eksisterende evalueringsmetoder, og kapitlet samler op på erfaringer med forskellige typer indkøbsaftaler. Derudover peges der på nogle centrale erfaringer i forhold til behandlingsorganisering.

I **kapitel 5** opsummeres en række temaer og spørgsmål, som interessenter på lægemiddelområdet med fordel kan drøfte i processen med at udvikle løsninger for evaluering, finansiering og organisering af avancerede terapier. Temaerne og spørgsmålene er identificeret på baggrund af kortlægningerne i kapitel 2, 3 og 4.

2 Udviklinger på lægemiddelmarkedet

Introduktionen af nye, avancerede terapier kan ses som led i nogle mere generelle udviklingstendenser på lægemiddelmarkedet. I dette kapitel beskrives, hvordan de avancerede terapier indgår i fire – delvist overlappende – udviklingstendenser.

2.1 Behandling målrettet små patientgrupper

Udviklingen af nye gen- og celleterapier samt vævsteknologier kan ses som del af en større udvikling mod 'præcisionsmedicin'. Præcisionsmedicin kaldes også 'personlig medicin' og indebærer, at valget af behandlinger tilpasses den enkelte patient – ofte ud fra genetisk information (15). Kort fortalt er ambitionen blandt forskere, myndigheder og virksomheder at skabe mere præcis diagnostik af sygdomme og udvikle nye behandlinger, som kan medvirke til at skabe nye behandlingsmuligheder og sikre, at færre patienter får medicin, som de ikke har gavn af, eller som kan skade dem på grund af bivirkninger (15-18).

Tilpasningen af behandlingen kan bl.a. ske ved, at lægemidlet målrettes en bestemt genetisk sygdomsmekanisme. Genterapien Voretigen-neparvovec (Luxturna), som bruges til at behandle en alvorlig, arvelig øjensygdom, virker eksempelvis ved at overføre normale kopier af et bestemt gen (RPE65), som ellers ikke fungerer, som det skal, til patienterne (19).³ I andre tilfælde foregår tilpasningen ved, at behandlingen laves ved hjælp af celler fra patienten selv. Eksempelvis kan visse typer blodkræft nu behandles ved, at man udtager nogle af patientens hvide blodlegemer (T-celler) fra blodet, genmanipulerer dem i et laboratorium, så de bedre kan genkende kræftcellerne, og derefter fører dem tilbage til patientens blod for at styrke immunforsvarets muligheder for at dræbe kræftcellerne. Det kaldes CAR-T-cellebehandling (20).⁴

Mens der tidligere blev fokuseret meget på at udvikle lægemidler til forebyggelse og behandling af udbredte 'folkesygdomme' såsom diabetes og hjertekarsygdomme, indebærer satsningen på præcisionsmedicin, at behandlingerne målrettes mindre patientgrupper (23). Det afspejler dels, at behandlingerne målrettes sjældne sygdomme, dels at forståelsen af, hvad der er en 'sjælden' sygdom, ændrer sig, fordi 'store' sygdomsgrupper i stigende grad opdeles i mindre undergrupper med bestemte genetiske eller molekylærbiologiske kendetegn (2).

2.2 Langtidsvirkende engangsbehandlinger

Nogle af de avancerede terapier afspejler også en ambition blandt forskere og lægemiddelvirksomheder om at udvikle langtidsvirkende engangsbehandlinger. Ved at påvirke

³ I Danmark varetages behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) af Rigshospitalet. Målet med behandlingen er at bremse udviklingen af blindhed for patienter med den arvelige øjensygdom RPE65-relateret nethinde-dystrofi.

⁴ CAR er en forkortelse for Chimeric Antigen Receptor, og T'et referer til, at det er patientens T-celler, som anvendes i behandlingen. I Danmark udføres CAR-T-behandling på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital. Ud over de gavnlige virkninger kan CAR-T-behandling også have alvorlige bivirkninger, som gør, at patienterne behøver overvågning og i nogle tilfælde intensiv behandling (21,22).

grundlæggende sygdomsmekanismer er målet med de nye genterapier typisk at hæmme eller stoppe sygdomsudvikling i tidlige stadier. Det kan potentielt betyde, at livslang behandling kan erstattes af en enkelt eller få behandlinger (3). For celleterapi og vævsteknologier er målet typisk at styrke kroppens evne til at reparere sig selv for at lindre skader eller opnå mildere sygdomsforløb (4). Dette kan skabe nye behandlingsmuligheder for sygdomme, hvor man ellers kun kan tilbyde lindrende behandling og hjælpemidler. Der kan dog også være alvorlige og delvist ukendte bivirkninger ved de nye terapi-typer, og der kan være opstået irreversible skader, som behandlingerne ikke kan afhjælpe (5,6). Nogle af de risici, der kan være forbundet med avancerede terapier, inkluderer tumordannelse, immunreaktioner og vækst i væv, som ikke oprindeligt var målet for behandlingen (7,24).

2.3 Høje startomkostninger

Introduktionen af de avancerede terapier kommer med høje startomkostninger for det offentlige sundhedsvæsen. Sammenlignet med mange kemiske og biologiske lægemidler har disse produkter en meget høj pris pr. dosis, fordi der er tale om behandlinger, som skal gives én eller få gange. Derudover kræver det investeringer i udstyr, opbevaringskapacitet, udvikling af procedurer samt certificeringer og uddannelse, før behandlingerne kan tages i brug.

Tabel 2.1

Priseksempler på avancerede terapier, som er anbefalet i Danmark, baseret på listepriisen ¹		
Produktnavn	Sygdomsindikation	Pris pr. dosis
Luxtuma (G)	RPE65-relateret nethindedystrofi	3,4 mio. kr.
Kymriah (G)	Akut lymfastisk leukæmi (ALL)	2,9 mio. kr. kr.
Zolgensma (G)	Spinat Muskelatrofi (SMA)	14,5 mio. kr.
Holclar (V)	Limbal stamcellemangel	0,9 mio. kr. ²

Anm.: Genterapi (G), vævsteknologi (V).

Note: ¹ Listepriisen henviser til den officielle pris, som producenten angiver ved markedsføring af produktet i Danmark. I praksis kan prisen være lavere på grund af rabatter. Rabatterne er typisk konfidentielle. Derfor er informationer om lægemidlernes egentlige priser ikke offentligt tilgængelig. ² Pris pr. øje.

Kilder: <https://pro.medicin.dk> (hjemmesiderne er besøgt den 11.7.2021).

Prisen på lægemidler kan påvirkes af en række mekanismer, herunder udviklings- og produktionsomkostninger, omfanget af forventet salg, omfanget af priskonkurrence og den forventede betalingsevne og -villighed blandt beslutningstagere. Prissætningen af lægemidler er ikke gennemsigtig, fordi det af mange virksomheder betragtes som en forretningshemmelighed. Derfor er det ikke muligt at sige med sikkerhed, hvad priserne på de nye gen-, celle- og vævsprodukter afspejler, men prissætningen kan afspejle at:

- Udviklings- og produktionsomkostningerne øges for virksomhederne, når produkter specialfremstilles frem for at masseproduceres
- Virksomhederne ikke kan forvente at sælge så mange produkter, når lægemidlerne er målrettet små patientgrupper
- Virksomhederne kun kan forvente at sælge få doser pr. patient, når behandlingen skal gives én eller få gange
- Der er efterspørgsel og betalingsvilje blandt politiske beslutningstagere
- Konkurrencen er begrænset på grund af intellektuelle ejendomsrettigheder (patentbeskyttelse).

2.4 Lægemiddelproduktion og behandling er ikke adskilte processer

En del af de avancerede terapier bryder med en forståelse af lægemidler som færdige, standardiserede produkter, der er klar til brug efter indkøb. Det er fx tilfældet for CAR-T-cellebehandling. CAR-T-celler produceres i forbindelse med indkøbet, og en del af produktionskæden finder sted på hospitalerne. Produktion og behandling er ikke adskilte processer.

Sammenfletningen af produktion og behandling betyder, at behandlingen sker i et tæt samarbejde mellem mange parter, lægemiddelproducenter, klinikere, laboratorieteknikere, apotekere, distributører, patienter og pårørende. Det stiller andre krav til logistik og infrastruktur end ved mange andre typer medicinske behandlinger og kan give anledning til komplekse overvejelser om ansvarsplacering, hvis der sker fejl i processen.

Figur 2.1



Kilde: Egen produktion på baggrund af interview med Klinik for blodsygdomme, Rigshospitalet.

2.5 Forventet vækst i antallet af markedsførte produkter

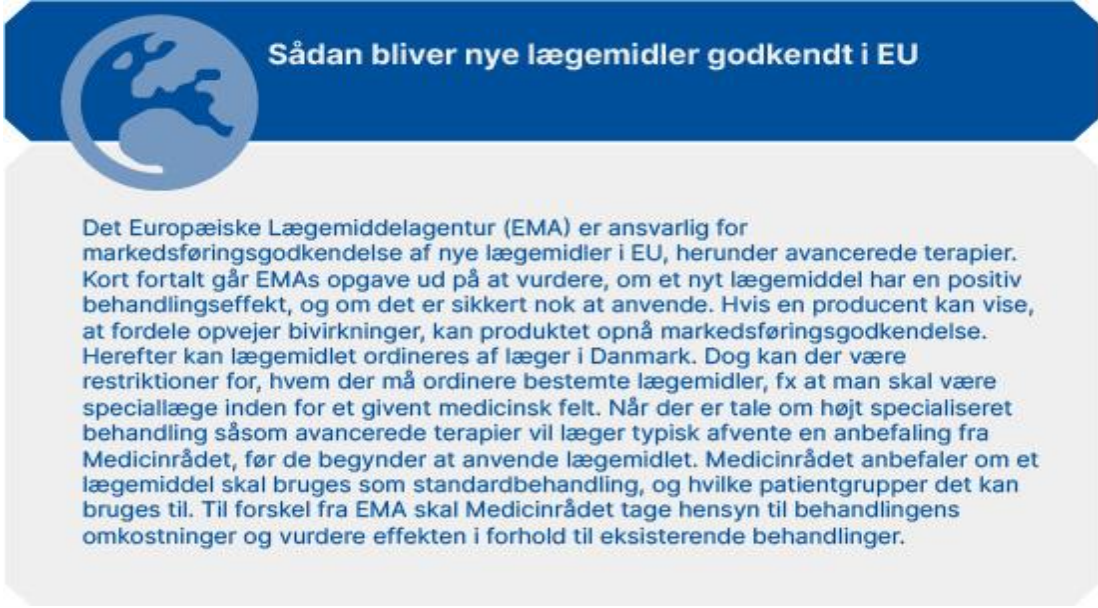
På nuværende tidspunkt er der ikke markedsført så mange avancerede terapier i Europa og andre dele af verden. Kortlægninger af kliniske studier tyder dog på, at antallet af markedsførte gen- og celleterapi samt vævsteknologier vil vokse i de kommende år.

EMA godkendte den første avancerede celleterapi (Chondrocelect) i 2009 og den første genterapi (Glybera)⁵ i 2012 (25-27). I december 2020 var 12 avancerede terapier godkendt til markedsføring i EU⁶. Ni af disse er genterapier, én er celleterapi og to er vævsteknologier (27). I USA havde det amerikanske lægemiddelagentur (The Federal Drug Administration, FDA) godkendt 18 gen- og celleterapi frem til juni 2021 (28).

⁵ Glybera er ikke længere godkendt til anvendelse i EU. Efter at have opnået markedsføringsgodkendelse under særlige omstændigheder og med udvidede krav til monitorering af kliniske effekter valgte producenten i 2017 at undlade at ansøge om fornyelse af markedsføringsgodkendelsen (25).

⁶ ATMP godkendes gennem den centrale godkendelsesprocedure i EU, hvor EMAs komité for avancerede terapier vurderer behandlingens kvalitet, sikkerhed og effektivitet. På baggrund heraf foretager komiteen for humanmedicinske lægemidler (CHMP) en anbefaling om, hvorvidt behandlingen skal have markedsføringstilladelse eller ej. Den endelige beslutning om markedsføringstilladelse foretages af Europakommissionen på baggrund af CHMPs udtalelse (11).

Figur 2.2



Sådan bliver nye lægemidler godkendt i EU

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er ansvarlig for markedsføringsgodkendelse af nye lægemidler i EU, herunder avancerede terapier. Kort fortalt går EMAs opgave ud på at vurdere, om et nyt lægemiddel har en positiv behandlingseffekt, og om det er sikkert nok at anvende. Hvis en producent kan vise, at fordele opvejer bivirkninger, kan produktet opnå markedsføringsgodkendelse. Herefter kan lægemidlet ordineres af læger i Danmark. Dog kan der være restriktioner for, hvem der må ordinere bestemte lægemidler, fx at man skal være speciallæge inden for et givent medicinsk felt. Når der er tale om højt specialiseret behandling såsom avancerede terapier vil læger typisk afvente en anbefaling fra Medicinrådet, før de begynder at anvende lægemidlet. Medicinrådet anbefaler om et lægemiddel skal bruges som standardbehandling, og hvilke patientgrupper det kan bruges til. Til forskel fra EMA skal Medicinrådet tage hensyn til behandlingens omkostninger og vurdere effekten i forhold til eksisterende behandlinger.

Kilder: (29) (30,31).

I Danmark har Medicinrådet frem til august 2021 anbefalet fire avancerede terapier til klinisk brug, og to er under behandling i Medicinrådet (se Tabel 2.2).

Tabel 2.2 Oversigt over EMA-godkendte gen-, celle- og vævsterapier

Produktnavn	Sygdomsindikation	EMA-godkendt	Medicinrådets anbefaling
Holoclax (V)	Limbal stamcellemangel	2015	Delvist anbefalet (for ét øje)
Imlyglic (V)	Malignt melanom	2015	Ikke behandlet
Strimlevis (G)	ADA-SCID	2016	Ikke behandlet
Spherox (V)	Bruskskade i knæ	2017	Ikke behandlet
Alofisel (C)	Perianale fistler v. Crohns sygdom	2018	Ikke anbefalet
Tisagenlecleucel (Kymriah) (G)	Akut lymfatisk leukæmi (ALL) og Diffust, storcellet B-celle lymfom	2018	Delvist anbefalet (begrænset indikation)
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) (G)	Akut lymfatisk leukæmi (ALL) og Diffust, storcellet B-celle lymfom	2018	Ikke anbefalet
Voretigene neparovec (Luxturna) (G)	RPE65-relateret nethindedystrofi	2018	Anbefalet
Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) (G)	Beta-thalassemi	2019	Igangværende evaluering
Onasemnogene aberparovec (Zolgensma) (G)	Spinal muskeltrofi (SMA)	2020	Delvist anbefalet (begrænset indikation)
Libmeldy (G)	Metakromatisk leukodystrofi	2020	Igangværende evaluering
Tecartus (G)	Mantelcellelymfom	2020	Ikke behandlet

Note: Genterapi (G), Celleterapi (C), vævsteknologi (V).
Kilder: Medicinrådet.dk samt (27).

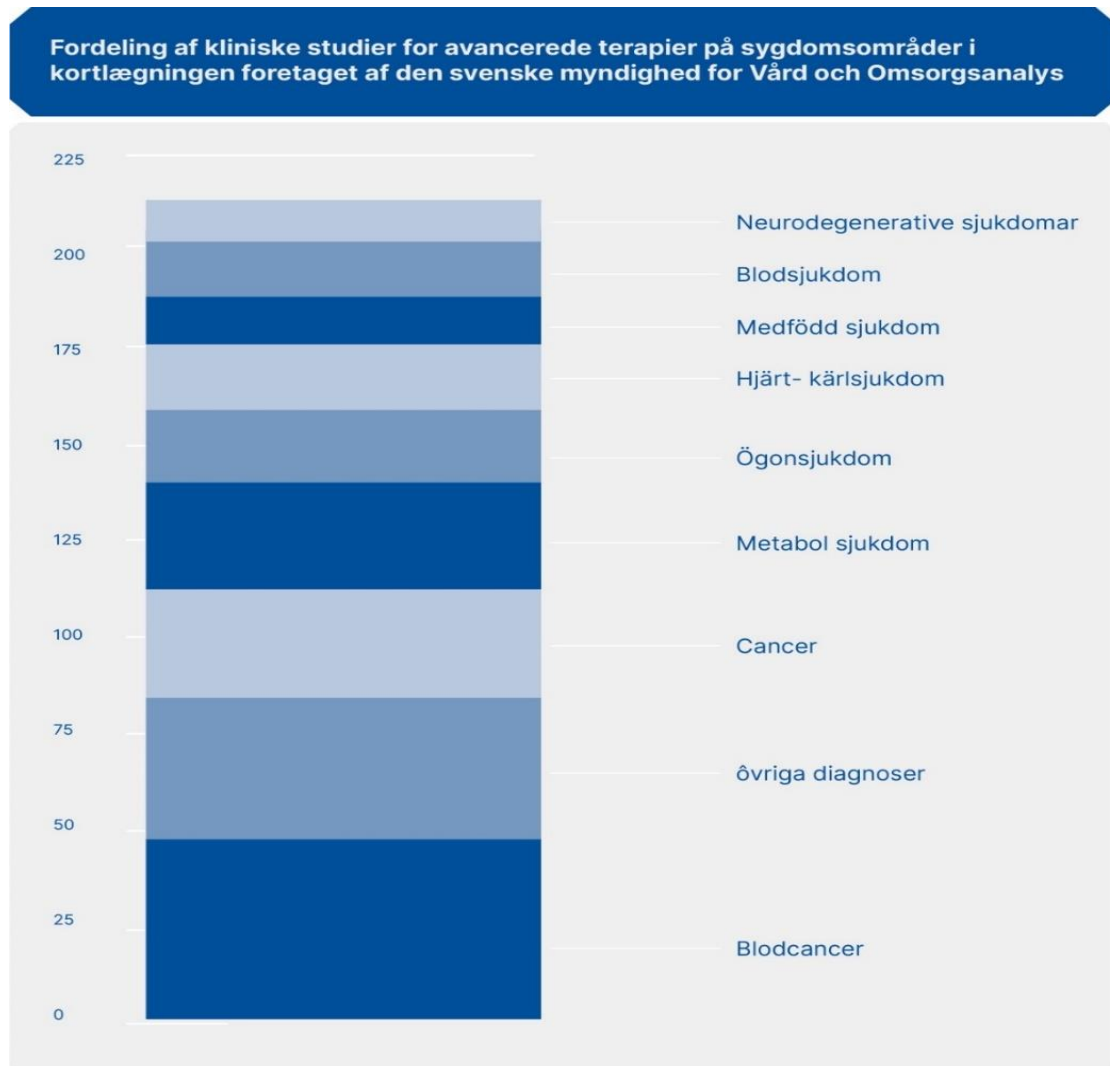
Prognoser for den fremtidige udvikling af markedet for avancerede terapier er behæftet med stor usikkerhed, fordi den videnskabelige udvikling på området går hurtigt, perioden fra klinisk afprøvning til markedsføring er forholdsvis kort, og der er en betydelig risiko for, at lægemidlerne ikke når gennem hele udviklings- og godkendelsesprocessen (32). Prognoserne skal læses med disse forbehold in mente.

Myndigheten för vård- och omsorgsanalys i Sverige anslår, at der er ca. 250 igangværende kliniske studier af unikke avancerede terapier, som potentielt kan blive markedsført inden for de kommende 10 år (27).⁷ Myndigheten för vård- och omsorgsanalys er en svensk myndighed, som har til formål at levere uvildige analyser og kortlægninger, som skal danne grundlag for offentlig beslutningstagning. Ud fra kortlægningen af studierne estimerer den svenske myndighed, at der vil markedsføres omkring 50 nye, avancerede terapier inden for den kommende 10-års-periode (27). Et amerikansk studie fra 2019 estimerer, at der vil være 30-60 celle- og genterapier på markedet i USA i 2030 (33).

De markedsførte avancerede terapier er på nuværende tidspunkt målrettet ganske små patientgrupper (34). Oversigter over igangværende kliniske studier med genterapier tyder på, at omkring en tredjedel af de genterapier, som er under udvikling, også vil være målrettet sjældne sygdomme (35). Kortlægninger af kliniske studier af gen- og celleterapi viser, at der er størst udviklingsaktivitet inden for blodkræft og andre kræftsygdomme – estimerer tyder på, at 40-50 % af gen- og celleterapierne, som er under udvikling, forventes at blive målrettet blodkræft og andre kræftsygdomme (27,33). Ifølge den svenske myndighed for Vård och Omsorgsanalys tyder aktiviteten inden for kliniske studier på, at de fremtidige behandlinger derudover vil være målrettet øjensygdomme, hjerte-karsygdomme, blodsygdomme, neurodegenerative sygdomme og sjældne, genetisk betingede metaboliske sygdomme (27) (se figur 2.3).

⁷ Dette estimat er baseret på data, som agenturet selv har indsamlet om igangværende undersøgelser af ATMP's og rapporter, som har estimeret antallet af igangværende kliniske afprøvninger af gen- og/eller celleterapi via søgninger i kliniske databaser eller the National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHR IO).

Figur 2.3



Kilde: (27).

Myndigheten för vård- och omsorgsanalys i Sverige estimerer, at op mod 125.000 patienter vil være i målgruppen for behandling med avancerede terapier i Sverige, hvis vi ser 10 år frem i tiden, og at mellem 2.000 og 10.000 patienter årligt vil være kandidater til behandling med avancerede terapier (27). Den svenske myndighed estimerer, at omkostningerne ved disse nye behandlinger kan blive mellem 7 mia. og 36 mia. SEK. Disse estimater er selvsagt meget usikre og afhænger bl.a. af prisudviklingen.

Forskning inden for personlig medicin vedrører også diagnoser, som i dag er forholdsvis udbredte i befolkningen. Myndigheten för vård och omsorgsanalys i Sverige har kortlagt kliniske studier på området. På baggrund af kortlægningen vurderer styrelsen, at det ikke vil være særlig sandsynligt, at store grupper af patienter med diabetes, demens og psykiske sygdomme vil kunne diagnosticeres ved hjælp af gensekventering eller behandles med avancerede terapier inden for de kommende 10 år (27). I de kommende år må nye ATMP's derfor primært forventes at være målrettet behandling af mere sjældne sygdomme.

3 Introduktion af avancerede terapier: Centrale udfordringer

I dette kapitel skitserer vi de centrale udfordringer, der er forbundet med at evaluere, finansiere og organisere behandlingen med nye avancerede terapier. Vi fokuserer på udfordringer, som er relevante for offentlige beslutningstagere i Danmark. Der kan også være væsentlige etiske og juridiske udfordringer forbundet med udviklingen og udbredelsen af gen-, celle- og vævsprodukter. Det falder uden for rammerne af dette projekt at foretage en specifik afdækning af de etiske og juridiske udfordringer, men disse typer problematikker nævnes kort, når de indgår i relation til de evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer, som afdækkes.

3.1 Evalueringsmæssige udfordringer

Offentlige beslutningstagere bruger evalueringer af nye lægemidler til at veje forskellige hensyn op mod hinanden. På den ene side er der et hensyn til at sikre patienter hurtig adgang til nye behandlinger, som de kan have gavn af. På den anden side er der hensyn til, at de behandlingsmæssige effekter og bivirkninger er tilstrækkeligt dokumenteret, og at omkostningerne står mål med de forventede gevinster.

I Danmark er det Medicinrådet, som har ansvar for at evaluere specialiserede behandlinger, herunder gen-, celle- og vævsprodukter. Medicinrådets anbefalinger om at tage et nyt lægemiddel i brug som standardbehandling tager udgangspunkt i en vurdering af, om lægemidlets kliniske effektivitet og sikkerhed står i et rimeligt forhold til omkostningerne (30,31).

Fra januar 2021 har Medicinrådet taget nye evalueringsmetoder i brug. Tidligere foretog Medicinrådet separate analyser af lægemidlernes kliniske effektivitet og behandlingsomkostninger. Den kliniske effektivitet er den gavn, som patienterne kan forvente af behandlingen sammenlignet med eksisterende klinisk praksis. Med de nye metoder foretager Medicinrådet en samlet analyse af lægemidlernes omkostningseffektivitet ud fra en sundhedsøkonomisk evaluering (omkostnings-nytte-analyse). Derudover beregnes de budgetmæssige konsekvenser af at indføre den nye behandling (30).

Nogle af de kendetegn, som gør de avancerede terapier nyskabende, betyder også, at det kan være vanskeligt at vurdere effekten af behandlingerne. Dermed kan det være svært at afgøre, om de gavnlige effekter står mål med omkostningerne (36). De evalueringsmæssige udfordringer er ikke unikke for gen- og celleterapi samt vævsteknologier, og der kan være forskellige udfordringer for forskellige produkter (37).

I det følgende beskriver vi først, hvad der er med til at skabe usikkerhed ved vurderingen af behandlingseffekterne. Dernæst uddyber vi en række udfordringer, som kan opstå i den sundhedsøkonomiske evaluering.

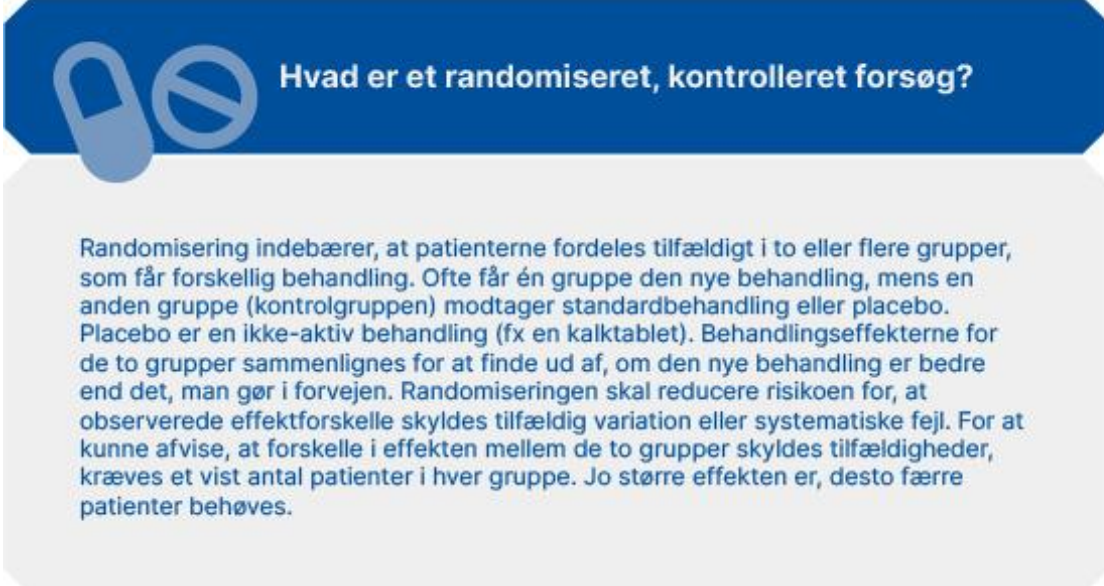
3.1.1 Usikkerhed ved evaluering af kliniske effekter

En hovedudfordring ved evalueringen af nye avancerede terapier er, at dokumentation af behandlingseffekter ofte er behæftet med stor usikkerhed. Usikkerheden afspejler særligt tre forhold:

1. Små patientgrupper

Når behandling målrettes små patientgrupper, kan det være meget tidskrævende og omkostningstungt at rekruttere nok patienter til at kunne dokumentere den kliniske effektivitet i et klassisk lodtrækningsforsøg (3,4). Lodtrækningsforsøg kaldes også randomiserede, kontrollerede forsøg og har længe været standard ved evaluering af lægemidler, fordi de giver god vished for, at de observerede effekter skyldes lægemidlet og ikke andre forhold. Det vil sige, at effekten er kausal (38).

Figur 3.1



Hvad er et randomiseret, kontrolleret forsøg?

Randomisering indebærer, at patienterne fordeles tilfældigt i to eller flere grupper, som får forskellig behandling. Ofte får én gruppe den nye behandling, mens en anden gruppe (kontrolgruppen) modtager standardbehandling eller placebo. Placebo er en ikke-aktiv behandling (fx en kalktablet). Behandlingseffekterne for de to grupper sammenlignes for at finde ud af, om den nye behandling er bedre end det, man gør i forvejen. Randomiseringen skal reducere risikoen for, at observerede effektforskelle skyldes tilfældig variation eller systematiske fejl. For at kunne afvise, at forskelle i effekten mellem de to grupper skyldes tilfældigheder, kræves et vist antal patienter i hver gruppe. Jo større effekten er, desto færre patienter behøves.

2. Manglende kontrolgrupper

Nogle gange mangler der kontrolgrupper i de kliniske forsøg, som laves for at vurdere effekten af nye, avancerede terapier. Når der ikke er nogen kontrolgruppe at sammenligne med, er det vanskeligt at beregne *forskellen* i de effekter, som patienterne kan forvente ved den nye behandling sammenlignet med eksisterende praksis. Manglen på kontrolgrupper kan afspejle etiske hensyn. Eksempelvis kan det være problematisk at lave lodtrækningsforsøg, hvor en ny behandling sammenlignes med placebo, hvis tidligere forsøg har vist en gavnlig effekt af behandlingen (39). Placebo-behandling kan også være problematisk, hvis det indebærer, at patienterne udsættes for en risiko uden at kunne forvente en effekt. Eksempelvis hvis der laves et operativt indgreb eller en anden invasiv procedure, som kan give risiko for infektion.

3. Ukendte langtidseffekter

Håbet ved en del af de nye, avancerede terapier er, at de kan have langvarige – potentielt livslange – effekter, men ofte er langtidsvirkningerne, herunder potentielle bivirkninger,

ikke undersøgt, når Medicinrådet skal evaluere lægemidlet. Eftersom det er omkostnings- tungt og tidskrævende at lave studier, som løber over mange år, benyttes ofte midlertidige effektmål i de kliniske forsøg.⁸ Når langtidseffekterne er ukendte, kan det være nødvendigt at fremskrive effekterne ved hjælp af matematiske modeller (ekstrapolation). Dette er mere usikkert end at observere, hvordan det går patienterne i virkeligheden (3,5).

Usikkerheden om langtidseffekter øges ved, at EMA har indført særlige godkendelses- processer, som skal fremskynde markedsføringstilladelser for produkter til patienter, som i dag ikke kan tilbydes nogen anden effektiv behandling.⁹

Samlet betyder udfordringerne med små patientgrupper, manglende kontrolgrupper og ukendte langtidseffekter, at det er vanskeligt at vurdere, hvor stor gavn patienterne vil have af en ny behandling sammenlignet med eksisterende klinisk praksis, hvor længe patienterne kan have gavn af behandlingen, og om der på sigt opstår bivirkninger.


3.1.2 Lodtrækningsforsøg vs. 'real world evidence'

Udfordringerne med at vurdere behandlingseffekter for avancerede terapier er ikke nye metodiske problematikker. Tværtimod kan man sige, at introduktionen af de nye be- handlinger genopliver nogle gamle diskussioner om fordele og ulemper ved at lave lod- trækningsforsøg i forhold til observationelle studier, der benytter eksisterende datakilder eller data, som løbende indsamles i almindelig klinisk praksis. I den sundhedspolitiske debat diskuteres mulighederne for at benytte observationelle studier til at vurdere ef- fekterne af nye lægemidler ofte som et spørgsmål om brugen af 'real world data' (43).

⁸ Det er forskelligt fra sygdom til sygdom, hvad der opfattes som midlertidige og endelige effektmål, men endelige effekter henviser ofte til, om patienterne overlever længere, undgår at udvikle sygdom eller opnår højere livskva- litet. Ciani et al. (2017) oplister tre betingelser for, at et midlertidigt effektmål er en god proxy for den endelige effekt: 1) at der er biologisk sandsynlighed for, at der er en sammenhæng mellem den midlertidige og den endelige effekt, 2) at sammenhængen mellem de midlertidige og de endelige resultater er dokumenteret i observationelle studier, og 3) at det er vist, at den midlertidige behandlingseffekt har indflydelse på de endelige effekter (40). For ATMP-lægemidler vil der ofte være manglende viden om disse sammenhænge (3,6).

⁹ EMA kan give en betinget markedsføringsgodkendelse, hvis et nyt lægemiddel er målrettet en patientgruppe med et umødt behandlingsbehov, og hvis midlertidige kliniske data tyder på, at lægemidlets gavnlige effekter opvejer mulige risici. Det er et krav, at producenten indsender opdaterede effektdata til EMA inden for en bestemt tids- periode for at opnå en fuld markedsføringstilladelse (41). Studier på kræftområdet tyder på, at det i praksis kan være vanskeligt at sikre opfølgning på langtidseffekter (3). EMA har også udviklet et koncept for Adaptive path- ways, som er målrettede behandlinger for patientgrupper med store behandlingsbehov, og hvor det er vanskeligt at indsamle data via traditionelle lodtrækningsforsøg. Adaptive pathways muliggør en trinvis godkendelsesproces, hvor real life data kombineres med kliniske studier (42).

Figur 3.2




Hvad er real world evidence (RWE)?

RWE henviser til analyser, der bygger på data fra andre kilder end traditionelle lodtræknings-forsøg. Nogen afgrænser begrebet til analyser, som bygger på data fra observationelle studier, mens andre også inkluderer analyser, som bygger på såkaldte pragmatiske lodtrækningsforsøg. Der mangler konsensus om, hvilke metodiske standarder RWE bør bygge på ved lægemiddelgodkendelse. For at opnå konsensus om metodiske standarder kræves en præcis terminologi, som bl.a. skelner mellem forskellige typer studiedesigns.

Kilder: (38,44) (45,46) (43)

På grund af udfordringerne med at lave traditionelle lodtrækningsforsøg undersøges effekten af nye avancerede terapier ofte via andre typer studier, som inkluderer observationelle data (41,47). Eksempelvis har man i nogle tilfælde ladet alle patienterne i et studie få en ny behandling og sammenlignet patienternes behandlingsresultater med resultater fra historiske studier, som undersøger, hvordan sygdommen udvikler sig uden behandling. I andre tilfælde har man ladet patienterne udgøre deres egen kontrolgruppe ved at sammenligne deres helbredsstatus før og efter behandling (interrupted time-series design) (6).

Figur 3.3



Eksempler på kliniske studier som inddrager real world data

I 2018 og 2019 godkendte EMA de to CAR-T cellebehandlinger Tisagenlecleucel (Kymriah) og Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling af to sjældne former for blodkræft: akut lymfatisk leukæmi (ALL) og diffust B-celle lymfom (DLBCL), hvis konventionel behandling havde svigtet. Da de kliniske forsøg for disse lægemidler blev igangsat, var der ikke markedsført andre effektive behandlinger til disse sygdomme i denne situation. EMA vurderede, at det ville være uetisk at lave placebo-kontrollerede forsøg, fordi der var vist lovende resultater i pilotstudier. I stedet for at lave klassiske lodtrækningsforsøg undersøgte man effekten af behandlingen ved at lave en indirekte sammenligning af behandlingseffekterne for de patienter, som fik de nye behandlinger, og resultater fra tidligere registerstudier, som undersøgte, hvordan det gik patienterne med de tidligere tilgængelige behandlinger.

Kilder: (21,22)

Der er lavet undersøgelser af, om resultaterne fra traditionelle lodtrækningsforsøg adskiller sig væsentligt fra analyser, som bygger på registerdata (se fx (48-51)). Der er dog ikke opnået entydige konklusioner om, hvorvidt og hvornår observationelle studier vil kunne erstatte traditionelle lodtrækningsforsøg (45,48). Frem for at se det som et spørgsmål om, hvorvidt observationelle studier kan *erstatte* lodtrækningsforsøg, diskuterer myndigheder, evalueringsinstitutioner og forskere i stigende grad, hvordan forskellige typer studier kan *supplere* hinanden. Et hovedspørgsmål er, hvornår observationelle effektstudier kan accepteres, og hvilke metodiske standarder studierne bør leve op til (2,52).

Når behandlingseffekter undersøges ved hjælp af observationelle studier, er der større risiko for fejltolkninger (52).¹⁰ Eksempelvis kan man komme til at overvurdere effekten af et nyt lægemiddel, hvis de patienter, som får den nye behandling, generelt er yngre og har færre følgesygdomme end de patienter, som er fulgt i et historisk studie. Der findes statistiske metoder, som kan reducere risikoen for fejltolkninger (53). Metoderne kræver typisk adgang til individuelle patientdata, og en begrænsning er, at man kun kan tage højde for parametre, som man kender og har data på (3,53). Ved observationelle studier er datakilderne også mere varierede, og datakvaliteten kan svinge betydeligt, fordi data ikke er genereret med det primære formål at dokumentere behandlingseffekter (38). Derfor kræver brugen af real world data grundige overvejelser og klare metodiske retningslinjer.

I Danmark angiver Medicinrådets retningslinjer, at lodtrækningsforsøg er den foretrukne kilde til effektdata, og at effektforskelle helst skal være belyst via ét eller flere studier, hvor den nye behandling sammenlignes direkte med de relevante behandlingsalternativer (30). Hvis en ansøger benytter effektdata fra ikke-randomiserede studier eller observationsdata fra klinisk praksis, er der krav om, at datakvalitet, studiedesign, tidspunkt for dataindsamlingen, patientkarakteristika og statistiske metoder skal diskuteres grundigt (30). Hvis der ikke kan foretages direkte sammenligninger af behandlingseffekter, har Medicinrådet givet eksempler på statistiske metoder, som kan benyttes til at foretage indirekte sammenligninger (30).¹¹ Retningslinjerne bidrager dermed til at tydeliggøre, hvilke metodiske standarder brugen af real world data skal leve op til i Danmark.

3.1.3 Genåbning af klassiske sundhedsøkonomiske methodediskussioner

De usikkerheder, der er ved at vurdere de kliniske effekter, gør det også udfordrende at beregne de forventede behandlingsomkostninger og sammenholde behandlingsgevinster og omkostninger i de sundhedsøkonomiske evalueringer. Der findes ikke metoder, som kan fjerne denne usikkerhed. Men forskere og evalueringsinstitutioner diskuterer, hvilke metoder man kan anvende for at undersøge, kvantificere og præsentere usikkerhederne for at gøre det tydeligt for beslutningstagere, hvor (u)sikkert et datagrundlag de træffer

¹⁰ De væsentligste metodeforbehold ved observationelle effektstudier er større risiko for confounding (dvs. at associationen mellem behandling og effekt kan forklares af andre variabler) og omvendt kausalitet (dvs. at patientens helbredsstatus har betydning for valg af behandling, snarere end at behandlingen påvirker helbredsstatus) end i traditionelle lodtrækningsforsøg (38).

¹¹ Parvise justerede indirekte sammenligninger og netværksmetaanalyser. Hvis der ikke eksisterer et sammenhængende netværk af studier, som binder intervention og relevante komparatorer sammen, skal der foretages indirekte sammenligninger af behandlingseffekter fra enarmede kliniske studier eller enkelte arme fra studier. Der er krav om, at ansøgeren anvender statistiske metoder, som forbedrer muligheden for at sammenligne de relative effekter. Hvis ansøgeren har adgang til individuelle patientdata, kan metoder såsom en matchet justeret indirekte sammenligning (MAIC) eller simuleret behandlingssammenligning (simulated treatment comparison, STC) anvendes. Der er krav om, at ansøgeren beskriver og diskuterer antagelser, styrker og svagheder ved de anvendte metoder.

beslutninger på. Derudfra vil det være op til beslutningstagerne at vurdere, om datagrundlaget er *for* usikkert til at anbefale ibrugtagning af en ny behandling.

I sundhedsøkonomiske evalueringer er det gængs praksis at lave 'følsomhedsanalyser' for at undersøge, om resultatet ændrer sig betydeligt, hvis man ændrer på nogle af de antagelser, som analysen bygger på. Eksempelvis kan man undersøge, hvordan resultatet påvirkes, hvis man bruger forskellige estimater for varigheden af behandlingseffekten eller antager, at forskellige andele af en patientgruppe vil blive kureret af en behandling. Overordnet handler de metodiske diskussioner om, hvordan forskellige former for følsomhedsanalyser kan bidrage til at belyse forskellige typer beslutningsusikkerheder (54).¹² I Danmark specificerer Medicinrådets retningslinjer, hvilke typer følsomhedsanalyser der skal foretages i forbindelse med de sundhedsøkonomiske evalueringer (30).¹³

Ud over diskussionen om beslutningsusikkerhed har introduktionen af nye avancerede terapier bidraget til at genåbne andre klassiske metodediskussioner. I det følgende udfolder vi tre igangværende sundhedsøkonomiske diskussioner. Diskussionerne kredser om: 1) hvorvidt og hvordan arbejdsmarkedseffekter og effekter for pårørende skal regnes med i de sundhedsøkonomiske analyser (analyseperspektiv), 2) hvorvidt og hvordan der skal tages højde for andre typer behandlingsgevinster end livslængde og livskvalitet i de sundhedsøkonomiske analyser (værdisætning), og 3) hvordan man metodisk skal forholde sig, når der går lang tid fra et lægemiddel betales til gevinsterne opstår (diskontering).

1. Analyseperspektiv: Hvilke omkostninger og gevinster skal regnes med?

Sundhedsøkonomiske evalueringer kan foretages ud fra forskellige analyseperspektiver. Analyseperspektivet har betydning for, hvilke udgifter og gevinster som medregnes (3). Perspektivet kan fx begrænses til de udgifter og gevinster, som kan forventes i det regionale sundhedsvæsen, eller det kan udvides til også at omfatte udgifter og gevinster, som opstår i andre sektorer såsom det kommunale socialvæsen. Der er forskelligt, hvilket analyseperspektiv som anvendes af evalueringsinstitutioner i forskellige lande (3).¹⁴ Dette er en medvirkende årsag til, at evalueringsinstitutionerne kan komme frem til forskellige analyseresultater, når de evaluerer de samme produkter.

For de avancerede terapier vil de direkte medicinudgifter typisk have stor betydning for de samlede behandlingsomkostninger sammen med investeringer i nødvendig infrastruktur (fx udstyr og opbevaringskapacitet), uddannelse og procedurer (fx for håndte-

¹² Eksempler inkluderer scenarie-analyser, hvor flere antagelser undersøges samtidig; 'threshold analyses' for effektvarighed, hvor det undersøges, hvor lang tid en effekt skal vare, for at produktet kan vurderes omkostnings-effektivt ved en bestemt pris; 'cure proportion modelling', som angiver, hvilken andel af patienter der forventes at blive kureret og kan benyttes i tillæg til traditionelle overlevelseskurver; præsentation af estimater for 'net health benefits' i tillæg til ICER-estimer; 'shared savings scenarios', hvor det undersøges, hvilken andel af potentielle besparelser der vil tilfalde producenten og sundhedsvæsenet ved en given prissætning (54).

¹³ Ifølge Medicinrådets retningslinjer skal der både foretages deterministiske og probalisticke følsomhedsanalyser. De deterministiske følsomhedsanalyser bruges til at undersøge usikkerheden ved forskellige analyseparametre herunder tidshorisont, lægemiddelpriser, nytteværdi og effektparametre. Der skal laves analyser, hvor et, to eller flere parametre varieres samtidig, og der kan eventuelt laves scenarie-analyser for at sammenholde fx worst case- og best case-scenarier. Betydningen af lægemidlets pris skal belyses via tabeller eller grafer, som viser, hvordan ICER varierer ved forskellige priser (fra listepriisen til prisen, hvor ICER bliver negativ). De probalisticke følsomhedsanalyser bruges til at undersøge den samlede parameter-usikkerhed og modelantagelser (30).

¹⁴ NICE i England og Wales benytter et NHS samt personal social services perspective i dets omkostningseffektanalyser, mens TLV i Sverige benytter et samfundsperspektiv, hvor alle omkostninger og gevinster medtages, uanset hvor de falder (3). Se også: <https://tools.ispor.org/peguidelines/>

ring af genmodificeret materiale) (37). For genterapier kan det desuden være af betydning, om udgifter til diagnostiske tests medregnes, da diagnostikken er testintensiv og kan inkludere screening af større eller mindre befolkningsgrupper (55).

På gevinstsiden kan analyseresultaterne påvirkes af, hvorvidt der medregnes gevinster, som falder uden for det regionale sundhedsvæsen. Behandlinger, som har langvarige og potentielt kurative (helbredende) effekter, kan fx betyde, at patienterne kan slippe for kontinuerlig medicinsk behandling eller klare sig med mindre støtte fra kommune og pårørende (fx hjælp i hjemmet, særlige skole- eller uddannelses tilbud) (6,56). Det kan også være af væsentlig betydning, om arbejdsmarkedsrelaterede gevinster medregnes, fordi tidlig behandling med langvarige effekter potentielt kan gøre det muligt for patienterne at deltage i flere år på arbejdsmarkedet (6,56).

I Danmark benytter Medicinrådet et 'begrænset samfundsperspektiv' i den sundhedsøkonomiske evaluering. Kort fortalt betyder det, at alle behandlingseffekter for patienterne og alle behandlingsrelaterede omkostninger skal medregnes – også afledte gevinster og omkostninger, som fx skyldes bivirkninger og administration af lægemidlet. Derimod skal omkostninger eller gevinster, som er relateret til patienters mulighed for at deltage på arbejdsmarkedet (produktivitetstab/-gevinster samt overførselsindkomster) ikke medregnes. Fremtidige sundhedsudgifter og -gevinster, som ikke er relateret til den aktuelle sygdomssituation, skal heller ikke medregnes (30). I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser inkluderes udgifter til diagnostiske tests, medmindre der er tale om indførelse af befolkningsscreening (oplyst ved interview).

Figur 3.4



Kilde: (30)

Der er ikke noget entydigt metodisk svar på, hvilket perspektiv der bør anvendes, og dermed hvilke typer udgifter og gevinster der skal medtages i analysen (3). Det er analytiske valg, som også afspejler samfundsværdier, herunder bestemte opfattelser af lighed. Hvis man fx inkluderer arbejdsmarkedsproduktivitet i analysen, kan man komme til at diskriminere børn, ældre og andre, som står uden for arbejdsmarkedet. I Medicinrådets metoderetningslinjer er der ikke givet eksplicite begrundelser for, hvorfor bestemte typer omkostninger og -gevinster skal in- eller ekskluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.

2. Værdisætning af behandlingsgevinster: Skal nogle gevinster tillægges særlig værdi?

Ved sundhedsøkonomiske evalueringer har det længe været udbredt praksis at opgøre sundhedsmæssige behandlingsgevinster ved hjælp af måleenheden, QALY. QALY står for Quality-Adjusted Life Years, som på dansk oversættes til kvalitetsjusterede leveår.

Figur 3.5



Hvad er kvalitetsjusterede leveår (QALY)?

QALY er en måleenhed, som blev udviklet af sundhedsøkonomer i 1970-90erne. Formålet var at lave en standardiseret måleenhed, som kunne tage højde for, at behandlinger både kan påvirke livslængde og livskvalitet. Ved at omregne forskellige typer sundhedseffekter til en fælles måleenhed blev det muligt at sammenligne omkostninger per effekt på tværs af forskellige sygdomsområder og typer af behandlinger. Sundhedseffekten for hver enkelt sygdomsgruppe måles altså på samme skala og vægtes ens. Ved opgørelsen af kvalitetsjusterede leveår går 'kvalitetsjusteringen' simpelt fortalt ud på at vægte den levetid, som patienter kan forventes at tilbringe i forskellige helbredsstadier, ud fra hvor ønskværdige disse helbredsstadier er.

Brugen af QALYs indebærer, at den sundhedsmæssige værdi af en behandling forstås som gevinster i livslængde og livskvalitet. Blandt sundhedsøkonomer og etikere har det imidlertid længe været diskuteret, om der er behov for en bredere forståelse af 'behandlingsværdi' i sundhedsøkonomiske evalueringer, og om der kan være større betalingsvilje for en QALY i særlige situationer (39,57-59). Disse diskussioner er genåbnet med introduktionen af avancerede terapier (3,4). Diskussionerne, som er af særlig relevans for avancerede terapier, handler om, hvorvidt det skal tillægges ekstra værdi, hvis behandlinger kan:

- **Kurere sygdom** eller forsinke sygdomsprogression i forhold til at lindre eller dæmpe symptomer – og relateret hertil om det prioriteres højere at opnå en kurativ effekt for få personer i forhold til en mindre sundhedseffekt for mange individer.

- Give en sundhedsforbedring ved en **alvorlig sygdom** frem for at opnå en lige så stor sundhedsforbedring ved en mindre alvorlig lidelse (hvilket også rejser spørgsmål om, hvordan 'alvorlighed' skal defineres).
- Opnå en sundhedsforbedring for patientgrupper, som har et **umødt behandlingsbehov** i forhold til patientgrupper, som allerede har adgang til behandling.
- Behandle **sjældne sygdomme** frem for mere udbredte sygdomme (hvilket også rejser spørgsmål om, hvad der er 'sjældent').
- Skabe **innovative behandlingsprincipper** frem for at videreudvikle eksisterende løsninger (hvilket også rejser spørgsmål om, hvad innovation vil sige) (3,6,34)).

Svaret på disse spørgsmål afspejler samfundsværdier og kalder derfor på politisk prioritering.

Der er lavet sundhedsøkonomiske og bioetiske undersøgelser af, hvordan befolkningsgrupper forholder sig til sådanne prioriteringsspørgsmål. Det har været uden for rammerne af denne rapport at lave en systematisk kortlægning af resultater fra disse undersøgelser. Nyere gennemgange af sundhedsøkonomiske studier samt danske undersøgelser af befolkningspræferencer tyder på, at sundhedsgevinster for yngre mennesker vægtes højere end for ældre mennesker, at sundhedsgevinster for personer med alvorlig sygdom (stort behandlingsbehov) vægtes højere end for personer med mindre alvorlige lidelser, og at behandling, som gives ved livets afslutning (end-of-life treatment), ikke vægtes højere end behandling, som gives tidligt eller undervejs i et sygdomsforløb (60-63).

Evalueringsinstitutioner internationalt prioriterer forskellige former for 'behandlingsværdi' (3). I England har der hidtil været givet særlig prioritet til behandling ved livets afslutning, men dette er under forandring (se kapitel 4). I Holland gives der særlig prioritet til behandlinger målrettet alvorlige sygdomme. Alvorlighed operationaliseres her på en måde, der favoriserer behandlinger til patienter, som har kort forventet restlevetid (64).¹⁵ Disse tilgange stiller tidlig, sygdomsforebyggende behandling dårligere end behandlinger, som skal øge livslængde eller livskvalitet for terminale patienter. I Norge gives der også særlig prioritet til alvorlige sygdomme, men her operationaliseres alvorlighed på en måde, så det favoriserer dem, der bliver ramt tidligt af sygdom over dem, der allerede har levet et langt liv, før de bliver syge.¹⁶

Prioritering af bestemte typer behandlingsgevinster kan foregå på forskellige måder. Overordnet kan man skelne mellem tre måder (se Tabel 3.1 nedenfor). Måderne er ikke gensidigt udelukkende, og i praksis benytter evalueringsinstitutioner ofte en kombination (3).

¹⁵ Alvorlighed måles som relative QALY shortfall, dvs. tab af QALY som følge af sygdom i forhold til forventet QALY uden sygdom.

¹⁶ Alvorlighed måles som absolut QALY shortfall, dvs. antal tabte QALYs over en livstid. Denne operationalisering er i tråd med et bestemt etisk ræsonnement, der kaldes fair inningsargumentet. Fair inningsargumentet går ud på, at der skal gives størst prioritet til dem, som har mange år at miste på grund af sygdom, mens der ikke skal gives lige så høj prioritet til de, som allerede har levet et langt liv (se (65,66)).

Tabel 3.1

Tre måder at prioritere ved evalueringen af nye medicinske teknologier			
Tilgang	Prioritering integreres i sundhedsøkonomiske analyser	Prioritering afspejles i grænseværdier for betalingsvilje	Prioritering sker via deliberative processer*
Beskrivelse	QALY-gevinster ganges i bestemte tilfælde med en faktor som påvirker ICER**	Højere omkostninger per QALY accepteres i bestemte tilfælde (fx for sjældne sygdomme)	Bredt formulerede prioriteringsprincipper inddrages via diskussioner blandt interessenter
Fordele	Mulighed for at sikre konsistens og transparens	Mulighed for at sikre konsistens og transparens, enklere for udenforstående at gennemskue	Mulighed for at lave prioriteringer, selvom datagrundlaget er sparsomt
Ulemper	Vanskeligt for udenforstående at gennemskue	Strategisk prissætning op til grænseværdien	Vanskeligt at sikre konsistens og transparens
Kræver	Et godt datagrundlag for at vise QALY-gevinsterne	Et godt datagrundlag for at vise QALY-gevinsterne	Konsensus om fortolkning af prioriteringsprincipper
Eksempel	NICE's QALY-modifyer for alvorlige sygdomme	NICE's accept af højere grænseværdi ved behandling til sjældne sygdomme med høje QALY-gevinster	Medicinrådets alvorlighedsprincip

* En deliberativ proces er en mere eller mindre styret beslutningsproces, hvor interessenter ideelt har lige mulighed for at deltage, er lydhøre over for hinandens argumenter og søger at nå konsensus (67).

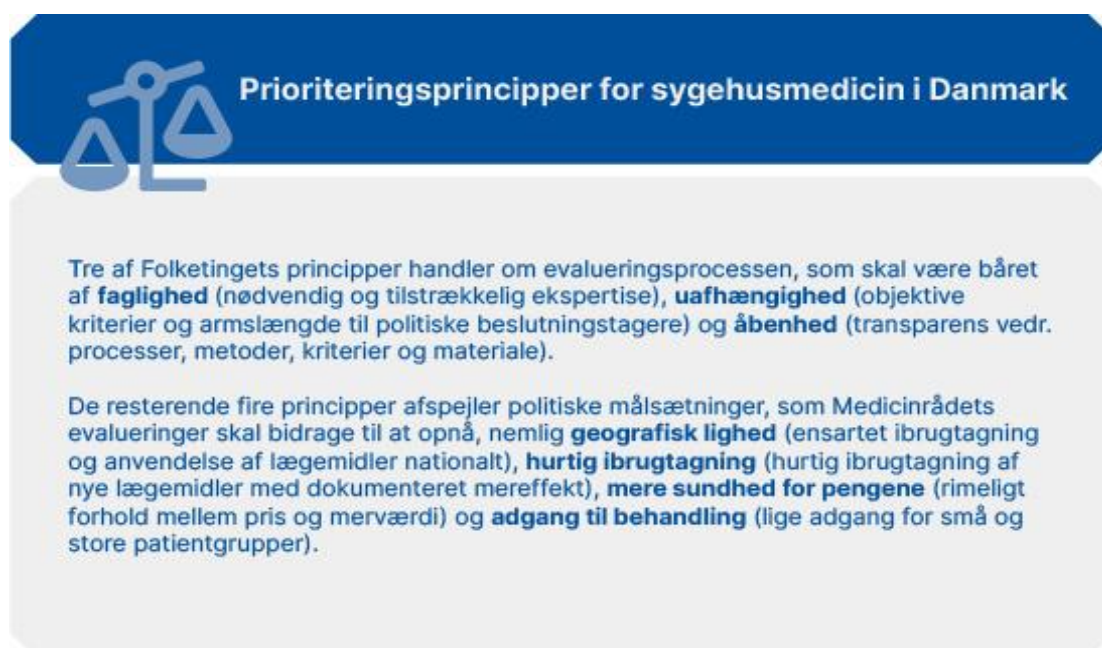
** ICER = incremental costs effectiveness ratio, dvs. forholdet mellem den relative effektivitet (merværdi) af en ny behandling sammenlignet med dens relative omkostninger (meromkostninger eller besparelser i forhold til et relevant alternativ).

I Danmark har Medicinrådet mulighed for at inddrage et alvorlighedsprincip og derved acceptere højere behandlingsomkostninger eller et mere usikkert evidensgrundlag end normalt (68). Medicinrådet nævner på dets hjemmeside en række eksempler på, hvornår alvorlighed vil kunne anvendes. Eksemplerne inkluderer behandlinger, som er rettet mod børn og unge, medfører meget tidlig død, kurerer eller forebygger invaliderende tilstande, kan begrænse udbredelsen af alvorlige og smitsomme sygdomme, og er målrettet tilstande, hvor der ikke findes effektiv behandling (68). Alvorlighed er ikke operationaliseret gennem Medicinrådets evalueringsmetoder. Det er op til Medicinrådet at vurdere, hvorvidt alvorlighedskriteriet skal inddrages via rådets deliberative processer. En deliberativ proces er en mere eller mindre styret beslutningsproces, hvor idealet er, at

interessenter har lige mulighed for at deltage, er lydhøre over for hinandens argumenter og søger at nå konsensus (67). Alvorlighedsprincippet er blevet brugt i minimum fire tilfælde siden rådets etablering i 2017 – to af disse vedrørte et avanceret medicinsk produkt.¹⁷

Ud over at tage hensyn til alvorlighed skal Medicinrådets evalueringer foregå inden for rammen af syv overordnede principper for prioritering af sygehusmedicin, som blev vedtaget af Folketinget i 2016. Medicinrådet har desuden mulighed for at inddrage et forsigtighedsprincip, som skal bidrage til at sikre, at en uforholdsmæssig stor andel af sundhedsvæsenets økonomiske ressourcer ikke allokeres i retning af én medicinsk behandling.

Figur 3.6



Kilde: (69)

For avancerede terapier er særligt det sidste princip om lige adgang til behandling for små og store patientgrupper af relevans. De avancerede terapier er ofte målrettet sjældne sygdomme, hvor datagrundlaget typisk er sparsomt og behandlingsomkostningerne høje.

Medicinrådet har ikke særlige evalueringssprincipper for sjældne sygdomme. For at vurdere betydningen af rådets metoder for anbefalinger af lægemidler til sjældne sygdomme foretog Medicinrådet i november 2020 en opgørelse over de hidtidige evalueringer. Opgørelsen viser, at rådet fra 2017-2018 anbefalede 4 ud af 10 lægemidler til sjældne sygdomme. Fra 2019, hvor en metodeændring trådte i kraft, til november 2020, anbefalede rådet 4 ud af 6 lægemidler til sjældne sygdomme.¹⁸ For lægemidler til sjældne kræftsygdomme anbefalede Medicinrådet 9 ud af 13 før 2019 og 1 ud af 5 efter 2019. Anbefalingerne inkluderer

¹⁷ Eksempler inkluderer evaluering af voretigene neparvovec (Luxturna), burosumab (Crysvita), nusinersen (Spinraza), tisagenlecleucel (Kymriah). Medicinrådet foretager endnu ikke systematiske registreringer af brugen af alvorlighedsprincippet.

¹⁸ Medicinrådets definition af sjældne sygdomme bygger på Sundhedsstyrelsens afgrænsning af sjældne sygdomme, som sygdomme der har en prævalens på højst 1-2 ud af 10.000 personer svarende til, at højst ca. 500-

både lægemidler, hvor evidensgrundlaget har været så usikkert, at den kliniske merværdi ikke har kunnet kategoriseres ('merværdi af ukendt størrelse') og lægemidler, hvor evidensgrundlaget har gjort det muligt at fastslå størrelsen af den kliniske merværdi ('moderat' eller 'stor' merværdi) (70). Hidtil har det altså i flere tilfælde været muligt for ansøgerne at dokumentere behandlingseffekterne for lægemidler til sjældne sygdomme på en måde, som Medicinrådet har accepteret. De tilfælde, hvor Medicinrådet ikke har anbefalet et lægemiddel til en sjælden sygdom, skyldes det ifølge rådet selv i højere grad, at omkostningerne har været for høje, end at effekten af behandlingen ikke har kunnet dokumenteres (70,73).

Medicinrådets nye metoderetningslinjer, som trådte i kraft 1. januar 2021, giver mulighed for, at der kan afviges fra standardkravene til den sundhedsøkonomiske evaluering, hvis datagrundlaget er for sparsomt. I de tilfælde vil behandlingen blive vurderet ud fra separate analyser af den kliniske effektivitet, sikkerhed og omkostninger. Det er op til ansøgeren at begrunde, hvorfor det ikke er muligt at foretage en sundhedsøkonomisk evaluering, og Medicinrådets sekretariat og fagudvalg har ansvar for at vurdere begrundelserne (30).

3. Diskontering: Skal nutidige og fremtidige effekter tillægges forskellig værdi?

Eftersom en del af de avancerede terapier er karakteriseret ved høje startomkostninger for behandlingsgevinster, som kan forventes flere år frem i tiden, er det relevant at overveje, om nutidige og fremtidige behandlingseffekter skal tillægges samme eller forskellig værdi (74).

I sundhedsøkonomiske evalueringer nedskrives værdien af fremtidige gevinster og omkostninger ofte. Det kaldes for 'diskontering'. Der er to grunde til denne nedskrivning af værdi: 1) en antagelse om, at beslutningstagere og borgere foretrækker at høste gevinster så hurtigt som muligt og betale for dem så sent som muligt (tidspræference), og 2) en forventning om, at købekraften vil stige med tid (formueeffekt) (4,37). Diskonteringsraten angiver, hvor stor nedskrivningen er (procent pr. år).

Diskonteringen kan have stor betydning for den sundhedsøkonomiske evaluering af avancerede terapier, hvor der er stor tidsforskel i fordelingen af omkostninger og effekter (75). Det har genåbnet en debat blandt sundhedsøkonomer om, hvorvidt omkostninger og gevinster skal nedskrives med samme diskonteringsrate, og hvilke rater der skal anvendes (3,4,37). Internationalt er der betydelige forskelle på, hvilken diskonteringsrate som benyttes af evalueringsinstitutioner (4,76). En kortlægning foretaget af det engelske evalueringsinstitut the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i 19 lande i 2020 viser, at raterne varierer mellem 1,5 % og 5 %. Kortlægningen viser også, at de fleste lande bruger samme diskonteringsrate for omkostninger og gevinster, men der er visse undtagelser (76).¹⁹

1.000 personer i Danmark har sygdommen. Sundhedsstyrelsens definition rummer derudover et krav om kompleksitet (medfødte, arvelige, kroniske, komplekse, alvorlige sygdomme) og behov for en særlig indsats og faglige eller teknologiske ressourcer (70,71). Sundhedsstyrelsens og Medicinrådets definition af lægemidler til sjældne sygdomme adskiller sig fra EMAs definition af Orphan drugs, som er en bredere kategori (72).

¹⁹ Holland, Belgien, Polen og Rusland benytter en lavere rate eller undlader at nedskrive værdien af fremtidige helbredseffekter. Begrundelsen for at benytte lavere rater i Holland og Belgien er, at man vil undgå, at kurative eller forebyggende initiativer, hvor effekten forventes i fremtiden (fx vacciner eller screening), tillægges lavere værdi end initiativer, som er målrettet akutte helbredsproblemer (76). Et argument for at bruge samme rate for omkostninger og effekter er, at udgifter til én type behandling vil påvirke helbredseffekter på andre områder, når sundhedsbudgettet er fast (opportunity costs) (76).

I Danmark benytter Medicinrådets samme årlige diskonteringsrate til at nedskrive gevinster og omkostninger (30). Raten, som benyttes, er den samfundsøkonomiske diskonteringsrate, som Finansministeriet definerer (se www.fm.dk). Raten er på 3,5 % de første 35 år og 2,5 % for gevinster og omkostninger, som realiseres efter 36-70 år (77).

Medicinrådets retningslinjer indebærer, at langsigtede behandlingsgevinster tillægges lavere værdi end de her-og-nu-gevinster, som kan forventes ved mere akutte behandlinger. Det stiller en del avancerede terapier og andre forebyggende behandlinger ringere end andre typer behandlinger. En sænkning af diskonteringsraten for helbredseffekter vil betyde, at højere priser kan accepteres inden for den samme tærskelværdi for omkostningseffektivitet (omkostninger pr. QALY).

3.1.4 Opsummering: Evalueringmæssige udfordringer

De evalueringmæssige udfordringer, som de avancerede terapier giver anledning til, er ikke nye problemstillinger. Udfordringerne kommer dog ofte og tydeligt til udtryk for disse typer behandlinger. Det gør det relevant for interessenterne på lægemiddelområdet at genbesøge nogle klassiske metodiske diskussioner om evaluering af lægemidlers effektivitet og omkostningseffektivitet og overveje, om der er behov for ændringer i Medicinrådets nuværende metoder. De metodiske diskussioner drejer sig særligt om fire spørgsmål.

Det første spørgsmål er, hvordan man kan håndtere usikkerhed om behandlingernes kliniske effektivitet, som skyldes små patientpopulationer, fravær af kontrolgrupper i kliniske studier og ukendte langtidseffekter. Evalueringen af avancerede terapier vil typisk være præget af stor usikkerhed om effektstørrelser og -varighed, hvilket skaber afledt usikkerhed om behandlingsomkostningerne. Det gør det vanskeligt for evalueringsinstitutioner og beslutningstagere at vurdere, om en ny behandling giver en rimelig værdi for pengene, og hvordan de offentlige sundhedsbudgetter vil blive påvirket af behandlingen. Der findes ikke metodiske løsninger, som kan fjerne disse usikkerheder. Der er dog metoder, som kan reducere risikoen for fejltolkninger ved effektanalyser, som bygger på observationelle data, og metoder, som kan bruges til at undersøge og præsentere usikkerhederne for beslutningstagere. Medicinrådet redegør detaljeret for brugen af disse metoder i dets nyeste metoderetningslinjer.

Det andet spørgsmål er, hvorvidt arbejdsmarkedseffekter skal regnes med i de sundhedsøkonomiske analyser. Dette vil have særlig betydning for behandlinger, som gives tidligt i livet og kan forventes at have langvarige effekter, såsom nogle af de nye genterapier. Medicinrådet anvender et begrænset samfundsperspektiv i dets sundhedsøkonomiske analyser. Det indebærer, at alle sundhedsrelaterede udgifter og gevinster medregnes, uanset om de falder inden for det regionale sundhedsvæsen eller andre sektorer, men at arbejdsmarkedsrelaterede effekter og omkostninger ikke regnes med. Der er ikke noget entydigt metodisk svar på, hvilke typer udgifter og gevinster der skal medtages i en sundhedsøkonomisk evaluering. Det er analytiske valg, som også afspejler samfundsværdier, herunder bestemte opfattelser af lighed, fordi valget af metode kan stille nogle patientgrupper bedre eller dårligere end andre. Denne diskussion kalder derfor også på politisk prioritering. I medicinrådets metoderetningslinjer er der ikke givet begrundelser for, hvorfor bestemte typer omkostninger og -gevinster skal in- eller ekskluderes i den sundhedsøkonomiske

analyse. Dermed er det vanskeligt for udenforstående at gennemskue, hvilke samfundsværdier der ligger til grund for de metodiske valg.

Det tredje spørgsmål er, hvorvidt og hvordan der skal tages højde for andre typer behandlingsgevinster end livslængde og livskvalitet i de sundhedsøkonomiske analyser. Igen kalder dette spørgsmål ikke blot på metodiske overvejelser, men også politisk prioritering. Når behandlingsgevinster opgøres via kvalitetsjusterede leveår (QALY), tages der kun højde for effekter på livslængde og livskvalitet. Der kan imidlertid også være andre typer værdi, som beslutningstagere i det offentlige sundhedsvæsen finder relevante at tage hensyn til. I relation til avancerede terapier er der rejst en diskussion om, hvorvidt der skal gives særlig prioritet til innovative lægemidler, som baner vejen for nye behandlingsprincipper, eller som er målrettet særligt sjældne eller alvorlige tilstande. Det rejser afledte spørgsmål om, hvordan kriterier for 'innovation', 'sjældenhed' og 'alvorlighed' i praksis kan operationaliseres. Derudover er det væsentligt at overveje, hvordan prioriteringen skal foregå. Der er forskellige fordele og ulemper ved at lade prioriteringen foregå som en integreret del af den sundhedsøkonomiske analyse, definere forskellige kriterier for betalingsvilje eller foretage prioriteringer via en deliberativ proces. I sundhedsøkonomiske evalueringer operationaliseres sygdomsalvor ofte på måder, som favoriserer behandlinger til patienter med kort restlevetid. Dermed diskrimineres behandlinger, som gives tidligt i livet. Medicinrådets alvorlighedsprincip er ikke operationaliseret på en måde, så det kan indgå i sundhedsøkonomiske analyser. Den brede definition giver mulighed for stor fortolkningsfleksibilitet i rådets beslutningsprocesser.

Det fjerde spørgsmål er, hvordan man metodisk skal forholde sig, når der går lang tid, fra et lægemiddel betales, til gevinsterne opstår. I sundhedsøkonomiske evalueringer nedskrives fremtidige effekter ofte (diskontering) ud fra en antagelse om, at beslutningstagere foretrækker at få behandlingsgevinster her og nu og at betale for dem senere. Denne praksis kan stille forebyggende og langsigtede behandlinger ringere end behandlinger, som giver helbredsgevinster på den korte bane. Det er særligt en udfordring for nye generapier, hvor der både er forventninger om langvarige effekter og høje startomkostninger. Det kalder på overvejelser om, hvorvidt der skal benyttes forskellige diskonteringsrater for effekter og omkostninger, og hvordan raten skal fastlægges. Medicinrådet benytter samme diskonteringsrate for gevinster og omkostninger (3,5 %). Raten følger Finansministeriets samfundsoekonomiske diskonteringsrate. Medicinrådets retningslinjer giver ingen begrundelse for valget af diskonteringsrate.

De evalueringsmæssige udfordringer er ikke blot et nationalt anliggende. De afspejler også overnational regulering. Når EMA indfører nye godkendelsesprocesser eller ændrer dokumentationskrav, påvirker det også de nationale evalueringsprocesser, fordi det kan være vanskeligt for enkelte lande at stille nye dokumentationskrav, når et lægemiddel har opnået markedsføringsgodkendelse i hele Europa. Specielt hvis der er tale om lande med små befolkninger og dermed et mindre lægemiddelmarked. Det rejser spørgsmål om, hvilke muligheder der kan være for overnationalt samarbejde om at etablere fælles principper og afstemme forventninger til de evidensstandarder, som skal guide evalueringen af nye lægemidler, herunder avancerede terapier – og dermed også de dokumentationskrav, som stilles til lægemiddelproducenterne. I det europæiske EUnetHTA-samarbejde foregår et løbende arbejde med at udvikle metoder og principper for medicinsk teknologivurdering (78). For at reducere nationale forskelle i evalueringsinstitutioners opgørelser af

nye lægemidlers kliniske effektivitet vedtog Europakommissionen ved udgangen af 2018 et forslag til en forordning om vurdering af sundhedsteknologier, herunder lægemidler (79). Forslaget går på at gøre det obligatorisk for EU-medlemslandene at benytte fælles evalueringer af nye teknologiers kliniske effektivitet. Europaparlamentet begyndte forhandling om forslaget i marts 2021 (79-81).

I nordisk regi indgår de nationale evalueringsinstitutioner i Finland, Norge og Sverige i netværket FINOSE, som har til formål at muliggøre samarbejde om fælles evalueringer af nye lægemidler, udvikle evalueringsprincipper, dele erfaringer om best practice og sikre videndeling om nye produkter (82). Medicinrådet deltager som observatør i netværket.

3.2 Finansieringsmæssige udfordringer

Introduktionen af nye avancerede terapier kræver typisk høje startomkostninger i det offentlige sundhedsvæsen. Dels fordi der skal betales for hele behandlingen ved opstart, når der er tale om engangsbehandling; dels fordi det kan kræve investeringer i udstyr, opbevaringskapacitet, udvikling af procedurer samt certificeringer og uddannelse, før den første patient kan behandles.

Principielt afspejler disse udfordringer ikke nye problematikker for offentlige beslutningstagere. Men de kendte udfordringer forstærkes ved, at usikkerheden om behandlingernes omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser er ganske store, og at gevinsterne først kan forventes flere år ud i fremtiden. Det rejser spørgsmål om, hvordan beslutningstagerne kan adressere de økonomiske risici, hvordan budgetkonsekvenser kan håndteres, og hvilke muligheder der er for prisreduktioner.

3.2.1 Håndtering af økonomiske risici

Fordi hele betalingen foregår ved behandlingsopstart, er det ikke muligt for offentlige beslutningstagere at investere i andre, mere omkostningseffektive behandlinger, hvis det på sigt viser sig, at behandlingen ikke er så effektiv som forventet, eller der tilkommer uforudsete udgifter (fx til opfølgende behandling) (83,84). Dermed bærer det offentlige sundhedsvæsen en væsentlig økonomisk risiko ved at tage de nye behandlinger i brug (3,55). Til forskel herfra kan man ved lægemidler, som gives og betales kontinuerligt (fx livslang insulinbehandling), vælge at afslutte behandlingen, hvis den ikke er effektiv, og dermed undlade at købe flere doser (35).

For beslutningstagere i det offentlige sundhedsvæsen kan usikkerheden om lægemidlers omkostningseffektivitet principielt håndteres på to måder. Den ene er at sige 'nej tak' til at tage en ny behandling i brug og afvente mere sikre effektestimater. Den anden er at indgå aftaler med producenter om, hvordan risiciene kan håndteres på en måde, der er rimelig for begge parter (84). Sådanne aftaler har mange navne. De bliver fx kaldt 'innovative indkøbsaftaler', 'innovative prismodeller', 'alternative betalingsmodeller', 'risikodelingsaftaler' og 'managed entry agreements (MEA)' (85). Her bruger vi 'managed entry agreements' som en overordnet term, der dækker over forskellige typer aftaler, som har det til fælles, at en producent og en offentlig indkøber fastsætter nogle betingelser for betalingen (86). Der er forskellige typer managed entry agreements, som kan bidrage til at håndtere usikkerheder om klinisk effektivitet (og dermed omkostningseffektivitet) og/eller budgetkonsekvenser.

For beslutningstagere i det offentlige sundhedsvæsen vil valget mellem at afvente eller indgå aftaler kunne afspejle flere forhold, herunder om igangværende studier eller anden dataproduktion vil kunne mindske centrale beslutningsusikkerheder. Beslutningsusikkerheder ved avancerede mediciske produkter kan omhandle:

- Varigheden af behandlingseffekten og forekomst af eventuelle langtidsbivirkninger, hvilket skaber usikkerhed om omkostningseffektiviteten. For eksempel hvis prisen er sat, så behandlingen vil være omkostningseffektiv, hvis effekten varer i 50 år, og det forudsættes, at der ikke opstår bivirkninger på længere sigt.
- Hvor stor en andel af en patientgruppe, som vil have gavn af behandlingen, hvilket skaber usikkerhed om omkostningseffektiviteten. For eksempel hvis effekten afhænger af bestemte forhold såsom sygdomsvarighed, eller hvis sygdommen har flere årsager (multifaktoriel ætiologi).
- Hvor mange patienter, som vil være kandidater til en behandling, hvilket skaber usikkerhed om budgetkonsekvenserne.
- Hvornår i et behandlingsforløb den nye terapi vil blive brugt, hvilket skaber usikkerhed om budgetkonsekvenserne. For eksempel hvis brugen af en ny behandling gradvist udbredes til flere patienter (ekstrapolation til nye behandlingslinjer).

I nogle tilfælde vil usikkerhederne om omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser kunne adresseres på den korte bane ved at afvente eller generere flere data. I andre tilfælde vil det ikke afhjælpe beslutningsusikkerheden at afvente flere data, da disse ikke vil kunne opnås inden for en rimelig tidsramme. For nogle af de nye genterapier vil et par års længere opfølgning på igangværende kliniske studier eksempelvis ikke reducere beslutningsusikkerheden væsentligt, fordi omkostningseffektiviteten afhænger af, om behandlingen virker på lang sigt – fx om effekten holder efter 50 år (83). I de tilfælde handler det mere om at håndtere økonomiske risici.

Overordnet kan man skelne mellem tre typer aftaler, som kan adressere forskellige typer beslutningsusikkerheder (se tabel 3.2). Aftalerne er ikke gensidigt udelukkende – de kan kombineres på forskellig vis. Alle tre aftaletyper kan være relevante for avancerede terapier.

Tabel 3.2

Tre typer managed entry agreements (MEAs)		
Aftale om	Usikkerheder som aftalen adresserer	Forklaringer og eksempler
Evidensproduktion	Klinisk effektivitet og dermed omkostningseffektivitet	Aftale om at betaleren finansierer en midlertidig ibrugtagning af lægemidlet, mens der genereres kliniske effektdata i en given periode. Derefter evalueres lægemidlet igen.
Særlige økonomiske vilkår	Budgetkonsekvenser	Aftale om at producenten reducerer omkostningerne (fx via rabatter på listepriisen eller et 'loft' for årlige udgifter) eller betalingen spredes i tid (fx årlige ratebetalinger)
Resultatbaseret betaling	Klinisk effektivitet, omkostningseffektivitet	Aftale om at betalingen for lægemidlet afhænger af prædefinerede behandlingsresultater, som skal opnås i klinisk praksis for enkeltpatienter eller en patientgruppe (fx tilbageholde betaling indtil effekt er påvist eller refundere udgifter for patienter som ikke opnår effekt)

Kilde: Egen produktion på baggrund af (35).

Overordnet regulerer EU's udbudsregler, hvornår det er muligt at lave aftaler om managed entry. Derudover vil det afhænge af konkrete vurderinger, hvilke typer aftaler der vil kunne adressere de relevante beslutningsusikkerheder, og som er praktisk gennemførlige (35,57).

Figur 3.7



EU udbudsregler regulerer mulighederne for at lave indkøbsaftaler

Offentlige indkøb af lægemidler og andre varer og tjenester er reguleret via et europæisk regelsæt, som fastsætter betingelser for, hvornår indkøb skal foregå via udbud. Formålet med dette regelsæt er at sikre lige konkurrencebetingelser. EU reglerne har også betydning for, hvornår regionernes indkøbsorganisation, Amgros, kan indgå aftaler om 'managed entry' med lægemiddelproducenter.

For lægemidler er der en undtagelsesbestemmelse i Udbudslovens § 80, stk. 3, som gør det muligt for offentlige indkøbere at lave et 'udbud med forhandling uden forudgående offentliggørelse', hvis de pågældende varer eller tjenesteydelser kun kan leveres af en bestemt økonomisk aktør på grund af beskyttelse af eksklusive rettigheder, herunder intellektuelle ejendomsrettigheder. Kort fortalt betyder det, at der kan laves en indkøbsaftale med en enkelt producent frem for et åbent udbud, hvis der ikke er konkurrence

Avancerede terapier inkluderer en bred vifte af produkter. Det betyder, at typen og omfanget af beslutningsusikkerhed kan variere betydeligt, og at der kan være forskellige muligheder for at adressere disse usikkerheder. Tilgængelighed og validitet af kliniske data kan variere betydeligt. I nogle tilfælde vil det være muligt at afvente data fra allerede igangsatte kliniske forsøg, mens det i andre vil kræve adgang til eksisterende datakilder (registerdata) eller lokal produktion af observationelle kliniske data (RWE). Der kan være forskel på, hvilken viden der er etableret om sammenhængen mellem midlertidige og endelige behandlingseffekter. Der kan også være forskel på, hvilke konsekvenser det har for patienterne at afvente yderligere evidens afhængigt af sygdommens karakter (fx om den er hurtigt fremadskridende eller ej) og adgangen til andre behandlingsmuligheder (fx om der findes effektive behandlingsalternativer).

Uanset, hvilken type aftale om managed entry, der indgås, er der en række fordele og ulemper, som må afvejes. Aftaler om evidensproduktion og effektbaseret betaling kan generere data om kliniske effekter og sikkerhed, men være ganske ressourcekrævende at administrere, fordi de kræver enighed om resultatmål, datagrundlag og analysestrategier samt ressourcer til dataproduktion og -analyse (4,35,55,87). Aftaler om særlige økonomiske vilkår ansporer ikke til øget produktion af kliniske data, men er typisk ikke lige så ressourcekrævende at administrere, fordi monitorering kan foregå via aggregerede salgsdata (85). Aftaler om evidensproduktion kan indebære risiko for udhuling af evidenskravene, hvis flere og flere lægemidler over tid introduceres på denne måde. Derfor bør der være klare kriterier for, hvornår denne type aftale kan bruges. Ved aftaler om evidensproduktion og resultatbaseret betaling kan det i praksis være vanskeligt at trække et behandlingstilbud tilbage, hvis usikkerhederne om (omkostnings-)effektivitet ikke reduceres (35,88). Disse typer aftaler kræver derfor en klar exit-strategi. Mens aftaler om evidensproduktion er offentligt tilgængelige, er aftaler om særlige økonomiske vilkår og resultatbaseret betaling typisk fortrolige, hvilket reducerer transparensen på lægemiddelmarkedet og muligheden for læring på tværs af aftaler (35,55,87). Den europæiske paraplyorganisation for lægemiddelvirksomheder – efpia – har formuleret principper, som skal sikre større transparens om de datarelaterede aftaler ved resultatbaseret betaling (89).

Tabel 3.3. giver et overblik over forhold ved de forskellige typer MEAs, som indkøbere, betalere og producenter må være opmærksomme på.

Tabel 3.3

Opmærksomhedspunkter ved forskellige typer managed entry agreements			
Aftaler om:			
Opmærksomhedspunkter	Evidensproduktion	Særlige økonomiske vilkår	Effektbaseret betaling
Adresserer ikke (omk.)effektivitet		x	
Adresserer ikke budgetsikkerhed	x		x
Ressourcekrævende administration	x		x
Risiko for udhuling af evidenskrav	x		
Risiko for vanskelig udfasning	x		x
Lav grad af transparens		x	x

Kilde: Egen produktion

Danske Regioner har i foråret 2021 bedt Medicinrådet og Amgros om at afdække mulighederne for at give 'betingede anbefalinger' til nye lægemidler (aftaler om ibrugtagning med evidensproduktion) (90). I oktober 2021 offentliggjorde Danske Regioner en model for brug af betingede anbefalinger i Medicinrådet, som træder i kraft pr. 1. januar 2022 (91). I modellen er der lagt op til, at Medicinrådet kan anvende tidsbegrænsede, betingede anbefalinger i tilfælde, hvor 1) lægemidlet vurderes at have bedre effekt end eksisterende behandlingsmuligheder, men størrelsen af den kliniske effekt er usikker, 2) prisen er sat på et niveau, så der vil være et rimeligt forhold mellem omkostninger og effekter, såfremt usikkerhederne om effektstørrelsen adresseres, 3) det er muligt at indsamle data, som kan reducere de væsentlige usikkerheder inden for en rimelig tidshorisont (som udgangspunkt op til 24 måneder og maksimalt 4 år), 4) at producenten tilbyder en pris i dataindsamlingsperioden, som afspejler niveauet af usikkerhed, og 5) at producenten finansierer dataindsamlingen i den aftalte periode (91).

Amgros har mange års erfaring med at forhandle aftaler med lægemiddelproducenter, som kan reducere de økonomiske risici for det offentlige sundhedsvæsen (aftaler om særlige økonomiske vilkår). Typisk forhandles der om rabatter (fx et nedslag i listepriisen eller mængderabat) (85,92). Amgros har hidtil indgået én aftale om resultatbaseret betaling (for genterapien voretigen neparvovec (Luxturna)) (93,94). Figur 3.8 viser eksempler på forskellige typer managed entry agreements i Danmark.

Figur 3.8



Kilder: (93,95-97)

3.2.2 Budgetkonsekvenser: Hvem skal betale?

Selvom avancerede terapier måtte være omkostningseffektive, kan budgetkonsekvenserne stadig udgøre en udfordring. Høje startomkostninger kan sætte lokale sundhedsbudgetter under pres, så investeringer må udskydes, eller der må skæres ned på andre udgifter (36,37). Hvis patienterne er ujævnt fordelt over landet, kan budgetudfordringerne være skævt fordelt (55). Det skaber overvejelser om, hvorvidt budgetkonsekvenserne kan begrænse optaget af nye, omkostningseffektive behandlinger. Introduktionen

af avancerede terapier kan have forskellige økonomiske konsekvenser for sundhedsvæsenet og det omgivende samfund (33). Figur 3.9 illustrerer tre forskellige typer budgetmæssige konsekvenser.

Figur 3.9



Kilde: Egen produktion på baggrund af (35)]

I Danmark fastlægges regionernes sundhedsbudgetter ved årlige økonomiaftaler med finansministeriet, hvor der også tages højde for forventede medicinudgifter. Budgetterne er som udgangspunkt faste, og lægemiddeludgifter konkurrerer med andre regionale sundhedsudgifter. Fra 2013 har de regionale medicinudgifter været svagt stigende, og udgifterne til sygehusmedicin er kommet til at udgøre en stadig større andel af medicinudgifterne (98). Hidtil har regionerne formået at sikre adgang til de specialiserede behandlinger, som er blevet anbefalet af Medicinrådet, inden for de eksisterende budgetrammer. For at sikre økonomisk udligning af behandlingsudgifter på regionalt niveau er der defineret takster for højt specialiseret behandling, som skal dække behandlingsudgifterne, når én region behandler patienter, som bor i en anden region. Disse takster benyttes også for avan-

cerede terapier. Taksterne dækker dog ikke udviklingsomkostninger, som kan være betydelige for avancerede terapier (oplyst ved interview). Derved kan den ressourcemæssige belastning ved introduktion af avancerede terapier være skævt fordelt mellem regionerne.

På hospitalsniveau får afdelingerne typisk tildelt en budgetramme, som de skal foretage den højt specialiserede behandling under. Budgetrammen er estimeret ud fra antallet af behandlinger, som afdelingen forventer at levere inden for et år.²⁰ Hospitalsafdelingerne modtager derfor ikke automatisk flere ressourcer, hvis der kommer flere patienter end forventet. I visse regioner skal hospitalsafdelingerne medfinansiere en del af medicinudgifterne, hvis der sker en udgiftsstigning. I Region Hovedstaden betaler regionen 80 % af stigningen, mens hospitalet skal finansiere 15 % og afdelingen 5 % (oplyst ved interview). For behandlinger med høje startomkostninger vil stigninger i medicinudgifterne derfor have stor betydning for hospitalernes og afdelingernes økonomi. Det kan skabe en risiko for, at brugen af nye, omkostningstunge lægemidler begrænses lokalt, selvom de måtte være anbefalet af Medicinrådet. Der er regionale forskelle i de betalingsmodeller, som benyttes. Derfor vil de budgetmæssige implikationer for hospitaler og hospitalsafdelinger formentlig variere.

Udsigten til en stigning i antallet af avancerede terapier kan rejse spørgsmål om, hvorvidt der skal etableres mulighed for statslig medfinansiering. Historisk har der været et eksempel på, at usikkerheden om udviklingen på lægemiddelområdet var så stor, at finansministeriet garanterede, at de regionale medicinudgifter ville blive dækket fra nationalt hold, hvis de regionale budgetter ikke slog til. En tilsvarende garanti om udgiftsdækning er ikke blevet givet siden (oplyst ved interview). Dette kan afspejle et signal fra centralforvaltningen om, at lægemiddeludgifter skal indgå på linje med andre sundhedsudgifter i de regionale budgetter, og at regionerne har politisk ansvar for at prioritere de offentlige sundhedsressourcer. En oprettelse af en statslig pulje til finansiering af visse typer behandlinger – eksempelvis som den engelske Cancer Drug Fund – kan desuden indebære en politisk prioritering af visse patientgrupper over andre.

3.2.3 Muligheder for prisreduktioner

De høje startomkostninger ved avancerede terapier rejser også spørgsmål om, hvilke muligheder der kan være for at påvirke prissætningen. I Danmark er der ikke tradition for direkte prisregulering af lægemidler, men aftaler mellem Lægemiddelindustriforeningen, Sundhedsministeriet og regionerne sætter visse begrænsninger for prissætningen (99).²¹ Derudover har Amgros mulighed for at forhandle fortrolige rabatter via indkøbsaftaler, når der ikke er mulighed for at opnå direkte priskonkurrence via udbud. Nordisk indkøbssamarbejde øger købekraften og dermed muligheden for at opnå rabatter.²²

²⁰ Konkret beregnes budgettet ved hjælp af takster for diagnoserelaterede grupper (DRG), som angiver de gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient.

²¹ I øjeblikket er der forhandlet en prisloftaftale, som gælder frem til 2023. Aftalen sikrer, at listeprisen på allerede markedsførte lægemidler ikke kan hæves over prisen ved første markedsføring samt en generel og gradvis procentvis sænkning af loftet på listepriiserne fra 2019-2023. For lægemidler markedsført fra april 2019 skal listeprisen desuden være på niveau med eller under den gennemsnitlige listepriis for lægemidlet i Sverige, Norge, Finland, Storbritannien, Holland, Belgien, Tyskland, Irland og Østrig (reference pricing). Listepriiserne afspejler dog sjældent de reelle priser, eftersom det er blevet udbredt praksis, at offentlige indkøbere og lægemiddelproducenter forhandler hemmelige rabatter.

²² Se: <https://www.amgros.dk/om-amgros/samarbejdspartnere/internationalt-samarbejde/>

På EU-niveau kan prissætningen indirekte påvirkes gennem reguleringen af intellektuelle ejendomsrettigheder, fordi det påvirker mulighederne for konkurrence (100). I EU kan produkter, som er målrettet sjældne sygdomme, opnå patentbeskyttelse i en længere periode end andre produkter (101). For genterapier kan der tages patent på de teknologiplatforme, som bruges til at udvikle forstadier til nye lægemidler. Det betyder, at konkurrenter enten må udvikle egne platforme eller købe licensrettigheder til at benytte en allerede udviklet platform (35). Det gør det omkostningstungt for nye virksomheder at komme ind på markedet. Udviklingsomkostningerne øges, hvis der i innovationsprocessen fra patentérbar opfindelse til anvendelsesklart produkt sker mange opkøb af små virksomheder eller videresalg af licensrettigheder, fordi mange skal kapitalisere på den samme idé (100). Det kalder på overvejelser om, hvilke muligheder der kan være for at reducere de økonomiske adgangsbarrierer for, at nye virksomheder kan træde ind på markedet for avancerede terapier. Eksempelvis kan det undersøges, om det er muligt at lave 'lejeaftaler' eller aftaler om betaling af 'royalties' af fremtidig fortjeneste for brug af de teknologiplatforme, som bruges til udvikling af nye genterapier (35).

3.2.4 Opsamling: Finansieringsmæssige udfordringer

Introduktionen af nye, avancerede terapier kræver typisk høje startomkostninger i det offentlige sundhedsvæsen. Dels fordi der skal betales for hele behandlingen ved opstart, når der er tale om engangsbehandling; dels fordi det kan kræve investeringer i udstyr, opbevaringskapacitet, udvikling af procedurer samt certificeringer og uddannelse, før de første patienter kan behandles. Principielt afspejler disse finansielle udfordringer ikke nye udfordringer for offentlige beslutningstagere. Men de kendte udfordringer forstærkes ved, at budgetkonsekvenserne er ganske høje sammenlignet med andre typer lægemiddelbehandlinger, og at gevinsterne først kan forventes flere år efter behandlingen. Det rejser tre spørgsmål.

Det første spørgsmål er, hvilke muligheder der er for at adressere de økonomiske risici ved hjælp af aftaler, hvor producent og indkøber fastsætter betingelser, som skal bidrage til at håndtere usikkerhed om et lægemiddels effektivitet og/eller budgetkonsekvenser (managed entry agreements). Der findes forskellige aftaletyper, som kan adressere forskellige typer beslutningsusikkerhed, og som er mere eller mindre krævende at implementere i praksis. For offentlige beslutningstagere kalder det på overvejelser om, hvilke kriterier der skal guide beslutninger om at indgå forhandlinger om 'managed entry', og hvilke aftaletyper som er velegnede i hvilke tilfælde. I Danmark har vi fortrinsvis erfaring med aftaletyper, som adresserer usikkerhed om budgetkonsekvenser, men der er begyndende erfaring med aftaler om resultatbaseret betaling, og en model for ibrugtagning med evidensproduktion diskuteres.

Det andet spørgsmål er, om budgetkonsekvenserne for regionerne og hospitalerne vil blive så store, at det kan begrænse optaget af nye omkostningseffektive terapier. Udsigten til en stigning i antallet af avancerede terapier kan skabe overvejelser om, hvorvidt der skal etableres mulighed for statslig medfinansiering og i så fald efter hvilke kriterier. Hidtil har regionerne formået at sikre adgang til de specialiserede behandlinger, som er blevet anbefalet af Medicinrådet, inden for de eksisterende budgetrammer. Historisk har der været et eksempel på en statslig finansieringsgaranti på lægemiddelområdet, men signalet fra centralforvaltningen har siden været, at lægemiddeludgifter skal indgå på linje med

andre sundhedsudgifter i de regionale budgetter. Overvejelserne om en eventuel statslig medfinansiering involverer derfor også spørgsmål om, hvor det politiske prioriteringsansvar placeres.

Det tredje spørgsmål er, hvilke muligheder der kan være for at påvirke prissætningen af nye lægemidler. I Danmark er der ikke tradition for direkte prisregulering af lægemidler, men aftaler mellem Lægemiddelindustriforeningen, Sundhedsministeriet og regionerne sætter visse begrænsninger for prissætningen. Derudover indgår Danmark i nogle tilfælde indkøbsaftaler med andre nordiske lande for at øge købekraften og dermed øge muligheden for at opnå rabatter. På EU-niveau kan prissætningen indirekte påvirkes gennem reguleringen af intellektuelle ejendomsrettigheder, fordi det påvirker mulighederne for konkurrence. Det kalder på overvejelser om, hvorvidt det er muligt at reducere økonomiske adgangsbarrierer for at træde ind på markedet for nye avancerede terapier, fx ved at etablere muligheder for at lave 'lejeaftaler' eller aftaler om betaling af 'royalties' af fremtidig fortjeneste for brug af de teknologiplatforme, som bruges til udvikling af nye genterapier.

3.3 Organisatoriske udfordringer

Introduktionen af nye gen-, celle- og vævsprodukter skaber også organisatoriske udfordringer, som må medtænkes, hvis de nye behandlinger skal udbredes. Principielt adskiller implementeringsprocesserne for ATMP's sig ikke fra indførelsen af øvrigt højt specialiseret behandling: de enkelte regioner har ansvar for at sikre kapacitet, uddannelse og øvrige ressourcer til at igangsætte og skalere behandlingen. Udfordringen for regionerne består i, at takten for introduktionen af nye behandlinger øges, og at de nye gen-, celle- og vævsprodukter kommer med særligt komplekse forsyningskæder og administrationsmåder, som stiller store krav til sundhedsvæsenets infrastruktur. I det følgende peger vi først på en række nye krav til kapacitet, logistik og uddannelse. Dernæst ser vi på behovet for datainfrastruktur.

3.3.1 Krav til kapacitet og kvalitetskontrol

Udbredelse af avancerede terapier stiller betydelige krav til kapacitet i forbindelse med produktion, opbevaring og transport af biologisk og genmodificeret materiale. Fordi der er tale om meget højt specialiseret behandling, er virksomhedernes europæiske produktionsfaciliteter typisk samlet på få enheder i enkelte lande, som servicerer det europæiske marked. Produktion, levering og behandling med gen- og celleterapi samt vævsteknologier kan derfor kræve internationalt samarbejde og transport af biologisk materiale over landegrænser. Dette stiller krav til logistik og overblik over international regulering. På nogle kliniske områder er der opnået god erfaring med lignende internationale samarbejder, som kan danne afsæt for organisatorisk læring. Blandt andet er der erfaringer med international koordination og transport af biologisk materiale ved knoglemarvstransplantationer (oplyst ved interview).

Novo Nordisk Fonden overvejer muligheder for at investere i dansk produktionskapacitet for stamcellebehandling (102). Inden for det offentlige sundhedsvæsen er der igangsat forskningssamarbejder, som afsøger muligheder for udvikling og produktion af gen- og

celleterapier på hospitalerne. Blandt andet samarbejder Rigshospitalet og Herlev Hospital om at skabe mulighed for at udvikle og producere CAR-T-cellebehandlinger (oplyst ved interview).

Ud over produktionskapacitet stiller gen-, celle og vævsprodukter særlige krav til kapaciteten i forbindelse med opbevaring og transport. Eftersom lægemidlerne består af levende biologisk materiale, har de typisk begrænset holdbarhed og skal opbevares på særlige måder. Eksempelvis kræver produktionen af vævsproduktet Holoclar, som bruges til at behandle øjenskader, at der maksimalt går 24 timer, fra klinikerne tager en prøve med stamceller fra patienten, til virksomheden modtager celleprøven, og når produktet er færdigt, skal det gives til patienten inden for 36 timer (7,103). For genmodificerede produkter er der særlige krav til opbevaring og håndtering, som stammer fra arbejdsmiljøloven. Eksempelvis kræves særskilt frysekapacitet for CAR-T-celler, fordi de ikke må opbevares sammen med blodbankernes øvrige produkter. Operationsgange, laboratorier og apoteker skal indrettes, så de opfylder krav til at håndtere genmodificerede lægemidler, og der skal etableres særlige rutiner for rengøring og udvikles procedurer for sikker affaldshåndtering (oplyst ved interview).

En del af de avancerede terapier kommer også med nye krav til kvalitetskontrol og uddannelse af hospitalernes medarbejdere. Eftersom behandlingernes sikkerhed og effektivitet i stigende grad også afhænger af produktions- og behandlingskæden på hospitalerne, skal hospitalerne igennem en række certificeringer og akkrediteringer, før en ny behandling kan tages i brug (8,20,104). Nogle krav stammer fra EMA; andre krav stammer fra nationale myndigheder, herunder arbejdstilsynet. Endelig stammer nogle krav fra lægemiddelproducenterne, som reguleres via lokale kontrakter. Der kan være forskellige krav fra virksomhed til virksomhed og fra produkt til produkt (oplyst ved interview). Derfor er det ressourcekrævende for hospitalerne at forberede sig til at varetage behandling med avancerede, medicinske produkter (27). Endelig kan der være en risiko for, at konkurrencen påvirkes, hvis producenter af konkurrerende produkter vælger at certificere hver deres hospitalsafdelinger.

3.3.2 Datainfrastruktur og -regulering

Foruden kravene til kapacitet og kvalitetskontrol kan introduktion og udbredelse af behandling med avancerede terapier også stille krav til datainfrastruktur ved diagnostiske praksisser og opfølgning på behandlingseffekter.

Diagnostiske praksisser

For behandlinger, der er målrettet patientgrupper med bestemte genetiske profiler eller mutationer, kræver det adgang til genetiske tests at identificere de patienter, som kan have gavn af en behandling. Hvis behandlinger skal gives, før symptomer opstår, stilles krav til tidlig diagnostik, herunder screening af større eller mindre befolkningsgrupper. Eksempelvis har Sundhedsstyrelsen for nylig anbefalet Sundhedsministeriet at indføre screening af nyfødte for spinal muskelatrofi (SMA) for at muliggøre behandling, før børnene begynder at tabe muskelkraft (105). Øget screening for genetisk betinget sygdom skaber imidlertid også dilemmaer, fordi tolkningen af genetiske tests langt fra altid er entydig, og diagnostiske praksisser ofte kræver kobling af genetiske og kliniske data (106,107).

Inden for rammerne af regeringens og Danske Regioners strategi for personlig medicin (16,17) er Nationalt Genom Center blevet oprettet for at udvikle og drive en sikker, landsdækkende infrastruktur for personlig medicin. Genom Centrets hovedopgave er at skabe grundlag for mere målrettet diagnostik og behandling ved hjælp af genetiske analyser (gensekventering) (108). Centret driver en national genomdatabase, som skal kunne anvendes ved forskning og patientbehandling, samt et supercomputersystem, som kan anvendes til analyser, der kræver kobling af meget store datamængder (108).

Udviklingen af personlig medicin udfordrer de eksisterende regulatoriske rammer og grundprincipper på flere områder (109). Her fremhæver vi to problemstillinger. For det første udfordres et regulatorisk skel mellem 'våde' og 'tørre' data. Tørre data henviser til patientinformation, som indsamles og opbevares i patientjournalen eller forskellige registre (fx billedmateriale eller diagnosekoder), mens våde data henviser til vævsprøver (fx blodprøver). Disse datatyper reguleres forskelligt i sundhedslovgivningen, men ens i persondataloven (109). Når en vævsprøve gensekventeres, opstår imidlertid et spørgsmål om, hvorvidt disse data nu kan opfattes som 'tørre' (fordi informationen kan lagres som digitale data), eller om de fortsat skal reguleres efter de mere restriktive regler for 'våde' data (fordi de stammer fra en vævsprøve) – og hvad der kan begrunde forskellig regulering af disse typer data (109).

For det andet udfordres en regulatorisk antagelse om, at sundhedsdata afspejler information om individer og derfor skal beskyttes gennem individuelle rettigheder. Autonomiprincippet og retten til privatliv, som informerer lovgivning om indsamling og anvendelse sundhedsdata, har et individuelt, rettighedsorienteret udspring (109). Genetisk information om et individ er imidlertid også potentielt oplysninger om andre personer, som individet er beslægtet med. Eksempelvis kan en patient, som samtykker til helgenomsekventering i forbindelse med en udredning, potentielt få indsigt i familiemedlemmers sygdomsdispositioner. Dette rejser spørgsmål om, hvordan retten til viden og ikke-viden skal forvaltes i relation til behandling af genetiske sygdomme, herunder patienters og sundhedsprofessionelles forpligtelser til at underrette personer, som kan være i risiko for genetisk betinget sygdom (109).

Dokumentation af behandlingseffekter

Dokumentation af behandlingseffekter og omkostninger kræver også data. I forbindelse med sundhedsøkonomiske evalueringer kan der være behov for at indhente data for at estimere, hvor mange patienter der har en given sygdom, og hvor mange der forventes at få den fremover (prævalens og incidens) – eventuelt opdelt i bestemte undergrupper. I de tilfælde, hvor nye behandlinger tages i brug under forudsætning af opfølgende evidensproduktion eller resultatbaseret betaling, skabes der også behov for kliniske effektdata. I Danmark eksisterer der mange offentlige registre og sygdomsspecifikke databaser, som potentielt kan være en ressource ved opfølgning af kliniske behandlingsresultater. Imidlertid kan der være varierende datakomplethed og detaljeringsgrad i de sygdomsspecifikke databaser. En udfordring er også, at de nuværende diagnosesystemer sjældent tillader registrering af specifikke diagnoser på genetisk niveau (oplyst ved interview). Derfor kan det i nogle tilfælde være vanskeligt at følge lægemiddelforbruget for delgrupper af en patientpopulation, eksempelvis i forbindelse med opfølgning på managed entry agreements.

Regionerne samarbejder med Sundhedsdatastyrelsen om at skabe bedre datagrundlag for sygehusmedicinområdet. Sygehusmedicinregisteret vil gøre det muligt at lave en mere detaljeret overvågning af lægemiddelforbruget på patient- og afdelingsniveau. Blandt andet bliver det muligt at koble data om lægemiddelordinationer med specifikke indikationer. Sygehusmedicinregisteret er i brug, men skal forberedes gennem et projektarbejde, som løber i 2022 og afsluttes i 2023 (oplyst ved interview).

Derudover er der uafklarede regulatoriske spørgsmål om sekundær brug af sundhedsdata til lægemiddelovervågning og indkøbsaftaler (85). Ud fra sundhedsloven skal der som udgangspunkt indhentes samtykke fra patienter til videregivelse af data baseret på et princip om individers informationelle selvbestemmelsesret, men bestemmelserne om fortrolighedsret, indhentelse og videregivelse af patientoplysninger er blevet ændret mere end 13 gange, siden sundhedsloven trådte i kraft i 2005 (109,110). De mange ændringer kan bidrage til at skabe uklarhed om reglernes underliggende rationale og formål (109). Ifølge den europæiske databeskyttelsesforordning skal sekundær brug af persondata være formålsforeneligt med det oprindelige formål for dataindsamlingen (111). Dog kan der med udgangspunkt i national lovgivning laves undtagelser (112). Der er stadig usikkerhed om, hvordan disse bestemmelser om formålsforenelighed skal fortolkes i dansk retspraksis (113,114).

I OSCAR-projektet, som løber frem til efteråret 2023, samarbejder en række private organisationer inden for life science og digital teknologi med Amgros og Rigshospitalet om at udvikle og teste en digital platform til indsamling, anonymisering, sammenkædning, deling og analyse af sundhedsdata fra offentlige datakilder. Projektet skal bidrage til at afdække muligheder for at benytte 'real world data' fra offentlige registre og biobanker i managed entry agreements (115). Lægemiddelindustriforeningen samarbejder desuden med Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) om et projekt, hvor de undersøger muligheder for at benytte kvalitetsdatabaser ved opfølgning på managed entry agreements (oplyst ved interview).

3.3.3 Opsamling: Organisatoriske udfordringer

Introduktion og udbredelse af nye avancerede terapier stiller nye krav til kapacitet og kvalitetskontrol i sundhedsvæsenet og rejser en række spørgsmål om tilgængelighed og brug af sundhedsdata. Principielt adskiller implementeringsprocesserne for avancerede terapier sig ikke fra indførelsen af øvrig højt specialiseret behandling: de enkelte regioner har ansvar for at sikre kapacitet, uddannelse og øvrige ressourcer til at igangsætte og skalere behandlingen. Udfordringen for offentlige beslutningstagere består i, at takten for introduktionen af nye behandlinger øges, og at de nye typer terapier kommer med særligt komplekse forsyningskæder og opfølgingsbehov, som stiller store krav til sundhedsvæsenets infrastruktur. Det rejser to spørgsmål.

Det første spørgsmål er, i hvilken udstrækning kravene til kvalitetskontrol og sikker håndtering af de nye terapier kan harmoniseres for at strømline certificeringsprocesser for hospitalerne og forenkle forhandlingen af indkøbsaftaler for offentlige indkøbere og producenter. De øgede krav til logistik, kapacitet og kvalitetskontrol kræver ressourcer for både producenter og det offentlige sundhedsvæsen, og de introducerer ny kompleksitet ved

forhandling af indkøbsaftaler. Kravene opstår på flere niveauer (EU, nationale og virksomhedsspecifikke krav). Det kalder på overvejelser om, hvordan produktspecifikke krav, som kræver særlige aftaler mellem producenter, offentlige indkøbere og hospitaler, kan adskilles fra mere generelle krav, der kan imødekommes via nationale eller overnationale certificeringer eller akkrediteringer. I tillæg hertil kalder det på overvejelser om, hvor ansvaret for at udstede certificeringer skal placeres.

Det andet spørgsmål er, i hvilken udstrækning den eksisterende datainfrastruktur og det juridiske rammeværk er velegnet til at understøtte og regulere de diagnostiske praksisser, som går forud for behandling med genterapier, og muliggøre opfølgning på kliniske effekter af avancerede terapier (og andre lægemidler). Hvis behandling med genterapier skal iværksættes, før de første symptomer viser sig, kræver det overvejelser om, hvordan screening for arvelige sygdomme kan foregå, og hvilke dilemmaer der kan være forbundet hermed. Genomsekventering rejser også spørgsmål om rationalet bag visse principper i sundhedslovgivningen, herunder et regulatorisk skel mellem 'tørre' og 'våde' data og en antagelse om, at sundhedsdata er individuel information. Derudover kalder brugen af managed entry agreements på overvejelser om, hvilke praktiske og regulatoriske muligheder og udfordringer der er forbundet med at genbruge eksisterende datakilder til opfølgning på indkøbsaftaler, herunder overvejelser om datakvalitet, risiko for strategisk dataregistrering og hensyn til patienters selvbestemmelsesret.

På overnationalt niveau lægger den europæiske farmastrategi fra 2020 stor vægt på et behov for fælles opsamling af sundhedsdata på tværs af de europæiske lande (116). I regi heraf er der udviklet et lovforslag om etablering af et fælles europæisk 'Health Data Space' (116).

4 Svenske og engelske initiativer og erfaringer

For at skabe mulighed for at lære af udenlandske erfaringer ser vi i dette kapitel nærmere på nogle af de initiativer, som er igangsat i Sverige og England for at håndtere de evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer, som introduktionen af avancerede terapier kan give anledning til.

Sverige og England er valgt, fordi der er en række politiske og organisatoriske lighedspunkter med Danmark, som kan gøre det lettere at overføre erfaringer, samtidig med at de to lande har haft en proaktiv tilgang til at afdække udfordringer og mulige løsninger for introduktion af avancerede terapier, som Danmark potentielt kan lære af. I lighed med Danmark er der politisk fokus på at fremme præcisionsmedicin og sikre adgang til innovative lægemidler i Sverige og England (117-119). Life science-industrien udgør også en økonomisk betydningsfuld sektor i alle tre lande. Derfor kan der formodes at være ensartede hensyn til at balancere sundheds- og erhvervspolitiske hensyn i alle tre lande. Endelig er der væsentlige lighedspunkter i forhold til organiseringen og finansieringen af sundhedsydelse i de tre lande. Behandling med avancerede terapier foregår i både Sverige, England og Danmark på offentligt ejede og skattefinansierede hospitaler, hvilket stiller krav til prioriteringen af offentlige ressourcer. Sammenlignet med Danmark har politisk-administrative institutioner i Sverige og England haft en proaktiv tilgang og iværksat administrative processer for at afdække udfordringer og mulige løsninger for introduktion og spredning af avancerede terapier.

Eftersom udviklingen af avancerede terapier er en international bevægelse, arbejder andre lande givetvis også med disse problemstillinger. Det ligger dog uden for rammerne af projektet at foretage en fyldestgørende, international sammenligning af, hvordan der arbejdes med evaluering, finansiering og organisering af avancerede terapier i forskellige lande.

Tabel 4.1 opsummerer nogle centrale forskelle og ligheder i forhold til evalueringen, finansieringen og organiseringen af behandling med avancerede terapier i Sverige, England og Danmark. Disse forskelle og ligheder uddybes i det følgende.

Tabel 4.1 Forskelle og ligheder mellem engelske, svenske og danske initiativer og erfaringer med evaluering, finansiering og organisering af behandling med avancerede terapier

Forskelle og ligheder mellem engelske, svenske og danske initiativer og erfaringer med evaluering, finansiering og organisering af behandling med avancerede terapier			
	Danmark	Sverige	England
Særligt evalueringsprogram for behandlinger til meget sjældne sygdomme?	✗	✗	✓
Proaktiv undersøgelse af om eksisterende metoder er velegnet til evaluering af avancerede terapier?	✗	✓	✓
Erfaring med managed entry agreements	Begyndende	Begyndende	Omfattende
Erfaring med resultatbaseret betaling	Begrænset	Begrænset	Begrænset
Mulighed for statslig medfinansiering af omkostningstung, avancerede behandling?	✗	✗	✓
National koordination og centralisering af behandlingsudbud	✓	✗	✓
Proaktiv undersøgelse af datainfrastruktur og -regulering til understøttelse af diagnostik og behandlingsopfølgning	✓	✓	✓

Kilde: Egen produktion.

4.1 Evaluering af avanceret medicinsk behandling

4.1.1 Principper for evaluering af nye lægemidler i England og Sverige

I både England og Sverige foretages der nationale evalueringer af nye lægemidler, herunder avancerede terapier, for at kunne træffe et informeret valg om, hvorvidt de skal indgå i de offentligt finansierede behandlingstilbud.

I England er det evalueringsinstitutionen the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), som har ansvar for at evaluere alle nye lægemidler (120). En positiv anbefaling om ibrugtagning fra NICE indebærer en forpligtelse for betalerne til at finansiere behandlingen inden for 3 måneder (41). Når der er tale om højt specialiserede behandlinger såsom gen- og celleterapi samt vævsteknologier, er betaleren National Health Service (NHS) England. NHS England er en uafhængig statslig organisation, som har ansvar for den overordnede styring af det engelske sundhedsvæsen, herunder at indgå aftaler om levering af sundhedsydelser.

I Sverige har regionerne en fælles proces for 'ordnat införande' (121,122) af nye omkostningstunge lægemidler, herunder avancerede terapier (55). To offentlige institutioner har ansvar for denne proces. Den ene er Rådet for Nye terapier (NT-rådet), der udpeger, hvilke

lægemidler som skal indgå i processen for ordnat införande, forhandler priser med lægemiddelproducenter og giver anbefalinger om regionernes anvendelse af nye lægemidler. Den anden er Tandvårds- och Läkemedelsverket (TLV), der er ansvarlig for at foretage de sundhedsøkonomiske analyser, som informerer NT-rådets prisforhandlinger og anbefalinger (123). Ligesom i Danmark er anbefalingerne ikke bindende for regionerne, men i praksis efterleves anbefalingerne oftest (124).

I begge lande er evalueringerne baseret på analyser af klinisk effektivitet, omkostnings-effektivitet (omkostningsnytteanalyser) samt budgetimplikationer.

4.1.2 Igangværende vurdering af evalueringsmetoder i England og Sverige

I England og Sverige er der igangsat processer for at afdække evaluermæssige udfordringer for avancerede terapier og rejst diskussion om behovet for eventuelle ændringer i de eksisterende evalueringsmetoder. Der er endnu ikke foretaget konkrete ændringer i nogen af landene (pr. september 2021), men der er fremsat en række forslag.

I England er afdækningen af evaluermæssige udfordringer for avancerede terapier dels foregået i forbindelse med en ekstern undersøgelse af, hvorvidt NICE's metoder og processer var velegnede til evaluering af avancerede terapier (14,125). Undersøgelsen blev foretaget af en forskningsgruppe fra York University i 2015-2016 og blev efterfulgt af en 'test-evaluering' ('mock appraisal'), som NICE foretog af en fiktiv CAR-T-cellebehandling (37,126). Dels er afdækningen foregået i forbindelse med et generelt eftersyn af NICE's metoder, som blev igangsat i 2019 og forventes afsluttet i 2021 (75,127). Den første undersøgelse førte ikke til metodiske ændringer, men det generelle metodeeftersyn har ført til konkrete ændringsforslag. Ændringsforslagene er af generel karakter, men kan også have betydning for evalueringen af avancerede terapier. Ændringsforslagene er i offentlig høring frem til medio oktober 2021 (127).

I Sverige har regeringen pålagt TLV at afdække udfordringer og mulige løsninger i forhold til evaluering og finansiering af præcisionsmedicin, herunder avancerede terapier. TLV udgav sin rapport i april 2021 (55,128). På baggrund af denne afdækning arbejder TLV videre med nogle ændringsforslag, som skal præsenteres i foråret 2022 (129,130).

Fælles for vurderingen af evalueringsmetoderne i Sverige og England er en overordnet konklusion om, at avancerede terapier giver anledning til metodiske udfordringer, men at udfordringerne ikke er unikke for disse produkter (55,126). Derfor har ingen af landene planer om at indføre særlige evalueringsprincipper og -metoder for avancerede terapier. Derimod arbejder evalueringsinstitutionerne i begge lande på at lave nogle generelle justeringer af de eksisterende evalueringsmetoder (oplyst ved interview). Det uddyber vi i næste afsnit.

4.1.3 Mulighed for at afvige fra gængse evalueringsmetoder i England

I NICE er der inden for de eksisterende rammer mulighed for, at lægemidler kan evalueres via forskellige programmer, hvor der benyttes forskellige vurderingskriterier og metodiske principper. For avancerede terapier er to af evalueringsprogrammerne relevante: 1) 'standard technology appraisal' (STA) programmet, og 2) programmet for 'highly specialised therapies' (HST).

STA-programmet er det gængse evalueringsprogram for lægemidler og følger en standardiseret praksis for sundhedsøkonomisk evaluering. HST-programmet giver mulighed for at evaluere lægemidler til meget sjældne lidelser uden brug af NICE's gængse metoder for omkostningsnytteanalyse (75). For at et lægemiddel kan evalueres under HST-programmet kræves, at indikationen skal være så begrænset, at behandlingen kun foretages på få, højt specialiserede centre, patientgruppen skal tydeligt kunne identificeres i klinisk praksis, og behandlingen skal være forbundet med høje anskaffelsesomkostninger.²³ NICE opfatter HST-programmet som en undtagelse, der kan benyttes i særlige tilfælde, og forventer ikke en væsentlig øgning i brugen af dette evalueringsprogram, selvom omfanget af markedsførte avancerede terapier skulle stige (oplyst ved interview).

Ved evalueringer under HST-programmet foretages separate analyser af kliniske og økonomiske effekter. Det enkelte evalueringsudvalg (evaluation committee) har frihed til at vurdere, hvilke typer studier der skal inkluderes i evalueringen, herunder kliniske forsøg, registerstudier og interviewundersøgelser, og vurdere studierne relevans og kvalitet i forhold til de specifikke evalueringsspørgsmål (75). Inden for HST-programmet kan der desuden accepteres væsentligt højere omkostninger pr. QALY end den normale grænseværdi på £ 20.000-30.000 pr. QALY, hvis der er høje effekter. NICE har meldt ud, at der kan accepteres omkostninger på op til £ 100.000 pr. QALY, hvis behandlingen bidrager med mere end 10 QALYs i patienternes levetid stigende til £ 300.000 pr. QALY for QALY-gevinster > 30 (3,127).

Erfaringerne fra NICE er, at nye genterapier indtil videre har mødt kriterierne for evaluering under HST-programmet, fordi de har været målrettet meget sjældne lidelser, mens de nye celleterapier typisk er blevet evalueret via standardprogrammet. Ved de fleste af genterapierne, som er blevet evalueret inden for HST-programmet, er de højere grænseværdier for omkostninger pr. QALY blevet anvendt (oplyst ved interview).

I Sverige anvender TLV ikke forskellige evalueringsprogrammer. Samme evalueringsmetoder og -kriterier benyttes for avancerede terapier som for andre typer lægemidler. Der er ikke forslag om at ændre på dette (oplyst ved interview).

4.1.4 Forslag til prioritering af behandlinger for alvorlige sygdomme i England

I England har det hidtil været praksis at give ekstra prioritet til behandlinger, som gives ved livets afslutning (end-of-life treatment) (131). Denne prioritering sker som en integreret del af den sundhedsøkonomiske evaluering ved, at behandlingsgevinsten (målt i QALY) ganges med en faktor ('QALY modifier'). Når behandlingsgevinsten på den måde øges, kan der accepteres højere omkostninger for en behandling. I forbindelse med det generelle eftersyn af NICE's metoder er der udviklet et forslag om at ændre dette prioriteringsprincip, fordi der ikke er fundet støtte for det i befolkningsundersøgelser. I stedet foreslås det at give særlig prioritet til behandlinger, som er målrettet meget alvorlige sygdomme. Konkret foreslås det, at 'alvorlighed' operationaliseres både som absolut og proportionelt QALY-tab (131). Det betyder, at der både tages højde for det samlede forventede tab af QALY som følge af sygdom og forholdet mellem QALY-tabet og patientens restlevetid (132). Denne operationalisering indebærer, at der både kan gives prioritet til behandlinger

²³ Tidligere var der også krav om, at sygdommen skulle være kronisk, og at behandlingen potentielt skulle være livslang, men disse forventes at forsvinde efter afslutning af metodeeftersynet.

for alvorlig sygdom, som rammer først og sidst i livet. Dermed vil operationaliseringen ikke diskriminere forebyggende behandlinger og tidlige interventioner, såsom nogle gentera-pier. Prioriteringen skal fortsat ske ved hjælp af en særlig 'QALY modifier' (oplyst ved in-terview).

I Sverige skal alle evalueringer af nye lægemidler foregå inden for rammen af tre overord-nede etiske principper: 1) respekt for alle menneskers lige værd, 2) de, som har de største medicinske behov, skal have flere af sundhedsvæsenets ressourcer end andre patient-grupper, og 3) omkostningerne ved at anvende et lægemiddel skal være rimelige ud fra et medicinsk, humanitært og samfundsøkonomisk perspektiv (133). I sine metoder operatio-naliserer TLV princippet om, at flest ressourcer skal gives til dem med størst behov ved at acceptere højere omkostninger pr. QALY for mere alvorlige sygdomme (55). TLV anvender ikke kvantitative mål for sygdomsalvor, men laver en kvalitativ bedømmelse (oplyst ved interview).

4.1.5 Forslag om sænkning af diskonteringsraten i England

I England har der hidtil været mulighed for at benytte en lavere diskonteringsrate (1,5 %) end NICE's gængse rate på 3,5 %, hvis visse betingelser var opfyldt. I forbindelse med det generelle eftersyn af NICE's metoder er der udviklet et forslag om en generel sænkning af diskonteringsraten til 1,5 % for bl.a. at tilgodese behandlinger med langtidseffekter (131).

Forslaget har været omdiskuteret, og der er ikke fuld enighed i NICE om, at en generel sænkning af diskonteringsraten er det rette instrument at anvende for at håndtere de eva-lueringsmæssige udfordringer, der kan være for behandlinger med høje startomkostninger og langtidseffekter. Nogle af de fremførte argumenter imod en generel sænkning af dis-konteringsraten er, at det skaber en generel mulighed for højere prissætning og dermed risiko for stigende offentlige udgifter til medicinsk behandling. Derudover er det fremhæ-vet, at der findes andre og mere direkte muligheder for at lave en målrettet prioritering af langtidsvirkende behandlinger, hvis dette er formålet (76).

I Sverige har TLV overvejet muligheden for at ændre på diskonteringsraten, men har valgt ikke at gå videre med dette. TLVs beslutning hviler på et argument om, at ændrin-ger i diskonteringsraten ikke er en særlig målrettet måde at håndtere udfordringer med evaluering af personlig medicin og avancerede terapier (55). TLV benytter en diskonte-ringsrate på 3 %.

4.1.6 Nye metoder til at undersøge beslutningsusikkerhed

I både England og Sverige er der forslag om at indføre nye metoder til at kvantificere og visualisere beslutningsusikkerhed.

I Sverige undersøger TLV forskellige metoder til at fremskrive overlevelseseffekter (eks-trapolation) og kvantificere beslutningsusikkerhed.

Konkret arbejder TLV med tre forslag. Det første forslag er at gå væk fra at lave ét punkt-estimat for omkostningseffektiviteten (basecase-scenariet) og illustrere usikkerheden via følsomhedsanalyser. I stedet foreslår TLV at lave en række estimater for omkost-ningseffektiviteten baseret på forskellige scenarier, som der beregnes et gennemsnit af.

Ved beregningen af gennemsnittet skal der tages højde for, hvor sandsynlige de forskellige scenarier er (55). Idéen er, at usikkerheden på den måde integreres i analyseresultatet, så der kun bliver ét estimat for beslutningstagerne (dvs. NT-rådet) at forholde sig til. En ulempe kan være, at det kan blive sværere for beslutningstagerne at gennemskue, hvad de væsentligste beslutningsusikkerheder er. Derudover er det uklart, hvordan sandsynligheden af de forskellige estimater skal fastlægges.

Det andet forslag er at introducere tærskelanalyser for, hvor langvarig effekten af en ny behandling skal være for at opnå en rimelig omkostning pr. QALY ved et givent prisniveau (55).

Det tredje forslag er at udvikle mere faste kriterier og beregningsmodeller for, hvornår beslutningstagerne bør afvente yderligere dokumentation for en behandlings effektivitet (value of information analysis). Konkret har TLV foreslået, at beslutninger om at afvente yderligere dokumentation bør afhænge af, hvilke sundhedskonsekvenser det kan have at udskyde en anbefaling, indtil der er flere data tilgængelige. TLV foreslår at udvikle kriterier, som afspejler, hvor progressiv en sygdom er, og hvor irreversible sygdommens konsekvenser vil være uden den nye behandling. Kriterierne kan betyde, at der accepteres større usikkerhed om effekten af en ny behandling, hvis den er målrettet en alvorlig og hurtigt fremadskridende sygdom, der ikke eksisterer en effektiv behandling for, end hvis behandlingen er målrettet sygdomme, hvor der allerede findes effektive behandlingsalternativer. Størstedelen af de ATMP-behandlinger, som er markedsført på nuværende tidspunkt, er målrettet progressive og irreversible sygdomme, hvor der ikke er et effektivt behandlingsalternativ. TLV fremhæver, at der fremadrettet kan udvikles avancerede terapier, som er målrettet sygdomme med andre karakteristika eller tilstande, hvor der allerede findes virksomme behandlingsalternativer (55).

NICE har også undersøgt muligheder for at benytte value of information analysis for at afgøre, hvilke behandlinger der kan komme i betragtning til midlertidig finansiering via the Cancer Drug Fund. Men der er ikke opnået enighed om at benytte disse typer analyser på grund af en risiko for, at det kan diskriminere sygdomsområder, hvor datagenerering er særligt ressourcekrævende (fx fordi der ikke findes sygdomsregistre) (oplyst ved interview).

I England er der fremsat forslag om, at NICE i tillæg til beregning af omkostningseffektivitetsratioen (ICER) skal estimere, hvilke effekter en anbefaling kan have på den samlede befolkningssundhed (population net health benefit) (131).

4.1.7 Nye typer effekter og omkostninger regnes med i Sverige

I Sverige har det hidtil ikke været praksis at inddrage effekter for pårørende og andre omsorgspersoner (caregiver utility). TLV udarbejder forslag til, hvordan disse effekter kan operationaliseres i de sundhedsøkonomiske analyser. I England indgår caregiver utility allerede i de sundhedsøkonomiske evalueringer (som i Danmark). Arbejdsmarkedseffekter inddrages hverken i England eller Sverige. For NICE i England er analyseperspektivet begrænset til kun at inkludere gevinster og omkostninger i sundhedsvæsenet. I Sverige inddrog TLV tidligere arbejdsmarkedseffekter i dets analyser, men ændrede praksis i 2015, fordi det blev anset for uforeneligt med et etisk princip om lige menneskeværd (55).

I Sverige udarbejder TLV i skrivende stund kriterier for, hvornår testomkostninger skal indtages i de sundhedsøkonomiske analyser. Behandling med avancerede terapier er ofte test-intensiv, fordi behandlingsstrategien afhænger af patientens genetiske profil, forekomsten af specifikke mutationer eller andre karakteristika. TLV foreslår, at udgifter til diagnostiske tests medtages i den sundhedsøkonomiske analyse, hvis introduktionen af et nyt lægemiddel betyder, at der skal udføres en *ny* diagnostisk test. Hvis testen allerede er en integreret del af eksisterende udrednings- og behandlingspraksisser, behøver testomkostningerne ikke altid at inkluderes (55).

4.2 Finansieringsansvar og betalingsmodeller

I England finansieres en stor del af den specialiserede, omkostningstunge medicinske behandling via NHS England, herunder nye avancerede terapier (134).²⁴ I Sverige er finansieringsansvaret mere decentralt. Her er det de 21 regioner, som har ansvar for at finansiere den specialiserede behandling. I både England og Sverige har de finansieringsmæssige udfordringer ved præcisionsmedicin og avancerede terapier givet anledning til forslag om øget brug af managed entry agreements (MEAs) og mulighed for statslig medfinansiering.

4.2.1 National pulje til finansiering af managed entry for 'innovativ medicin' i England

I England er der opnået mangeårig erfaring med brug af managed entry agreements – særligt for kræftbehandling, fordi der siden 2011 har været en statslig pulje (the Cancer Drug Fund), der har været øremærket til midlertidig finansiering af lovende kræftbehandlinger, som ikke kan anbefales som standardbehandling af NICE på grund af usikkerhed om behandlingseffekten. The Cancer Drug Fund blev evalueret og videreført i revideret form i 2016 (135,136), og i juli 2021 blev der truffet beslutning om at øge den eksisterende pulje og udvide kriterierne til også at omfatte andre typer behandlinger end kræftbehandling (137). Den nationale pulje udgøres nu af £ 680 millioner, hvoraf £ 340 millioner er øremærket til kræftbehandling og £ 340 millioner til anden behandling (137). Der har også tidligere været mulighed for at indgå aftaler om managed entry for andre typer behandling end kræftbehandling, men processerne har ikke været strømlinet, fordi aftalerne er indgået ad hoc (oplyst ved interview).

For kræftbehandling er der udviklet faste principper og procedurer for indgåelse og opfølgning på aftaler om managed entry. NICE arbejder med at undersøge muligheder for at overføre disse principper og procedurer til andre typer behandlinger, herunder avancerede terapier (oplyst ved interview).

For at en ny kræftbehandling kan komme i betragtning til midlertidig finansiering via the Cancer Drug Fund, kræver det to ting: 1) at NICE's evalueringskomité er overbevist om, at de væsentlige beslutningsusikkerheder kan adresseres inden for en rimelig periode, 2) at producenten har givet et pristilbud, som gør, at behandlingen kan overgå direkte til standardbehandling, hvis antagelserne om behandlingens gavnlige effekter viser sig at holde stik. I praksis vil det sige, at prisen skal være fastsat på en sådan måde, at den lavere ende

²⁴ En liste over lægemidler, som betales direkte af NHS England, kan ses her: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/nhs-england-drugs-list-v16-21-22.pdf>. Øvrige lægemidler betales af lokale Clinical Commissioning Groups (CCGs).

af ICER-intervallet er inden for det område, som NICE vurderer omkostningseffektivt (dvs. £ 20.000-30.000 pr. QALY) (oplyst ved interview).

Det er op til de enkelte evalueringskomitéer at vurdere, om NICE skal indgå forhandlinger om managed access. Hvis NICE og producenten vælger at lave en aftale, indgås der to delaftaler om henholdsvis datagenerering og kommercielle aspekter (prisaftaler og betalingsprincipper). Formålet med aftalen om datagenerering er at specificere, hvilke data og analyser som er nødvendige for at undersøge, om producentens antagelser om behandlingens effekter holder i praksis.²⁵ Der indgås også aftale om, hvor lang tid datagenereringen skal foregå. Den maksimale periode for midlertidig finansiering under managed access er 5 år. For kræftlægemidler, som indføres via managed access, har NHS England indtil videre betalt for datagenerering, fordi opfølgningen ofte sker via et nationalt register. For andre typer behandlinger har producenten haft ansvar for at finansiere datagenereringen. Med etableringen af The Innovative Medicines Fund er der rejst forslag om, at producenterne skal finansiere datagenereringen under managed access-perioden via en gebyrordning (oplyst ved interview).

De første avancerede terapier, som blev evalueret af NICE, er blevet indført via the Cancer Drug Fund, herunder de to CAR-T-celleterapier Kymriah og Yescarta (oplyst ved interview).

Aftalerne om managed entry inkluderer sjældent resultatbaseret betaling. Typisk foretrækker NICE og NHS England en simpel rabat (fx en procentuel reduktion af listepriisen), fordi deres erfaring er, at denne type aftale er langt enklere at håndtere i praksis end resultatbaserede aftaler. Selvom NICE og NHS i udgangspunktet går efter simple prisaftaler, er der enkelte eksempler på resultatbaserede betalingsaftaler. Typisk er aftaler om resultatbaseret betaling indgået i situationer, hvor der er entydige og let målbare behandlingsresultater efter en forholdsvis kort periode (fx antal overlevende efter 3-6 måneder) (oplyst ved interview).

Når managed access-perioden er udløbet, skal NICE's evalueringskomité tage stilling til, om behandlingen kan anbefales som standardbehandling eller ej. Der er ikke mulighed for at forlænge eller indgå en ny aftale om managed access. Hvis behandlingen ikke kan anbefales som standardbehandling, er producenten forpligtet til at betale for de patienter, som har påbegyndt behandlingen.²⁶ Trods forsøg på at lave klare aftaler er erfaringen i NICE, at det i praksis er udfordrende at tilbagetrække et midlertidigt behandlingstilbud, som patienter og klinikere har vænnet sig til at anvende (oplyst ved interview).

Når NICE indgår aftaler om managed access, er delaftalen om datagenerering offentligt tilgængelig via NICE's hjemmeside, mens den kommercielle delaftale er fortrolig. Det betyder, at det ikke er muligt at se, for hvilke produkter der er indgået aftaler om resultatbaseret betaling (oplyst ved interview).

²⁵ Det kan fx være antagelser om andelen af patienter, som vil blive helbredt, tidspunkter for, hvornår overlevelseskurver flader ud etc. Hvis der er igangværende kliniske studier, vil aftalerne typisk indeholde beslutninger om, hvilke prædefinerede data-cuts der skal afventes. Hvis der ikke kan forventes opfølgningsdata fra igangværende kliniske studier, indgås der aftaler om, hvilke data der skal genereres i klinisk praksis og under hvilke betingelser.

²⁶ Denne betingelse vil være mindre relevant for engangsbehandlinger, hvor omkostningerne skal afholdes ved opstart af behandlingen. Det er fortsat uafklaret, hvordan NICE og NHS England vil forholde sig til exit-betingelser for denne type behandlinger, herunder visse ATMP's (oplyst ved interview).

4.2.2 Pilotprojekt om effektbaseret betaling i Sverige

I Sverige er der opnået erfaring med forskellige typer indkøbsaftaler, som har til formål at dele den økonomiske risiko mellem producenter og det offentlige sundhedsvæsen, men der laves typisk ikke aftaler om datagenerering. Fra januar 2015 til august 2019 indgik TLV 56 risikodelingsaftaler. Aftalerne kan inddeles i tre typer: 1) simpel rabat på listepriisen, 2) loft for maksimale behandlingsomkostninger pr. patient, 3) trinvisse rabatter som fx afhænger af behandlingsvarighed (138).

Betinget ibrugtagning med krav om evidensproduktion blev benyttet en del i Sverige op gennem nullerne, men er blevet udfaset. Udfasningen skyldes, at det var ressourcekrævende at få fulgt op på aftalerne, eksisterende datakilder var sjældent tilstrækkelige, og det var vanskeligt at tilbagetrække midlertidige behandlingstilbud (55,139,140).

Der var i juli 2021 endnu ikke lavet aftaler om effektbaseret betaling i Sverige, men TLV og NT-rådet har påbegyndt forhandlinger om et pilotprojekt med effektbaseret betaling for genterapien Zolgensma. Generelt peger TLV på, at aftaler om resultatbaseret betaling, hvor betalingen sker i rater og med lang opfølgningstid, har potentiale til at håndtere flere af udfordringerne med avancerede terapier, hvor der er usikkerhed om langtidseffekterne (55). TLV peger dog også på en række udfordringer, herunder at eksisterende registre er utilstrækkelige til at sikre valid og enkel opfølgning på behandlingseffekter, og at det kan være vanskeligt at formulere tilstrækkeligt klare kontraktbetingelser (55).

Modsat i England er der ingen statslig medfinansiering af omkostningstung, specialiseret behandling i Sverige. TLV peger i sin rapport på, at der kan være økonomiske argumenter for at skabe mulighed for statslig medfinansiering af personlig medicin og avancerede terapier (55). TLV argumenterer for, at staten har bedre mulighed for at håndtere midlertidige, høje udgifter end de mindre regioner på grund af forskelle i budgetstørrelser og bedre lånemuligheder (55). TLV peger dog også på risici, herunder at der kan skabes et økonomisk incitament for regionerne til at tilbyde en dyr, statsfinansieret behandling frem for et eventuelt billigere alternativ, som regionerne selv skal finansiere (55). TLV anbefaler, at muligheder for statslig medfinansiering eller regional samfinansiering af avancerede terapier undersøges nærmere i Sverige (55). Hidtil har den politiske debat om finansiering af avancerede terapier i Sverige fortrinsvis været drevet af enkelte regioner, som har været med til at sætte fokus på udfordringer med en geografisk skæv fordeling af genetiske sygdomme (oplyst ved interview).²⁷

4.3 Koordineret ibrugtagning og udbygning af datainfrastrukturer

4.3.1 Behov for national koordinering i Sverige

I Sverige er der igangsat en lang række initiativer for at støtte udvikling og udbredelse af præcisionsmedicin generelt og avancerede terapier mere specifikt. Vinnova, der er

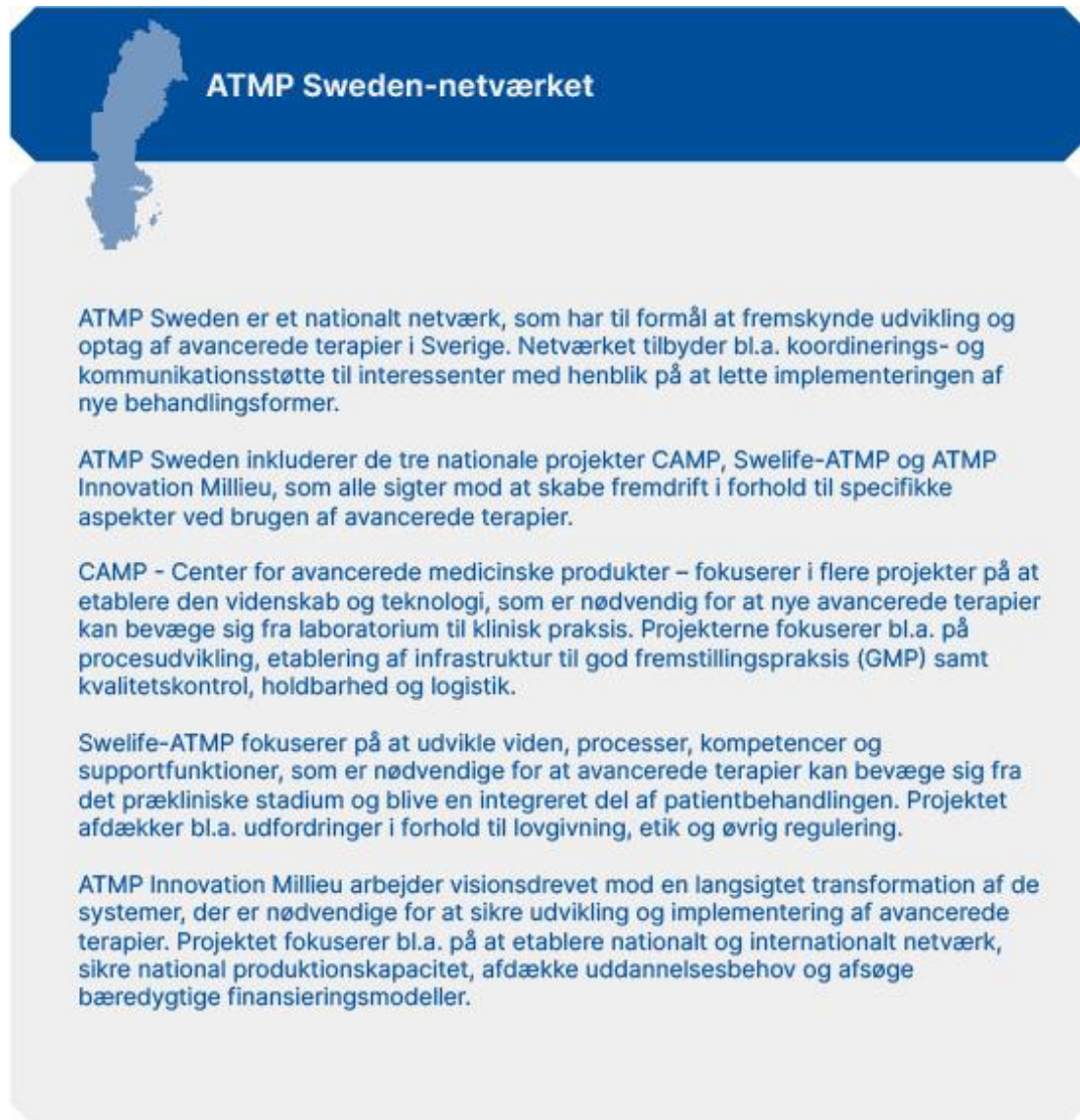
²⁷ I Västerbotten region er der en særlig høj forekomst af den genetisk betingede sygdom transtyretinamyloidosis (ATTRv-amyloidosis), populært kaldet 'Skeleftesjukan'. Med fremkomsten af nye genterapier for denne sygdom og manglende adgang til tidligere, billigere behandlingsalternativer stod regionen i en situation, hvor de forudså, at 13-27% af regionens medicinudgifter skulle gå til en meget lille patientgruppe. Ansporet af disse budget- og prioriteringsmæssige udfordringer har regionen i foråret 2021 udgivet en hvidbog, hvor de kommer med forslag til ændringer i det nuværende system for godkendelse og finansiering af nye behandlinger til sjældne sygdomme for at begrænse geografisk ulighed i adgang til behandling i Sverige (141).

Sveriges innovationsmyndighed, igangsatte i slutningen af 2019 et visionsdrevet sundhedsprogram, hvor ét af de fem programmer har som mål, at Sverige skal være førende inden for udvikling og behandling med avancerede terapier inden år 2030 (142). Programmet afspejler både erhvervs- og sundhedspolitiske interesser og er organiseret omkring en række projekter og partnerskaber, som involverer forskningsinstitutioner, virksomheder, lægemiddelstyrelsen, patientrepræsentanter, medicinalindustriens brancheforening og den svenske sammenslutning af lokale myndigheder og regioner (SALAR) (143).

Inden for rammerne af Sveriges life science-strategi har den svenske regering også iværksat undersøgelser af det etiske komité-systems rammeværk for godkendelse af kliniske forsøg med nye avancerede terapier (27). Flere regioner har oprettet centre for avancerede terapier, som driver udviklingen fremad i hver region (27).

Mange af initiativerne i Sverige er organiseret som korterevarende projekter, offentligt-private partnerskaber eller netværk, som på forskellig vis arbejder med at afdække udfordringer og skabe mulighed for gensidig læring i forhold til markedsføring og implementering af nye gen-, celle- og vævsteknologier. Rapporter peger imidlertid på et behov for større national koordinering for at sikre lighed i adgang og tilstrækkelig ekspertise i implementering og brug af de nye behandlingsmuligheder (27). Eksempelvis har det ikke været tydeligt koordineret, hvilke hospitaler der skulle udbyde nye behandlinger med CAR-T-celler, hvilket har begrænset mulighederne for gensidig læring og betydet, at nogle hospitaler har investeret ressourcer uden at komme i gang med behandling med nye gen- og celleterapier (oplyst ved interview). Disse erfaringer understreger vigtigheden af at sikre national koordinering mellem såvel politisk-administrative beslutningstagere samt hospitaler før og gennem implementeringsprocesserne.

Figur 4.1



Kilde: <https://atmpsweden.se/>

4.3.2 Engelske erfaringer understreger vigtigheden af organisatorisk parathed

I England er der også iværksat en række initiativer til udvikling og implementering af personlig medicin, men ikke med specifikt fokus på avancerede terapier. Den engelske regering har arbejdet mod at indfri en politisk ambition om, at patienter i England skal være blandt de første i verden til at få innovative livsændrende behandlinger. Eksempelvis er der lavet initiativer for at skabe hurtigere evaluering og adgang til innovative lægemidler, diagnostiske redskaber og digitale sundhedsprodukter, som også afspejler en kobling af erhvervs- og sundhedspolitiske interesser (118).

Til forskel fra Sverige er der en høj grad af national koordinering i forhold til implementeringen af nye avancerede terapier i England. Fra centralt hold udpeges nationale 'centres

of excellence' for CAR-T-celleterapi (144). Der har dog været visse udfordringer kapaciteten i disse centre, som kan have begrænset brugen af nye avancerede terapier trods positive anbefalinger fra NICE (144). Disse erfaringer understreger vigtigheden af tidligt at sikre organisatorisk parathed for at sikre hurtig ibrugtagning. For avancerede terapier, hvor forberedelserne kan være ganske tids- og ressourcetrækvende, skaber det et dilemma om, hvorvidt hospitalerne skal investere i certificeringer mv., før der foreligger en anbefaling om ibrugtagning fra det nationale evalueringsinstitut. For hospitaler, hvor der foregår klinisk forskning med genterapi, celleterapi eller vævsteknologi, vil denne udfordring formentlig være mindre, fordi der allerede kan være opbygget procedurer og indhentet nødvendige godkendelser.

4.3.3 Løbende udvikling af datainfrastruktur og -lovgivning i Sverige og England

I både Sverige og England arbejdes der med udbygning af datainfrastrukturer, og begge lande peger på et behov for at gennemgå lovgivning vedrørende brug af sundhedsdata og genetisk materiale. I den proces er en væsentlig udfordring at sikre muligheder for bruge disse typer data til udvikling af nye diagnostiske og behandlingsmæssige muligheder, samtidig med at respekten for patienters privatliv og selvbestemmelsesret sikres (27,145). Både TLV i Sverige og NICE i England arbejder desuden på at undersøge muligheder for øget integration af 'real life data' i deres evalueringsprocesser (55,146).

5 Opsummering

På baggrund af kortlægningen i de foregående kapitler opsummeres i dette kapitel nogle centrale tematikker og spørgsmål, som kan danne udgangspunkt for debat mellem interessenter på lægemiddelområdet. Disse tematikker og spørgsmål illustreres også i figur 5.1.

I forhold til **evalueringen** af avancerede terapier har vi identificeret fire tematikker: 1) håndtering af usikkerhed om effektstørrelser og -varighed, 2) valg af analyseperspektiv, 3) værdisætning af behandlingsgevinster og 4) diskontering.

I relation til disse tematikker foreslår vi, at interessenter på lægemiddelområdet drøfter:

- Hvorvidt metodiske krav til brugen af 'real world data' er passende, når nye produkter evalueres i Medicinrådet. I relation hertil er det relevant at drøfte, om dokumentationskravene på EU-niveau er tilstrækkelige til at understøtte nationale vurderinger af avancerede terapiers relative, kliniske effektivitet og sikkerhed. Desuden kan det undersøges, om der er grundlag for at etablere forskellige evalueringsprogrammer for forskellige typer behandlinger, som man gør i England, eller om man skal bibeholde ét samlet evalueringsprogram, som man gør i Sverige.
- Hvorvidt der er behov for nye metoder til at undersøge og præsentere beslutningsusikkerhed i forbindelse med Medicinrådets evalueringer. I både England og Sverige undersøger henholdsvis NICE og TLV i øjeblikket fordele og ulemper ved at benytte forskellige typer følsomhedsanalyser i sundhedsøkonomiske evalueringer.
- Hvorvidt der er grundlag for fremadrettet at inddrage arbejdsmarkedseffekter i Medicinrådets evalueringer for at kunne indfange behandlingers betydning for patienters muligheder for at tage uddannelse og arbejde, eller om den nuværende praksis skal bibeholdes. Arbejdsmarkedseffekter inkluderes hverken i England eller Sverige – begrundelserne for dette metodiske valg er forskellige.
- Hvorvidt der er politisk grundlag for at tage hensyn til andre typer behandlingsgevinster end livslængde, livskvalitet og sygdomsalvor i Medicinrådets evalueringer. I relation hertil foreslår vi at drøfte, hvorvidt den nuværende operationalisering af sygdomsalvor er tilstrækkelig tydelig til at sikre ensartet sagsbehandling i Medicinrådet, og hvilke fordele og ulemper der kan være ved at integrere hensyn til sygdomsalvor i QALY-vægtningen (som i England), i grænseværdier for betalingsvillighed (som i Sverige) eller som et aspekt i deliberative processer (som i Danmark).
- Hvorvidt der er grundlag for at ændre på den diskonteringsrate, som benyttes i Medicinrådets evalueringer. I England er det foreslået, at NICE skal foretage en generel sænkning af diskonteringsraten fra 3 % til 1,5 %, mens TLV i Sverige har valgt at bibeholde den eksisterende diskonteringsrate på 3 %.

I forhold til **finansieringen** af avancerede terapier har vi identificeret tre tematikker: 1) håndtering af økonomiske risici via managed entry agreements, 2) håndtering af budgetkonsekvenser og 3) muligheder for prisreduktioner.

I relation til disse tematikker foreslår vi, at interessenter på lægemiddelområdet drøfter:

- Hvilke kriterier der skal guide Medicinrådets og Amgros' beslutninger om at indgå forhandlinger om managed entry agreements med lægemiddelproducenter. I relation hertil foreslår vi at drøfte, om der er mulighed for at overføre engelske erfaringer fra NICE og the Cancer Drug Fund, hvor der over tid er opbygget operationaliserbare kriterier for at indgå i forhandlinger om managed entry eller ej. I Sverige er der endnu ikke opbygget lignende erfaringer.
- Hvorvidt der er grundlag for at etablere en statslig medfinansiering af avancerede terapier og eventuelt andre nye behandlinger. I relation hertil foreslår vi at drøfte, hvilke muligheder og risici der kan være ved at etablere en øremærket national fond for innovative behandlinger, som man har gjort i England i forhold til at bibeholde et regionalt finansieringsansvar, som man har gjort i Sverige.
- Hvilke muligheder og risici der er forbundet med at indgå internationale indkøbssamarbejder for at øge købekraften i det offentlige sundhedsvæsen og dermed mulighederne for at opnå rabatter. I relation hertil foreslår vi at afdække foreløbige erfaringer med nordiske indkøbssamarbejder.
- Hvilke regulatoriske muligheder der er for at reducere adgangsbarrierer til markedet for avancerede terapier. I relation hertil foreslår vi at afdække, hvorvidt der kan være mulighed for at skabe større adgang til de teknologiske platforme, som anvendes til at udvikle nye genterapier.

I forhold til **organisering** af behandling med avancerede terapier har vi identificeret to tematikker: 1) certificering og kvalitetssikring og 2) datainfrastruktur og -regulering.

I relation til disse tematikker foreslår vi, at interessenter på lægemiddelområdet drøfter:

- Hvorvidt der er grundlag for at harmonisere krav til certificering og kvalitetskontrol på de hospitalsafdelinger, som varetager behandling med avancerede terapier. I relation hertil foreslår vi at afdække, hvilke krav der opstår på forskellige niveauer (henholdsvis EMA, nationale, virksomheds- og produktspecifikke krav).
- Hvilke kriterier der skal informere beslutninger om at introducere befolkningsscreening for genetisk sygdom.
- Hvorvidt datakvaliteten (komplethed, granularitet, validitet) i eksisterende datakilder er tilstrækkelig til at muliggøre opfølgning på managed entry agreements.
- Hvorvidt der er behov for en revision af nogle af de juridiske principper, som regulerer indsamling, brug og videregivelse af sundhedsdata. I relation hertil foreslår vi at drøfte, hvorvidt den nuværende distinktion mellem 'våde' og 'tørre' data er utidsvarende, og om antagelsen om, at sundhedsdata er individuel information, behøver at justeres i relation til genetiske data. Derudover foreslår vi at afdække, hvorvidt bestemmelserne vedrørende sekundær brug af patientdata i sundhedslovgivningen og datalovgivningen muliggør brug af eksisterende datakilder til opfølgning på managed entry agreements, herunder hvordan princippet om formålsforenelighed skal fortolkes.

Figur 5.1



Litteratur

- (1) Lægemiddelstyrelsen. Staten og lægemidlerne: Regulering af lægemiddelområdet gennem tiden. København: Lægemiddelstyrelsen; 2007.
- (2) Eichler HG, Bloechl-Daum B, Broich K, Kyrle PA, Oderkirk J, Rasi G, et al. Data Rich, Information Poor: Can We Use Electronic Health Records to Create a Learning Healthcare System for Pharmaceuticals? *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(4):912-922.
- (3) Drummond M, Neumann PJ, Sullivan SD, Fricke F, Tunis S, Dabbous O, et al. Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health* 2019;22(6):661-668.
- (4) Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, von der Schulenburg, J.-Matthias Graf, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ* 2019;20(3):427-438.
- (5) Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ* 2020;21(3):311-320.
- (6) Aballéa S, Thokagevistk K, Velikanova R, Simoens S, Annemans L, Antonanzas F, et al. Health economic evaluation of gene replacement therapies: Methodological issues and recommendations. *JMAHP* 2020;8(1):1-16.
- (7) Abou-El-Enein M, Elsanhoury A, Reinke P. Overcoming Challenges Facing Advanced Therapies in the EU Market. *Cell Stem Cell* 2016;19(3):293-297.
- (8) Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med* 2019;25(9):1341-1355.
- (9) Wang D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: Part I. Gene delivery technologies. *Discov Med* 2014;18(97):67-77.
- (10) Wang D, Gao G. State-of-the-Art Human Gene Therapy: Part II. Gene Therapy Strategies and Clinical Applications. *Discov Med* 2014;18(98):151-161.
- (11) European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products: Overview. 2021; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>. Accessed 14. sept., 2021.
- (12) The European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of The Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67). Bruxelles: The European Parliament; 2001.
- (13) The European Parliament. Regulation (EC) No 1394/2007 of The European Parliament and of The Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and regulation (EC) No 726/2004. Bruxelles: The European Parliament; 2007.

- (14) Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, et al. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. *Health Technol Assess* 2016;21(7):1-204.
- (15) National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- (16) Danske Regioner, Sundheds- og Ældreministeriet. *Personlig medicin til gavn for patienterne: Klar diagnose, målrettet behandling, styrket forskning: National strategi for personlig medicin 2021-2022*. København: Danske Regioner & Sundheds- og Ældreministeriet; 2016.
- (17) Danske Regioner, Sundheds- og Ældreministeriet. *Personlig medicin til gavn for patienterne: Klar diagnose, målrettet behandling, styrket forskning: National strategi for personlig medicin 2021-2022*. København: Danske Regioner & Sundheds- og Ældreministeriet; 2021.
- (18) Council of the European Union (EU). *Council Conclusions on Personalised Medicine for Patients (2015/C 421/03)*. *Off j Eur Union Legis* 2015;17(12):1-4.
- (19) European Medicines Agency. *Luxturna (voretigen neparvovec)*. 2018; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/luxturna-epar-medicine-overview_da.pdf. Accessed 22. sept., 2021.
- (20) Neelapu SS. CAR-T efficacy: Is conditioning the key? *Blood* 2019;133(17):1799-1800.
- (21) European Medicines Agency. *Yescarta*. 2018; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>. Accessed 22. sept., 2021.
- (22) European Medicines Agency. *Kymriah*. 2021; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>. Accessed 22. sept., 2021.
- (23) Kumar Kakkar A, Dahiya N. The Evolving Drug Development Landscape: From Blockbusters to Niche Busters in the Orphan Drug Space. *Drug Dev Res* 2014;75(4):231-234.
- (24) van Schothorst M, Weeda J, Schiffers K, Oortwijn W. *Study on the regulation of advanced therapies in selected jurisdictions*. Utrecht: European Commission; 2016.
- (25) European Medicines Agency. *Glybera*. 2017; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>. Accessed 14. sept., 2021.
- (26) European Medicines Agency. *ChondroCelect*. 2017; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect>. Accessed 14. sept., 2021.
- (27) Myndigheten för vård- och omsorgsanalys. *Avancerade terapier och andra precisionsbehandlingar. Genvägen till ökad precision* Stockholm: Myndigheten för vård- och omsorgsanalys; 2021. p. 61-90.

- (28) The Food and Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products. 2021; Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>. Accessed 15. juni., 2021.
- (29) European Medicines Agency. Benefit-risk methodology. 2014?; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/support-research/benefit-risk-methodology>. Accessed 14. sept., 2021.
- (30) Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. København: Medicinrådet; 2021.
- (31) Medicinrådet. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser. Version 2.6. København: Medicinrådet; 2019.
- (32) McEntee J. Horizon Scanning for ATMPs. 2020; Available at: <https://www.sps.nhs.uk/articles/horizon-scanning-for-atmps/>. Accessed 14. sept., 2021.
- (33) Quinn C, Young C, Thomas J, Trusheim M. Estimating the Clinical Pipeline of Cell and Gene Therapies and Their Potential Economic Impact on the US Healthcare System. *Value Health* 2019;22(6):621-626.
- (34) Iskov G, Vasilev G, Stefanov R. What could gene therapies learn from orphan drugs' post-regulatory approval access in the EU? *Expert Opin* 2019;7(9):407-414.
- (35) Firth I, Schirmacher H, Zhang K, Hampson G, Towse A. Exploring the Financial Sustainability of Gene Therapies. London: Office of Health Economics (OHE); 2021.
- (36) Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(6):2428-2443.
- (37) Marsden G, Towse A. Exploring the Assessment and Appraisal of Regenerative Medicines and Cell Therapy Products: Is the NICE Approach Fit for Purpose? London: Office of Health Economics (OHE); 2017.
- (38) Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016;375(23):2293-2297.
- (39) Pearson SD, Ollendorf DA, Chapman RH. New Cost-Effectiveness Methods to Determine Value-Based Prices for Potential Cures: What Are the Options? *Value Health* 2019;22(6):656-660.
- (40) Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health* 2017;20(3):487-495.
- (41) Pinilla-Dominguez P, Naci H, Osipenko L, Mossialos E. NICE's evaluations of medicines authorized by EMA with conditional marketing authorization or under exceptional circumstances. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36(4):1-8.

- (42) European Medicines Agency. Adaptive Pathways. 2021; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>. Accessed 14. sept., 2021.
- (43) Wadmann S, Højgaard B. Real-world evidence ved lægemiddelgodkendelse. *Ugeskriftet.dk* 2020;182(3):1-9.
- (44) Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106(1):36-39.
- (45) Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, Irving E, van Thiel GJMW, Grobbee DE, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol* 2017;88:7-13.
- (46) Dreyer NA. Advancing a Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence: When Real Is Reliable. *Ther Innov Regul Sci* 2018;52(3):362-368.
- (47) Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C. Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J Comp Eff Res* 2018;7(1):15-28.
- (48) Franklin JM, Schneeweiss S. When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials? *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(6):924-933.
- (49) Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(4):1-40.
- (50) Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis D, Ioannidis JPA. Agreement of treatment effects for mortality from routinely collected data and subsequent randomized trials: meta-epidemiological survey. *BMJ* 2016;352.
- (51) Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA* 2018;320(9):867-868.
- (52) Eichler H, Pignatti F, Schwarzer-Daum B, Hidalgo-Simon A, Eichler I, Arlett P, et al. Randomized Controlled Trials Versus Real World Evidence: Neither Magic Nor Myth. *Clin Pharm Therap* 2021;109(5):1212-1218.
- (53) Best Practices in Quasi-Experimental Designs: Matching Methods for Causal Inference. in *Best Practices in Quantitative Social Science*, Edited by Jason Osborne. Thousand Oaks, CA: Sage: Publications; 2007.
- (54) National Institute for Health and Care Excellence. CHTE methods review: Task and Finish group report on technology-specific issues. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
- (55) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala? - Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP. Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2021.

- (56) Abou-El-Enein M, Bauer G, Medcalf N, Volk HD, Reinke P. Putting a price tag on novel autologous cellular therapies. *Cytotherapy* 2016;18(8):1056-1061.
- (57) Garrison LP, Neumann PJ, Willke RJ, Basu A, Danzon PM, Doshi JA, et al. A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks—Summary and Recommendations of the ISPOR Special Task Force Report [7]. *Value Health* 2018;21(2):161-165.
- (58) Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Health* 2018;21(2):131-139.
- (59) Tragakes E, Vienonen M. Key issues in rationing and priority setting for health care services. København: WHO Regional Office for Europe; 1998.
- (60) Gu Y, Lancsar E, Ghijben P, Butler JR, Donaldson C. Attributes and weights in health care priority setting: A systematic review of what counts and to what extent. *Soc Sci* 2015;146:41-52.
- (61) Lancsar E, Gu Y, Gyrd-Hansen D, Butler J, Ratcliffe J, Bulfone L, et al. The relative value of different QALY types. *J Health Econ* 2020;70:1-13.
- (62) Gyrd-Hansen D. Is there additional value attached to health gains at the end of life? A revisit. *Health Econ* 2018;27(1):71-75.
- (63) Hansen LD. PhD thesis: Eliciting preferences for allocation of health care: Three empirical contributions. Odense & København: Danish Centre for Health Economics (DaCHE), Institut for Sundhedstjenesteforskning, SDU & VIVE - Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd; 2021.
- (64) Reckers-Droog VT, van Exel NJA, Brouwer WBF. Looking back and moving forward: On the application of proportional shortfall in healthcare priority setting in the Netherlands. *Health Policy* 2018;122(6):621-629.
- (65) Williams A. Intergenerational equity: an exploration of the 'fair innings' argument. *Health Econ.* 1997;6(2):117-132.
- (66) Olsen JA. Priority Preferences: "End of Life" Does Not Matter, But Total Life Does. *Value Health* 2013;16(6):1963-1066.
- (67) Weale A. Between consensus and contestation. *J Health Organ Manag* 2016;30:785-795.
- (68) Medicinrådet. Anvendelse af alvorlighedsprincippet. København: Medicinrådet; 2017.
- (69) Sundheds- og Ældreministeriet. Princippapir om prioritering for sygehuslægemidler. København: Sundhed- og Ældreministeriet; 2016.
- (70) Medicinrådet. Notat af 30.11.2020: Metodeændringens betydning for vurderingen af lægemidler til små patientgrupper/sjældne sygdomme. København: Medicinrådet; 2020.

- (71) Sundhedsstyrelsen. National strategi for sjældne sygdomme: Statusevaluering og anbefalinger til den fremtidige indsats. København: Sundhedsstyrelsen; 2017.
- (72) European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. 2021; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>. Accessed 14. sept., 2021.
- (73) Medicinrådet. Årsberetning 2020. 2021; Available at: <https://medicinraadet.dk/om-os/arsberetninger/arsberetning-2020>. Accessed 14. sept., 2021.
- (74) Severens JL, Milne RJ. Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. *Value Health* 2004;7(4):397-401.
- (75) National Institute for Health and Care Excellence. Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to Reflect 2017 Changes. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
- (76) National Institute for Health and Care Excellence. CHTE methods review: Task and Finish group report on discounting. 2020; Available at: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/chte-methods-consultation/Discounting-task-and-finish-group-report.docx>. Accessed 22. sept., 2021.
- (77) Finansministeriet. Dokumentationsnotat: Den samfundsøkonomiske diskonteringsrente. København: Finansministeriet; 2021.
- (78) European Network for Health Technology Assessment. About EUnetHTA. Available at: <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/>. Accessed 16. sept., 2021.
- (79) European Commission. Proposal for a Regulation of The European Parliament and of The Council on Health Technology Assessment and amending Directive 2011/24/EU. Bruxelles: European Commission; 2018.
- (80) General Secretariat of the Council. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Bruxelles: Council of the European Union; 2021.
- (81) Chassagnol F, Marcelli G, Wagle J, Giuliani G, Traub D, Schaub V, et al. Review of Relative effectiveness assessments (REAs) of pharmaceuticals at the European network for health technology assessment (EUnetHTA): A first step towards a consolidated European perspective on comparative effectiveness & safety? *Health Policy* 2020;124(9):943-951.
- (82) FINOSE. FINOSE: Evaluation report: January 2021. Oslo: Fimea, Statens legemiddelverk & Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2021.
- (83) Towse A, Fenwick E. Uncertainty and Cures: Discontinuation, Irreversibility, and Outcomes-Based Payments: What Is Different About a One-Off Treatment? *Value Health* 2019;22(6):677-683.
- (84) Ten Ham RMT, Klungel OH, Leufkens HGM, Frederix GWJ. A Review of Methodological Considerations for Economic Evaluations of Gene Therapies and Their Application in Literature. *Value Health* 2020;23(9):1268-1280.

- (85) Larsen JB, Hirsch NC, Broe L, Lund-Cramer C, Poulsen S. Sundhedsdata som fundament for effektbaserede aftaler. København: Videnscenter for Life Science; 2020.
- (86) Klemp M, Frønsdal KB, Facey K. What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27(1):77-83.
- (87) Facey KM, Espin J, Kent E, Link A, Nicod E, O'Leary A, et al. Implementing Outcomes-Based Managed Entry Agreements for Rare Disease Treatments: Nusinersen and Tisagenlecleucel. *Pharmacoeconomics* 2021;39(9):1021-1044.
- (88) van de Wetering EJ, van Exel J, Brouwer WBF. The Challenge of Conditional Reimbursement: Stopping Reimbursement Can Be More Difficult Than Not Starting in the First Place! *Value Health* 2017;20(1):118-125.
- (89) EFPIA. Addressing Healthcare Challenges: Principles on the Transparency of Evidence from Novel Pricing and Payment Models. Bruxelles: EFPIA; 2021.
- (90) Medicinrådet. Referat: Temamøde om betingede anbefalinger d. 10 maj 2021. København: Medicinrådet; 2021.
- (91) Danske Regioner. Notat: Model for brug af betingede anbefalinger i Medicinrådet. København: Danske Regioner; 2021.
- (92) Wadmann S, Kjellberg J. Value-based procurement of hospital medicines. København: VIVE - Det Nationale Forskningscenter for Velfærd; 2018.
- (93) Torgny K. Forhandlinger åbner op for ny type aftale. 2020; Available at: <https://www.amgros.dk/viden-og-analyser/artikler/saa-gaar-behandling-med-luxturna-i-gang/>. Accessed 16. sept., 2021.
- (94) Torgny K. Så går behandling med Luxturna i gang. 2020; Available at: <https://www.amgros.dk/viden-og-analyser/artikler/saa-gaar-behandling-med-luxturna-i-gang/>. Accessed 16. sept., 2021.
- (95) Sundhedspolitisk Tidsskrift. Banebrydende aftale: Cystisk fibrose-patienter får øjeblikkelig adgang til nyeste medicin. 2018; Available at: <https://sundhedspolitisktidsskrift.dk/nyheder/1349-banebrydende-aftale-cystisk-fibrose-patienter-far-ojeblikkelig-adgang-til-nyeste-medicin.html>. Accessed 16. sept., 2021.
- (96) Sundheds- og Ældreministeriet. Bekendtgørelse om medicintilskud. BEK nr 1781 af 18/12/2018. 2018; Available at: <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2018/1781>. Accessed 16. sept., 2021.
- (97) Lægemiddelstyrelsen. Medicin mod blodpropper og psoriasis kommer med i forsøgsordning om risikodeling. 2019; Available at: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/medicin-mod-blodpropper-og-psoriasis-kommer-med-i-forsogsordning-om-risikodeling-/>. Accessed 16. sept., 2021.
- (98) Iversen AK, Kjellberg J. Flere ældre og nye behandlinger: Hvad kommer det til at koste? Udviklingen i sundhedsvæsenets økonomi, ressourcer og opgaver. København: VIVE - Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd; 2018.

- (99) Sundheds- og Ældreministeriet, Lægemiddelindustriforeningen, Danske Regioner. Aftale om prisreduktioner og loft over priserne for sygehusforbeholdte lægemidler i perioden 1. april 2019 - 31. marts 2023. København: Sundheds- og Ældreministeriet, Lægemiddelindustriforeningen & Danske Regioner; 2019.
- (100) Valentin F. Kommercialisering af sundhedsinnovation. In: Dalkjær D, Langberg H, Fredskild TU, editors. Innovation i Sundhedsvæsenet København: Gads Forlag; 2017.
- (101) European Medicines Agency. Market exclusivity: orphan medicines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/orphan-medicines/market-exclusivity-orphan-medicines>. Accessed 16. sept. 2021, 2021.
- (102) Werner Christensen B. Novo-ejer barsler med potentielt milliardprojekt: "Nu skal Danmark for alvor på banen". 2021; Available at: <https://finans.dk/erhverv/ECE12975339/novoejer-barsler-med-potentielt-milliardprojekt-nu-skal-danmark-for-alvor-paa-banen/?ctxref=ext>. Accessed 22. sept., 2021.
- (103) Medicin.dk. Holoclar. 2021; Available at: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7993>. Accessed 14. sept., 2021.
- (104) Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. J Mark Access Health Policy 2020;8(1):1-13.
- (105) Heunicke M, Nørgaard K. SUU Alm.del - endeligt svar på spørgsmål 1104. København: Sundhedsministeriet; 2021.
- (106) Timmermans S. Matching Genotype and Phenotype: A Pragmatist Semiotic Analysis of Clinical Exome Sequencing. Am J Sociol 2017;123(1):136-177.
- (107) Gjødsbøl IM, Winkel BG, Bundgaard H. Personalized medicine and preventive health care: Juxtaposing health policy and clinical practice. Crit Public Health 2021;31(3):327-337.
- (108) Nationalt Genom Center. Om Nationalt Genom Center. Available at: <https://ngc.dk/om-ngc>. Accessed 9. september, 2021.
- (109) Hartlev M. Sundhedsdata sætter patienters privatliv under pres. In: Jørgensen RF, Olsen BK, editors. Eksponeret: Grænser for privatliv i en digital tid København: Gads Forlag; 2018.
- (110) Hartlev M, Wadmann S. Sundhedsdata og kvalitetsudvikling – et retligt klude-tæppe. Juristen 2018;100(4):116-128.
- (111) Justitsministeriet. Databeskyttelsesforordningen og de retslige rammer for dansk lovgivning. Betænkning nr. 1565. København: Justitsministeriet; 2017.
- (112) Justitsministeriet. Databeskyttelsesloven. LOV nr. 502. København: Justitsministeriet; 2018.
- (113) Blume P. Databeskyttelsesret. København: DJØF Forlag; 2018.

- (114) Motzfeldt HM. Wearables i databeskyttelsesretlig belysning. In: Etisk Råd, editor. Redegørelse om sundhedswearables og big data København: Etisk Råd; 2019. p. 67-113.
- (115) OSCAR Projektet. Vision. Available at: <https://www.oscar-project.dk/da/vision>. Accessed 16. sept., 2021.
- (116) European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe. Bruxelles: European Commission; 2020.
- (117) Regeringskansliet. En nationell strategi för life science. Stockholm: Regeringskansliet; 2019.
- (118) Department of Health, Department for Business, Energy & Industrial Strategy. Making a reality of the Accelerated Access Review. London: NHS England; 2017.
- (119) Erhvervsministeriet. Strategi for life science. København: Erhvervsministeriet; 2021.
- (120) Collins B. Access to new medicines in the English NHS. 2020; Available at: <https://www.kingsfund.org.uk/publications/access-new-medicines-english-nhs>. Accessed 22. sept., 2021.
- (121) Janusinfo.se. NT-rådet (nya terapier). 2021; Available at: <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/rollerochkontaktuppgifter/roller/ntra-detnyaterapier.5.4771ab7716298ed82ba5e87.html>. Accessed 16. sept., 2021.
- (122) Janusinfo.se. Regionernas samverkansmodell för läkemedel. 2021; Available at: <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/rollerochkontaktuppgifter/roller/regionernassamverkansmodellforlakemedel.5.3a3ae1661636381356a1cddd.html>. Accessed 16. sept., 2021.
- (123) Janusinfo.se. Så arbetar vi. Available at: <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi.4.4771ab7716298ed82ba979d4.html>. Accessed 16. sept., 2021.
- (124) Højgaard B, Wadmann S, Reindahl Rasmussen S, Kjellberg J. Kortlægning af lægemiddelområdet i de nordiske lande: Danmark, Finland, Grønland, Island, Norge og Sverige. København: KORA - Det Nationale Institut for Kommuners og Regioners Analyse og Forskning; 2017.
- (125) Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. Health Technol Assess 2017;21(7):1-204.
- (126) Crabb N, Stevens A. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. London: Centre for Health Technology Evaluation, National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016.
- (127) National Institute for Health and Care Excellence. Consultation on changes to technology appraisals and highly specialised technologies. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) & NHS England; 2017?.

- (128) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Osäker effekt och höga priser på precisionsmedicin utmanar. 2021; Available at: <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv/rapporter/arkiv/2021-05-05-osaker-effekt-och-hoga-priser-pa-precisionsmedicin-utmanar.html>. Accessed 16. sept., 2021.
- (129) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. TLV får nytt uppdrag om precisionsmedicin och avancerade terapiläkemedel. 2021; Available at: <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2021-06-15-tlv-far-nytt-uppdrag-om-precisionsmedicin-och-avancerade-terapilakemedel.html>. Accessed 16. sept., 2021.
- (130) Socialdepartementet. Utveckling av metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och avancerade terapiläkemedel. 2021; Available at: <https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2021/06/utveckling-av-metoder-for-halsoekonomiska-utvarderingar-av-precisionsmedicin-och-avancerade-terapilakemedel/>. Accessed 16. sept., 2021.
- (131) National Institute for Health and Care Excellence. Methods, processes and topic selection for health technology evaluation: proposals for change. Available at: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/chte-methods-and-processes-consultation>. Accessed 16. sept., 2021.
- (132) Towse A, Barnsley P. Clarifying meanings of absolute and proportional shortfall with examples. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
- (133) Janusinfo.se. Etiska principer. 2021; Available at: <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/sarbetarvi/arkiv/etiskaprinciper.5.4771ab7716298ed82ba97f62.html>. Accessed 16. sept., 2021.
- (134) The National Health Service. Specialised services. 2021; Available at: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/>. Accessed 22. sept., 2021.
- (135) Sabry-Grant C, Malottki K, Diamantopoulos A. The Cancer Drugs Fund in Practice and Under the New Framework. *Pharmacoeconomics* 2019;37(7):953-962.
- (136) NHS England Cancer Drugs Fund Team. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry. London: NHS England; 2016.
- (137) The National Health Service. NHS England announces new Innovative Medicines Fund to fast-track promising new drugs. 2021; Available at: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/>. Accessed 22. sept., 2021.
- (138) Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P. Risk sharing in managed entry agreements: A review of the Swedish experience. *Health Policy* 2020;124(4):404-410.
- (139) Ekbom A, Fored M, Kieler H, Montgomery S, Wettermark B. Studiegranskning - LFN (Läkemedelförmånsnämnden). Stockholm: Centre for pharmacoepidemiology (CPE), Karolinska Institutet; 2007.
- (140) Merlo J. Kvalitetsbedömning av uppföljningsstudier som läkemedelsföretag har gjort på Läkemedelsförmånsnämnden begäran. Malmö: Region Skåne; 2007.

- (141) Pourazar E, Norberg Ö. Vitbok: Tillsammans för tillgängliggörande av avancerade terapier och nya innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar i Sverige. Umeå: Region Västerbotten; 2021.
- (142) VINNOVA. New effort on vision-driven innovation environments in life science. 2019; Available at: <https://www.vinnova.se/en/news/2019/11/new-effort-on-vision-driven-innovation-environments-in-health/>. Accessed 16. sept., 2021.
- (143) Rise Research. Sweden takes the lead within ATMP. 2020; Available at: <https://www.ri.se/en/our-stories/sweden-takes-the-lead-within-atmp>. Accessed 16. sept., 2021.
- (144) Williamson S. Implementing CAR T cell therapy in the NHS. London: NHS England; 2019.
- (145) Ingram M. Genome UK Implementation Plan. 2021; Available at: <https://geneticalliance.org.uk/gauk-news/news/genome-uk-implementation-plan/>. Accessed 16. sept., 2021.
- (146) National Institute for Health and Care Excellence. NICE strategy 2021 to 2026. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.

Bilag 1 Metoder

Kortlægningen er baseret på litteraturgennemgang og semi-strukturerede ekspertinterviews med nøglepersoner i Danmark, Sverige og England.

Litteraturgennemgang

Formålet med litteraturgennemgangen var at skabe overblik over igangværende udviklinger på lægemiddelområdet i relation til avancerede terapier og kortlægge evalueringsmæssige, finansieringsmæssige og organisatoriske udfordringer, som behandlingerne kan give anledning til.

Der blev foretaget en bred søgning efter nyere publikationer (artikler, rapporter mv.), som kunne bidrage til at belyse igangværende udviklinger på lægemiddelmarkedet, centrale problematikker i forhold til evaluering, finansiering og organisering af behandling med avancerede medicinske produkter samt initiativer taget i England og Sverige for at håndtere disse problematikker.

Publikationerne blev fremsøgt via to strategier. Den første strategi var at gennemgå hjemmesider og publikationer for udvalgte institutioner (se bilagstabel 1.1). Den anden strategi var at screene alle artikler, som var publiceret i udvalgte tidsskrifter fra 2019 og frem (se bilagstabel 1.2). Herudover er der foretaget 'backward' og 'forward' citations-tracking af nøglereferencer.

Bilagstabel 1.1 Liste over institutioner, som har dannet udgangspunkt for identifikation af publikationer

Land	Institution
International	EUnetTHA (europæisk HTA-samarbejde) European Medicines Agency (EMA)
England	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) The Cancer Drugs Fund
Sverige	ATMP Sweden Tandvårds- och Läkemedelförmånsverket (TLV)
Danmark	Medicinrådet Amgros Lægemiddelindustriforeningen (Lif) Danske Regioner

Bilagstabel 1.2 Liste over tidsskrifter, hvor publikationer fra 2019 og frem er blevet screenet

Tidsskrift	Dato for søgning
Health Policy	14. juni 2021 (til og med Vol. 125, Issue 6)
Value in Health	14. juni 2021 (til og med Vol. 24 Issue 6, p753-916)
International Journal of Technology Assessment in Health Care	19. juni 2021
BMC Health Services Research	19. juni 2021
Clinical Pharmacology & Therapeutics	14. juni 2021 (til og med Vol. 109, Issue 6)

Publikationer blev inkluderet, hvis de omhandlede generelle diskussioner, teoretiske eller metodiske refleksioner vedrørende evaluering, finansiering eller organisering af gen- og celleterapi samt vævsteknologier eller konkrete erfaringer fra Danmark, Sverige eller England med evaluering, finansiering eller organisering af avancerede terapier.

Ekspertinterviews

Som supplement til litteraturgennemgangen blev der gennemført ni semi-strukturerede interviews med 10 nationale og internationale videnspersoner med stort kendskab til området (se bilagstabel 1.3). Formålet med interviewene var at opnå viden om praktiske erfaringer med ibrugtagning af avancerede, medicinske produkter og sikre opdaterede beskrivelser af reguleringsmæssige rammer og politiske initiativer. Det har været uden for rammerne af projektet at foretage en egentlig interessentanalyse, som afdækker eventuelle holdningsforskelle blandt interessenterne på lægemiddelområdet i forhold til de belyste problematikker.

Interviewene blev gennemført via telefon eller videomøder i juli-september 2021 og optaget med interviewpersonernes samtykke. På baggrund af optagelserne blev der udarbejdet detaljerede referater. Alle interviewpersoner har haft mulighed for at gennemse og validere oplysninger, som bygger på deres udsagn.

Bilagstabel 1.3 Liste over interviewpersoner*

Land	Institution	Funktion
Danmark	Amgros	En teamleder
	Lægemiddelindustriforeningen (Lif)	En chefkonsulent
	Danske Regioner	En topleder
	Rigshospitalet	To ledende overlæger
Sverige	Tandvårds- och Läkemedelförmånsverket (TLV)	En cheføkonom
	Karolinska Centrum för Cellterapi (KCC)	En projektleder
England	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	To team ledere
	Office of Health Economics (OHE)	En teamleder

* Medicinrådet og Danske Patienter blev inviteret til at deltage, men har ikke svaret på VIVEs forespørgsel.

Interviewene tog udgangspunkt i følgende temaer: Principper og praksis ved evaluering af avancerede terapier, principper og praksis for finansiering af avancerede terapier, nuværende organisering af behandling med avancerede terapier og forudsætninger for skalering af behandlingskapacitet.

Der er visse forskelle i behandlingsorganisering og -finansiering mellem de fem regioner i Danmark. Af ressourcemæssige årsager havde vi kun mulighed for at interviewe kliniske repræsentanter fra Rigshospitalet i Region Hovedstaden. Derfor kan vi ikke udtale os om eventuelle regionale forskelle på baggrund af analysen og tager forbehold for, at de kliniske erfaringer som nævnes i rapporten, ikke nødvendigvis kan generaliseres til hospitaler i andre regioner.

VIVÉ

DET NATIONALE FORSKNINGS-
OG ANALYSECENTER FOR VELFÆRD