

Erfaringer med risikodeling ved aftaler om finansiering af nye lægemidler i Europa

Susanne Reindahl Rasmussen · Jakob Kjellberg · Jesper Nørregaard



LITTERATURSTUDIE / PROJEKT 3461 · MAJ 2012

Dansk Sundhedsinstitut

Dampfærgevej 27-29

Postboks 2595

2100 København Ø

Tlf. +45 35 29 84 00

Fax +45 35 29 84 99

www.dsi.dk · dsi@dsi.dk



Dansk Sundhedsinstitut

LITTERATURSTUDIE / PROJEKT 3461
ISBN 978-87-7488-697-6 (elektronisk version)

Uddrag, herunder figurer, tabeller og citater er tilladt mod tydelig kildeangivelse.
Skrifter, der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende publikation, bedes tilsendt:
Dansk Sundhedsinstitut · Dampfærgevej 27-29 · Postboks 2595 · 2100 København Ø
Tlf. +45 35 29 84 00 · Fax +45 35 29 84 99 · www.dsi.dk · dsi@dsi.dk

Indhold

Forkortelser og deres betydning.....	4
Resumé	5
1. Indledning	7
1.1 Formål	7
1.2 Metode.....	7
1.3 Læsevejledning	7
1.4 Opdrag og finansiering	8
2. Inddeling af aftaler og afgrænsning.....	9
3. Eksisterende aftaler om risikodeling i europæiske lande	11
3.1 Økonomisk baserede aftaler om pris og mængde.....	11
3.2 Økonomisk baserede aftaler om patientadgang	11
3.3 Resultatbaserede aftaler	13
3.4 Organisering og administration af aftalerne	14
3.4.1 Italien	14
3.4.2 Storbritannien.....	15
4. Evalueringer af aftaler om risikodeling	17
4.1 Aftalen om patientadgang til 'beta-inteferon'.....	17
5. Diskussion.....	21
5.1 Fordele.....	21
5.2 Ulemper	21
5.2.1 Økonomisk baserede aftaler	21
5.2.2 Resultatbaserede aftaler	22
6. En ny model i støbeskeen i Storbritannien.....	25
6.1 Kritik og spørgsmål til overvejelse ved implementering af VbP	27
7. Sammenfatning, anbefalinger og konklusion	29
7.1 Anbefalinger	29
7.2 Konklusion.....	31
Litteratur	33
Bilag 1. Aftaler om risikodeling i Italien.....	35
Bilag 2. Aftaler om risikodeling i Storbritannien	37

Forkortelser og deres betydning

Forkortelse	Den fulde ordlyd på originalsproget (land)	Dansk oversættelse
ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry	Den britiske lægemiddelindustri forening
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco (Italien)	Det italienske lægemiddelagentur
ASMR	Amelioration du service medical rendu	Kategorisering af 'forbedring af medicinske fordele'
BOPA	British Oncology Pharmacy Association	Den britiske sammenslutning for onkologiske lægemidler
CEPS	Comité Economique Des Produits De Santé (Frankrig)	Komiteen for fastsættelse af priser på sundhedsprodukter
CEA	Cost effectiveness analysis	Omkostningseffekt-analyse
COI	The Central Office og Information (UK)	Det centrale kontor for information
CS	Cost sharing	Deling af omkostninger
EMINET	European Medicines Information Network	Det europæiske netværk for lægemidler
LEEM	Les Entreprises du médicament (Frankrig)	Den franske lægemiddelindustri forening
MAH	Marketing Authorization Holder	Ejeren af markedsføringstilladelsen
NHS	National Health Service (UK)	Det offentlige sundhedsvæsen
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)	Det britiske institut for bl.a. medicinsk teknologivurdering
OFT	Office of Fair Trading (UK)	Det britiske konkurrencetilsyn
PAS	Patient Access Scheme	Aftale om patientadgang
PASLU	Patient Access Scheme Liaison Unit (UK)	Samarbejdsenheden for aftaler om patientadgang
PCT	Primary care trust	Primærsektor (fordelt på 151 enheder i England)
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme (UK)	Aftale om regulering af lægemiddelpriser (mellem APRI og Sundhedsministeriet)
PbR	Payment by Result	Betaling for resultater
QALY	Quality Adjusted Life Years	Kvalitetsjusterede leveår
RSS	Risk sharing Scheme	Aftale om risikodeling
SCHARR model	Model from Sheffield School of Health and Related Research	En model udviklet til beregning af omkostninger og nytte
VbP	Value based Pricing	Værdibaseret prissætning

Resumé

Baggrund

Sundhedsvæsen og lægemiddelfirmaer i Europa har i de senere år indgået et stigende antal aftaler om risikodeling på lægemiddelområdet. Der findes imidlertid ingen danske undersøgelser, der har beskæftiget sig med fordele og ulemper ved denne type aftaler. Denne opgave har Danske Regioner derfor givet i opdrag til Dansk Sundhedsinstitut (DSI).

Formål

Formålet med dette notat er at beskrive europæiske erfaringer med risikodeling på lægemiddelområdet med fokus på sundhedsøkonomiske og organisatoriske aspekter.

Metode

Der er foretaget en litteraturgennemgang af litteratur om risikodeling siden 2008. På basis af henholdsvis en rapport (2011) og en oversigtsartikel (2010) om europæiske aftaler om risikodeling på lægemiddelområdet har vi foretaget en 'sneboldssøgning' af yderligere litteratur. Vi har suppleret med faktuelle oplysninger på diverse hjemmesider, hvor sproget er engelsk.

Resultater og diskussion

Italien og Storbritannien er de lande i Europa, som har størst erfaring med aftaler om risikodeling. De fleste af aftalerne er økonomisk baserede, idet aftaler baseret på resultater øjensynligt er mere komplekse at implementere og opretholde.

Der er betænkeligheder ved de eksisterende resultatbaserede aftaler. De omfatter potentielle høje administrationsomkostninger, mangel på gennemsigtighed og interessekonflikter.

I Storbritannien er man ved at udvikle en helt ny form for værdibaseret prissætning, 'Value based Pricing', som forventes indført fra 2014 på alle nye lægemidler.

Konklusioner

Der er situationer, hvor det danske sundhedsvæsen bør overveje at åbne op for dialog om aftaler om risikodeling baseret på økonomi henholdsvis resultater. Det er konklusionen, som vi kan drage efter at have gennemgået litteraturen om de europæiske erfaringer med eksisterende aftaler om risikodeling.

Vi kan konstatere, at der i dag findes en række aftaler om risikodeling, som både omfatter økonomisk baserede aftaler og aftaler baseret på resultater – og at dette er en stigende tendens. Aftaler om risikodeling vil kunne udvikles og indgås sideløbende med andre prisaftaler med lægemiddelindustrien og dermed være med til at skabe øget fokus på prioritering af sundhedsvæsenets ressourcer.

1. Indledning

Der er i de seneste år kommet øget fokus på aftaler med lægemiddelindustrien om en eller anden form for risikodeling eller omkostningsdeling. Ved aftaler om risikodeling/omkostningsdeling indgår indehaveren af markedsføringstilladelsen og sundhedsvæsenet en kontrakt med det formål at reducere den finansielle usikkerhed, der opstår i forbindelse med usikkerhed om især effekt, behandlingsvarighed og/eller dosering af meget dyre lægemidler.

Sådanne aftaler kendes i en række lande, selvom betegnelsen for aftalerne, formålet og det eksakte indhold varierer landene imellem. Overordnet set er hensigten med aftaler om risikodeling imidlertid dels at forbedre patienternes adgang til lægemidler, som initialt ikke er vurderet som værende omkostnings- og kliniske effektive, og dels at give patienterne adgang til medicin til priser, som reflekterer værdien bedre end gennem tidligere former for aftaler. Især Italien og Storbritannien (England og Wales) er langt fremme og har erfaringer hermed.

Der har ikke tidligere været danske undersøgelser, der har beskæftiget sig med fordele og ulemper ved denne type aftaler.

Definition

Vi har i dette notat gjort brug af følgende definition af 'risikodeling': Risikodeling for lægemidler bør betragtes som aftaler, der er indgået af betalere (sundhedsvæsenet) og ejere af markedsføringstilladelsen (medicinalvirksomheder) med henblik på at mindske påvirkningen af betalerens budget (for nye og eksisterende lægemidler) i forbindelse med usikkerhed ved værdien af et nyt lægemiddel og/eller behov for at arbejde inden for rammerne af et budget (1).

1.1 Formål

Formålet med dette notat er at beskrive europæiske erfaringer med aftaler om risikodeling på lægemiddelområdet med fokus på sundhedsøkonomiske og organisatoriske aspekter.

1.2 Metode

Der er meget litteratur, der beskæftiger sig med risikodeling i en eller anden forstand. Vi har valgt som udgangspunkt at basere dette notat på rapporten fra EMINET (European Medicines Information Network). Dette netværk gennemførte i 2010 en spørgeskemaundersøgelse af de europæiske landes praksis med risikodeling i forhold til kræftmedicin og implementeringen heraf – de fleste af de innovative aftaler, som er implementeret i de seneste år, har været relateret til behandling af kræft. Vi har herudover inddraget oplysninger, som Adamski og 15 andre medforfattere har genereret på basis af en omfattende litteratursøgning, indhentning af grå litteratur og personligt kendskab til personer, der har arbejdet med sådanne aftaler. Med dette afsæt har vi søgt supplerende litteratur fra 2008 til medio november 2011, idet vi har gjort brug af referencelister i den læste litteratur samt søgt mere faktuelle oplysninger på diverse engelsksprogede hjemmesider (snebold-søgning).

1.3 Læsevejledning

For at lette læseren foreslår vi, at man starter med at læse vores definition af 'risikodeling' (afsnit 1.1). Herefter kan man gå videre til de efterfølgende kapitler, som er inddelt på følgende vis:

- I Kapitel 2 har vi beskrevet, hvordan vi har sat en overordnet ramme for opdeling af forskellige former for aftaler om risikodeling samt afgrænset den gennemgåede litteratur. Dette burde lette læseren i forhold til de mange forskellige termer, som bliver benyttet i de respektive lande.
- Herefter følger en beskrivelse af eksisterende aftaler samt den italienske og britiske organiseringen heraf (Kapitel 3).
- I Kapitel 4 har vi indsamlet oplysninger om evalueringer af de eksisterende aftaler om risikodeling.
- Mens vi i diskussionen i Kapitel 5 har sammenfattet fordele og diverse kritikpunkter og forbehold ved de respektive former for aftaler.
- I Kapitel 6 følger en præsentation af det forslag, som sundhedsministeriet i Storbritannien har i støbeskeen.
- Sammenfatningen af de vigtigste forhold samt anbefalinger og konklusion kan læses i Kapitel 7.

Vi vil indledningsvis gøre opmærksom på, at vi har tilstræbt at bruge danske ord og betegnelser for de forskellige former for aftaler og parter, som er involveret heri. De udenlandske betegnelser er, første gang de omtales, skrevet i parentes med en efterfølgende forkortelse (vi henviser herudover til listen med forkortelser).

1.4 Opdrag og finansiering

Notatet er skrevet på opdrag af og finansieret af Danske Regioner.

2. Inddeling af aftaler og afgrænsning

Den pragmatiske definition af risikodeling betyder, at de forskellige eksempler på aftaler om risikodeling overordnet set kan inddeles i to med dertil hørende undergrupper: Aftaler baseret på henholdsvis 1) økonomi og 2) resultater.

Aftaler baseret på økonomi omfatter:

- Aftaler om pris- og mængde/aftaler med budgetmæssigt virkning. Disse aftaler fokuserer på styringen af de økonomiske udgifter, hvor lægemiddelvirksomhederne refunderer udgifter, der ligger ud over det aftalte.
- Aftaler om patientadgang. Disse aftaler omfatter fire undergrupper (A-D):
 - A. Aftaler med et fast beløb – uanset faktiske omkostninger
 - B. Aftaler om rabat
 - C. Kompensation for den initiale behandling
 - D. Godtgørelse af omkostninger ved behandling efter aftalt periode.

Aftaler baseret på resultater omfatter tre undergrupper (E-G):

- E. Rabat/prisreduktion eller prisstigning
- F. Refusion eller gratis medicin
- G. Værdibaseret prissætning (Value based Pricing (VbP)) – denne form for aftaler er først ved at blive udviklet i Storbritannien.

Aftaler om pris- og mængde/aftaler med budgetmæssig virkning vil imidlertid kun blive omtalt meget summarisk i dette notat, da denne form for aftaler er kendt i Danmark gennem de seneste mange års aftaler mellem Sundhedsministeriet og Lægemiddelindustriforeningen om prislofter og prissænkninger.

3. Eksisterende aftaler om risikodeling i europæiske lande

I de følgende afsnit præsenterer vi eksemplarisk udvalgte aftaler. Idet Italien og Storbritannien (her England og Wales¹) har størst erfaring med sådanne aftaler, har vi fokuseret på disse landes implementering og organisering.

Vi gør opmærksom på, at landene anvender forskellig terminologi og opdeling af deres aftaler. Men overordnet set har vi inddelt aftalerne i de to hovedgrupper: Aftaler baserede på økonomi henholdsvis resultatbaserede aftaler. Yderligere opdeling følger beskrivelsen i Kapitel 2.

Der er i alt 12 lande i Europa, som har indgået aftaler om risikodeling, heraf er der syv lande, som udelukkende har indgået aftaler om et øvre loft for pris og salgsmængde (Belgien, Estland, Litauen, Portugal, Tyskland, Slovenien og Ungarn). De øvrige fem lande har også andre former for aftaler (Frankrig, Italien, Serbien, Storbritannien og Sverige) (1, 2).

3.1 Økonomisk baserede aftaler om pris og mængde

Aftalerne om pris og mængde indgås og udmøntes forskelligt. I nogle lande er det således obligatorisk, at der skal indgås aftaler for alle tilskudsberettigede lægemidler (Estland og Litauen). I andre lande er indgåelse af aftaler lovmæssigt bestemt (Tyskland og Ungarn) (2). I Belgien erstattede man i 2006 det tidligere system med tilbagebetalinger fra lægemiddelvirksomhederne med en 'Provisionsfond', som blev etableret gennem indbetaling af fortjenester fra lægemiddelvirksomhederne. Virksomhederne dækker herefter 75 % af eventuelle overskridelser (1).

Spørgsmålet om, i hvilke situationer det kan være formålstjeneligt at indgå aftaler, som har et øvre loft for pris/mængde, er præciseret i en fransk rapport fra Komiteen for fastsættelse af priser på sundhedsprodukter (Comité Economique Des Produits De Santé (CEPS)): 'Klausuler om mængde er essentielle i de relativt hyppige situationer, hvor i) der kun er yderligere behandlingsmæssig nytte (benefits)² ved et nyt lægemiddel på nogle indikationer sammenlignet med et nuværende lægemiddel eller en nuværende behandling, eller ii) det kun er for en lille patientgruppe eller iii) i de tilfælde, hvor den offentlige sundhed dikterer, at et lægemiddel bør anvendes til et begrænset antal indikationer, for hvilke det er absolut nødvendigt – uden hensyntagen til eventuelle finansielle overvejelser' (4).

3.2 Økonomisk baserede aftaler om patientadgang

Som det fremgår af Kapitel 2, kan de økonomisk baserede aftaler med patientadgang inddeles i fire grupper, som omfatter aftaler om fast beløb – uanset faktiske omkostninger (A), rabat (B), kompensation for den initiale behandling (C) og godtgørelse ved behandling efter aftalt periode (D). I dette afsnit giver vi eksempler inden for hver type (se eventuelt også Tabel 1). Vi henviser til Bilag 1 og 2 for læsere, som ønsker at se den samlede liste over aftaler, der er indgået i Italien og Storbritannien.

Fast beløb – uanset faktiske omkostninger (A)

Vi har fundet ét eksempel, hvor der er indgået aftale om et fast loft. I aftalen mellem NHS (National Institute for Health and Clinical Excellence) Devon og AstraZeneca er det aftalt, at der uanset varigheden af behandlingen betales et fast beløb på £12.000 for hver patient, der behandles for 'ikke småcellet lungekræft' med Iressa® (gefitinib) fra AstraZeneca. Ejeren af markedsføringstilladelsen fakturerer

¹ Vurderinger og anbefalinger fra NICE er grundlag for de skotske aftaler.

² I Frankrig bliver forbedring af medicinsk gevinst (Amélioration du service médical rendu (ASMR)) værdisat på en skala fra 1-6. Lægemidlets ASMR-niveau har betydning for prisfastsættelsen (3).

først NHS efter patienten er behandlet i tre måneder – indtil dette tidspunkt er behandlingen med gefitinib gratis (5).

Rabat (B)

Der er flere eksempler på aftaler, hvor lægemiddelproducenterne giver rabatter på de tilskudsberettigede omkostninger. Ved denne form aftaler indgår der ikke nogen form for evaluering af virkning/effekt (efficacy). Der er blot tale om en rabat, som i Italien normalt er begrænset til de første 2-3 måneder eller cyklusser af behandlingen³. Disse rabatter er sædvanligvis monetære, idet indehaveren af markedsføringstilladelsen forventes at tilbagebetale halvdelen af udgifterne (Italien: Sutent[®] (sunitib), Tarceva[®] (erlotinib), Velcade[®] (bortezomib) og Nexavar (sorafenib).

Rabatterne er umiddelbart mindre (25 % i 2008 henholdsvis 11 % i 2009) ved de aftaler om patientadgang, der blev initieret i Serbien på tre kræftlægemidler (Avastin[®] (bevacizumab), Erbitux[®] (cetuximab) og MabCampath[®] (Alemtuzumab))⁴. Det fremgår dog ikke, om de er tidsbegrænsede (1).

En lidt anden type aftale er indgået i Storbritannien. I dette tilfælde er aftalen om rabat baseret på en direkte sammenligning af udgifter til to lægemidler. Idet der er usikkerhed ved effekten af Tarceva[®] (erlotinib) sammenlignet med det sammenlignelige lægemiddel (aktivt stof: docetaxel), er der indgået aftale om, at omkostningerne ikke må stige for NHS, hvis patienter med ikke-småcellet lungekræft behandles med Tarceva[®] fremfor med docetaxel. Det betyder, at Roche giver en rabat på 14,5 % på Tarceva[®] i forbindelse med faktureringen (2).

Kompensation for den initiale behandling (C)

Et eksempel på kompensation fra ejeren af markedsføringstilladelsen kan findes i aftalen om Sutent[®] (sunitib) fra Pfizer for patienter, som enten har fremskreden og/eller metastaserende nyrekræft eller inoperable og/eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer. I disse tilfælde er der indgået aftale om, at NHS kan kræve, at ejeren af markedsføringstilladelsen kompenserer omkostningerne ved den første cyklus (måneds) behandling i form af en kreditnota, mens de resterende behandlingsomkostninger dækkes af NHS. Aftalerne er indgået med virkning fra 2007 henholdsvis 2009 (2, 6).

Godtgørelse af omkostninger ved behandling efter aftalt periode (D)

Aftaler om patientadgang omfatter også aftaler om loft for omkostninger/forbrug, hvor fokus er på kontrol af den økonomiske virkning – men fra et individ-perspektiv. Typisk er lægemidlet gratis, når patienten har overskredet et aftalt forbrug.

Her følger to fra Storbritannien. Den første aftale startede i 2008 den næste i 2009 og forventes at udløbe i 2012 (2). I aftalen med Lucentis[®] (ranibizumab) fra Novartis kompenserer lægemiddelvirksomheden alle lægemiddelomkostninger, som følger af behandling af mere end 14 injektioner pr. øje for patienter, der har våd aldersrelateret makula degeneration (WAMD) (5). I aftalen om patientadgang til lægemidlet Yondelis[®] (trabectedin) fra Pharma Mar for patienter med bløddelssarkoma, er der sat et øvre loft for de samlede omkostninger i forhold til NHS. Det betyder, at behandling ud over fem cyklusser⁵ omkostningsfrit bliver leveret af Pharma Mar (7, 8).

En lidt anden aftale er indgået i Sverige, idet den er baseret på forbrug/mængde og dermed ikke er knyttet direkte op til et tidsrum. Stockholms Läns landsting underskrev således i april 2008 en aftale, som varede indtil udgangen af december 2009. I aftalen indgik det, at hvis patienter med fremskreden

³ Dog kun til behandling af fremskreden nyrekræft.

⁴ En kræftbehandling blev ekskluderet, idet producenten ikke ønskede at indgå i aftalen. Om det er et af de anførte lægemidler, fremgår ikke.

⁵ Gennemsnittet af antallet af cyklusser for patienter i forsøget STS-201.

kræft overskred en akkumuleret dosis på 10.000 mg Avastin® (bevacizumab), ville de ekstra omkostninger blive dækket fuldt ud af lægemiddelvirksomheden. Aftalen blev forlænget ind i 2010. Andre regioner i Sverige er også blevet tilbudt lignende aftaler (1).

3.3 Resultatbaserede aftaler

Frankrig, Italien og Storbritannien er så vidt vi ved de eneste lande, som har indgået aftaler baseret på resultater.

Ved resultatbaserede aftaler betales der kun for patienter, som reagerer positivt på behandlingen. Betaling for patienter uden adækvat effekt af behandlingen (non-responders)⁶ er principielt ophørt, idet deres medicinomkostninger betales af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Det betyder imidlertid, at behandlerne skal kunne identificere de patienter, der ikke har gavn af den medicinske behandling indenfor et på forhånd aftalt tidsrum efter behandlingens påbegyndelse. Det er typisk efter 4-12 uger (medianen er otte uger) i de italienske aftaler (9).

De resultatbaserede aftaler kan inddeles i tre grupper jf. Kapitel 2: Aftaler med prisreduktion/prisstigning (E), aftaler med refusion eller gratis medicin (F) og betaling efter værdi (G). Aftalerne E og F er beskrevet efterfølgende, mens den nyeste form for resultatbaseret aftale – betaling efter værdi – er beskrevet i Kapitel 6.

Rabat/prisreduktion eller prisstigning (E)

Der er flere modeller for aftaler, hvor ejeren af markedsføringstilladelsen må tilbagebetale en vis andel af omkostningerne ved patienter uden adækvat effekt.

I Storbritannien er det således muligt for ejerne af markedsføringstilladelserne at indgå tre typer af aftaler inden for rammerne af rabat/prisreduktion eller prisstigning (10), men kun en af dem har – så vidt vi ved – været i anvendelse:

1. De kan indgå aftale om et opfølgende review med henblik på en senere prisstigning. Prisstigningen vil i givet fald skulle baseres på, at NICE i et opfølgende review vurderer, at der kan dokumenteres evidens for øget effekt. Vi har ikke identificeret sådanne aftaler.
2. De kan indgå en aftale, hvor prisen sættes på basis af en forventning om, at det er muligt med tiden at få dokumenteret øget evidens for behandlingseffekt (skal være i overensstemmelse med vurderingen fra NICE). Konsekvensen er imidlertid – hvis det viser sig, at det ikke er muligt at dokumentere evidens ved et fornyet review, som understøtter den nuværende pris – at ejeren af markedsføringstilladelsen må give tilbagebetaling og efterfølgende reduktion i listeprisen. En sådan aftale blev indgået allerede i 2002 af Sundhedsministeriet om behandling af multipel sklerose (se eventuelt senere omtale heraf i afsnit 4.1).
3. Endelig er der mulighed for at indgå en aftale, hvor resultater enten rapporteres af patienterne fx i form af kvalitetsjusterede leveår (Quality Adjusted Life Years (QALY))⁷ eller i form af kliniske resultater. På basis af resultaterne bliver der efterfølgende foretaget justering af priser og/eller pengeoverførsler. De kan gå i begge retninger (mellem ejeren af markedsføringstilladelsen og NHS) afhængig af udfaldet af de identificerede resultater sammenholdt med dem, der var forventet på tidspunktet for aftalen. Vi har heller ikke identificeret sådanne aftaler.

⁶ En 'non-responder' er defineret som en patient, der ikke reagerer adækvat på behandlingen. Der er fire former for non-responders: i) patienter med sygdomsprogression, ii) dødsfald, som kan tilskrives sygdomsprogression, iii) uacceptabel forgiftning, som ikke tillader fortsættelse af den medicinske behandling og iv) dødsfald som følge af forgiftning.

⁷ En QALY er mængden af sundhed repræsenteret ved et leveår med fuld sundhed.

Ovenstående aftalemodel 3 minder derimod i opbygning om en italiensk aftale. Her skal ejeren af markedsføringstilladelsen (Amgen) tilbagebetale 50 % af omkostningerne⁸, hvis patienterne ikke har adækvat effekt efter to måneders behandling med Vectibix (panitumumab anvendes i visse tilfælde ved behandling af kræft i tyk- og endetarm) (2).

Refusion eller gratis medicin (F)

I denne form for aftaler bliver der som udgangspunkt kun betalt for patienter, der har adækvat effekt af behandlingen. I Italien er der indgået en aftale for perioden 2008-2011, hvor ejeren af markedsføringstilladelsen – i dette tilfælde Novartis – påtager sig alle omkostninger ved Tasigna[®] (nilotinib) i den første måned for patienter uden adækvat effekt⁹ (anvendes ved visse former for leukæmi) (2).

En tilsvarende aftale er indgået i Storbritannien for Velcade[®] (bortezomib) fra Janssen-Cilag. Det fremgår således, at hvis patienten ikke responderer adækvat (fuldstændig eller delvis) på behandlingen for recidiverende knoglemarvskræft i løbet af fire uger, tilbagebetaler ejeren af markedsføringstilladelsen de fulde omkostninger for behandlingen til NHS. Det gør sig imidlertid kun gældende for de patienter, hvor serum M-proteinet er reduceret med mindre end 50 %. For patienter, hvor serum M-proteinet er reduceret med mindst 50 %, betaler NHS udgifterne for behandlingen (5).

I Frankrig har man indgået en aftale, der tager hensyn til resultater fra kliniske - og observationsstudier i perioden 2006-2013. Aftalen betyder, at tilskudsprisen til glitazoner¹⁰, som gives ved behandling af diabetes type II, kun vil blive opretholdt, hvis det kan påvises, at medicinen er mere effektiv end den standardiserede behandling. Hvis dette ikke er tilfældet, er virksomheden forpligtet til at tilbagebetale tidligere overbetalinger, samtidig med at den fremtidige pris skal reduceres (2).

3.4 Organisering og administration af aftalerne

I dette afsnit vil vi beskrive nogle af de væsentligste forhold, der relaterer sig til implementering, organisering og administration af aftalerne i Italien og Storbritannien.

3.4.1 Italien

Implementering og organisering

I Italien er der ingen specifik lovgivning, som dækker disse innovative kontraktinstrumenter om risikodeling. Aftalerne indgår snarere som en del af forhandlingsprocedurerne i forbindelse med prisfastsættelse og tilskud. Aftalerne involverer Komiteen for prisfastsættelse og tilskud i det italienske lægemiddelagentur AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) og indehaveren af markedsføringstilladelsen. Når det ved lanceringen af nye, dyre lægemidler viser sig, at der er usikkerhed om værdien, de kliniske resultater og/eller budgetmæssige virkninger samt potentielt uhensigtsmæssigt brug, foreslår AIFA en eller anden form for aftale om risikodeling. Når der skal tages beslutning om prisfastsættelse og tilskud, er valget af aftalemodel betinget af data for effekt (efficacy) og sikkerhed, men det afhænger også af lægemidlets karakteristika, tilgængeligheden af alternative behandlinger samt AIFA og ejeren af markedsføringstilladelsens præferencer i øvrigt og resultaterne af forhandlingsprocessen om priser og kompensation (2).

Den første italienske risikobaserede ordning blev indgået i juli 2006 (9). I de seneste fem år har der i alt været anvendt tre forskellige aftalemodeller, hvor udviklingen har været, at aftalerne har bevæget sig fra økonomisk baserede aftaler (aftaler med deling af omkostninger; 'Cost-sharing' (CS)) til aftaler

⁸ Omtales som Risk sharing Schemes' (RSS) i Italien.

⁹ Omtales som betaling for resultater; 'Payment by result' (PbR).

¹⁰ Omfatter hovedsagelig to medikamenter Actos[®] (pioglitazone) og Avandia[®] (rosiglitazone).

baseret på resultater (aftaler med risikodeling; 'Risk sharing Schemes' (RSS) henholdsvis betaling for resultater; 'Payment-by-result' (PbR)) (2).

Administration af aftalerne

Forvaltningen af ordningerne er fuldstændig baseret på et webbaseret register, som drives af lægemiddelagenturet AIFA, der blev etableret i 2004 og er placeret i departementet for lægemidler under Sundhedsministeriet (9). Ministerierne for Sundhed og Økonomi kontrollerer AIFAs aktiviteter og samarbejde om udformning af politikker for lægemidler, reguleringer og kontrol af lægemiddeludgifterne (11).

Det webbaserede register, der er udviklet i Italien (<http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>), indeholder data til brug for monitorering af patienter, som får medicin under en af aftalerne om risikodeling/betaling for resultater. Det betyder, at lægerne på hospitalerne er forpligtet til at udfylde en recept/ordination på nettet, som skal omfatte patientens identifikationsdata, indikation for behandling og dosis. Efter systemets validering af ordinationen modtager hospitalets apotek en e-mail med anmodning om at udlevere medicinen. Hver eneste ordination bliver fulgt på individniveau med henblik på at monitorere, om medicinen anvendes korrekt. Det betyder, at den behandlende læge skal følge op med registrering af kliniske data og resultater (outcomes). Hvis en patient på et tidspunkt i behandlingsforløbet opfylder kriterierne for at være en patient uden adækvat effekt af behandlingen, skal hospitalets apoteker anmode ejeren af markedsføringstilladelsen om tilbagebetaling. Ejeren af markedsføringstilladelsen kan vælge at acceptere eller forkaste begæringen – i sidste tilfælde fører det til en voldgiftssag.

3.4.2 Storbritannien

Implementering og organisering

I 2007 gennemførte det engelske konkurrencetilsyn (Office of Fair Trading (OFT)) en evaluering af 'aftalen om prisregulering af lægemidler fra 2005' (Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS))¹¹. Evalueringen anbefalede regeringen at erstatte de hidtidige aftaler om loft for profit og priskontrol¹² med en værdibaseret prissætning ('Value-based Pricing' (VbP)) med henblik på at sikre, at prisen på lægemidler afspejler deres kliniske og terapeutiske værdi for patienterne og det bredere sundhedsvæsen (side 1 (12)). I rapporten blev det anbefalet at indgå aftaler om risikodeling i følgende tilfælde: Når data på tidspunktet for lanceringen er utilstrækkelige i forhold til at foretage en kvalificeret vurdering af omkostningseffektivitet (side 6 (12)), eller ii) når den vurderende instans fastslår, at der er tilstrækkelig usikkerhed om resultaterne (outcomes) (side 107 (12)).

Evalueringen førte til, at sundhedsministeriet og lægemiddelindustrien ved ABRI (Association of the British Pharmaceutical Industry) med virkning fra 1. januar 2009 indgik en ny, femårig, frivillig 'aftale om prisregulering af lægemidler' (PPRS). Ordningen har eksisteret i forskellige former siden 1957 og bliver sædvanligvis genforhandlet hvert femte år (13).

NICE er den instans, som vurderer, om nye lægemidler har en god værdi for NHS. Det blev etableret i 1999 som en del af det statslige, engelske sundhedsvæsen (National Health Services (NHS)). NICE har

¹¹ PPRS er en aftale, der indgås mellem sundhedsministeriet og lægemiddelindustrien repræsenteret ved ABRI (Association of the British Pharmaceutical Industry).

¹² I den daværende aftale var der to hovedkomponenter: i) **Profitkontrol** hvor der er fastsat et øvre loft for virksomhedernes indtjening på leverancerne af 'brandede' lægemidler til NHS, samtidig med at virksomhederne har mulighed for at lade priserne stige, hvis fortjenesten falder til under et givent niveau, og ii) **Priskontrol** hvor virksomhederne har frihed til at sætte den initiale pris på et nyt aktivt stof, samtidig med at der er pålagt restriktioner mod efterfølgende prisstigninger. Priskontrollen indebærer også, at der kan indgås aftaler om **nedsættelse af prisen** (price cut) i forbindelse med genforhandling af aftalen (fx blev der aftalt en nedsættelse af prisen på 7 % i forbindelse med PPRS fra 2005). Virksomhederne har en vis fleksibilitet i forhold til, hvordan de vil effektuere disse nedsættelser på tværs af en portefølje af produkter (kaldes prismodulering) (side 9-10 i (12)).

som målsætning for sit arbejde at sikre lighed i adgang til behandling via en central beslutningsprocedure. I denne bliver der lagt vægt på, at effekt, omkostninger og omkostningseffektivitet ved behandling med et nyt produkt bliver sammenlignet med tilgængelige alternativer. Tidligere har det derfor været usandsynligt, at lægemidler eller behandlinger, som er dyre og ikke har en betydelig fordel for eksisterende behandlingsformer, er blevet godkendt af NICE til brug i NHS. Den nye aftale om prisregulering af lægemidler fra 2009 (PPRS) indeholder imidlertid bestemmelser om, hvordan ejerne af markedsføringstilladelserne kan indsende en begæring om at få en 'aftale om patientadgang' (Patient Access Scheme (PAS)) – en ny ordning, som giver patienterne i England og Wales mulighed for at få adgang til ny, dyr medicin. Hensigten med aftaler om patientadgang er dels at forbedre patienternes adgang til lægemidler, som NICE initialt ikke har vurderet som værende omkostnings- og kliniske effektive (14, 15), dels at give patienterne adgang til medicin til priser, som bedre reflekterer værdien end ved tidligere ordninger (16). I vejledningen til begæringen om en aftale om patientadgang fremgår det, at hver aftale skal være operationel håndterbar for NHS uden urimelig kompleks monitorering, uforholdsmæssigt øgede omkostninger og bureaukrati. Herudover bliver det påpeget, at enhver byrde for NHS bør være proportional med nytte (benefits) for NHS og patienter (16).

Administration af aftalerne

'Samarbejdsenheden aftaler om patientadgang' (Patient Access Scheme Liaison Unit (PASLU)) blev oprettet som en enhed inden for rammerne af NICEs Center for Medicinsk Teknologi Vurdering (CMTV) med henblik på koordinering af review og evalueringer af begæringer om aftaler om patientadgang. Ansøgningsproceduren i forhold til at indgå aftale om patientadgang er følgende: Producenter, der ønsker at indgå en aftale om patientadgang, skal først ansøge sundhedsministeriet herom, inden de indsender deres begæring til PASLU. Når begæringen er blevet godkendt af sundhedsministeriet, skal ejeren af markedsføringstilladelsen (producenten) udfylde et skema, som omfatter de fornødne oplysninger for en vurdering af PASLU (16). PASLU vil herefter vurdere begæringen med hjælp fra et uafhængigt ekspertpanel på et planlagt månedligt møde. Ansøgningerne bliver behandlet i løbet af minimum otte uger efter modtagelse af PASLU. I løbet af mindre end fire uger fra ekspertpanelets møde forelægger PASLU sin rådgivning til sundhedsministeriet med henblik på, om det dels er en aftale, der vil kunne fungere i NHS, dels at forhandle de endelige vilkår (14, 16). Det er således NICE, der foretager en vurdering af omkostningseffekt-analysen¹³ (cost-effectiveness analysen (CEA)), der skal bruges ved den initiale prisfastsættelse (ex-ante) og de efterfølgende review (ex-post) såvel som aftaler om risikodeling (side 105 (12)). Hvis NICE konkluderer, at lægemidlet giver nytte (benefits), uden at det er tilstrækkeligt til at retfærdiggøre prisen, er NICEs eneste mulighed at anbefale NHS at lægge begrænsninger på indikationen. NICE har altså ingen mulighed for at indgå i forhandlingen om priser eller at anbefale en pris til NHS (13).

Lokal administration

Aftalerne om patientadgang kræver i mange tilfælde, at der lokalt både skal registreres og udfyldes et behandlingsskema samt et skema/en ordreseddel. Disse formularer, som ikke er standardiserede, men udformet i henhold til indholdet af den enkelte aftale, omfatter oplysninger på individniveau – det er aftalen med fx Pharma Mar om Yondelis et eksempel på (7).

¹³ Til grund for vurderingerne ligger som udgangspunkt meromkostninger pr. vundet QALY (Incremental Cost Effectiveness Ratios (ICER)).

4. Evalueringer af aftaler om risikodeling

Løbende evalueringer af aftaler om risikodeling er et vigtigt led i at indgå velfungerende nye aftaler, men mange lande har tilsyneladende ikke planer om at evaluere de aftaler, de har i gang (abstract (17)).

Fordi brugen af forskellige aftalemodeller for risikodeling er et forholdsvis nyt fænomen, samtidig med at de fleste af dem endnu er uafsluttede, er der kun ganske få færdiggjorte og tilgængelige evalueringer af konsekvenserne ved disse aftaler. Ifølge resultaterne fra EMINETs spørgeskemaundersøgelse er der kun tre lande i Europa (Portugal, Frankrig og Italien), der har gennemført en evaluering af deres aftaler om risikodeling (2), men ingen af dem har endnu evalueret aftaler, som rækker ud over loft for pris og mængde. I Italien har AIFA imidlertid *planer* om at evaluere to aspekter af de implementerede aftaler: De økonomiske konsekvenser henholdsvis de geografiske resultater – det sidste er også vigtigt, idet ansvaret for sundhed i Italien er lagt ud til regionerne.

I England og Wales har ABPI og sundhedsministeriet aftalt, at erfaringerne med aftaler om patientadgang bør evalueres senest i 2011 (15), og dette arbejde er igangsat (18). I en ministeriel rapport til det britiske parlament om aftalen om prisregulering af lægemidler (PPRS)¹⁴ fremgår det ganske kort, at ministeriet i oktober 2009 havde godkendt 18 aftaler om patientadgang. Af disse aftaler havde NICE givet syv af dem en positiv vurdering (inklusive to vurderinger inden aftalen om PPRS). Det konkluderes på baggrund heraf, at aftaler om patientadgang har medført, at NHS-patienterne har fået adgang til ny medicin på mere omkostningseffektive vilkår (19). Personalet på hospitalerne finder imidlertid, at det ikke er let at implementere aftaler om patientadgang. Det fremgår af en elektronisk spørgeskemaundersøgelse blandt apoteksafdelinger på de offentlige hospitaler (NHS trusts). Undersøgelsen blev gennemført i november 2009 af den britiske sammenslutning for onkologiske lægemidler (British Oncology Pharmacy Association (BOPA)). Undersøgelsen omfattede aftaler om patientadgang inden for fire specifikke onkologiske lægemidler (Tarceva® (erlotinib for lungekræft), Sutent® (sunitinib for nyrekræft/Gist), Velcade® (bortezomib for knoglemarvskræft) og Erbitux® (cetuximab for tyk- og endetarmskræft) (20).

Vi kan altså konstatere, at der endnu ikke er offentligt tilgængelige evalueringer af fx effekt, patienttilfredshed, organisering og administration samt de økonomiske konsekvenser ved aftaler om risikodeling på lægemiddelområdet. I det efterfølgende afsnit har vi derfor valgt specifikt at fokusere på aftalen om patientadgang til stoffet beta-interferon, idet vi vurderer, at der er en del læring at drage i en sag, hvor meget kunne være gjort anderledes. Læsere, der allerede er velinformerede om denne aftale og dens udkomme, kan springe dette afsnit over.

4.1 Aftalen om patientadgang til 'beta-interferon'

I juni 2010 trak 'aftalen om patientadgang til beta-interferon' store overskrifter i British Medical Journal (BMJ) og i nyhedsmedierne i øvrigt. Raftery (Wessex Institut for sundhedsteknologiske evalueringer ved Southampton Universitet) (21) og McCabe (Leeds Institut for sundhedsforskning ved Leeds Universitet) og kollegaer (universiteterne i Sheffield, York og Leicester)¹⁵ (22) påpegede nemlig, at

¹⁴ Udarbejdet af Det centrale kontor for Information (The Central Office of Information (COI)).

¹⁵ Af artikelfeltet 'Contributors and sources' fremgår det bl.a., at fire af de otte forfattere arbejdede på udviklingen af SchARR-modellen (red: model udviklet af 'Sheffield School of Health and Related Research' til beregning af omkostninger og nytte), som blev benyttet i NICES vurdering og i aftalen om risikodeling. Herudover var fem af dem medlemmer af det akademiske team med til at opsætte monitoreringen af studiet mellem 2002 og 2005, samtidig med at en af dem var medlem af NICES komité, der vurderede de sygdomsmodificerende behandlinger af multipel sklerose, og rådgiver på konstruktionen af SchARR-modellen.

aftalen havde været endog meget bekostelig for NHS, se eventuelt Faktabox 1 for en nærmere beskrivelse af aftalen.

Faktabox 1: Aftale om patientadgang Avones[®], Betaferon[®], Rebif 22/44[®] eller Copaxone[®] for patienter med multipel sklerose. Storbritannien. 2002-2009.

I 2002 indgik sundhedsministeriet en aftale om patientadgang til lægemidlerne Avones[®], Betaferon[®], Rebif 22/44[®] (beta-inteferon) eller Copaxone[®] (glatiramer acetate) for patienter med multipel sklerose. Sundhedsministeriet indgik aftalen, til trods for at NICE forinden havde påpeget, at lægemidlerne var for dyre og samtidig stillede spørgsmål ved effekten. I aftalen indgik det, at NHS betalte for lægemidlerne, mens der pågik forskning med henblik på at vurdere den langsigtede omkostningseffektivitet. NHS ville gradvis stoppe betalingen for lægemidlerne, hvis det viste sig, at patienterne ikke havde gavn heraf. Først i 2009, syv år efter aftalen var indgået, kom den første analyse med detaljer af resultaterne for perioden 2005-2007. Den viste, at progressionen i patienternes sygdomsforløb var værre end forudset og værre end i den ubehandlede kontrolgruppe (en historisk kohorte). Men forfatterne til artiklen (evalueringsgruppen) anførte, at det var for tidligt at konkludere noget om lægemidternes omkostningseffektivitet og dermed også at nedsætte listeprisen.

Kilde: Bogild et al. (23).

Fire bud på, hvad der gik galt

I analyserne af hvad der gik galt med denne aftale om patientadgang, som gennem syv år faciliterede brugen af lægemidler, der ikke var omkostningseffektive, nåede Raftery og McCabe et al. frem til følgende fire forhold, som måske kunne have påvirket udfaldet af aftalen, hvis de havde været genstand for kritisk opmærksomhed, inden aftalen var indgået eller undervejs i forløbet:

1. Langsommelig rekruttering: Rekrutteringen af patienter var for langsommelig (det tog tre år fremfor de planlagte 18 måneder at rekruttere 5.000 patienter).
2. Høje omkostninger: De årlige omkostninger ved aftalen var meget høje, knap £50 millioner pr. år for 5.000 patienter¹⁶, men beløbet var nok snarere dobbelt så stort, idet der formentlig var 10.000 patienter i behandling i disse år (21). Hvis evalueringen var blevet gennemført efter de første to år, kunne NHS have sparet op til £250 millioner (22).
3. Sen/forsinket publicering af resultaterne: Der blev ikke afrapporteret årligt. En rapport fra Sheffield-gruppen (SchARR) til sundhedsministeriet forblev endog upubliceret til trods for parlamentsspørgsmål – teamet var oprindelig engageret til at monitorere patientresultaterne.
4. Usikkerhed om uvildig evaluering: Raftery og McCabe stiller spørgsmål ved, om gruppen, som vurderede forskningsresultaterne, var uafhængig – den var ikke omtalt i den oprindelige aftale fra 2002. Gruppen omfattede repræsentanter fra sundhedsministeriet, ejerne af markedsføringstilladelserne, patientgrupper og klinikere, hvor de to sidstnævnte grupper¹⁷ havde opponeret mod NICEs anbefalinger om ikke at bruge lægemidlerne (21, 22).

For god ordens skyld skal det dog også nævnes, at den negative kritik til dels blev imødegået i medfølgende kommentarer i BMJ fra bl.a. Compson (Afdelingen for klinisk neuroforskning ved Cambridge Universitet)¹⁸, som hævdede, at aftalen har været til gavn for patienterne, selvom styringen har været mangelfuld, og resultaterne ikke blev leveret (24). Mens Ebers (professor for klinisk neurologi på Ox-

¹⁶ Der skulle ansættes yderligere 120 sygeplejersker for at kunne få aftalen til at fungere på de 73 centre (ca. £6 mio. pr. år). Lægemiddelomkostningerne var de største; ca. £40 mio. pr. år for 5.000 patienter). Hertil kom ca. £1 mio. pr. år til monitorering af aftalen.

¹⁷ Patienterne var repræsenteret af de to patientgrupper, 'The Multiple Sclerosis Society' og 'The Multiple Sclerosis Trust' mens klinikerne var repræsenteret af 'The Association of British Neurologists'.

¹⁸ Af artikelfeltet 'competing interest' fremgår det bl.a., at Compson var med til at udarbejde konceptet for aftalen om risikodeling for patienter med multipel sklerose. Herudover er han præsident for sammenslutningen af britiske neurologer og talte således på vegne af patienterne i 2002. Samtidig er han medforfatter på retningslinjerne for behandling af multipel sklerose.

ford Universitet)¹⁹ var enig med Boggild og kollegaer (evalueringsgruppen) i, at det var for tidligt at konkludere på effekten (efficacy) – selvom han medgav, at der var mangelfulde outcomemål, manglende randomisering, parallel kontrolgruppe og blinding af patienter/evaluator (25).

Også konsekvenser for andre patienter

NICEs beslutning i 2002 om ikke at anbefale disse lægemidler synes således at have været berettiget. Men det er oprigtigt svært at få et fuldstændigt overblik herover. Det kan dog konstateres, at der var mange interesser involveret både i studiets resultater og evalueringen heraf (se eventuelt fodnoterne 15 og 17-19).

Det paradoksale er imidlertid, at NICE efterfølgende har været nødsaget til at anbefale brugen af et nyere og endnu dyrere præparat Tysabri® (natalizumab) til behandling af multipel sklerose, fordi det anføres, at beta-interferon er den nuværende standardpraksis i NHS. Ifølge Raftery er de største tabere i denne sag de patienter, som ikke lider af multipel sklerose. De ville kunne have haft gavn af de penge, som blev brugt på den pågældende aftale om patientadgang (21).

¹⁹ Af artikelfeltet 'competing interest' fremgår det, at Ebers var involveret i indsamling af data til London Ontario databasen, som blev brugt som kontrolgruppe. Derudover var han ubetalt rådgiver for udarbejdelsen af aftalen samt for SchARR-teamet, som gennemførte den økonomiske lægemiddelanalyse.

5. Diskussion

Der findes allerede et betydeligt antal aftaler om risikodeling i Europa. Det fremgår imidlertid, at der er bekymringer og forbehold i forhold til de nuværende aftaler, som bør adresseres, inden de bliver en rutinemæssig del af fremtidige kontraktlige forhandlinger og aftaler (1).

Disse forbehold, bekymrende forhold og kritikpunkter, som er inddraget i dette notat, er baseret på i) rapporten fra EMINET (2), som har evalueret aftaler for onkologiske lægemidler, ii) rapporten fra BOPA (20), som evaluerer på det lokale administrative arbejde med aftaler om patientadgang, iii) evalueringen af italienske aftaler med risikodeling fra Garattini og Casadeis (9) og Russo et al. (26) samt iv) Adamski og kollegaers sammenfatning af flere europæiske landes aftaler (1). Men først vil vi præsentere de fordele, som er fremført i EMINET-rapporten (2) og af Adamski et al. (1).

5.1 Fordele

De europæiske beslutningstagere, som allerede har implementeret aftaler om risikodeling for onkologiske lægemidler, har flere argumenter for at retfærdiggøre og fremme anvendelsen af disse ordninger. De mener overordnet set, at ordningerne kan være med til:

- At facilitere hurtig adgang for patienterne, så snart lægemidlet har fået det europæiske lægemiddelagentur (European Medicines Agency (EMA)) godkendelse²⁰.
- At håndtere usikkerhed ved et lægemiddels effektivitet.
- At forbedre sundhedsvæsenets bæredygtighed uden at nægte patienterne adgang til den medicin, der behandlingsmæssigt er nødvendig. Herunder at medvirke til den sundhedsøkonomiske bedste anvendelse af knappe ressourcer (kun at give tilskud til lægemidler som er omkostningseffektive) samt give mulighed for at indsamle data på basis af et reelt forbrug (2).

Herudover fremgår det specifikt, at aftaler baseret på resultater kan tilskynde lægemiddelvirksomhederne til at udvikle biomarkører eller andre metoder, der hjælper patientpopulationer i den retning, hvor sundhedsgevinsten og dermed værdien er størst. Dette er især vigtigt for nye kræftlægemidler, givet der er begrænset sundhedsgevinst (1).

5.2 Ulemper

Forbehold samt ulemper ved/bekymringer for aftaler med risikodeling er efterfølgende inddelt i forhold til, om de er baseret på økonomi eller resultater.

5.2.1 Økonomisk baserede aftaler

Der er en generel bekymring for, at medicinalvirksomhederne kan drage fordel af aftaler om tidlig adgang til nye teknologier. Det bør sikres, at virkning og sikkerhed af nye lægemidler vurderes af professionelle fagfolk (1).

Herudover er der en bekymring og kommentarer til den administrative byrde, som følger med ekstra monitorering af patienter samt indsamling og indsendelse af data. Disse bliver eksplicitte, når det ved-

²⁰ Dette er i overensstemmelse med resultaterne fra Russo et al., som netop finder, at den faktor, der har størst betydning i forhold til at afkorte tiden for patienternes adgang i regionerne til onkologiske præparater (blandt adskillige signifikante variabler), netop er aftaler om risikodeling. Ventetiden i Italien på adgang til onkologiske præparater med risikodeling er således blevet afkortet i gennemsnit med 8,5 måneder sammenlignet med tilsvarende lægemidler uden aftaler (84 dage vs. 343 dage) (26).

rører aftaler og opgørelser på individniveau. Sideløbende hermed kan det være en langvarig proces at få kredit eller et erstatningslager – især hvis producenterne gør brug af grossister (1).

Overordnet set er der også økonomiske bekymringer over aftaler om patientadgang, der omfatter gratis medicin eller rabatter vedrørende alternativomkostninger (opportunity costs). Selv hvis de samlede omkostninger/QALY for et nyt lægemiddel bliver reduceret, vil det stadig kunne resultere i betydelige ekstra omkostninger for betaleren (1).

Endelig er der bekymringer for patienternes integritet i de tilfælde, hvor lægemiddelvirksomheder kan ønske at hjælpe med dataindsamling og verifikation (1).

5.2.2 Resultatbaserede aftaler

Garattini og Casadei konstaterer sammenfattende, at til trods for den videnskabelige appel, der ligger i resultatbaserede aftaler, er det tilsyneladende en mere besværlig måde at opnå prisreduktioner, og ikke helt uvæsentligt så ligger byrden hovedsagelig på betaleren (sundhedsvæsenet). De konkluderer, at det er nødvendigt, at der bliver fuld åbenhed om pålideligheden af kriterierne for patienter uden adækvat effekt for at kunne vurdere, om de nye erfaringer med resultatbaserede aftaler kan føre til troværdige og konsekvente redskaber til at afgøre, hvad der er omkostningseffektivt. Samtidig bør konsekvenserne af disse ordninger på de offentlige udgifter også være offentligt tilgængelige (11).

Nedenfor er en længere række af bekymringer og kritikpunkter i forhold til de resultatbaserede aftaler specificeret.

Formål og evidens

I forhold til de resultatbaserede aftaler er der bekymringer for, om formålet med aftalerne altid er helt eksplicit. Herudover stilles der også spørgsmålstegn ved, hvorvidt evidensniveauet er tilstrækkeligt til at lave robuste beslutninger initialt. Herunder om der er tilstrækkelig korrelation mellem enhver surrogatmåling, som indgår i fase III-forsøg og postulerede sundhedsgevinster. Dette omfatter også bekymringer, hvis metaanalyser kun bliver gennemført med indirekte sammenligninger. Begrænsede resultater gør det også vanskeligt at gennemføre subgruppeanalyser med henblik på at undersøge, hvem der vil have størst nytte (1).

Administrativ byrde

Det kræver en stor kapacitet at administrere aftalerne både centralt fx i forbindelse med PASLUs vurderinger af aftaler med patientadgang (1) og lokalt (i nogle tilfælde helt op til 45 minutter pr. patient (20)). De økonomiansvarlige har et stærkt incitament til at sørge for, at intet forlangende om kompensation/tilbagebetaling eller indtægter bliver mistet, da der er virkelig mange penge i spil, men hvis aftalerne skal fungere, kræver det, at der er afsat det fornødne administrative personale til at administrere dem²¹. Herudover kan det være meget tidsrøvende at få videresendt kompensationerne til de betalende parter²², da det logistisk er meget besværligt at håndtere kreditnotaer, som ikke bliver tilsendt for hver patient (20). Det er derfor nødvendigt at have et veldesignet computerprogram, som kan lette den administrative håndtering af aftaler om patientadgang (2). Herudover fremgår der logisk nok et ønske om, at de administrative omkostninger bør indregnes i fremtidige aftaler om patientadgang, samtidig med at der ønskes mindre variation i aftalerne (20) og en længere frist (op til 3-6 måneder) til at indkræve kompensation for patienter uden adækvat effekt (9, 20).

²¹ To mistede refusioner ved manglende effekt af fx Velcade® afføder et 'tab' på £24.000 kr. (svarende til årslønnen for en administrator i NHS).

²² Inden for NHS modtager patienten kræftmedicinen på hospitalerne, som efterfølgende bliver kompenseret for lægemiddelomkostningerne af den lokale primary care trust (kan nærmest oversættes til primærsektor på dansk), som patienten tilhører – der er 151 primary care trusts i England.

Garattini og Casadei gør opmærksom på, at det er vigtigt at alle patienters kliniske data bliver registreret, da de er grundlag for en eventuel tilbagebetaling for patienter uden adækvat effekt (9). Det er derfor ønskeligt – ud fra et betalerperspektiv – at der bliver fokuseret på kliniske resultater, som kan vise væsentlige forbedringer fremfor manglende resultater. Med andre ord at der kun bliver betalt højere priser for innovationer, der rent faktisk forbedrer sundheden (9).

Fra lande, som ikke har implementeret aftaler om risikodeling, bliver det påpeget, at de kan forudse vanskeligheder ved at få pengene tilbage fra ejerne af markedsføringstilladelserne (2) – dette synes aftalen om beta-interferon at være et godt eksempel på. Garattini og Casadei påpeger vigtigheden af, at der fra officiel, national side hurtigt udarbejdes procedurer for og elektronisk adgang til tilbagebetaling fra lægemiddelvirksomhederne (9).

Finansiering og prisfastsættelse

Vurderingen er, at det er usikkert, hvem der vil finansiere yderligere evidens, når omkostninger ved de fleste nye teknologier er forholdsvis høje. I den forbindelse er der bekymring for, at lægemiddelvirksomhederne fortrinsvis vil bruge midler på marketingaktiviteter til fremme af nye lægemidler fremfor på yderligere kliniske forsøg (1). Herudover er der også bekymring for, hvem der vil finansiere et lægemiddel, hvis det er forældet, inden der er fundet et tilstrækkeligt antal egnede patienter. Derudover vækker det også bekymring, hvis opfølgningstiden er lang (se tidligere diskussion af aftalen med beta-interferon). Endelig er der bekymring for, at medicinalvirksomhederne i første omgang kan være fristet til at sætte prisen for højt i forventning om prisreduktioner, i takt med at evidensgrundlaget øges (1).

Validitet og uafhængige evalueringer

Der stilles spørgsmål ved pålideligheden af registre og andre aftaler om datagenerering. Idet det er essentielt med en robust kontrolgruppe, er det nødvendigt med policy-orienterede, randomiserede forsøg (21). Bekymringerne kan mindskes, hvis i) de efterfølgende studier monitoreres og evalueres af uafhængige organisationer uden tilknytning til de involverede ejere af markedsføringstilladelser, og ii) det sikres, at aftaler, der baseres på resultater, bliver styret hensigtsmæssigt, givet der er uundgåelige interessekonflikter. Samtidig er det essentielt med gennemsigtighed, herunder årlige rapporter, adgang til data og rettigheder til at publicere. Endelig bør kriterierne for patienter uden adækvat effekt udelukkende være baseret på objektive målinger, der bliver videregivet offentligt, så der er mulighed for at diskutere dem (2, 21).

6. En ny model i støbeskeen i Storbritannien

Fra 2014 – når den nuværende aftale om prisregulering af lægemidler (PPRS) udløber – er det hensigten at implementere aftaler baseret på princippet om værdibaseret prissætning (Value-based Pricing (VbP))²³ for lægemidler, som sælges til NHS. I et ministerielt forord til et notat om værdibaseret prissætning for lægemidler²⁴ gør kabinetssekretær for sundhedsministeriet Andrew Lansley op med den nuværende form for prissætning af lægemidler (PPRS), hvor man har forsøgt at opnå en balance mellem fornuftige priser for NHS og et rimeligt afkast for industrien til at udvikle ny medicin. Men PPRS har ifølge Andrew Lansley ikke fremmet innovation og adgang på en måde, som regeringen ønsker det. Hans vurdering er, at det alt for ofte er sket, at NHS har været i den situation, at den enten har måttet betale høje priser, som ikke altid har kunnet retfærdiggøres af nytten ved et nyt præparat, eller ty til restriktioner på brugen. Han påpeger to forhold, hvor der må ske forbedringer i forhold til en kommende ordning: i) der skal være en større sammenhæng mellem prisen, som NHS betaler, og den leverede medicin, og ii) lægemiddelvirksomhederne har brug for et prissystem, som er mere stabilt og gennemsigtigt og samtidig giver signaler om prioriteringsområder, således at forskningen rettes mod størst mulig effekt (forord (13)).

Formål

Af notatet fremgår det også, at aftaler om værdibaseret prissætning (VbP) sigter mod at løse et bredere sæt af mål end den nuværende ordning (PPRS). De skal således:

- Forbedre resultaterne for patienterne gennem bedre adgang til effektive lægemidler
- Stimulere innovation og udvikling af behandlinger med høj værdi
- Forbedre processen ved vurdering af nye lægemidler, sikre gennemsigtige, forudsigelige og rettidige beslutninger
- Omfatte en bred vurdering samtidig med klinisk effektivitet
- Sikre værdi for pengene og optimal anvendelse af NHS' ressourcer (formål 3.3 (13)).

Nye tærskelværdier

I den nuværende ordning anvender NICE som udgangspunkt en tærskelværdi, når omkostningseffektiviteten skal vurderes for nye produkter. Dette sker hovedsagelig på basis af meromkostninger pr. vundet QALY (Incremental Cost Effectiveness Ratios (ICER)). Af NICES retningslinjer fra 2008 fremgår det, at der er en vis fleksibilitet i forhold til tærskelværdien²⁵. Hvis der er stor usikkerhed på resultaterne og/eller effekten af behandlingen ikke opfanges fuldstændig i livskvalitetsmålet, kan en ICER på £20.000-30.000 godkendes, hvorimod en ICER på mere end £30.000 kun godkendes under særlige omstændigheder (27). Hvordan denne fleksibilitet bliver udøvet, og hvilken vægt forskellige faktorer tildeles, er ikke eksplicit beskrevet undtagen for de lægemidler, som er målrettet behandling i slutningen af livet (28).

²³ Model 'G' jf. inddelingen i Kapitel 2.

²⁴ Notatet blev sat i høring med frist for svar den 17. marts 2011.

²⁵ Denne fleksibilitet har indtil videre omfattet seks særlige forhold, hvor der har været foretaget en særskilt vurdering (alvorlighed af underliggende sygdom, behandlinger i slutningen af livet, interessentens overtalelse, signifikant innovation, ressource-svage populationer og børn) (33).

Ønsket fra regeringen er imidlertid, at en bredere vifte af relevante faktorer kan indregnes i beregningen af den fulde værdi af et nyt produkt. Regeringens forslag er derfor, at der fremover skal arbejdes ud fra følgende tærskelværdier:

- i. En standardtærskel, som afspejler nytten, hvis midlerne (pengene) bliver anvendt på nye lægemidler fremfor at hjælpe patienter andetsteds i NHS. Denne standardtærskel skal ikke nødvendigvis være den, der på nuværende tidspunkt anvendes af NICE. Eksterne eksperter arbejder på, at der kan inddrages andre former for nytte end de, der kan opfanges gennem brugen af QALY – arbejdet hermed forventes afsluttet ultimo december 2011 (29).

Herudover skal der være højere tærskelværdier for:

- ii. Lægemidler, som håndterer mere alvorlige sygdomstilstande (burden of illness). Jo mere lægemidlet retter sig mod sygdomme med udækkede behov eller særligt alvorlige tilstande, jo højere tærskel. Det fremgår i notatet, at der er tale om alvorlige tilstande, hvis der ikke er ny behandling, eller hvis omstændighederne fører til for tidlig død eller alvorlig sygdom, mens det anføres, at et 'udækket behov' skal forstås som de omstændigheder, hvor der ikke er nogen effektiv behandling. Det kan måske komme på tale, at der bliver forskellige maksimumpriser eller tærskelværdier for det samme lægemiddel, hvis det anvendes til forskellige indikationer.
- iii. Lægemidler, som kan vise en højere grad af innovation og fremskridt sammenlignet med andre produkter. Det kan være i form af øget sundhed, som ikke fanges af de sædvanlige sundhedsøkonomiske analyser på grund af målevanskeligheder.
- iv. Lægemidler, som kan vise større social nytte (benefits). Der kan fx her være tale om, at et lægemiddel kan reducere patientens afhængighed af plejere og andre bredere samfundsmæssige faktorer.

Hensigten med differentierede tærskelværdier er, at det skal medvirke til, at virksomhederne i større udstrækning fokuserer forskning, udvikling og investeringer på de behandlinger, som samfundet værdisætter højest. Samtidig er det også hensigten at fjerne ordningen med forhandlinger i forbindelse med PPRS hvert femte år, hvilket også forventes at kunne medvirke til, at virksomhederne får større sikkerhed for deres langtidsinvesteringer.

Forslaget fra ministeriet er altså, at den samlede værdi, som samfundet vinder ved en behandling (herunder de andre aspekter af nytte, som er beskrevet ovenfor), kan reflekteres ved at justere standardtærskelen for omkostningseffektivitet (red: altså benytte flere niveauer af tærskelværdier). Det fremføres også, at ovenstående tærskelværdier skal ses som et alternativ til at benytte vægte i værdisætningen af den ved behandlingen vundne sundhedsgevinst, som så kan sammenlignes med en standard tærskelværdi for NHS omkostningseffektivitet²⁶.

Det bliver regeringen, der kommer til at fastsætte tærskelværdien for den grundlæggende omkostningseffektivitet samt spændvidden for de sundhedsøkonomiske evalueringer – herunder de bredere faktorer, som skal inddrages i forbindelse med alvorlig sygdom og behandlingsmæssig innovation og forbedring samt de tilhørende vægte. Det er til diskussion, om det er ministeriet eller lægemiddelvirksomhederne, der skal byde ind med, hvornår der er evidens for, at der er udækkede behov/tale om en alvorlig sundhedstilstand. Det forventes imidlertid, at der ikke længere vil være behov for at indgå aftaler om patientadgang for nye lægemidler, der bliver vurderet under VbP.

²⁶ Red: Der er ikke nogen indlysende og afgørende forskel herpå.

Procedurer ved prisfastsættelse

For hvert nyt lægemiddel vil virksomhederne skulle producere et datasæt. NICE vil yde rådgivning til ministre og leverandører om omkostninger, nytte og vundet sundhed, som kan tilskrives det pågældende produkt. Det forventes yderligere, at NICE under den nye ordning vil være hovedkilden til rådgivning om den relative omkostningseffektivitet for ny medicin, selvom denne i fremtiden vil blive kombineret med andre aspekter af værdi, inden der kan fastsættes en pris. På grund af ekspertisen i NICE vil denne spille en rolle i enhver ny ordning, men detaljerne foreligger endnu ikke.

Sideløbende med den sundhedsøkonomiske evaluering og inden for rammerne af VbP vil ekspertpaneler reviewe evidensen, som bliver produceret af virksomheden, samt fastsætte de relevante kategorier i form af sygdomstilstandens alvorlighed (ii), den behandlingsmæssige innovation og fremskridt (iii) og den sociale nytte (iv) ved det enkelte lægemiddel.

Hvis virksomhedens pris som udgangspunkt er højere end den, der kan retfærdiggøres ud fra en værdibaseret prisfastsættelse, vil regeringen bede virksomheden om enten at sænke prisen eller fremkomme med yderligere evidens for, at den er berettiget til at kræve en højere pris. Hvis virksomheden ikke er parat til det, bliver det virksomhedens ansvar at forklare offentligheden, hvorfor den ikke er parat til at tilbyde lægemidlet til en passende pris.

I de tilfælde, hvor der er behov for at indsamle data over meget lang tid – data er måske ikke tilgængelige på det tidspunkt, hvor produktet kommer på markedet – er forslaget, at prisen bliver fastsat ud fra den foreliggende evidens på tidspunktet for lancering. Herefter vil den efterfølgende kunne tilpasses, efterhånden som bedre evidens bliver tilgængelig (13).

6.1 Kritik og spørgsmål til overvejelse ved implementering af VbP

Sundhedsministeriets notat for indførelse af VbP efterlader en del ubesvarede spørgsmål. Således fremfører Sussex et al., at den helt centrale udfordring ved at implementere VbP er, hvordan man vil indarbejde de elementer af nytte/gevinster, som rækker ud over vundne QALYs. Noget nytte bliver indfanget, idet den er proportional med inkrementelle QALY'er, mens anden nytte ikke umiddelbart gør det. Fx bliver svær sygdom reflekteret ved den relative værdi, som samfundet tildeler de QALY'er, som vindes af dem med relativt dårligt helbred, mens andre elementer af værdi ikke er proportional med den producerede værdi, fx omsorgsgevinster for patienter eller deres plejere (30).

Herudover påpeger både Mestre-Ferraniz og Sussex et al., at det er vigtigt at få taget stilling til en række forhold, som ikke er beskrevet i det ministerielle oplæg til VbP. Identifikationen af den maksimale værdi af et lægemiddel kræver nemlig som minimum beslutninger om i) hvilke elementer af sundhedsgevinster og andre kvaliteter af den teknologi, som anses for at være af værdi, der skal inddrages i beregningerne, ii) hvilke midler, der skal tages i anvendelse ved måling og vurdering af det enkelte lægemiddels kvaliteter, iii) metoden til aggregering af de relevante gevinster (benefits) og omkostninger. Herudover kræver det, at der er taget beslutning om regler for konvertering af den samlede værdi til en maksimumpris, som sundhedsvæsenet er villig til at betale for (18, 30).

Sussex m.fl. påpeger også, at uanset metode for aggregering af værdi må man forvente, at der fortsat vil være en vis usikkerhed på estimerne, som yderligere forskning ikke helt vil kunne fjerne. Hvorefter de gør opmærksom på, at forhandlinger mellem parterne er det sidste trin i mange lande (30) (red: dette skal formentlig tages som et udtryk for, at de finder, at det er en god idé).

7. Sammenfatning, anbefalinger og konklusion

Et stigende antal lanceringer af nye, dyre lægemidler har i de senere år lagt et betydeligt pres på de europæiske sundhedssystemer. Det har ført til forskellige former for aftaler om risikodeling, hvor formålet er at reducere den finansielle usikkerhed, der opstår i forbindelse med usikkerhed om især effekt, behandlingsvarighed og/eller dosering af meget dyre lægemidler.

Italien og Storbritannien (England og Wales) er længst fremme med aftaler om risikodeling. De forskellige aftaler kan overordnet set inddeles i to grupper: Aftaler baseret på økonomi henholdsvis aftaler baseret på resultater. Langt de fleste aftaler er økonomisk baserede, men begge former for aftaler forekommer i såvel Frankrig som Italien og Storbritannien. Der er begrænset information at hente fra de nationale evalueringer, men flere artikler/rapporter har på forskellig vis og med forskelligt sigte beskæftiget sig hermed.

Tilsyneladende er der størst forbehold over for de resultatbaserede aftaler samt de økonomibaserede aftaler, som omfatter rabatter på individniveau. De omfatter potentielle høje administrationsomkostninger, mangel på gennemsigtighed, interessekonflikter og hvorvidt sundhedsmyndighederne fremover vil ende med at betale en betydelig del af et nyt lægemiddels udviklingsomkostninger. Samtidig fremgår det dog, at aftaler om risikodeling kan facilitere hurtig adgang for patienterne samt medvirke til at håndtere usikkerhed ved et lægemiddels effektivitet.

I Storbritannien er man ved at udvikle en helt ny form for værdibaseret prissætning, 'Value based Pricing' (VbP), som forventes indført fra 2014 på alle nye lægemidler. Hensigten er, at der skal udarbejdes en tærskelværdi, som skal tages i anvendelse ved vurdering af omkostningseffektivitet for nye lægemidler (maksimale omkostninger pr. QALY). Ønsket fra regeringen er imidlertid, at en bredere vifte af relevante faktorer kan indregnes i beregningen af den fulde værdi af et nyt produkt. Det betyder, at der formentlig vil være højere tærskelværdier for i) lægemidler, som håndterer mere alvorlige sygdomstilstande, ii) lægemidler, som kan vise en højere grad af innovation og fremskridt samt iii) lægemidler, som kan vise større social nytte sammenlignet med andre produkter.

7.1 Anbefalinger

Den efterfølgende sammenfatning af, i hvilke situationer det kan overvejes eller bør frarådes at indgå aftaler om risikodeling på lægemiddelområdet, er væsentligst baseret på artiklen af Adamski og kollegaer (1). Den sammenfatter mange af de forbehold og overvejelser, som også andre forfattere er fremkommet med i forbindelse med en eventuel aftale om risikodeling.

Aftaler om risikodeling – hvornår?

Inden en eventuel aftale om risikodeling er der en række centrale emner, der bør overvejes. De er oplistet nedenfor. Vi gør dog opmærksom på, at de ikke omfatter de klassiske aftaler om pris og mængde.

Hvis sundhedsvæsenet i fremtiden overvejer aftaler om risikodeling, bør det fortrinsvis være i følgende situationer:

- Hvor mål/formål og aftalens anvendelsesområde er eksplicit og gennemsigtig.

- Hvor det nye lægemiddel omfatter en behandling inden for et højprioriteret sygdomsområde, samtidig med at der kun er få eller ingen effektive behandlinger, således at aftalen ikke virker konkurrencehæmmende.
- Hvor nye lægemidler anses for at være effektive på prioriterede sygdomsområder, men der er potentielle problemer med sikkerheden på lang sigt.
- Hvor nye lægemidler kan have en væsentlig positiv virkning på ressourceanvendelse og patient-sikkerhed i praksis, men det har været svært at bevise dette inden for rammerne af kliniske forsøg.
- Hvor den sandsynlige sundhedsmæssige gevinst kan bestemmes inden for en begrænset tidsramme. Dette er især vigtigt for patienter med fremskredne kræftformer for ikke at spilde tid og ressourcer.
- Hvor der er stor sandsynlighed for, at de foreslåede aftaler om risikodeling substantielt kan medvirke til at reducere sundhedsomkostningerne på prioriterede sygdomsområder. I den forbindelse er det vigtigt at have sikret sig, at infrastrukturen er tilstrækkeligt udviklet, således at der fx er it-systemer, som både kan 'tracke' patienters resultater på individniveau samt potentielle rabatter.

Aftaler bør afvises i følgende situationer:

- Hvor der allerede eksisterer effektive behandlingsmuligheder til lave omkostninger i givne populationer med dokumenterede langsigtede resultater.
- Hvis sundhedsvæsenet vil ende med at finansiere en væsentlig andel af et nyt lægemiddels udviklingsomkostninger.
- Hvis patienternes compliance ikke er inddraget i den af lægemiddelvirksomhederne foreslåede aftale.
- Hvis der er en stor administrativ byrde for sundhedsvæsenet i forhold til sandsynligheden sundhedsgevinsten og/eller de økonomiske fordele.

Hvis aftaler, hvad så?

Hvis der indgås aftaler om risikodeling, bør være de være baseret på robust evidens. Herunder en robust evidens, som viser et positivt udkomme uden for forsøg og på tværs af landegrænser.

Aftalerne skal desuden indeholde entydige og let målelige kriterier for effekt (evidensbaserede), som er baseret på god biologisk forskning og omfattende kliniske forsøg. Hvis der ikke er et tilstrækkeligt evidensgrundlag til at træffe robuste beslutninger, kan det derfor overvejes at ibrugtage lægemidlet, hvis det (via tilbagebetaling) kan tilbydes til samme pris som nuværende standardbehandling. Efterhånden som flere data bliver tilgængelige og eventuelt viser øget værdi i praksis, kan tilbagebetalingen reduceres generelt eller i delpopulationer. På denne måde begrænses sundhedsvæsenets udgifter, samtidig med at muligheden for type-1 fejl²⁷ bliver begrænset.

Det er vigtigt, at sundhedsvæsenets vurdering af medicinalvirksomhedernes forslag til aftaler om risikodeling indbefatter overvejelser om i) gennemsigtighed og etik, ii) bemanding, iii) evaluering og iv) exit-strategier.

²⁷ At finde en forskel, som kun er fundet ved tilfældighed.

i) Overvejelser om gennemsigthed og etik bør omfatte følgende punkter:

- Finansiering af registre samt administrationsomkostninger i øvrigt skal være gennemsigtige.
- Enhver betragtning om etiske, juridiske og kliniske forhold skal adresseres fuldt ud i forslag om og udvikling af fremtidige aftaler. Det omfatter også spørgsmål om ejerskab af data, især hvis aftalerne drives inden for sundhedsvæsenet, intellektuelle ejendomsrettigheder og muligheder for appel.
- Det bør være muligt for alle relevante medicinalvirksomheder at indgå aftaler om risikodeling.

ii) Overvejelser om bemanding/betaling bør omfatte, hvorvidt:

- Der er etableret en organisation, hvor der er kvalificerede fagfolk ansat, som er i stand til at evaluere de af medicinalvirksomhederne foreslåede aftaler. Der bør være eksperter inden for såvel kliniske forhold som klinisk farmakologi, apoteksarbejde, it og sundhedsøkonomi.
- Det vedvarende er muligt at finansiere kompetent personale (klinisk og inden for it). Herudover bør der være sikkerhed for, at de omfattende it-infrastrukturer er på plads i forhold til effektivt at kunne udvikle og implementere opfølgning i registre, hvor det måtte være relevant.
- Der er sat høje krav til etiske standarder i evalueringen af de foreslåede aftaler om risikodeling. Dette omfatter erklæringen om enhver kontakt og konflikt af interesse mellem eksperter og lægemiddelvirksomheder, som potentielt kan sætte evalueringen på spil

iii) I fremtidige aftaler bør der indbygges evalueringer baseret på god videnskab – dette er dels begrundet i manglen på offentliggjort undersøgelser, hvilket til dato især har været gældende for aftaler om patientadgang og dels bekymringerne med mange af de nuværende ordninger.

- Enhver evaluering skal omfatte de samlede omkostninger forbundet med at implementere og gennemføre aftalerne såvel som resultater. Herudover er vi også af den opfattelse, at de organisatoriske aspekter bør inddrages samt patienternes vurdering af lægemidlet.

iv) Exit-strategi: Der bør også på forhånd være udarbejdet en strategi for, hvorledes aftalen kan ophøre, idet det på forhånd bør være taget i betragtning, hvornår og hvordan der skal reageres, hvis det skulle vise sig, at effekten og/eller sikkerheden ved det nye lægemiddel er værre i virkeligheden, hvorfor det bør trækkes tilbage inden for aftalens levetid.

Endelig mener vi, at fremtidige aftaler skal omfatte realistiske tidsplaner og ikke indebære mærkbar administrativ byrde, hvis de er en del af rutinemæssig klinisk behandling, med mindre de er adresseret. Herudover bør de også tage hensyn til alle sandsynlige ændringer i behandlingen i løbet af lægemidlets levetid, herunder at standardmedicin mister patent, og/eller kliniske standarder ændrer sig.

7.2 Konklusion

Efter at have gennemgået litteraturen om de europæiske erfaringer med eksisterende aftaler om risikodeling kan vi konstatere, at der i dag findes en række aftaler om risikodeling, som både omfatter økonomisk baserede aftaler og aftaler baseret på resultater, og at dette er en stigende tendens. Det danske sundhedsvæsen bør overveje at åbne op for dialog om sådanne aftaler på nøje udvalgte områder. Aftaler om risikodeling vil kunne udvikles og indgås sideløbende med andre prisaftaler med lægemiddelindustrien og dermed være med til at skabe øget fokusering på prioritering af sundhedsvæsenets ressourcer. Risikodeling vil kunne indgå som en del af en øget prioriteringsindsats på lægemiddelområdet, evt. i forbindelse med en ny institutdannelse. Forud for indgåelse af konkrete aftaler bør der dog altid indgå nøje overvejelser og afvejninger af aftalens gennemsigthed, praktiske organisering og konkurrencemæssige virkning.

Litteratur

- (1) Adamski J et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. BMC Health Services Research 2010;10:153.
- (2) Espín J, Rovira J, Garca L. Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines. [U. st.]: European Medicines Information Network; 2011.
- (3) International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. France - Pharmaceuticals. October 2009; Available at: <http://www.ispor.org/htaroadmaps/france.asp>. Accessed 11/26, 2011.
- (4) Comité économique des produits de santé. Annual report 2008. [S. l.]: Comité économique des produits de santé; 2009.
- (5) NHS Devon. Risk Sharing Schemes (RSS) and Patient Access Schemes (PAS) - NICE approved. September 2011; Available at: <http://www.devonpct.nhs.uk/Library/Treatments/PAS01-Patient%20Access%20Scheme%20Official%20document%20for%20acute%20trusts%20-November%202011.pdf>. Accessed 11/10, 2011.
- (6) Pfizer. Evolution of the Sutent (sunitinib malate) First Cycle Free Scheme. November 2009; Available at: <http://www.devonpct.nhs.uk/Library/Treatments/PAS21A%20change%20%20scheme%2011-09.pdf>. Accessed 11/05, 2011.
- (7) Pharma Mar. Yondelis Patient Access Scheme (PAS). Guide for pharmacists. September 2011; Available at: <http://www.devonpct.nhs.uk/Library/Treatments/PAS23C.pdf>. Accessed 11/05, 2011.
- (8) Pharma Mar. Yondelis receives positive recommendation from the UK's NICE for the treatment of advanced soft tissue sarcoma. Pressemeldelse. 2009; Available at: http://www.pharmamar.com/pdf/NICE_EN.pdf. Accessed 11/05, 2011.
- (9) Garattini L, Casadei G. Risk sharing agreements: What lessons from Italy? Int J Technol Assess Health Care 2011;27(2):169-172.
- (10) The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2009. London: The Association of the British Pharmaceutical Industry and Department of Health; December 2008.
- (11) Folino-Gallo P, Montilla S, Bruzzone M, Martini N. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. Eur J Health Econ 2008;9:305-310.
- (12) The Pharmaceutical Price Regulation Scheme. An OFT market study. London: Office of Fair Trading; 2007.
- (13) Medicines, Pharmacy & Industry Group, Department of Health. A new value-based approach to the pricing of branded medicines. A consultation. London: Department of Health; December 2010.
- (14) National Institute for Health and Clinical Excellence. Patient access schemes liaison unit. 07 March, 2011; Available at: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/paslu/patientaccessschemesliaisonunit.jsp>. Accessed 10/30, 2011.
- (15) Department of Health. Agreement Reached on 2009 Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) Negotiations (19th November 2008). Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Dearcolleagueletters/DH_090494. Accessed 10/30, 2011.
- (16) National Institute for Health and Clinical Excellence. Template for proposal to PASLU. Interim October 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/paslu/patientaccessschemesliaisonunit.jsp?dome dia=1&mid=FCFCF599-19B9-E0B5-D47FA59F4ABCFAB0>. Accessed 10/30, 2011.

- (17) McCabe C, Stafinskei T, Edlin R, Menon D. Access with evidence development schemes - a framework for description and evaluation. 2010;28:143-152.
- (18) Mestre-Ferrandiz J. International Perspectives. The UK's Experience (PowerPoint presentation at IHE Innovative Approaches to Industry-Payer Agreements. National Roundtable, Vancouver 3rd April 2011). Available at: <http://www.ihe.ca/research/knowledge-transfer-initiatives/--industry-payer-agreements-discussion/>.
- (19) Department of Health. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme. Tenth Report to Parliament. December 2009; Available at: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/@sta/@perf/documents/digitalasset/dh_113578.pdf. Accessed 11/14, 2011.
- (20) Williamson S. A Report into the Uptake of Patient Access Schemes in the NHS. November 2009; Available at: http://www.bopawebsite.org/contentimages/publications/Report_into_Uptake_of_Patient_Access_Schemes_8_11_09.pdf. Accessed 11/14, 2011.
- (21) Raftery J. Costly failure of a risk sharing scheme: a costly failure. BMJ 2010;340(c1672).
- (22) McCabe C. Continuing the scheme is unjustified. BMJ 2010;340(c1786).
- (23) Boggild M, Palace J, Barton P, Ben-Shlomo Y, Bregenzer T, Dobson C, et al. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two years results of clinical cohort study with historical comparator. BMJ 2009;339(b4677).
- (24) Compston A. Commentary. BMJ 2010;340(c2707).
- (25) Ebers GC. Commentary. BMJ 2010;340(c2693).
- (26) Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. Ann Oncol 2010;21(10):2081-2087.
- (27) National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. Juni 2008; Available at: <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>. Accessed 11/22, 2011.
- (28) National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. Juli 2009; Available at: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>. Accessed 11/22, 2011.
- (29) Schulper M. Methods to estimate the NICE cost-effectiveness threshold. Available at: <http://www.mrc.ac.uk/ResearchPortfolio/Grant/Record.htm?GrantRef=G0901498&CaseId=15883>. Accessed 11/23, 2011.
- (30) Sussex J, Towse A, Devlin N. Operationalising Value Based Pricing of Medicines: A Taxonomy of Approaches. Research Paper 11/04. London: Office of Health Economics; August 2011.
- (31) National Institute for Health and Clinical Excellence. List of technologies with approved Patient Access Schemes, recommended by NICE for use in the NHS. November 2011; Available at: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/paslu/ListOfPatientAccessSchemesApprovedAsPartOfANICEAppraisal.jsp>. Accessed 11/14, 2011.
- (32) NHS Devon. Drugs attached to a Risk Sharing Scheme (RSS) or Patient Access Scheme (PAS). September 2011; Available at: <http://www.devonpct.nhs.uk/Library/Treatments/PAS04%20Sept%202011%20-%20list%20of%20drugs%20attached%20to%20RSS.pdf>. Accessed 11/10, 2011.
- (33) Rawlins M, Barnett D, Stevens A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. Br J Clin Pharmacol 2010;70(3):346-349.

Bilag 1. Aftaler om risikodeling i Italien

I nedenstående Bilagstabel 1 præsenteres de italienske aftaler om risikodeling på onkologisk medicin – indikationsområderne fremgår ikke af rapporten fra EMINET (2).

Bilagstabel 1: Aftaler baseret på økonomi og resultater indgået med medicinalindustrien i Italien fordelt på aftalemodel salgsnavn/aktivt stof/ejer af markedsføringstilladelsen, beskrivelse af aftalen og tidsrum.

Aftalemodel*	Salgsnavn / aktivt stof / imft**	Beskrivelse	Tidsrum
Rabat (B)	Sutent®/sunitinib/Pfizer	50 % prisreduktion de første tre måneder af behandlingen	2006-2011
Rabat (B)	Tarceva®/erlotinib/Roche	50 % prisreduktion de første to cyklusser af behandlingen	2006-2011
Rabat (B)	Velcade®/bortezomib/Jassen	Producenten tilbagebetaler 50 % af behandlingsomkostningerne i de første behandlingscyklusser (6 uger) for alle berettigede patienter	2009-2011
Rabat (B)	Nexavar®/sorafenib/Bayer	<u>Behandling af fremskreden nyrekræft (renal celle carcinoma)</u> 50 % prisreduktion i de første tre måneder af behandlingen	2008
Rabat (B) og prisreduktion (E)		<u>Leverkræft</u> : Fuld prisreduktion i de første to måneder. Senere tilskud qua kredit noter for 'patienter uden adækvat effekt'	2009-2011
Rabat (E)	Vectibix®/panitumumab/Amgen	Producenten tilbagebetaler 50 % af omkostningerne for 'patienter uden adækvat effekt' (evaluering efter to måneders behandling)	2008-2011
Gratis (F)	Torisel®/temsirolimus/Wyeth	Medicinen stilles frit til rådighed af producenten i de første to måneder af behandlingen, men kun for 'patienter uden adækvat effekt'	2008-2011
Gratis (F)	Tasigna®/nilotinib/Novartis	Producenten påtager sig alle omkostninger i den første måned for 'patienter uden adækvat effekt'	2008-2011

* Inddelt jf. Kapitel 2 i dette notat.

** Indehaver af markedsføringstilladelsen.

Kilde: Baseret på Tabel 2 og 3 i rapporten fra EMINET (2).

Herudover fremgår det også af Aminske og kollegaernes artikel, at der også er indgået resultatbaserede aftaler for fire nye stoffer (Procoralan® (ivabradi) for kronisk angina pectoris samt Byetta® (exenatid), Januvia® (sitagliptin) og Galvus® (vildagliptin) for patienter med type 2-diabetes) inden for den italienske klausulerede tilskudsordning. Ved disse aftaler betaler AIFA fuldt ud for omkostningerne ved de nye lægemidler indtil der er foretaget en revurdering af deres faktiske niveau af innovation (1).

Bilag 2. Aftaler om risikodeling i Storbritannien

På NICES hjemmeside fremgår det, hvilke lægemidler der er godkendt til en aftale om patientadgang og anbefalet af NICE til brug i NHS (31). I Bilagstabel 2 (fordelt på to sider) ses de aftaler, der er indgået i NHS, Devon med medicinalindustrien, hvor NICE forinden har godkendt ansøgningen med henblik på aftaler om patientadgang (vi vurderer, at de ikke er væsentligt forskellige fra øvrige aftaler i Storbritannien)²⁸. Der henvises til NHS, Devons hjemmeside for oplysning af aftaler, som NHS, Devon har indgået uden anbefaling fra NICE (enten fordi ansøgningerne er blevet afslået af NICE, eller fordi de endnu ikke er vurderede i forhold til at indgå aftaler om risikodeling og patientadgang) (5, 32).

Vi gør samtidig opmærksom på, at NHS, Devons aftale med Novartis Pharmaceuticals om Xolair® (omalizumab) ikke er på listen over lægemidler, der er godkendt til en aftale om patientadgang og anbefalet af NICE, selvom det fremstår som sådan på NHS, Devons hjemmeside. Mens Mifamurtide® (mepact) fra Takeda – til behandling af børn, unge og yngre voksne med knoglekræft efter operativ fjernelse af deres kræftknode – er kommet på NICES liste uden at være implementeret i NHS, Devon (14. november 2011 (31)).

Af pladsmæssige hensyn præsenteres de resultatbaserede aftaler først.

Bilagstabel 2: Aftaler baseret på resultater om patientadgang indgået med medicinalindustrien efter anbefaling fra NICE fordelt på aftalemodel, salgsnavn/aktivt stof/ejer af markedsføringstilladelsen, beskrivelse, aftaletidspunkt og indikation. NHS Devon.

Aftalemodel*	Salgsnavn / aktivt stof/imft**	Beskrivelse	Aftaletidspunkt	Indikation
Gratis (F)	Velcade®/bortezomib/ Janssen-Cilag Ltd	Refusion (erstatningslager, kreditnota eller fuld tilbagebetaling) hvis patienten ikke har adækvat effekt efter fire cyklusser – bestemmes ved en proteintest	Oktober 2007	Recidiverende kræft i knoglemarven (myelomatose)
Gratis (F)	Xolair®/omalizumab/ Novartis	Indkøber kan anmode om fri levering i form af erstatningslager for patienter, som ikke responderer eller kun responderer minimalt efter 16 ugers behandling	Juni 2009 - reviews ca. to år senere***	Svær allergisk astma

* Inddelt jf. Kapitel 2 i dette notat.

** Indehaveren af markedsføringstilladelsen.

*** Dette lægemiddel er imidlertid ikke på listen fra NICE over anbefalede lægemidler for aftaler om patientadgang, selvom det fremstår som sådan på NHS, Devons hjemmeside (14. november 2011) (31).

Kilde: Baseret på oplysninger fra NHS, Devons hjemmesider (14. november 2011) (5, 32).

²⁸ Der skal dog gøres opmærksom på, at aftalen med Novartis Pharmaceuticals om Xolair (omalizumab) (se Bilagstabel 2) ikke er på listen over lægemidler, der er godkendt til en aftale om patientadgang og anbefalet af NICE (2. november 2011) (31).

Bilagstabel 2 (fortsat): Aftaler baseret på økonomi om patientadgang indgået med medicinalindustrien efter anbefaling fra NICE fordelt på aftalemodel, salgsnavn/aktivt stof/ejer af markedsføringstilladelsen, beskrivelse, aftaletidspunkt og indikation. NHS Devon.

Aftalemodel*	Salgsnavn / aktivt stof/imft**	Beskrivelse	Aftaletidspunkt	Indikation
Fast pris (A)	Iressa®/gefitinib/ AstraZeneca	Fast beløb for hver patient, der behandles uanset varigheden af behandlingen. Ingen betaling, hvis patienten behandles i mindre end tre måneder***	September 2009	Lokalt fremskreden eller metastaserende, ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)
Rabat (B)	Simponi®/golimumab/ Schering-Plough	Ejeren af markedsføringstilladelsen leverer 100 mg doser til samme pris som 50 mg doser	Fremgår ikke	Psoriasisgigt
Rabat (B)	Simponi®/golimumab/ Schering-Plough	Ejeren af markedsføringstilladelsen leverer 100 mg doser til samme pris som 50 mg doser	Fremgår ikke	Reumatoid artrit (RA) (efter svigt af tidligere anti-reumatiske lægemidler)
Rabat (B)	Simponi®/golimumab/ Schering-Plough	Ejeren af markedsføringstilladelsen leverer 100 mg doser til samme pris som 50 mg doser.	Fremgår ikke	Ankyloserende spondylitis
Rabat (B)	Votrient®/pazopanib/ GlaxoSmithKline	Aftalen er delt i to: Del A omfatter 12,5 % rabat på listepriisen. Del B, hvor detaljerne er en forretningsmæssig hemmelighed, tilbyder fremtidig rabat i henhold til resultaterne fra hoved-til-hoved COMPARZ forsøget.	Fremgår ikke	Fremskreden nyrekræft (renal celle carcinoma (RCC))
Rabat (B)	Nplate®/romiplostim/ Amgen	Ejeren af markedsføringstilladelsen leverer 250 mikrogramms flasker med rabat på listepriisen (størrelsen af rabatten er en forretningshemmelighed)	Fremgår ikke	Blødersygdom (immun eller idiopatisk trombocytopenisk purpura)
Rabat (B)	Tarceva®/erlotinib/ Roche	Ejeren af markedsføringstilladelsen leverer lægemidlet med 14,5 % rabat til indkøberen	November 2008	Ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)
Rabat (B)	Stelare®/ustekinumab/ Janssen-Cilag	Der er to ordninger: 1) Omkostningerne ved doser til patienter, der vejer mere end 100 kg (90 mg) er de samme som for patienter, der vejer mindre end 100 kg (45 mg), og 2) alle nye patienter kan modtage deres første to doser til prisen for én dosis (sidste aftale indgik ikke som en del af indsendelsen til NICE)	September 2009	Moderat til svær psoriasis
Rabat (B)	Vidaza®/azacitidine/ Cellegene	Det er en forretningsmæssig hemmelighed, hvor stor rabatten er	Januar 2011	Præleukæmi, kronisk myelomonocytleukæmi og akut leukæmi
Kompensation/ tilbagebetaling for initiale fase (C)	Sutent®/sunitinib/ Pfizer	Indkøber kan anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at få kompensation for den første måneds behandling, dette gives i form af en kreditnota	Maj 2007	Fremskreden og/eller metastaserende nyrekræft (renal cell carcinoma (RCC))
Kompensation/ tilbagebetaling for initiale fase (C)	Sutent®/sunitinib/ Pfizer	Indkøber kan anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at få kompensation for den første måneds behandling, dette gives i form af en kreditnota	September 2009	Inoperabel og/eller metastaserende gastro-intestinal stromal tumor (GIST)

Fortsættes...

Aftalemodel*	Salgsnavn / aktivt stof/imft**	Beskrivelse	Aftaletidspunkt	Indikation
Kompensation/ tilbagebetaling for initiale fase (C)	Cimzia®/certolizumab pegol/UCB Pharma	De første 12 uger af behandlingen betales af ejeren af markedsfø- ringstilladelsen	Februar 2010	Reumatoid artrit (RA)
Godtgørelse af behandling efter aftalt periode (D)	Lucentis®/ranibizumab /Novartis	Ejeren af markedsføringstilladel- sen kompenserer alle lægemid- delomkostninger, som følger af behandling af mere end 14 injek- tioner pr. øje	August 2008	Våd, aldersrelateret makula degeneration (WAMD)
Godtgørelse af behandling efter aftalt periode (D)	Revlimid®/lenalidomide/ Cellegene	NHS betaler omkostningerne ved behandling i de første to år. Her- efter betaler ejeren af markedsfø- ringstilladelsen alle yderligere omkostninger for patienter, der kræver behandling	Januar 2009	Recidiverende kræft i knoglemarven (myelo- matose)
Godtgørelse af behandling efter aftalt periode (D)	Erbitux®/cetuximab/ Merck Serono	Indkøber kan anmode om at få 16 % af lægemiddelomkostningerne tilbage pr. patient	August 2009	Metastaserende tyk- og endetarmskræft.
Godtgørelse af behandling efter aftalt periode (D)	Yondelis®/trabectedin/ Pharma Mar	NHS betaler omkostningerne ved behandling i de første fem cyklus- ser. Herefter betaler ejeren af markedsføringstilladelsen alle efterfølgende omkostninger for patienter i behandling	Februar 2010	Behandling af fremskre- den bløddelssarkoma (soft tissue sarcoma)

*Inddelt jf. Kapitel 2 i dette notat.

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen.

***Denne aftal omtales som 'Single Payment Access Scheme (SPAS)'.

Kilde: Baseret på oplysninger fra NHS Devons hjemmesider (14. november 2011) (5, 32).

