



MSDs innspill til evalueringen av Nye Metoder

MSD - et av verdens største globale, forskningsbaserte legemiddelfirma - anerkjenner behovet for prioriteringer av samfunnets helseressurser og opprettelsen av et nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Vi støtter en helhetlig evaluering av hele den saksforberedende kjeden til og med beslutning for nye metoder i Beslutningsforum og mener evalueringen særlig må undersøke hvordan systemet forvalter Stortingets vedtatte legemiddelpolitiske målsetninger i legemiddelmeldingen, prioriteringsmeldingen og helseindustrimeldingen.

Tilrettelegge for reell markedsadgang for innovasjoner i den offentlige spesialisthelsetjenesten

All behandling som introduseres i Norge har vært gjenstand for omfattende dokumentasjon og evaluering av europeiske legemiddelmyndigheter. Likevel fremmer myndighetene blant annet særnorske tilleggskrav i metodevurderingene. Dette er en flaskehals som forsinker pasientenes tilgang til ny behandling. I tillegg fører en omstendelig anskaffelsesprosess, hvor man også blander metodevurdering og anbud, til ytterligere forsinkelser. Alle parter – pasienter, helsepersonell, myndigheter, innkjøpsorganer og legemiddelindustrien – har et ønske om at norske pasienter skal få raskest mulig tilgang til innovativ behandling. Dette er også gjenspeilet i de legemiddelpolitiske målsetningene. Imidlertid registrerer vi at systemene for introduksjon av innovasjoner hemmer tilgangen. Samtidig ble det i 2018 vedtatt å bygge to protonsentre til kreftbehandling med en kostnadsramme på tre milliarder kroner, uten systematisk vurdering av effekt og kostnadseffektivitet. Dette til tross for at ingen av de etablerte prioriteringskriteriene ble lagt til grunn. Vilkaørlige beslutninger som denne med betydelige budsjettkonsekvenser uten vurdering av alternativkostnad bidrar til å svekke tilliten til Nye Metoder som beslutningsorgan på vegne av felleskapet.

Sett i lys av dette, må evalueringen inneholde et komparativt perspektiv hvor man ser på fundamentale parametere for pasientenes tilgang til nye legemidler i den offentlige helsetjenesten med land det er naturlig å sammenligne seg med. Dette gjelder saksbehandlingstid, ressurser og kompetanse i helseforvaltningen som vurderer nye legemidler og innkjøpssystemer. Mandatet må inneholde en vurdering av potensiale for pilotering av nytt innkjøpssystem, hvor man eksempelvis analyserer et tydeligere skille mellom innføring av biotilsvarende/generiske legemidler versus nye, innovative legemidler - eksempelvis innen kreftområdet. Førstnevnte kan etter MSD oppfatning kjøres gjennom rene prisanbud, mens innføring av eksempelvis innovative kreftlegemidler som immunterapi kan piloteres ved parallelle kontrakter på flere indikasjoner med ulike produsenter. På denne måten vil medisinske innovasjoner raskt komme pasientene til nytte, samtidig som man bygger kompetanse hos helsepersonell og en potensiell vekstindustri. Den prinsipielle forskjellen mellom disse to legemiddelklassene er at biotilsvarende/generiske legemidler er de facto identiske, mens innovasjoner som immunterapi har ulikt virkestoff og effektdata basert på kliniske studier. De bør følgelig også vurderes og innføres forskjellig, med nye modeller som sikrer forutsigbar budsjettkontroll og raskere

tilgang til innovative legemidler for pasientene i den offentlige helsetjenesten. Dette er rammevilkår for innovasjoner som har en direkte sammenheng med ambisjonene som et tverrpolitisk Storting har stilt seg bak i vedtatte Helseindustrimelding. Potensielle og nåværende investorer vil til enhver tid være svært opptatt av hvordan Regjeringen tilrettelegger for en ønsket utvikling av en sterk og innovativ, nasjonal helseindustri. Derfor vil helseindustriens rammebetingelser for å skape innovasjoner og stimulere til nye være bestemmende både på størrelse og plassering av investorenes risikokapital. Dette vil ha avgjørende betydning for graden av fremtidige medisinske gjennombrudd som tilflytter samfunnet og det offentlige helsevesenet.

Persontilpasset medisin med nye innovasjoner på gruppe- vs individnivå

Som et ledd i evalueringen av Beslutningsforum, må utvalget se på beregning av alvorlighet og hvordan dette kan påvirke betalingsvilligheten for et legemiddel. Alvorlighetsberegningen inkludert i den helseøkonomiske analysen utgjør en viktig del av beslutningsgrunnlaget for Beslutningsforum.

Innføring av nye legemidler blir fattet på et gruppenivå. Valg av høy median alder kan føre til at det blir tatt en gruppebeslutning som sier at det nye legemiddelet ikke er kostnadseffektivt, dvs at betalingsvilligheten ikke er tilstede fordi alvorligheten ikke er høy nok. Valg av lavere median alder gir en høyere alvorlighet, og dermed høyere betalingsvillighet. Konsekvensen av en gruppebeslutning er at alvorligheten kan være høy nok for yngre pasienter, men på grunn av gruppebeslutningen vil ikke pasienter hvor betalingsvilligheten egentlig er tilstede få muligheten til å få tilgang til ny behandling.

Valg av median alder påvirker i større grad betalingsvilligheten for et godt leveår. Denne bør derfor være representativ for hele den norske befolkningen.

En særskilt utfordring ved fastsettelse av median alder er at den ofte blir definert av klinikere. Valg av median alder kan derfor virke vilkårlig, da en enkelt kliniker ikke vil kunne ha full oversikt over pasientbildet for hele landet. Når beslutningen skal tas på et gruppenivå og valg av median alder potensielt kan føre til store konsekvenser for betalingsvilligheten, bør valg av median alder hentes fra norske registre, journaler eller epidemiologistudier.

«Faglig likeverdighet»

Legemiddelmeldingen satte fire legemiddelpolitiske målsetninger som er vedtatt av Stortinget: Sikre god kvalitet, likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler, legge til rette for forskning og innovasjon og lavest mulig pris på legemidler. Både Beslutningsforum og Sykehusinnkjøp bruker betegnelsen faglig likeverdig som grunnlag for beslutninger om valg av legemidler. Frem til i dag har det ikke kommet noen prinsipielle avklaringer om kriterier og krav til kunnskapsgrunnlag for å fastslå om legemidler er faglig likeverdige fra de ulike myndighetsorganene som leverer beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Samtidig som dette er uklart, klassifiseres legemidler med ulike virkestoff og klinisk effektdokumentasjon som «faglige likeverdige» og inngår videre i anbud og rangering. Det er vanskelig å se at dette ikke gjøres av et dominerende prishensyn, hvor den praktiske konsekvensen er at de andre legemiddelpolitiske målsetningene gitt av Stortinget underdrives i det totale beslutningsgrunnlaget. Evalueringen må undersøke omfanget av bruken av faglig likeverdighet som grunnlag for anbud og påfølgende rangering, vektning av pris i den endelige rangeringen og søke operasjonell klarhet i dette begrepet fra aktuelle myndighetsaktører.

Demokratisering av Beslutningsforum og involvering av medisinsk fagekspertise

De fire RHF-direktørene med beslutningsmyndighet for innføring av nye legemidler i den offentlige spesialisthelsetjenesten er også direkte ansvarlig for sine respektive, regionale sykehusbudsjetter. Dette kan ha uheldige konsekvenser for en fullstendig uhildet beslutning tilknyttet tilbud av nye kreftlegemidler.

Evalueringen må adressere sammensetningen av Beslutningsforum og gi en vurdering om forumets sammenvevde beslutningsmakt og økonomiansvar har hatt eller kan få innvirkning på innførsel av nye legemidler. Evalueringen bør også inkludere sammenlignbare land – eksempelvis Danmark og deres Medicinrådet – for å gi et fullstendig svar på om forumets organisering er i tråd med demokratiske grunnprinsipper for medvirkning, transparens og sammensetning. Klinikere, helseøkonomer, fagdirektører pasientorganisasjoner og produsenter er deltagere og observatører i Danmark – noe som må analyseres og vurderes i evalueringen med å sikte på å sikre reell demokratisk legitimitet til beslutningene som fattes. Mandatet må videre analysere involveringen av medisinsk fagekspertise i den saksforberedende rådgivningen til Beslutningsforum. Veiledende og sentrale spørsmål for en slik grundig analyse er i hvor stor grad medisinske fagekspertise blir konsultert og hvor mye variasjon det er i deres informasjonstilfang. Videre hvordan dette kan påvirke utfall av saksbehandlingen som følge av ulik grad av informasjon og involvering (Eksempelvis retningslinjer for HIV-behandling og *MS-legemidler - off-label bruk*).

En nærmere vurdering av grad av transparens i vedtakene til Beslutningsforum må også evalueres. Offentliggjøres det nok informasjon slik at alle interessenter – inklusive allmennheten - har en forståelse for prioriteringene i helsetjenesten og at informasjonen kan etterprøves (Pasientpopulasjon, vurdering av behandlingen og argumentasjonen fra Beslutningsforum)? I tråd med allmenn rettsoppfatning og demokratisk legitimitet, må evalueringsmandatet også inneholde en vurdering av behovet for en uavhengig klageinstans for vedtak som fattes. Det gjelder for både legemiddelindustri og pasientgruppen som skal tilbys behandlingen.

Hvilke konkrete konsekvenser har praktiseringen av dagens system for prioritering, ressursbruk og tilgang til innovative legemidler?

Hvilke legemidler som skal innføres og prioriteres avgjøres basert på tre hovedkriterier fra Prioriteringsmeldingen som Stortinget sluttet seg til i 2016; nyttekriteriet, ressurskriteriet, og alvorlighetskriteriet.

Alvorlighetskriteriet: Alvorlighetsberegningen inkludert i den helseøkonomiske analysen utgjør en viktig del av beslutningsgrunnlaget for Beslutningsforum. Alvorlighet av sykdommer beregnes etter hvor mange gode leveår pasientene taper sammenlignet med gjennomsnittspersoner med samme alder, kalt absolutt prognosetap.

Basert på metodevurdering av Keynote-407, kan vi løfte frem fire problemstillinger knyttet til alvorlighetsberegningen og hvordan dette kan påvirke prioriteringene som gjøres:

1. Alder er ikke et prioriteringskriterium, ifølge Prioriteringsmeldingen, men påvirker like vel i større grad betalingsvilligheten for et godt leveår og følgende legemidler som skal prioriteres.

2. Innføring av nye legemidler blir fattet på et gruppenivå. Beslutning på gruppenivå kan ramme pasienter som er yngre fordi de tilhører en pasientgruppe med høyere gjennomsnittsalder.
3. Metodikken som ligger til grunn for beregning av alvorlighet av sykdommer, Absolutt prognosetap, er svært sensitiv for valg av alder, selv når det er snakk om en liten forskjell som 6 år.
4. Inkonsistent praksis for valg av median alder i alvorlighetsberegning

Eksempel fra metodevurdering av Keynote-407

Keynote-407 er en fase III-studie som vurderer effekten av Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene for pasienter med ikke-småcellet lungekreft med plateepitel histologi. Resultatene fra studien viser at pasientene får en signifikant bedret overlevelse ved å få behandling med Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med dagens standard behandling, uavhengig av alder. Den kliniske studien inkluderte pasienter fra 29 år til 88 år, hvor median alder var 65 år.

I metodevurdering av Keynote-407 ble median alder beregnet på 65 år (klinisk studie) og 71 år (Kreftregisteret) og presentert som et intervall mellom disse to aldrene.

- Ved valg av for eksempel 65 år, så vil øvrige betalingsvillighet være 605 000kr per gode leveår.
- Ved valg av for eksempel 71 år, så vil øvrige betalingsvillighet være 495 000kr per gode leveår.

1. Valg av median alder i alvorlighetsberegningen påvirker i stor grad betalingsvilligheten.

Alder er ikke et prioriteringskriterium, ifølge Prioriteringsmeldingen, men påvirker like vel i større grad betalingsvilligheten for et godt leveår og følgende legemidler som skal prioriteres. Valg av høy median alder gir lavere alvorlighet og lavere betalingsvillighet, mens valg av lavere alder gir høyere alvorlighet og påfølgende høyere betalingsvillighet.

2. Innføring av nye legemidler blir fattet på et gruppenivå. Beslutning på gruppenivå kan ramme pasienter som er yngre fordi de tilhører en pasientgruppe med høyere gjennomsnittsalder.

Dersom alvorlighetsberegningen kun hadde vært basert på 71 år, så er det ikke sikkert at betalingsvilligheten for et godt leveår hadde vært tilstede for innføring av KN-407. Dette kunne ha ført til en beslutning på gruppenivå som rammer pasienter yngre enn 71 år og hvor betalingsvilligheten egentlig er tilstede til å få tilgang til ny behandling.

3. Metodikken som ligger til grunn for beregning av alvorlighet av sykdommer, Absolutt prognosetap, er svært sensitiv for valg av alder

Som vist i eksempel så kan 6 år skille mellom en betalingsvillighet på nesten 100 000kr per gode leveår. Metodikken er svært sensitiv for valg av alder.

4. Inkonsistent praksis for valg av median alder i alvorlighetsberegning

I noen metodevurderinger baseres median alder på klinisk studie, andre basert på norske registre, og i flere tilfeller definert av klinikers erfaring. Praksisen for valg av alder er inkonsistent, kan virke vilkårlig, og er i noen tilfeller ikke etterprøvbart. Som vist i de øvrige punktene påvirker dette valget betalingsvilligheten og prioriteringene i større grad. Denne praksisen bør være konsistent og etterprøvbart for å sikre rettferdig prioritering.

I KN-407 metodevurdering ble 71 år valgt på grunn av data fra Kreftregisteret. Under er et eksempel fra sak ID2019_002 Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon V (Brystkreft) hvor Legemiddelverket går bort fra å bruke registerdata og baserer valg på klinikers erfaring.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket legger den PD-L1-positive populasjonen til grunn. Median alder i IMpassion130 er 55 år, og 53 år i PD-L1⁺-subpopulasjonen. Dette er nesten 10 år yngre enn alderen Legemiddelverket har fått oppgitt av Kreftregisteret. Eldre pasienter har ofte komorbiditeter som ekskluderer dei for behandling med kjemo- og immunterapi, og i samråd med ekspertar i fagmiljøet og data for pasienter behandla med kjemoterapi frå Kreftregisteret, justerer Legemiddelverket alderen til 56 år i berekning av alvorgrad. Alder betyr lite for resultatene i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket meiner elles at studiepopulasjonen i IMpassion130 speglar norsk klinisk praksis.

Hvordan kan systemet forbedres for å legge til rette for raskere tilgang til innovative legemidler og harmoniseres med de legemiddelpolitiske målsetningene?

Bruk av parallelle kontrakter i anskaffelse av innovative legemidler med mange indikasjoner som kan være overlappende og delvis overlappende - for å ivareta betalernes ønske om kostnadskontroll, optimal tilgang til behandling for kliniker/pasient og leverandørens ønske om forutsigbarhet.

Nye legemidler til bruk i spesialisthelsetjenesten evalueres i Nye Metoder gjennom en HTA-analyse. Ved godkjenning i beslutningsforum er legemiddelet godkjent til bruk i spesialisthelsetjenesten innen den aktuelle indikasjonen.

Et nytt legemiddel har i utgangspunktet ingen direkte konkurrenter, da virkestoffet er patentert og produktet er klassifisert alene i en egen ATC5-gruppe. I den andre enden er generika og biosimilars som er klassifisert i samme ATC5-gruppe som originalen.

Ved offentlig innkjøp vil det da være helt naturlig å konkurranseutsatte et originalt legemiddel mot aktuelle generika/biosimilars i en åpen anbudskonkurranse med pris som hovedkriterium.

Det vil kunne finnes flere patenterte legemidler med samme type virkningsmekanisme, f.eks PD1-hemmere, men de har ikke samme virkestoff og er dermed ikke i samme ATC5-gruppe (Keytruda L01XC18, Opdivo L01XC17 o.l.). De vil følgelig ikke kunne defineres som generiske/biotilsvarende, og kan da i utgangspunktet heller ikke konkurranseutsattes i en åpen anbudskonkurranse.

I Sverige og Danmark anskaffes PD1-hemmerne på ATC5-nivå ved at produktene anskaffes via parallelle avtaler siden det ikke er noen direkte konkurranse på virkestoffet.

I Norge derimot, gir begrepet «faglig likeverdighet» myndighetene mulighet til å konkurranseutsatte patenterte legemidler, da man her betrakter dem som like nok på indikasjons- og gruppenivå for nye pasienter. Dette gir da mulighet for å utlyse en åpen anbudskonkurranse også på patenterte legemidler

med kun pris som kriterium for beslutning. Dette medfører at resultatene fra de foregående HTA-analysene annulleres fullstendig.

Med PD1/PD-L1 som eksempel, ender man da opp med et anbud hvor noen indikasjoner er konkurranseutsatt med rangering på behandlingskostnad og noen indikasjoner er ikke konkurranseutsatt – enten fordi et produkt er alene på indikasjonen, eller fordi behandlingene ikke er ansett like nok på denne ene indikasjonen.

Dette medfører at klinikerne ikke får en optimal tilgang på behandlingsmuligheter tilpasset den enkelte pasient. Dette medfører også lite forutsigbarhet for leverandørene, spesielt i tilknytning til innføring av nye produkter og indikasjoner i konkurransen.

Bruk av parallelle kontrakter vil derimot gi:

- Klinikerne en optimal tilgang til tilgjengelige behandlingsmuligheter for den enkelte pasient, da produktene ikke er strengt rangert per indikasjon, og at nye produkter enkelt kan innføres i bruk på sykehusene etter godkjennelse i Beslutningsforum.*
- Leverandørene økt forutsigbarhet og forutberegnelighet gjennom tilgang til sitt produkts godkjente indikasjoner (HTA-basert, godkjent av beslutningsforum), basert på dokumentasjonsgrunnlaget til produktet.*
- Forutsigbar budsjettkontroll for betalere, da prisene og rammebetingelsene i de enkelte kontraktene kan forhandles slik at man har kontroll på den totale kostnadsrammen for produktene det gjelder.*