

# LIF rapport

*Läkemedelsutvecklingen  
inom cancerområdet*

*2008:6*



## **Läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet**

*Rapport från LIF till Utredningen om en  
nationell cancerstrategi*

**Bengt Jönsson**

**Nils Wilking**

# Innehållsförteckning

Förord.....	4
Sammanfattning .....	5
Inledning .....	7
Hur långt har vi kommit i att bota cancersjukdomar?.....	7
Utveckling av onkologin.....	8
Cancersjukdomarnas utveckling och betydelse för folkhälsan .....	10
Sjukdomsburda av onkologiska och hematologiska diagnoser .....	10
Läkemedelsutveckling inom onkologin.....	14
Nya verkningmekanismer och målinriktad terapi ("targeted therapy") .....	15
Orphan drugs (särskilda läkemedel).....	16
Kostnadsdrivande faktorer för läkemedelsutveckling .....	16
Forskning och utveckling av nya cancerläkemedel .....	17
Terapier under utveckling .....	17
Internationella och regionala skillnader i användningen av nya cancerläkemedel.....	19
Hur ger man patienter tillgång till nya onkologiska läkemedel i olika länder? .....	21
Onkologiska läkemedels kostnadsutveckling i olika sjukvårdsregioner i Sverige .....	21
Kostnad för generiska läkemedel.....	26
Organisation av forskning kring cancerläkemedel.....	27
Svensk sjukvård och innovativa cancerläkemedel.....	27
Grundforskning och klinisk forskning.....	28
Kliniska studier .....	29
Svensk läkemedelsindustri.....	30
Innovationssystemet för nya cancerläkemedel .....	31
Prognos för försäljningen av nya läkemedel mot cancer .....	31
Kostnaderna och kostnadsutvecklingen för cancer.....	34
Kostnad och nytta av nya cancerläkemedel.....	38
Slutsatser.....	42
Allmänt .....	42
HTA – Health Technology Assessment.....	43
Kvalitetssäkring .....	43
Regionala skillnader.....	44
Klinisk forskning .....	45
Referenser .....	46

## Detta är LIF

LIF är branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag verksamma i Sverige. LIF företräder ca 75 medlemsföretag vilka står som tillverkare för ca 80% av alla läkemedel som säljs i Sverige.

## Förord

LIF – de forskande läkemedelsföretagen - har av Kerstin Wigzell, regeringens särskilda utredare av en nationell cancerstrategi, ombetts att till utredningen inkomma med ett underlag för att belysa ”läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet”. Mer specifikt omfattar uppdraget att belysa följande områden:

- Vilka olika typer av läkemedel/vacciner kan vi förvänta oss på 10-15 års sikt?
- Hur ser utvecklingen mot individualiserad läkemedelsbehandling ut? Vad krävs för att läkemedlen ska bli mer träffsäkra?
- Effekt/nytta av de nya läkemedlen/vaccinerna?
- Konsekvenser för cancervården som helhet? Nya läkemedel måste bedömas utifrån nytta och kostnad jmf med existerande läkemedel och andra åtgärder.
- Hur ska introduktionen av nya cancerläkemedel gå till så att tillgången blir lika över landet?
- Tillgången på läkemedel för små och sällsynta cancersjukdomar?
- Kostnadsutveckling?

LIF har tolkat uppdraget som att det inte består i att ge industrins syn på utvecklingen inom cancerområdet utan i att försöka beskriva den medicinska utvecklingen inom området ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. För genomförandet har LIF därför valt att anlita externa experter, nämligen docent Nils Wilking vid Karolinska Institutet och Professor Bengt Jönsson vid Handelshögskolan i Stockholm. De har tidigare publicerat flera arbeten med liknande frågeställningar ur ett internationellt perspektiv och är således väl förtrogna med de aktuella frågeställningarna. Författarna kombinerar en god insyn i läkemedelsutvecklingen med ett tydligt hälso- och sjukvårdsperspektiv. Innehållet och slutsatserna i rapporten är författarnas egna men rapporten har tagits fram i dialog med LIF Fokusgrupp Cancer, som består av representanter för LIF:s medlemsföretag med produkter inom cancerområdet. Då det funnits ett speciellt intresse av att prognostisera kostnadsutvecklingen inom cancerområdet har LIF anlitat IMS Health som utifrån svenska epidemiologiska data och data om läkemedelsförsäljningen i Sverige tagit fram en prognosmodell för läkemedel inom cancerområdet för perioden 2008-2022. Data från denna modell har infogats i, och utgör en viktig del av, denna rapport. Prognosmodellen bifogas inte rapporten, men kan självfallet ställas till utredningens förfogande om så önskas.

Uppdragets utformning och valet av skribenter medför att rapporten medvetet inte omfattar vissa delar. Patientperspektivet berörs inte uttryckligen i rapporten men LIF är övertygade om att dessa aspekter ändå kommer att beskrivas utförligt i utredningen som helhet. Rapporten speglar inte heller läkemedelsindustrins specifika perspektiv, vilket istället kommer att presenteras för utredningen i ett senare skede genom en separat skrivelse från LIF och dess medlemsföretag. Då frågan om formerna för introduktion av nya cancerläkemedel för att uppnå lika tillgång över landet är en fråga med ett tydligt industriperspektiv, kommer denna att utvecklas mer utförligt i den separata skrivelsen.

LIF överlämnar härmed sin rapport om läkemedelsutvecklingen inom cancerområdet och ser fram emot att delta i den fortsatta diskussionen om utvecklingen av cancervården i Sverige.

## Sammanfattning

- Den stora ökning av antalet nya läkemedel mot cancer som vi kan se idag är resultatet av en utveckling under flera decennier som ökat kunskapen om de grundläggande biologiska mekanismer som blivit störda vid cancer.
- De nya läkemedlen har utvecklats specifikt för att motverka dessa olika typer av störningar, s.k. ”targeted therapies”. Det potentiella antalet ”targets” är mycket stort.
- Antalet läkemedel (”targeted drugs”) under utveckling är flera hundra och om några år kan det vara fråga om tusentals substanser som testas. Många är avsedda för samma ”mål” och endast ett mindre antal kommer att visa sig fungera tillfredställande. En mindre andel av substanserna kommer därför att utvecklas till nya cancerläkemedel. Sett i relation till utvecklingen sedan de första cancerläkemedlen introducerades på 1950-talet, och som inneburit att vi idag har ca 60 läkemedel mot cancer, blir det en kraftig ökning av antalet nyintroducerade läkemedel; minst 10 per år jämfört med 2-3 per år under det föregående decenniet.
- Priserna och därmed kostnaderna för läkemedel mot cancer har ökat och den årliga behandlingskosten uppgår idag till i genomsnitt ca 500 000 kronor för nya ”targeted drugs”. Eftersom de verkar mot olika mål, kan de kombineras vid behandling, vilket ytterligare ökar kostnaden per behandlad patient. En del av dessa läkemedel måste tas under lång tid, ofta resten av livet, vilket är en skillnad mot tidigare cytostatika som ges under en begränsad tidsperiod. Detta, i kombination med ökad överlevnad, innebär att behandlingen av cancer blir likartad den för andra kroniska sjukdomar som diabetes, hjärtsjukdom och reumatoid artrit. Cancer är liksom dessa en folksjukdom. Ungefär var tredje svensk kommer under sin livstid att diagnostiseras med cancer.
- Potentialen för kostnadsökningar är stor, men begränsas av att behandlingen endast är meningsfull för de patienter som har den störning (”target”) som behandlingen är avsedd att påverka. Antalet patienter begränsas därmed och behovet av ”trial and error” för att se om behandlingen fungerar för en viss patient reduceras. Användningen av cancerläkemedel utanför de specificerade indikationerna kan även förväntas minska.
- Information om vilka patienter som är lämpliga för en viss behandling är dock inte gratis. Det fordras ofta ett stort antal tester vilka också utgör en kostnad. Testningen är dock vanligen kostnadseffektiv eftersom såväl kostnader som biverkningar av behandling kan undvikas med bättre information.
- Nya cancerläkemedel kan minska behovet av andra vårdinsatser, samtidigt som en effektiv läkemedelsbehandling fordrar noggrann diagnostik och uppföljning. För exempelvis monoklonala antikroppar som kräver infusion måste resurserna för detta öka och kronisk medicinering med tabletter fordrar satsningar på utbildning och uppföljning för att följsamheten till behandlingen skall säkerställas.
- Det finns idag ingen systematisk redovisning av de resurser som används för prevention, diagnostik, behandling och palliativ vård av patienter med cancer. Det medför att det är svårt att avgöra om resurserna är tillräckliga, om de används effektivt och var det finns behov av förstärkningar.
- Priserna på nya cancerläkemedel och de tester som är nödvändiga för att fastställa vilket läkemedel som kan hjälpa en viss patient, innebär en risk för att regionala olikheter

uppstår i tillgängligheten till cancerläkemedel. Endast ett litet antal patienter med de nödvändiga resurserna kommer att behandlas om det inte finns ett offentligt organiserat och finansierat program för diagnos och behandling. För de som själv kan betala kommer det sannolikt att finnas privata vårdgivare, både inom och utom Sverige, som kommer att tillhandahålla och marknadsföra denna vård. De socioekonomiska skillnaderna i dagens cancervård, såväl vad avser tillgång till prevention och vård som behandlingsresultat, är väl dokumenterade, även om Sverige i detta avseende är bättre än de flesta andra länder. De regionala skillnaderna är betydande, även om de minskar när man anlägger ett längre tidsperspektiv.

- Prognosen för utvecklingen av kostnaderna för cancerläkemedel visar på en fortsatt procentuell ökning, men i mycket långsammare takt än under det senaste decenniet. Det finns flera skäl till det. När de första ”targeted therapies” introducerades för ca 10 år sedan var kostnaderna för cytostatika mycket låga och den procentuella kostnadsökningen blev därför mycket stor i början. I absoluta tal är den prognostiserade ökningen mindre dramatisk. En kostnadsökning för läkemedel måste dessutom alltid ställas i relation till kostnadsutvecklingen för vården i stort för att ge en rättvisande bild. Flera nya läkemedel kommer i och för sig att introduceras under de kommande åren, men priserna på dessa kommer inte att vara högre än tidigare, snarare kan vi förvänta oss en viss ”terapeutisk priskonkurrens” eftersom läkemedlen har samma ”target” som de som redan finns på marknaden. För många storsäljare kommer också patentet att gå ut under de kommande åren, vilket förväntas leda till prissänkningar. Nettoeffekten blir en förväntad kostnadsökning på ca 5 procent per år under perioden, eller i genomsnitt 150 miljoner kronor per år. Oväntade introduktioner eller utökning av indikationer som inte kan förutses idag kan naturligtvis ändra bilden.
- Det råder betydande osäkerhet om effekterna på längre sikt av nya läkemedel som introduceras, vilket som är den optimala dosen och behandlingstiden samt vilka behandlingsstrategier, inkluderande andra läkemedel parallellt eller i sekvens, som är de optimala. Det finns därför ett stort behov av utvärdering och uppföljning inom ramen för ett kliniskt forskningsprogram under tiden efter introduktionen. Denna kunskapsuppbyggnad är en viktig del av läkemedelsutvecklingen och bör vara ett gemensamt ansvar för industrin och sjukvården. Kostnadseffektiviteten, ett viktigt kriterium för offentlig subventionering och resursfördelning, är inte främst en egenskap hos läkemedlet utan beror på hur det används inom olika diagnos- och behandlingsstrategier, t.ex. om det sätts in tidigt eller senare i sjukdomsförloppet och hur det kombineras med kirurgi, strålbehandling och andra läkemedel. Modeller över förväntade effekter måste följas upp och verifieras med data från den kliniska användningen. Resurserna för klinisk forskning, inklusive hälsoekonomiska frågeställningar, måste därför utökas för att kostnaderna för nya cancerläkemedel skall ge maximal utdelning i form av ökad överlevnad, högre livskvalitet och större samhällsnytta.
- Det är viktigt att se kostnadseffektiviteten på längre sikt. De flesta cancerläkemedel kommer att vara värdefulla läkemedel långt efter att patenten gått ut. Om vi antar att patentutgången halverar priset, så kommer kostnadseffektiviteten att fördubblas. Värdet för samhället av läkemedlet ökar således, medan värdet för företaget som utvecklat det minskar. Av flera skäl, bl.a. att det kommer nya indikationer och att patentet en dag går, ut är det viktigt att anlägga ett livscykelperspektiv när man tar ställning till nya terapier.

# Inledning

## Fakta om cancer och cancerläkemedel

- Cancer är den vanligaste dödsorsaken, näst hjärtkärlsjukdomar. I Sverige inträffade över 50 000 nya cancerfall 2006 och ca 20 000 avled i cancer. Ungefär var tredje person kommer att diagnostiseras med cancer under sin livstid. I nuläget blir 50-60 procent antingen botade eller avlider till följd av annan sjukdom.
- Det har gjorts stora framsteg inom behandlingen av nästan alla tumörformer. För exempelvis testiscancer, har prognosen på kort tid gått från sämsta tänkbara till att 90-95 procent av patienterna kan botas.
- Mortaliteten i bröstcancer har minskat med ca 25 procent från 1980-talet fram till år 2000 i England och USA. I Sverige har dödligheten inte minskat lika dramatiskt. Det beror framförallt på att vi i vårt land redan under 1980-talet hade en betydligt bättre överlevnad.
- 2-2,5 nya läkemedel har introducerats per år 1995-2005. Under perioden 2006-2011 väntas ca 10 nya cancerläkemedel introduceras per år.
- Kostnaderna för cancersjukvård utgör mellan 5-8 % av den totala sjukvårdsbudgeten i de flesta länderna i Europa (7-8 % i Sverige) och ca 5 % i USA.
- Cancersjukvårdens andel av den totala sjukvårdskostnaden har varit stabil under de senaste 30 åren i de flesta länder.
- Sjukhusinläggelse är den dominerande direkta kostnaden vid cancerbehandling. Indirekta kostnader, såsom förlorad produktivitet, är upp till dubbelt så stora (vid t.ex. bröstcancer) som de direkta kostnaderna.
- Onkologiska läkemedel står för 3,5-7 % av den totala läkemedelskostnaden. Cancerläkemedel står för en liten, men växande (10-15%), del av den direkta kostnaden för cancer-sjukvård.
- Läkemedelskostnaderna inom onkologin ökar idag med 15-20 % per år. Denna ökningstakt kommer att kvarstå de närmaste 5 åren, för att sedan avta till följd av ett stort antal patent-utgångar.

## Hur långt har vi kommit i att bota cancersjukdomar?

Ungefär var tredje person kommer att diagnostiseras med cancer under sin livstid. I nuläget blir 50-60 procent antingen botade eller avlider till följd av annan sjukdom. Det har gjorts stora framsteg inom behandlingen av nästan alla tumörformer. För exempelvis testiscancer har prognosen på kort tid gått från sämsta tänkbara till att 90-95 procent av patienterna kan botas. För bröstcancer har många små förbättringar över lång tid lett till en ökning av andelen patienter som botas. Mortaliteten i bröstcancer har minskat med ca 25 procent från 1980-talet

fram till år 2000 i England och USA. I Sverige har dödligheten inte minskat lika dramatiskt. Det beror framförallt på att vi i vårt land redan under 1980-talet hade en betydligt bättre överlevnad. Förbättringen är ett resultat dels av de under 1980/90-talen införda screeningprogrammen, dels en betydligt mer aktiv användning av cytotoxisk och hormonell tilläggsbehandling. Man räknar med att screeningprogram och medikamentell behandling bidrar med ca 50 procent var till den ökade boten. Ytterligare förbättringar har skett de senaste åren genom introduktionen av nya typer av läkemedel; både cytotoxiska medel som antracykliner och taxaner, men även nya former av målinriktad terapi. Ett exempel på detta är trastuzumab (Herceptin®) som minskar risken för återfall i bröstcancer med ca 50 procent för de kvinnor som har tumörer med överuttryck av HER2-receptorn, ett tillväxtstimulerande äggviteämne på tumörcellens yta.

## Utveckling av onkologin

Under 1900-talets första del var kirurgi och strålning de enda behandlingsmöjligheterna för cancersjukdomar. Dessa behandlingar fokuserade framförallt på lokal behandling, men kirurgi och strålbehandling kom även att spela en tidig roll som generell behandling av endokrint beroende tumörer, som bröstcancer då ovariell kastration introducerades. I och med utvecklingen av olika medicinska behandlingar under 1940/50-talen kom onkologisk behandling att dramatiskt förändras. Den medikamentella behandlingen kom tidigt att utgöra grundstommen för behandlingen av de hematologiska sjukdomarna.

Den ökade kunskapen om cancercellers genetiska avvikelser och uttryck har gett nya forskningsområden och utveckling av helt nya principer för medicinsk behandling. Under det senaste decenniet har det skett en snabb utveckling av ett antal läkemedel, baserat på denna kunskap. Cancersjukdomar som tidigare var okänsliga för behandling kan nu behandlas. Några tumörformer, t.ex. testikelcancer och flera leukemiformer, botas med medicinsk behandling. Man ser även en förlängd överlevnad vid många tumörtyper såsom bröst-, kolon- rektal- och lungcancer.

Prevention och behandling av cancer är multimodala och kan först och främst delas in i förebyggande åtgärder och behandling.

De *förebyggande åtgärderna* syftar till att motverka att cancer uppstår, eller upptäcka sjukdomen i ett tidigt stadium, vilket möjliggör bot. Idag är det bröstcancer och livmoderhalscancer som är föremål för hälsokontrollundersökningar med syfte att upptäcka tumörerna innan de ger några symtom. Under 2008 kommer tjocktarmscancer att bli föremål för screening i Stockholm och eventuellt i andra delar av landet. Vaccinationer mot hepatit och HPV-infektioner kommer på sikt sannolikt spela stor roll när det gäller att minska antalet drabbade av levercancer och livmoderhalscancer. Dessa tumörformer är relativt ovanliga i Sverige, men är två av de vanligaste cancerformerna i utvecklingsländerna.

*Behandling* av cancer kan indelas i primär kurativ behandling, underhållsbehandling och palliativ behandling (behandling av spridd, metastaserad sjukdom där bot inte är möjlig).

Den *primära kurativa behandlingen* innefattar ofta en kombination av kirurgi, strålbehandling och cytotoxisk och/eller annan medikamentell behandling. De cytotoxiska läkemedlen som ges är ofta biverkningsfyllda och idag finns ett antal läkemedel som enbart har till syfte



att lindra biverkningarna. Den primära kurativa behandlingen har ett botande syfte och det är viktigt att göra en noggrann avvägning mellan effekt, toxicitet och potentiellt långvariga biverkningar. Många tumörformer är endast botbara i anslutning till den primära kurativa behandlingen.

*Underhållsbehandling* syftar till att behålla den kontroll av sjukdomen som uppnåtts av tidigare given behandling.

*Palliativ behandling* syftar till att förlänga liv, minska symtom och behålla livskvaliteten. Det är här viktigt att göra avvägningar mellan toxicitet, förväntad nytta, ålder, etc. för att skapa den bästa behandlingssituationen för varje enskild patient.

De onkologiska/hematologiska specialiteterna är forskningsintensiva. Det innebär att ett nytt cancerläkemedel inte är färdigutvecklat när det godkänns, utan det följer en relativt lång period där läkemedlet passas in i terapiarsenalen. Translationell forskning syftar till att överbrygga och förkorta vägen från fynd i laboratoriemiljö till klinisk praxis.

Som nämnts ovan, är cancerterapi vanligen en kombination av flera behandlingsprinciper. Kirurgin har varit, och är, grundstommen i behandlingen av de flesta solida tumörer. Utvecklingen inom kirurgin har under de senaste åren framförallt syftat till att minska ingreppens storlek och långtidsbiverkningarna. Ett exempel på detta är kirurgin vid bröstcancer som förändrats dramatiskt under de senaste 20-25 åren.

Strålbehandling kan ges i både botande och symtomlindrande syfte. Modern teknik har under de senaste decennierna lett till en snabb utveckling av behandlingsformen, vilket ökat möjligheterna att uppnå goda behandlingsresultat. Vi kommer med stor säkerhet att se en mycket spännande utveckling inom strålbehandlingen med en ökad precision i behandlingstekniken, vilket både kan leda till ökad bot men framförallt mindre biverkningar, både på kort och lång sikt.

Den medikamentella terapin består av flera delar: cytotoxiska läkemedel (cytostatika, cellgifter), hormonellt verkande läkemedel och s.k. biologiska läkemedel, samt vacciner. Cytostatika ges oftast i kombinationer. Vid framför allt hematologiska sjukdomar kan behandling med cytostatika vara tillräckligt för att uppnå bot, men vid flertalet solida tumörsjukdomar används de som komplement till andra behandlingsmetoder. Hormonellt verksamma medel används främst vid tumörer i prostata och bröstkörtel.

Under senare år har det kommit ett flertal s.k. målinriktade läkemedel ("targeted drugs"), dvs. medicinska preparat som utvecklats för att påverka vissa molekyler i/på tumörcellerna. Målsättningen är att döda eller hindra tillväxten av tumörceller utan att orsaka besvärande biverkningar för patienten. Utvecklingen inom cancervaccinområdet befinner sig som det ser ut bara i början av en mycket spännande utvecklingsfas.

# Cancersjukdomarnas utveckling och betydelse för folkhälsan

## ***Sjukdomsbörda av onkologiska och hematologiska diagnoser***

Cancer är den vanligaste dödsorsaken, näst hjärt- och kärlsjukdomar. I Sverige inträffade över 50 000 nya cancerfall 2006 och ca 20 000 avled i cancer. De vanligaste cancerformerna var lung-, bröst-, tjock- och ändtarms- samt magcancer, följda av prostata- och levercancer. Cancersjukdomarna svarar för en fjärdedel av den totala dödligheten. Om vi inte bara ser till dödligheten utan till den totala sjukdomsbördan, som innefattar effekter på både mortalitet och morbiditet, är cancer den tredje största sjukdomen efter mentalsjukdomar och hjärt- och kärlsjukdomar. Cancer har i flera länder passerat hjärt- och kärlsjukdomar, som minskat under senare decennier till följd av prevention och behandling.

Tabell 1: Sjukdomsbördan i Sverige 2002. Mätt som antalet förlorade sjuklighetsjusterade levnadsår (DALY).  
Källa: WHO

	Totalt antal DALYs	DALYs/1 000 invånare	%
Alla sjukdomar	977 415	110,2	100
Mentalsjukdomar	281 412	31,7	28,8
Hjärt- och kärlsjukdomar	187 402	21,1	19,2
Cancer	152 584	17,2	15,6
Skador och olycksfall	73 504	8,3	7,5
Lungsjukdomar	49 361	5,6	5,1

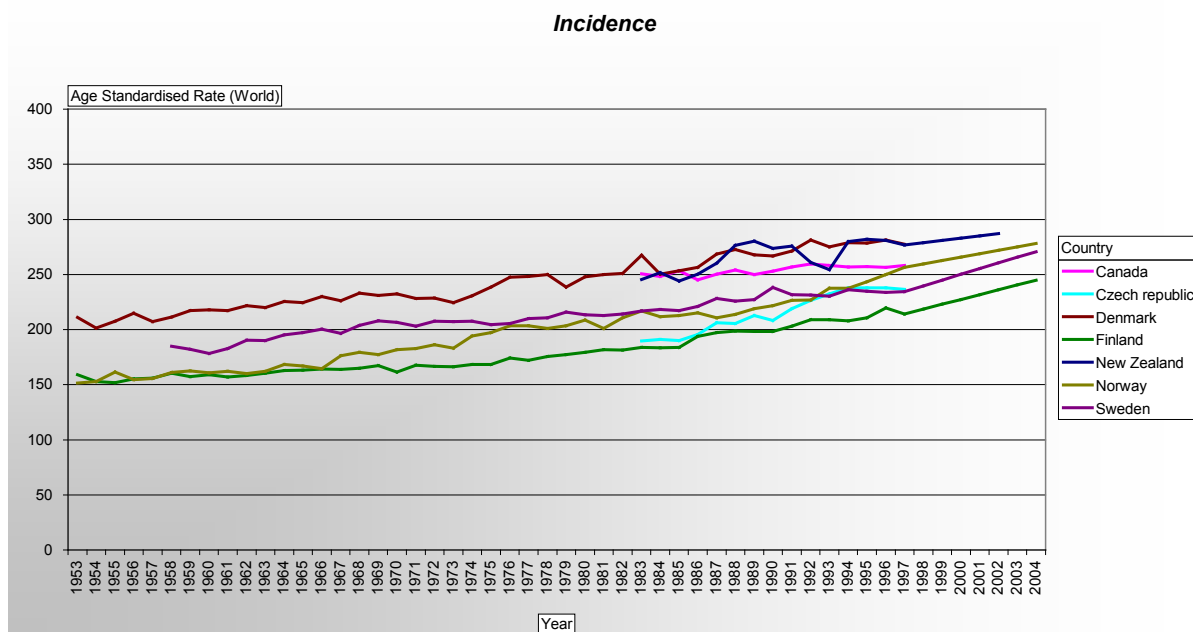
Lungcancer, tjock- och ändtarmscancer, bröstcancer och prostatacancer har den största sjukdomsbördan (ca 50 procent), 795 DALY av totalt 1 721 DALY per 100 000 innevånare.

Tabell 2: Antalet förlorade sjuklighetsjusterade levnadsår (DALY) per 100 000 innevånare för tio olika cancer typer.  
Källa: WHO

Cancerform	DALYs/100 000 invånare
Malignant neoplasms	1 721
Trachea, bronchus, lung cancers	255
Colon and rectum cancers	207
Breast cancer	187
Prostate cancer	146
Pancreas cancer	106
Lymphomas, multiple myeloma	94
Ovary cancer	72
Leukaemia	64
Stomach cancer	62
Melanoma and other skin cancers	44
Corpus uteri cancer	42
Bladder cancer	42
Liver cancer	35
Oesophagus cancer	29
Mouth and oropharynx cancers	26
Cervix uteri cancer	23

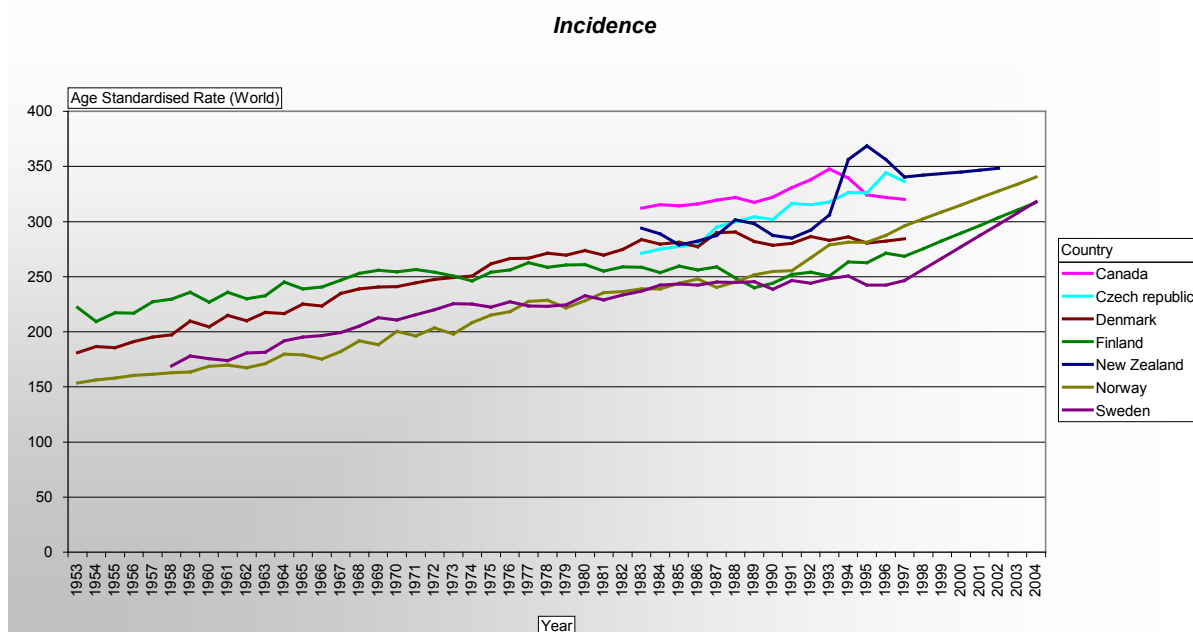
Figur 1-2 nedan visar cancerincidens för kvinnor respektive män i länder där det finns nationella cancerregister.

Disease|All sites but non-melanoma skin|Sex|Female age [0-85+]



Figur 1: Cancerincidens för kvinnor 1953-2004 i Kanada, Tjeckien, Danmark, Finland, Nya Zeeland, Norge och Sverige (ålderstandardiserat per 100 000 invånare). Källa: <http://www-dep.iarc.fr/>

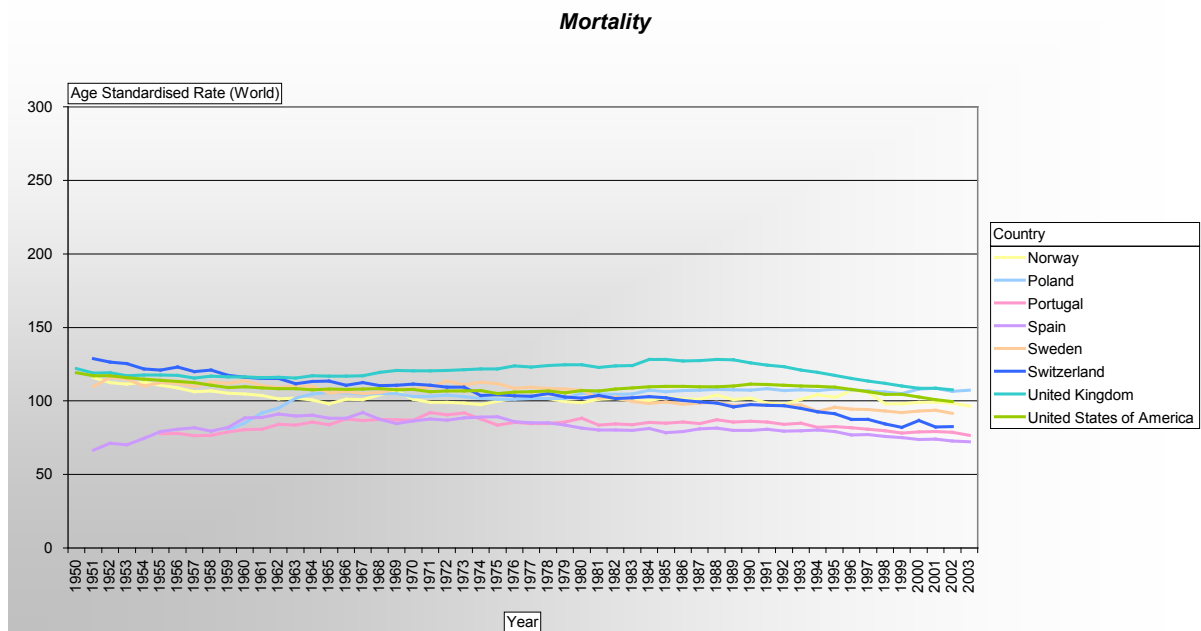
Disease|All sites but non-melanoma skin|Sex|Male age [0-85+]



Figur 2: Cancerincidens för män 1953-2004 i Kanada, Tjeckien, Danmark, Finland, Nya Zeeland, Norge och Sverige (ålderstandardiserat per 100 000 invånare). Källa: [http://www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr/)

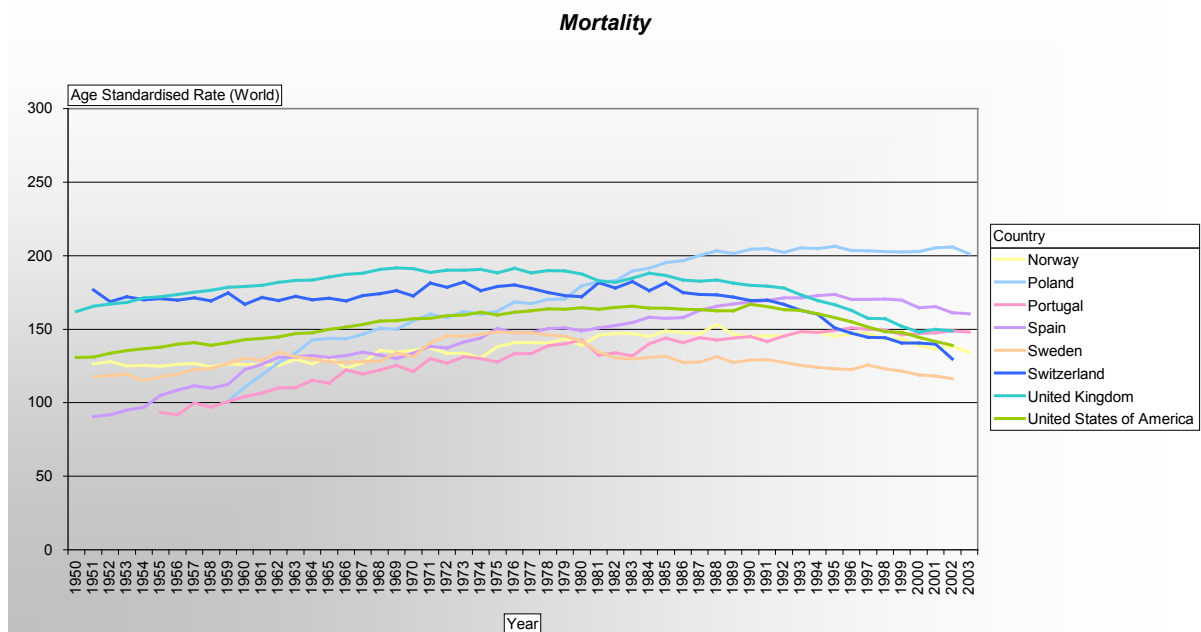
Figur 3-4 visar mortalitet i länder som representerar södra och norra Europa, samt USA.

Disease All cancers Sex Female age [0-85+]



Figur 3: Mortalitet i cancer bland kvinnor 1960-2003 i Norge, Polen, Portugal, Spanien, Sverige, Schweiz, Storbritannien och USA (ålderstandardiserat per 100 000 invånare). Källa: <http://www-dep.iarc.fr>

Disease All cancers Sex Male age [0-85+]



Figur 4: Mortalitet i cancer bland män 1960-2003 i Norge, Polen, Portugal, Spanien, Sverige, Schweiz, Storbritannien och USA (ålderstandardiserat per 100 000 invånare). Källa: <http://www-dep.iarc.fr>

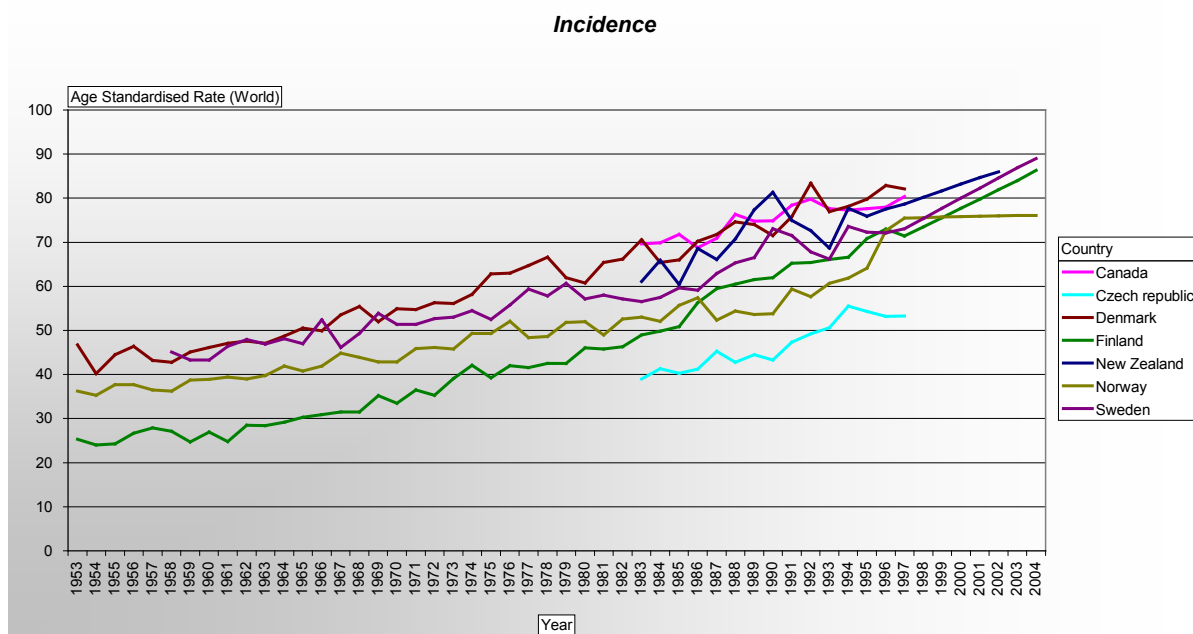
Sverige ligger lågt vad gäller mortaliteten hos män jämfört med t.ex. Polen. Det reflekterar framförallt en lägre dödlighet i lungcancer.

Figur 5-6 visar incidens och mortalitet i bröstcancer för kvinnor. Bröstcancer har valts som ett exempel på en viktig tumörgrupp. Bröstcancerincidensen har ökat med en faktor 2-3 över de

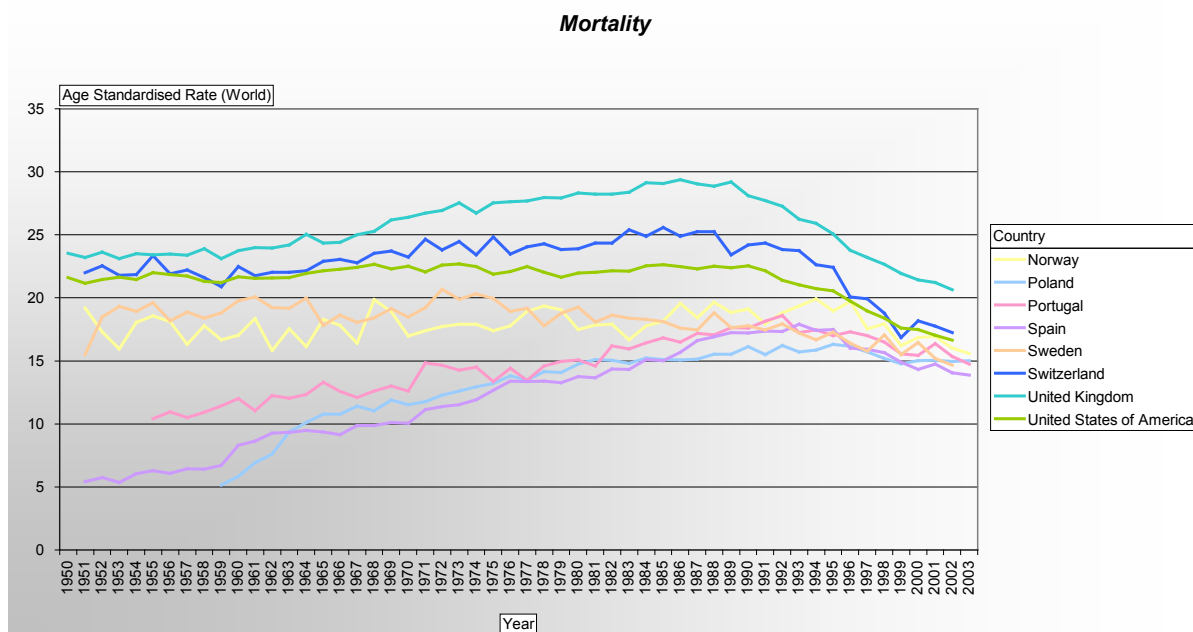
senaste 50 åren. Storbritannien har, trots en stor minskning under de senaste två decennierna, den högsta mortaliteten (20/100 000). De övriga länderna har liknande mortalitet (15/100 000). Sverige har en hög incidens av bröstcancer, men ligger bland de lägsta i Europa avseende mortalitet.

Det slående när det gäller bröstcancer är att det skett en kraftig incidensökning under de senaste 5 decennierna men att denna nu verkar avta och i vissa länder t.o.m. minska. Den mest sannolika förklaringen är den kraftigt minskade användningen av hormonell substitutionsterapi till kvinnor efter klimakteriet. Sedan mitten av 1980-talet har också mortaliteten kraftigt minskat. I Storbritannien har exempelvis mortalitetsminskningen varit ca 25 procent. Mortalitätsminskningen i bröstcancer startade innan hälsoundersökningar med mammografiscreening kom till stånd och minskningen kan framförallt relateras till en bättre organisation av bröstcancersjukvården och en introduktion av adjuvant behandling, i huvudsak med tamoxifen och kombinationskemoterapi.

Disease|Breast|Sex|Female age [0-85+]



Figur 5: Bröstcancerincidens 1953-2004 bland kvinnor i Kanada, Tjeckien, Danmark, Finland, Nya Zeeland, Norge och Sverige (ålderstandardiserat per 100 000 invånare). Källa: <http://www-dep.iarc.fr>



Figur 6: Bröstcancer mortalitet 1960-2003 bland kvinnor i Norge, Polen, Portugal, Spanien, Sverige, Schweiz, Storbritannien och USA (ålderstandardiserat per 100 000 invånare). Källa: <http://www-dep.iarc.fr>

## Läkemedelsutveckling inom onkologin

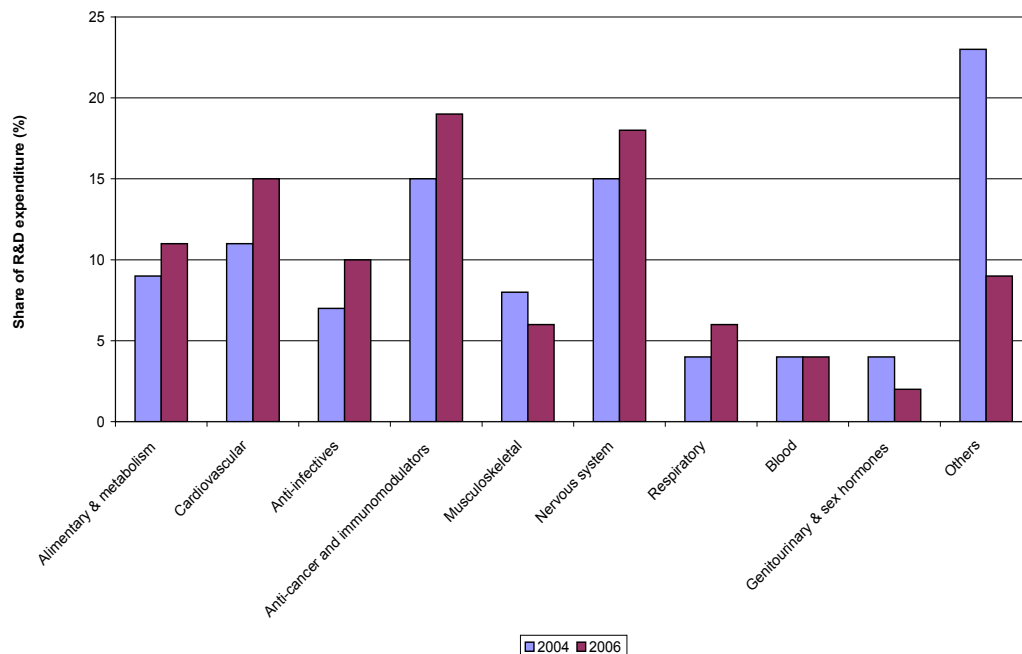
De första läkemedlen mot cancer upptäcktes på 1940-talet. Under 1950/70-talen utvecklades ett flertal celltoxiska substanser med effekt på olika tumörformer. Introduktionen av cisplatin kom att utgöra grunden i behandlingen av testikelcancer men har även varit viktig för behandlingen av äggstocks- och lungcancer. Gradvis har cytostatikabehandling introducerats till allt fler tumörformer.

Ett genomgående problem med traditionella cytotoxiska läkemedel har varit att de i många fall är allmänt celltoxiska och därför ger mycket biverkningar. Utvecklingen av medel mot illamående, läkemedel som stimulerar bildningen av vita och röda blodkroppar samt bredspektrumantibiotika har lett till förbättrad livskvalitet för de patienter som genomgår cytostatikabehandling, men har även möjliggjort en mer intensifierad behandling. Detta har resulterat i att en ökad andel patienter kunnat botas men även att fler patienter kunnat få sina behandlingar i öppenvård.

Fram till åttiotalet var läkemedelsutvecklingen inom onkologi dominerad av akademiska centra och offentligt finansierade institutioner som National Cancer Institute (NCI) i USA. Omfattande forskningsprogram har funnits sedan mitten av femtiotalet vid NCI och flera av de äldre cytostatika som fortfarande används härstammar från dessa program.

Läkemedelsutveckling inom onkologi har gått från att vara offentligt finansierad till att bli ett av de mest omfattande forsknings- och utvecklingsområdena inom läkemedelsindustrin. En

genomgång av bioteknikindustrin i USA 2006 visar att hälften av alla företag i sektorn fokuserar på onkologi och att det finns nära 650 nya läkemedel i kliniska prövningar (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2006). De totala forskningsutgifterna för cancer inom läkemedelsindustrin har uppskattats till ca 6 miljarder Euro per år (Jönsson, Wilking 2007).



Figur 7: Proportion of total R&D by therapeutic area (2004 & 2006). Källa; CMR International Pharmaceutical R&D Factbooks 2005/06 & 2007/08

Cancerområdet har gått förbi andra terapiområden och är nu det område med störst forskningsinvesteringar inom läkemedelsindustrin. Om vi antar att det kommer fram ca 10 nya läkemedel per år under de kommande åren så innebär det en investering på 600 miljoner Euro per läkemedel som når marknaden. Från att ha varit ett nischoområde inom läkemedelsindustrin har cancerområdet kommit att bli allt mer dominerande och i stort sett alla stora läkemedelsföretag har ett omfattande forskningsprogram inom området. Satsningen på forskning kring cancerläkemedel är 2-3 gånger större än den andel som cancerläkemedel har av försäljningen (ca 5 procent). Ett stort antal "targets" delas dessutom mellan cancerområdet och andra terapiområden.

## Nya verkningsmekanismer och målinriktad terapi ("targeted therapy")

Framsteg inom molekylär medicin har lett till en ökad förståelse om hur cancer uppstår och vilka egenskaper som cancerceller karakteriseras av. Utvecklingen till invasivt växande cancer är en process i många steg över många år. Cancerceller karakteriseras av defekta reparations-system för DNA-skador vilket gör att de genetiska skadorna ackumuleras. Detta driver tumörutvecklingen och ökar även risken för att läkemedelsresistens utvecklas.

Kunskapen om tumöromvandlingsprocesserna har inneburit att de traditionella onkologiska diagnoserna har fått nya mindre undergrupper. Mer riktad behandling har ofta kommit att

innebära stora vinster för enskilda patienter, däremot blir varje patientgrupp mindre. Många av läkemedlen från ATC-gruppen L01X, vilket är den grupp av cancerläkemedel som ökar snabbast, både till antal och till kostnad, är behandling för dessa nya mindre patientpopulationer.

## Orphan drugs (sär läkemedel)

EU har utvecklat ett särskilt system för utvecklingen av läkemedel mot sjukdomar som drabbar få patienter. Dessa läkemedel mot sällsynta sjukdomar kallas orphan drugs, sär läkemedel. Ett företag som får sitt läkemedel klassat som orphan drug får gratis rådgivning av EMEA och behöver inte betala ansökningsavgift. Om läkemedlet når marknaden får tillverkaren tio års marknadsexklusivitet, även om det inte finns ett giltigt patent. Systemet har använts flitigt och anses allmänt vara en stor succé. Läkemedelsverket anger på sin hemsida att antalet ansökningar vida överstigit förväntningarna. Enligt EMEA utvecklas en tredjedel av alla läkemedel med status som orphan drug mot cancer. Totalt har drygt 500 läkemedel fått status som orphan drug. Av de 43 som godkänts för försäljning är 13 cancerläkemedel.

EU-Kommissionen har inom arbetet i High Level Pharmaceutical Forum uppmärksammat problemet med bristande och varierande tillgänglighet till orphan drugs i många av unionens medlemsländer. Det stora hindret för tillgång till vård för många sällsynta sjukdomar förefaller inte längre vara frånvaron av forskning eller nya läkemedel, utan sjukvårdssystemens oförmåga att göra terapierna tillgängliga för patienterna. I ett diskussionspapper föreslår Kommissionen därför att värderingen av ”relativ nytta” utförs på europeisk nivå för att förhindra olika nationella beslut. De flesta europeiska länder saknar solidarisk finansiering mellan olika regioner och försäkringskassor på det sätt som Sverige infört.

## Kostnadsdrivande faktorer för läkemedelsutveckling

Det finns ett antal förklaringar till den höga kostnaden för framtagandet av nya läkemedel:

- *Små patientpopulationer* - I och med att man fokuserar på målinriktad terapi (”targeted therapy”) blir utvecklingsprocedurerna mer komplicerade och antalet patienter som behandlingen riktar sig till färre. Utvecklingskostnaden är dock relativt lika oberoende av om patientgruppen är stor, som vid bröstcancer, eller liten, som t.ex. vid vissa leukemiformer.
- *Få läkemedel når klinisk fas* - Många ”kandidatläkemedel” tas fram i laboratorier, men data är inte tillräckligt bra för att fortsätta med kliniska studier.
- *Regelverk* - De regelverk som gäller för framtagandet av nya läkemedel (GLP - Good Laboratory Practice, GCP - Good Clinical Practice och GMP - Good Manufacturing Practice) ger ökad byråkrati och det krävs mer personal för genomförande och dokumentation. Syftet är att öka kvaliteten och säkerheten, till priset av ökade kostnader. Till detta kommer studier för att tillfredställa krav från betalare.



## Forskning och utveckling av nya cancerläkemedel

De onkologiska läkemedel som utvecklats under senare år har huvudsakligen fokuserat på följande målinriktade områden:

### 1. Apoptos (programmerad celldöd) av tumörceller

För att inducera apoptos, programmerad celldöd, finns det olika verkningsmekanismer såsom stabilisering av mikrotubuli, påverkan på DNA och påverkan på cellens ämnesomsättning. Detta angreppssätt används vid ett antal tumörformer. Läkemedlen finns huvudsakligen i ATC-grupperna L01A-D.

### 2. Blockering av hormonreceptorer i tumörceller

Blockering av hormonreceptorer används vid behandling av hormonpåverkade tumörer, såsom bröstcancer och prostatacancer. Många av läkemedlen har funnits sedan 1970-talet. Tamoxifen används för behandling av bröstcancer. Cirka 75-80 procent av alla bröstcancer är hormonberoende och tamoxifen är det läkemedel som gjort mest för den ökade överlevnaden i bröstcancer under de senaste decennierna. Hormonellt verkande cancerläkemedel finns i ATC-gruppen L02.

### 3. Blockering av andra receptorer i tumörceller

Blockering av andra typer av ytreceptorer (t.ex. EGFr och HER2), eller deras intracellulära signalvägar syftar till att hämma cellernas funktioner och reducera förutsättningarna för cancercellernas överlevnad och spridning. Blockad av dessa receptorer har visat effekt vid ett antal olika typer av tumörer. Läkemedlen ingår i ATC-gruppen L01X.

### 4. Angiogeneshämning (hämning av blodkärlsbildning)

Hämning av blodkärlsbildning syftar till att påverka förutsättningarna för tumörer att växa och spridas, via t.ex. hämning av receptorn VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor). Hämning av blodkärlsbildning har visat effekt på flera olika typer av tumörer. Läkemedlen ingår i ATC-gruppen L01X.

### 5. Bioterapi

Nya tekniker inom molekylärbiologi har gjort det möjligt att tillverka läkemedel som liknar och utnyttjar kroppens egna försvarssystem för att bekämpa eller förhindra tumörutveckling. Många av de nyare läkemedlen inom onkologi är antikroppar riktade mot tillväxtfaktorer eller ytstrukturer på tumörceller. En annan form av bioterapi som de kommande åren sannolikt kommer att spela en allt mer framträdande roll är vacciner.

## Terapier under utveckling

Den biologiska forskningen fortsätter att göra omfattande framsteg. Mindre än femtio år efter att DNA-spiralens struktur först beskrevs har hela det mänskliga genomet kartlagts. Genterapi har av många setts som en av de mest lovande metoderna för behandling av sjukdomar som orsakas av genetiska skador, men kliniska prövningar har inte kunnat visa några övertygande resultat. Nyligen redovisades dock den första studien med övertygande effektdata på barn med

ADA-brist, en ovanlig sjukdom som orsakas av en defekt gen. Ytterst få sjukdomar är dock orsakade av endast en genetisk defekt och vid tumörsjukdomar karaktäriseras ofta tumörcellerna av ett stort antal skador i genomet.

Ett omfattande kartläggningsarbete av det mänskliga proteomet (alla proteiner i kroppen) pågår också, vilket kan ge värdefull information om potentiella sjukdomsmekanismer som skulle kunna användas som terapeutiska angreppspunkter. Många av de läkemedel som de senaste åren varit viktiga tillskott i den terapeutiska arsenalen mot cancer är läkemedel som hämmar enskilda proteiners funktioner, vilka är viktiga för cancercellers tillväxt. För majoriteten av kroppens celler och olika tumörformer känner vi emellertid fortfarande inte till proteinernas funktion. Sannolikt finns ett stort antal proteiner som i framtiden kan vara aktuella som specifika mål för medel mot cancertillväxt.

Utvecklingen av allt fler målinriktade läkemedel och nya biologiska cancerläkemedel kommer att ställa allt större krav på hög kvalitet inom de diagnostiska specialiteterna. *Samspelet mellan diagnostik och terapi* är självfallet en utmaning för alla inblandade specialiteter. Utvecklingen inom bägge områdena måste gå hand i hand för att nå optimala effekter.

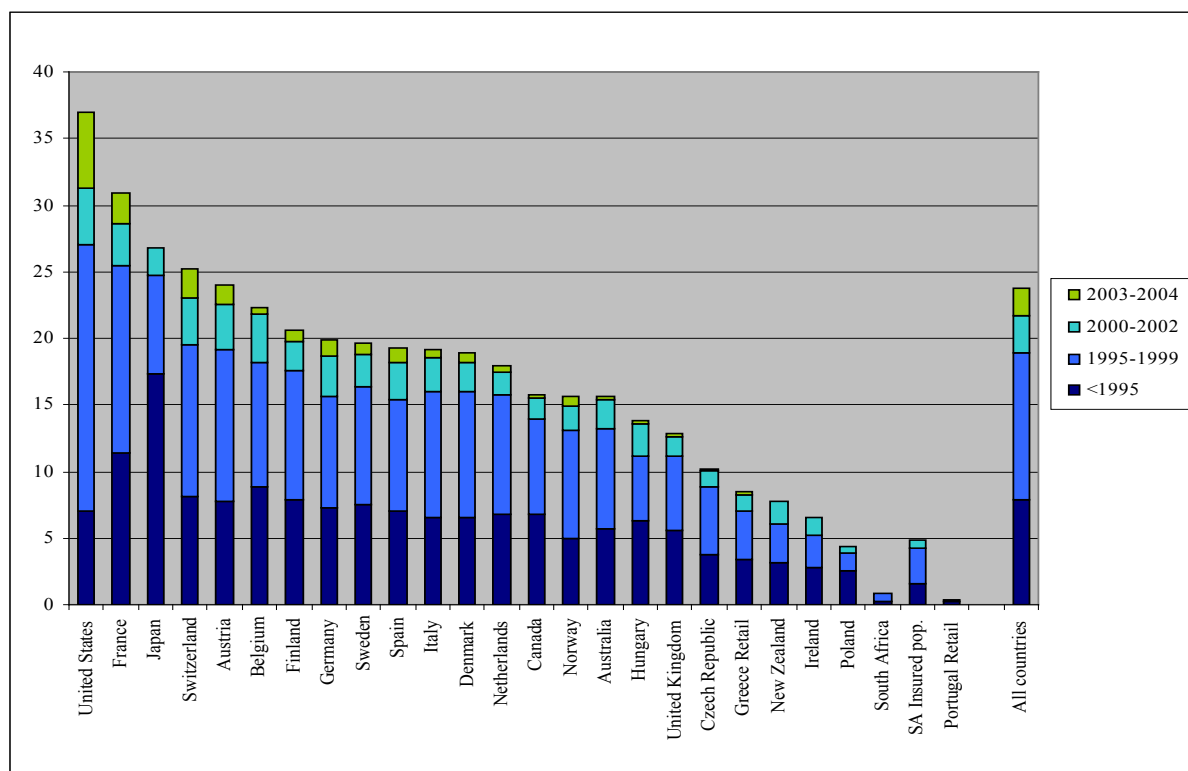
Patologisk-/cytologisk diagnostik inriktas allt mer, inte enbart på morfologisk/cytologisk diagnostik, och är i hög grad central för exaktare karakterisering. Vi kan idag via fin- eller mellannålsbiosa få viktig information om förekomst av en rad olika tillväxtreglerande faktorer i en tumör. Det innebär att vi kan undvika att behandla patienter med låg eller ingen nytta av en specifik behandling. Exempel på denna koppling mellan diagnostik och behandling finns sedan tidigare inom bröstcancerområdet med hormonreceptorbestämning och HER2-bestämning, samt wKRAS vid koloncancer.

Den diagnostiska radiologin, som i sig genomgår en explosionsartad utveckling, kommer att spela en allt mer central roll i utvärderingen av nya cancerläkemedel. Att objektivt kunna utvärdera nyttan av en behandling har alltid varit centralt i cancervården. Med nya läkemedel med komplexa verkningsmekanismer och ibland, med vanliga röntgenmetoder, svårutvärderade behandlingsresultat, kommer nya, funktionellt baserade metoder att få en allt mer central plats. Vi ser redan nu en snabb utveckling av t.ex. PET/CT-teknologin på många sjukhus. Självklart spelar den ekonomiska aspekten stor roll även i detta sammanhang. En kostsam behandling som inte ger önskad effekt kan man med ny teknik identifiera mycket tidigare.

## Internationella och regionala skillnader i användningen av nya cancerläkemedel

I en nyligen publicerad studie visas hur patienter inom Europa och 6 andra länder (Australien, Canada, Japan, Nya Zeeland, Sydafrika och USA) har tillgång till nya innovativa cancerläkemedel. Undersökningen omfattar totalt 984 miljoner invånare (Jönsson, Wilking; *Annals of Oncology*, Supplement 3, 2007).

Figuren nedan sammanfattar försäljningen av cancerläkemedel efter läkemedlets introduktionsår. USA har den största försäljningen per invånare, 37 Euro, och Sverige ligger i mitten med ca 20 Euro per invånare. I Europa är det framför allt Frankrike och Schweiz som har högre försäljning än Sverige, samt högre försäljning av nya läkemedel (introducerade år 2000 eller senare). De nordiska länderna är relativt lika, bortsett från Norge som har en lägre total försäljning och en lägre försäljning av nya läkemedel.



Figur 8: Försäljningen av cancerläkemedel i olika länder räknat i Euro per innevånare. Fördelat efter läkemedlets introduktionstidpunkt (första försäljningsår i något land).

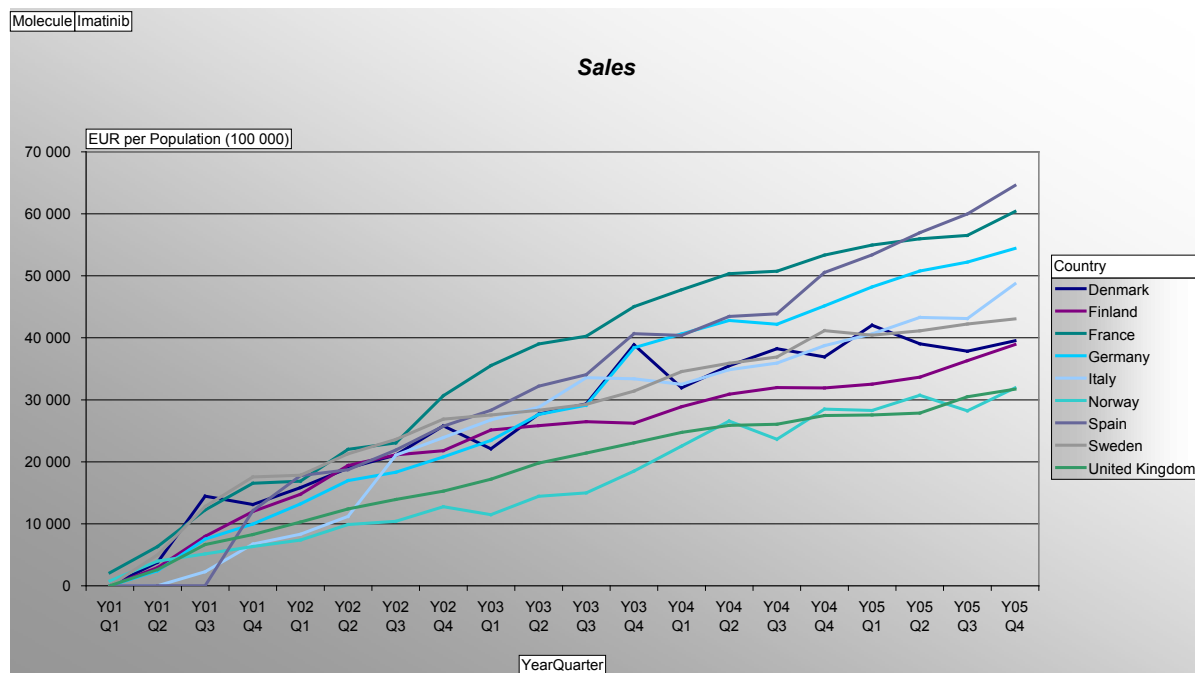
Studien fokuserar på tre av de fem mest förekommande tumörtyperna: bröstcancer, koloncancer och lungcancer (speciellt icke småcellig lungcancer). Även hematologi finns representerad i form av non-Hodgkin's lymfom (NHL) och kronisk myeloisk leukemi (KML). Incidens- och mortalitetsdata för dessa cancer typer togs från IARC:s (International Agency for Research in Cancer) databas och är aktuella för åren 1997 respektive 2002. Det totala antalet cancerfall ökar, även om vi ser tendenser till minskat insjuknande i t.ex. bröstcancer och även lungcancer hos män. Dödligheten stabiliseras, eller till och med minskar i många länder. Undantaget gäller lungcancer hos kvinnor, där dödsfallen fortfarande ökar i de flesta länderna.

I studien redovisas även cancerforskning, tidsgränser för rabatter och prisbeslut, uppskattning av hälsoekonomi och ekonomiska utvärderingar samt budgetbegränsningar. Dessa uppgifter används för att avgöra deras inverkan på cancerpatienters tillgång till nya och innovativa läkemedel.

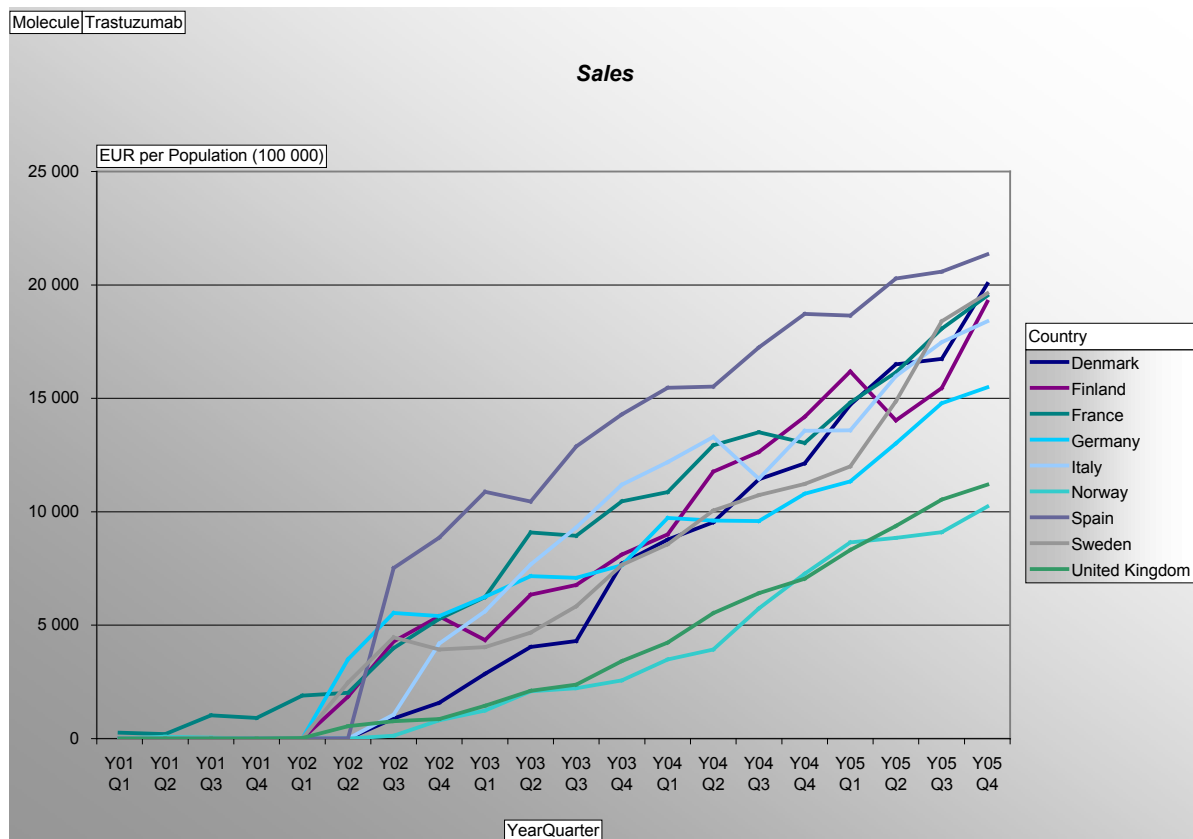
Analysen visar på att det finns en obalans i tillgången till cancerläkemedel. Det är stora skillnader mellan länder, också när det gäller tidpunkten när cancerläkemedlen blivit tillgängliga för patienterna. Frankrike, Schweiz, USA och Österrike var generellt de fyra länderna i topp när det gällde användning av de nyaste cancerläkemedlen. Nya Zeeland, Polen och England låg konstant under genomsnittet i användning av nya cancerläkemedel för behandling av bröstcancer, koloncancer, lungcancer och NHL.

Det enda läkemedlet i denna rapport som överlag har haft ett relativt snabbt genomslag är imatinib (Glivec®), ett läkemedel som används vid behandling av KML och vid gastrointestinala stromatumörer (GIST). Detta är små patientgrupper med ett begränsat antal behandlande läkare. Kombinerat med Glivecs® erkända effektivitet, verkar det ha underlättat det snabba genomslaget på den europeiska marknaden. Dessutom är Glivec® receptförskrivet och inte, som många andra cancerläkemedel, en sjukhusprodukt. Spanien och Frankrike har det snabbaste upptaget. Sverige ligger på en genomsnittsnivå. Norge och UK ligger på ett lågt upptag jämfört med övriga länder.

Ett annat exempel som ger en delvis annan bild är försäljningen av Herceptin®. Detta läkemedel är en sjukhusprodukt som vid introduktionen hade en relativt stor indikation, ca 25 procent av alla kvinnor med spridd bröstcancer. Spanien har det snabbaste upptaget men även Sverige ligger på ett relativt högt upptag. Norge och UK ligger även här på ett lågt upptag jämfört med övriga länder.



Figur 9: Försäljningsutvecklingen för Imatinib per kvartal. Y01 Q1 anger första år respektive första kvartal för försäljning. Försäljningen anges per 100 000 innevånare.



Figur 10: Försäljningsutvecklingen för Trastuzumab per kvartal. Y01 Q1 anger första år respektive första kvartal för försäljning. Försäljningen anges per 100 000 innevånare.

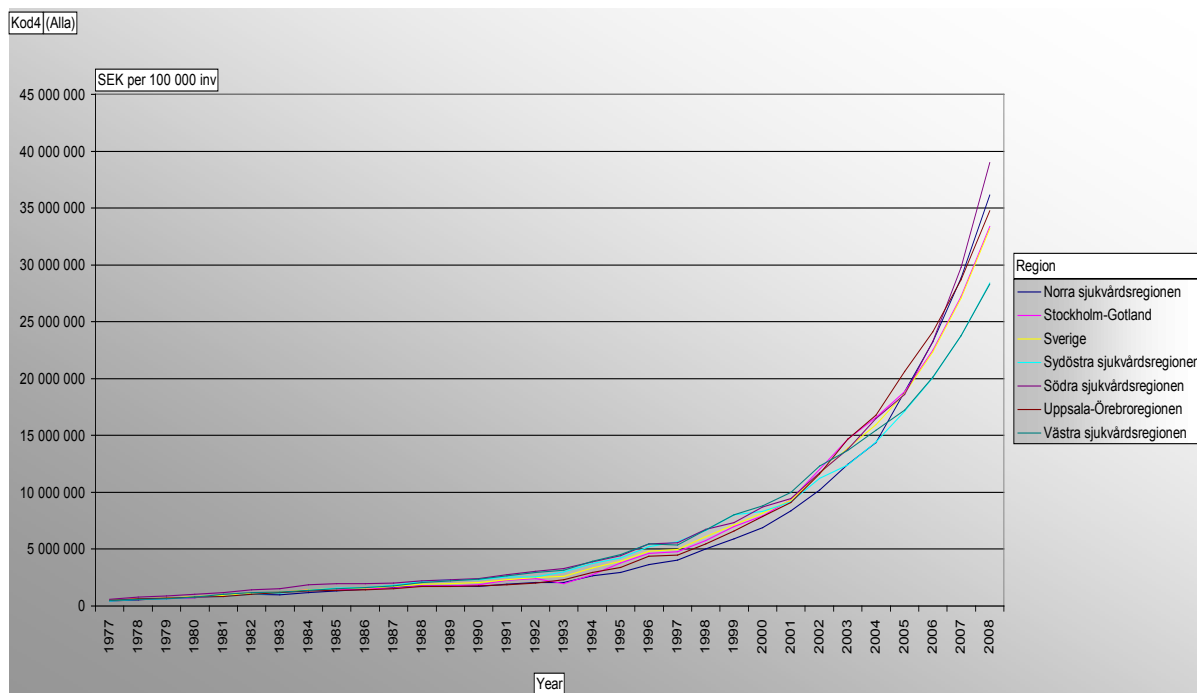
## Hur ger man patienter tillgång till nya onkologiska läkemedel i olika länder?

Frankrike och Tyskland har system för nya läkemedel som gör att kliniker kan ansöka till en nationell fond för behandling med nya läkemedel som inte finns med i sjukhusets budget. I Danmark har man sedan några år tillbaka en nationell fond för nya cancerläkemedel. Australien gjorde nyligen en särskild lösning för läkemedlet trastuzumab (Herceptin®), så att det blev tillgängligt för patienter i hela landet. I Sverige har vi ingen nationell samordning kring nya cancerläkemedel.

## Onkologiska läkemedels kostnadsutveckling i olika sjukvårdsregioner i Sverige

Läkemedlen i ATC-grupperna L01 (A-X) och L02 (A-B) står för den huvudsakliga kostnaden för hematologiska/onkologiska läkemedel. Det finns dessutom ett antal läkemedel som syftar till att lindra bieffekter. Dessa läkemedel har i hög grad bidragit till den ökade kostnaden för onkologisk behandling men de har också bidragit till att de onkologiska läkemedlen kan ges i högre doser, med bättre terapeutisk effekt och med betydligt mindre biverkningar.

De följande figurerna illustrerar hur användningen av cancerläkemedel utvecklats över en 30-årsperiod i Sverige. Utvecklingen framställs som kostnad per läkemedelsgrupp/100 000 innevånare per sjukvårdsregion.

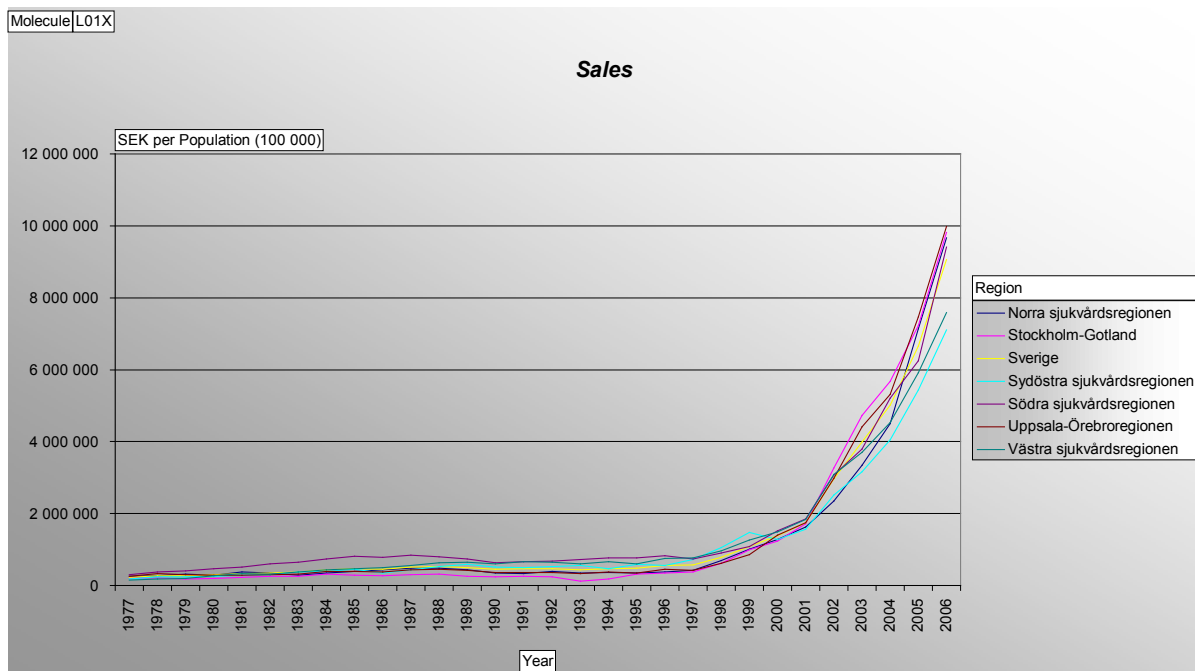


Figur 11: Försäljningsutvecklingen av ATC-grupperna L01 och L02 under tiden 1977-2007 med prognos för 2008. Källa: Apoteket AB

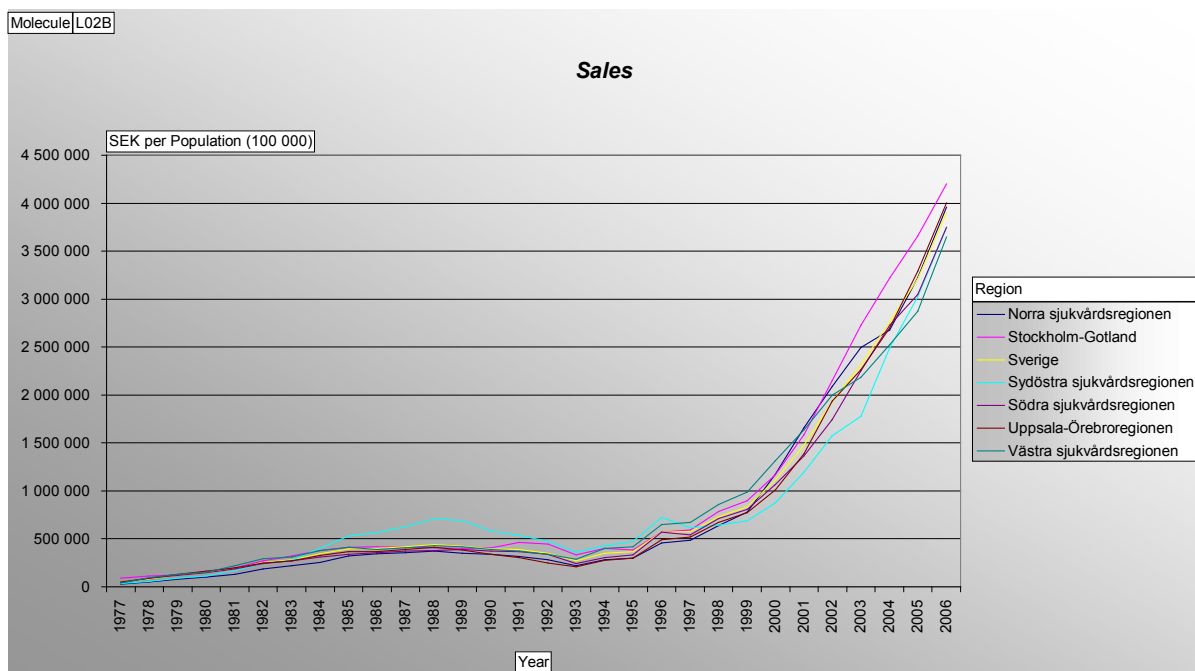
1997 var försäljningen ca 5 miljoner kronor/100 000 invånare i Sverige. 2006 hade den ökat till ca 22.5 miljoner kronor/100 000 invånare. Prognosen för 2008 är ca 33 miljoner kronor/100 000 invånare, baserat på kostnadsutvecklingen från 2005 till 2006.

Stockholms läns landsting följer Sverigesnittet. Bland de övriga regionerna utmärker sig den Södra regionen genom att ha en snabbare utveckling jämfört med nationssnittet (~39 miljoner/100 000 invånare). Västra och Sydöstra sjukvårdsregionen utmärker sig med en långsammare utveckling än riksgenomsnittet (~28 miljoner/100 000 invånare).

Nedan visas ATC-gruppen L01X, i vilken de flesta nya cancerläkemedlen (antikroppar samt små molekyler som interagerar med intracellulära signalvägar) återfinns, samt ATC-gruppen L02B, där bl.a. nya bröstcancerläkemedel (aromatashämmare) ingår.



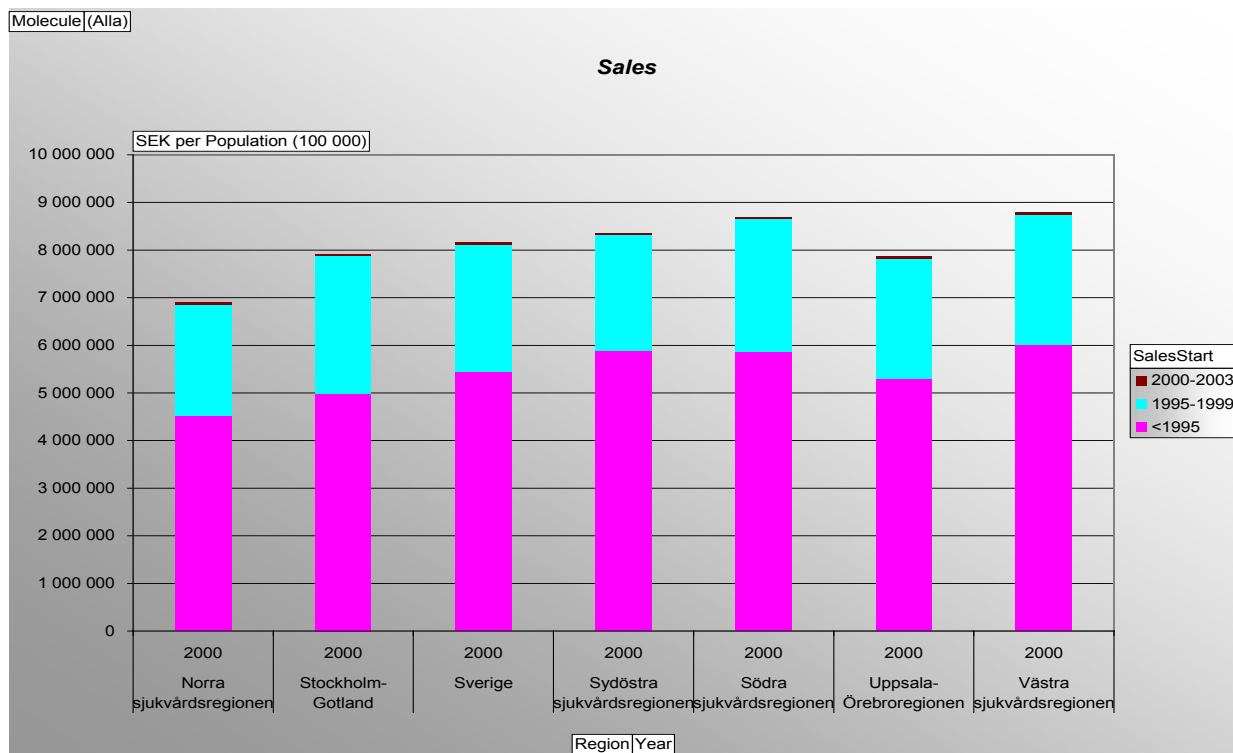
Figur 12: Försäljning ATC-gruppen L01X 1977-2006. Källa: Apoteket AB



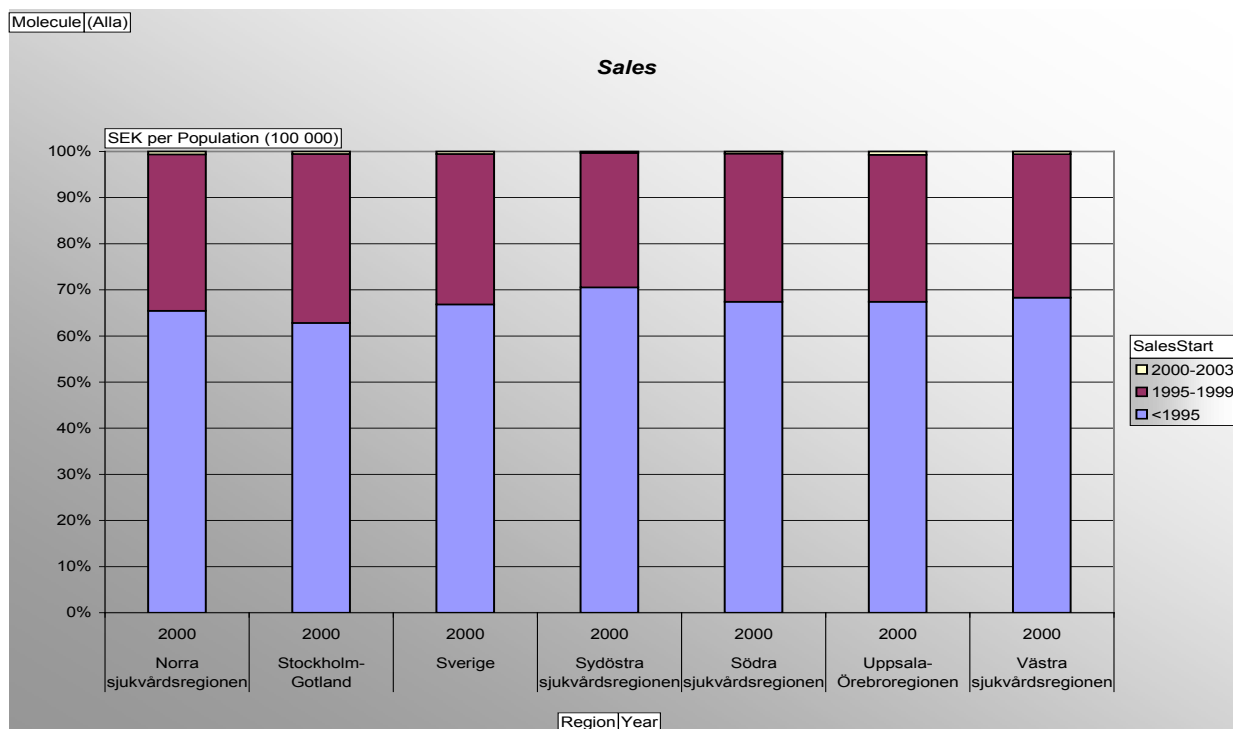
Figur 13: Försäljning ATC-gruppen L02B 1977-2006. Källa: Apoteket AB

Det föreligger stora regionala skillnader i användningen av cancerläkemedel. Om vi jämför användningen av samtliga cancerläkemedel inom ATC-grupperna L01 A-X och L02 A-B, dels för år 2000, dels för år 2007, kan vi notera flera saker. Dels har totalkostnaden ökat från drygt 8 miljoner kronor/100 000 invånare till ca 27 miljoner kronor 100 000 invånare. Dels är det notabelt att Västra sjukvårdsregionen hade den högsta användningen år 2000 (ca 1 procent över Sverigesnittet) medan regionen nu ligger lägst i Sverige (ca 10 procent under Sverigesnittet). År 2007 skiljer det ca 30 procent mellan regionen med den högsta läkeme-

delsanvändningen (Uppsala/Örebro) och regionerna med den lägsta läkemedelsanvändningen (Sydöstra- och Västra regionerna). *Sett ur en cancerpatients perspektiv* kan detta knappast vara acceptabla variationer. Det är dock möjligt att variationerna minskar om man ser över en längre tidsperiod.

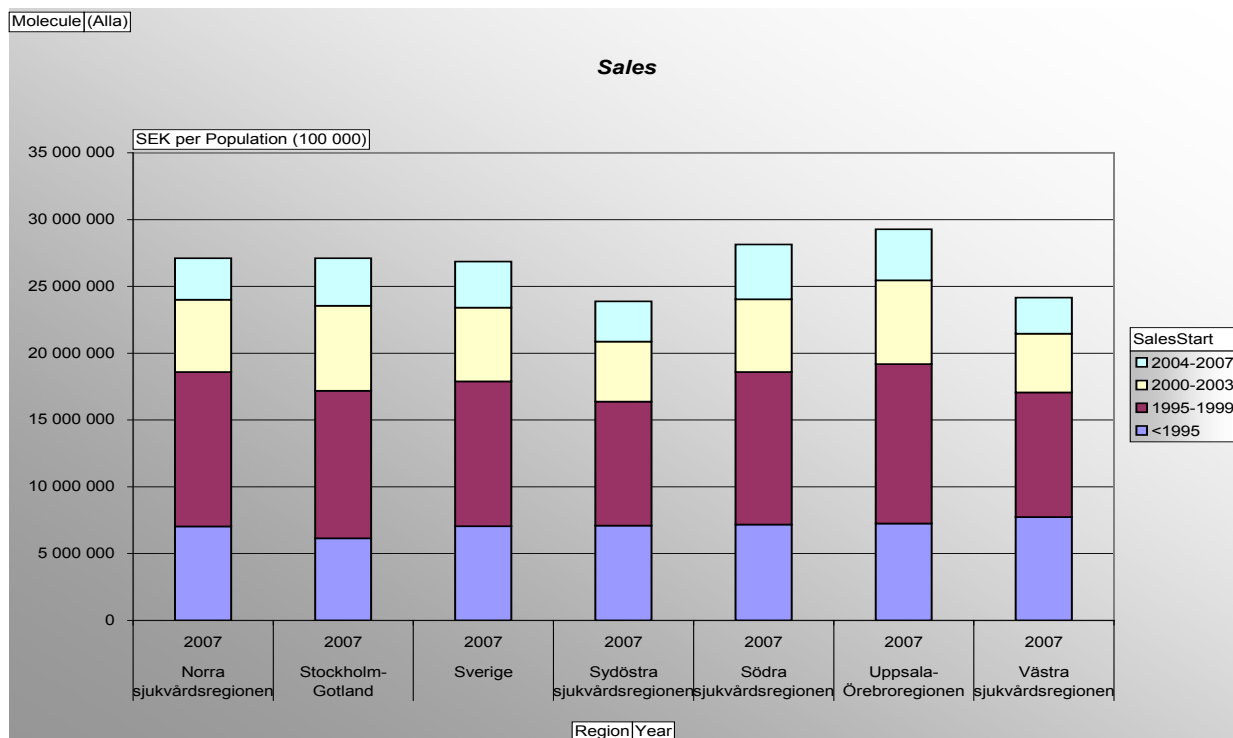


Figur 14: Försäljning av cancerläkemedel år 2000 uttryckt som SEK/ 100 000 invånare. Läkemedlen är indelade efter första år av försäljning (försäljningsstart < 1995; 1995-1999; 2000-2003). Källa: Apoteket AB

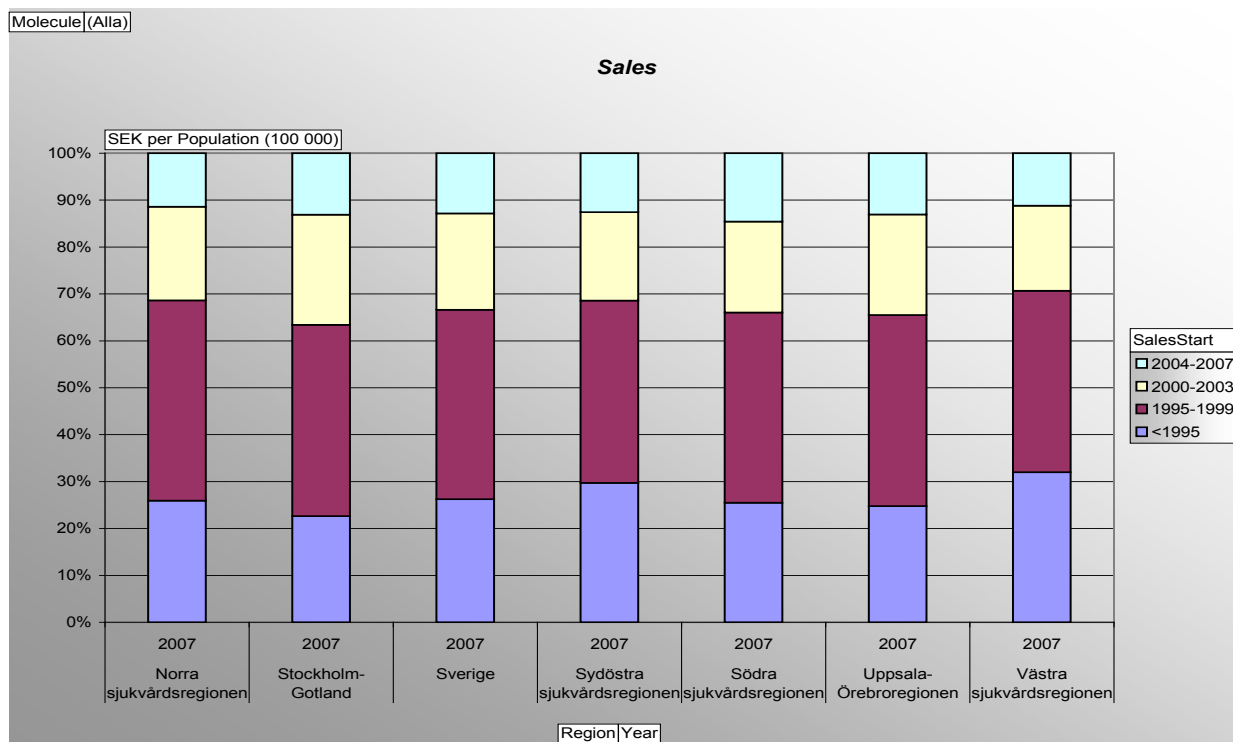


Figur 15: Den relativa fördelningen av försålda läkemedel år 2000. Läkemedlen är indelade efter första år av försäljning (försäljningsstart < 1995; 1995-1999; 2000-2003; 2004-2007). Källa: Apoteket AB





Figur 16: Försäljning av cancerläkemedel år 2007 uttryckt som SEK/ 100 000 invånare. Läkemedlen är indelade efter första år av försäljning (försäljningsstart < 1995; 1995-1999; 2000-2003; 2004-2007). Källa: Apoteket AB



Figur 17: Den relativa fördelningen av försålda läkemedel år 2007. Läkemedlen är indelade efter första år av försäljning (försäljningsstart < 1995; 1995-1999; 2000-2003; 2004-2007). Källa: Apoteket AB

År 2006 dominerade 10 läkemedel den totala kostnaden för cancerläkemedel. Dessa läkemedel utgör ca 2/3 av den totala försäljningsvolymen. Hormonell behandling av prostatacancer utgör ca 1/3 av den totala läkemedelsförsäljningen. Bröstcancer har också höga läkemedelskostnader.

Tabell 3: Topp 10 cancerläkemedel i Sverige 2006. Försäljning i 1 000-tals kronor per 100 000 invånare. Källa: Socialstyrelsen 2007

Substans	Försäljning
trastuzumab	2 400
bikalutamid*	2 100
goserelin*	2 000
rituximab	1 800
docetaxel*	1 500
imatinib	1 500
leuprorelin*	1 400
anastrozol*	1 100
temozolomid	800
paclitaxel**	700
<b>Total</b>	<b>15 300</b>

\* går av patent inom 1-3 år.

\*\* redan gått av patent.

## Kostnad för generiska läkemedel

För läkemedel för vilka patenten löpt ut, uppstår vanligen snabbt generisk konkurrens. Det kan medföra att kostnaden minskar med 70-80 procent, eftersom generika (dvs. kopia-läkemedel) endast konkurrerar med pris och inte bär några forsknings- och utvecklingskostnader. Ett sätt för landstingen att minska läkemedelskostnaderna är att aktivt styra över användningen till generiska läkemedel. Det förekommer även att kliniker undviker att delta i kliniska studier, då dessa för lång tid efter patentutgång binder sjukvården till användning av originalläkemedel. Den senare strategin kan möjligen leda till kortsiktiga besparingar, men riskerar att utarma vårdkvaliteten och driva bort forskningsintresserad personal samtidigt som det underminerar innovationssystemet. Samtidigt är det förståeligt om kliniker prioriterar vilka prövningar man deltar i för att säkerställa att man har lämpliga patientkandidater för kommande intressanta projekt.

Ett speciellt område av stort intresse för onkologin att bevaka är introduktionen av generiska biologiska läkemedel s.k. biosimilars. Dessa bedöms av regulatoriska myndigheter vara lika säkra och effektiva som originalläkemedlen men är inte utbytbara. De kan vid terapibyte skapa problem med antikroppssvar men för nyinsättningar torde biosimilars vara intressanta. Den första erfarenheten är enligt IMS Health dock att prisskillnaden är mycket mindre (ca 20 procent) än vad man kan förvänta sig för små molekyler. Hur detta område kommer att utvecklas och hur prisutvecklingen kommer att vara återstår att se.

## Organisation av forskning kring cancerläkemedel

Ungefär 12 miljarder Euro spenderas varje år på cancerforskning i Europa, med en kombination av allmänna (7 miljarder Euro) och privata (5,5 miljarder Euro) medel. Vålgörenhet och donationer står för 50 procent av all icke-kommersiell cancerforskning. Jämfört med Europa spenderar USA 5-6 gånger så mycket från allmänna fonder på cancerforskning.

Det är intressant att notera att England rankas som land nummer ett när det gäller storleken på direkta cancerforskningsanslag, där vålgörenhetssektorn bidrar mer än staten. Trots detta visar vår tidigare studie att England är sämre än de flesta andra länder på att ge cancerpatienter tillgång till nya cancerläkemedel.

Medicinska innovationer kan bidra till samhällsekonomiska vinster genom mer kostnadseffektiv vård och bättre hälsa i befolkningen. Sjukvården spelar en central roll i att omsätta innovationer till klinisk praxis. För att en ny teknologi ska ge ökad hälsa blir sjukvårdens resurser av stor betydelse. Ökade kostnader som ny teknologi innebär måste utvärderas i ett långt perspektiv som går vidare än bara till själva sjukvården. Dagens kortsiktiga budgetering begränsar möjligheterna att se sådana längre perspektiv.

I det vidare perspektivet ska man se den totala samhällsekonomiska nyttan av investeringar i sjukvården som leder till minskad dödlighet, sjukdomsburda och lidande hos individen. Det system för sjukvårdsbudgetering vi har idag skapar ett kortsiktigt egennyttigt tänkande, där kostnader som ökar den samhällsekonomiska nyttan ses som en belastning för sjukvården. Den samhällsekonomiska helheten måste därför beaktas i den övergripande finansieringen av hälso- och sjukvården och av socialförsäkringarna.

### Svensk sjukvård och innovativa cancerläkemedel

Trots att den svenska sjukvårdens betydelse för den globala läkemedelsindustrins försäljningsintäkter inte är särskilt stor är Sverige överrepresenterat inom den kliniska forskningen, framför allt inom kardiovaskulär- och metabol forskning. Den svenska marknaden för cancerläkemedel är bara mellan en och två procent av marknaderna i USA eller Europa. Desto större roll kan sjukvården spela som samarbetspartner i utvecklingen av nya läkemedel.

Socialstyrelsen hävdar i sin cancerrapport 2007 följande: "Läkemedelsinnovationer med kraftfull effekt på dödlighet och överlevnad är mycket sällsynta inom cancerområdet". Dessutom menar Socialstyrelsen att cancerläkemedlen är omotiverat dyra och att anledningen till att de överhuvudtaget används inom sjukvården är företagets förmåga att dra nytta av patienters oro och beslutsfattarens opinionskänslighet i syfte att hämta in så mycket pengar som möjligt från samhället. En alltför snabb introduktion av nya läkemedel tar resurser från andra delar av cancervården, menar de. Rapporten har kritiserats för att den inte alls uppmärksammar den drivkraft som finns inom akademien, eller den samverkan som finns mellan industri, sjukvård och forskning, och som historiskt har varit en hörnsten för utvecklingen av en högkvalitativ vård och i många stycken världsledande grundforskning.

Att tidigt bedöma de sammanlagda effekterna av nya innovationer är inte möjligt, eftersom dess fulla effekt på överlevnad och livskvalitet inte är kända förrän efter lång tid i klinisk användning. Därför är det viktigt att sjukvården och läkemedelsföretagen *tillsammans* utvecklar nya behandlingsformer.

## Grundforskning och klinisk forskning

Kostnaden för att ta fram ett nytt läkemedel inom onkologi beräknades i början av 1990 till ca 28 miljoner Euro. Tio år senare var siffran 803 miljoner Euro. Den totala summan för forskning och utveckling som läkemedelsindustrin beräknas lägga på cancerområdet var för åren 2000-2004 ca 5 miljarder Euro per år. Detta motsvarar ca 15 procent av läkemedelsindustrins totala forskningsbudget. Från 1997 fram till 2007 har 32 nya läkemedel registrerats i EU inom cancerområdet. De flesta är läkemedel inom ATC-gruppen L01X.

European Cancer Research Managers Forum (ECRF) gjorde en utredning av hur mycket som de europeiska länderna spenderar på cancerforskning. Den totala summan för budgetåret 2004 var 2 miljarder Euro. Tre länder, England, Frankrike och Tyskland spenderade över 100 miljoner Euro och Sverige spenderade ca 10 miljoner Euro. Tio länder spenderar mindre än 1 miljon Euro. Fördelat per capita ligger England och Sverige i topp på ca 12 Euro per capita. Medelnivån per capita inom EU var 3,42 Euro för samma år. För USA är samma siffra nästan 18 Euro ([www.ecrmforum.org](http://www.ecrmforum.org)).

EU spenderar mer på grundforskning jämfört med USA, som å andra sidan spenderar mer på den kliniska forskningen. Under de senaste åren har dock skillnaderna i satsningen på cancerforskning minskat något mellan USA och EU.

Det är svårt att avgöra exakt hur stora resurser svensk cancerforskning har idag. Både finansieringen och själva forskningen är utspridd och forskning med relevans för cancer bedrivs inom flera områden. Cancerfonden har uppskattat de totala resurserna för år 2003 till cirka 750 miljoner kronor. Nästan två tredjedelar kommer från ideella organisationer och staten bidrar med ungefär en tredjedel. Den största enskilda finansiären är idag Cancerfonden, som varje år delar ut drygt 300 miljoner kronor till cancerforskning i Sverige. Den statliga satsningen på cancerforskning ligger framförallt inom ramen för de så kallade ALF-avtalen, med ungefär 200 miljoner kronor. Vetenskapsrådet bidrar med drygt 40 miljoner kronor. Utländska bidragsgivares andel av finansieringen av den svenska cancerforskningen uppgår till ungefär fem procent.

Till dessa investeringar kommer det som satsas av olika företag. Det finns ingen bra statistik på privat finansierad cancerforskning, men den generella bilden är att näringslivets investering långt överskrider den offentliga finansieringen. Enligt SCB uppgick de samlade utgifterna för medicinsk forskning år 2005 till 21,6 miljarder kronor, varav näringslivet står för två tredjedelar (14,2 miljarder).

## Kliniska studier

Onkologin är en experimentell vetenskap och den kliniska utvecklingen är inte färdig i och med att ett läkemedel blivit godkänt av läkemedelsmyndigheterna. Många läkemedel är i själva verket inte ens helt kartlagda innan de går av patent (t.ex. tamoxifen och paklitaxel). Detta innebär att klinisk forskning är viktig under hela livscykeln av ett cancerläkemedel. Ett problem kring de kliniska prövningarna är de allt mer stegrade kostnaderna. Kostnaderna har under senare år ökat extra mycket på grund av den ökade byråkrati som de nya EU-direktiven inneburit. Onkologin skiljer sig från andra terapiområden eftersom relativt många studier sker med registrerade läkemedel, där sjukvårdshuvudmannen själv betalar en stor del av kostnaderna. Idag är det ofta så att den prövning som hamnar överst på bordet genomförs först. En del sjukhus har dock prioriteringsdiskussioner innan en prövning aktiveras. Det är olyckligt om en klinik avstår från att delta i en prövning på grund av framtida kostnader för att förskriva läkemedlet ifråga (om det visar sig säkert och effektivt). En ökad fokusering inom den kliniska forskningen är nödvändig, eftersom antalet cancerpatienter som går in i kliniska studier är få. Kostnaderna för att sätta upp och starta en prövning är också betydande. Eftersom en del studier saknar extern finansiering får kliniken bära en relativt stor kostnad för den kliniska forskningen.

Landstingen borde intressera sig mer för klinisk forskning. Det handlar både om att attrahera projekt från internationella finansiärer (t.ex. läkemedelsföretag, NIH, m.fl.) och att driva egna studier. Landstingen borde även bidra mer till den kliniska forskningens finansiering, både med resurser till kliniska forskningsenheter, men även genom direkt finansiering av enskilda kliniska studier med stort värde för sjukvården. Det bästa vore om sjukvården i samarbete med industrin redan tidigt i utvecklingen av ett nytt cancerläkemedel kom fram till vilka studier som skall genomföras under läkemedlets hela livscykel, både för att säkra de ekonomiska ramarna, men även för att öka kunskapen.

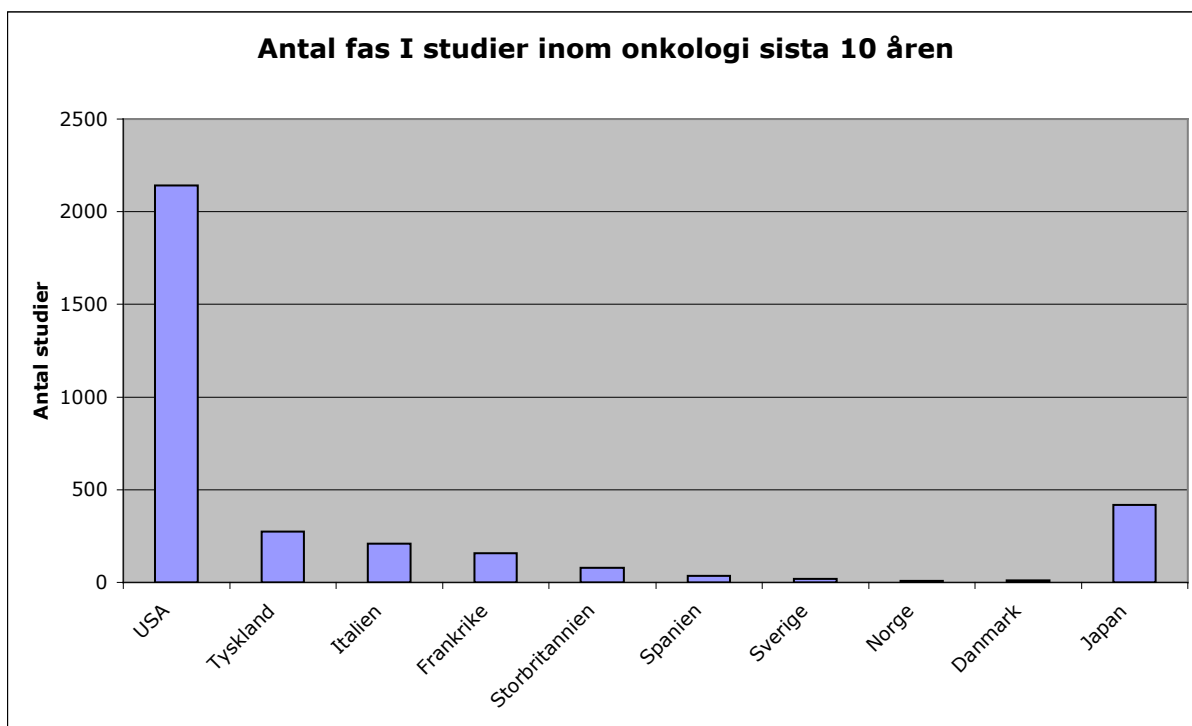
Olle Stendahl har i sitt delbetänkande ”Världsklass! - Åtgärdsplan för den kliniska forskningen” (SOU 2008:7) för utredningen om klinisk forskning, föreslagit inrättande av ett antal center för

translationell forskning. Poängen är att integrera den kliniska forskningen med systematisk uppföljning och återkoppling från klinisk användning för att förbättra terapier och identifiera patienter för framtida studier. Cancerområdet lämpar sig mycket väl för en sådan satsning.

*Figur 18: Antalet kliniska läkemedelsprövningar i Sverige 1995-2005. Källa: Läkemedelsverket*

Figuren visar att det totala antalet kliniska prövningar har minskat i Sverige under perioden 1995-2005 med en knapp tredjedel. Nedgången gäller både industrisponsrade prövningar och prövningar genomförda i egen regi av sjukvården eller akademiska institutioner. De studier som bedrivs är framförallt i senare fas, dvs. i fas II-III.

Med tanke på det stora antalet nya läkemedel som är under utveckling inom onkologi finns ett behov av expertis inom de tidiga fas I-studierna, där studieupplägget förväntas kräva omfattande forskningsresurser av translationell natur. I nuläget finns begränsad erfarenhet av fas I-studier i Sverige. En genomgång av litteraturen visar att Sverige stått för en mycket liten del av de tidiga studierna inom onkologin den senaste 10-års perioden. Det stora flertalet fas I-studier utförs i USA.



Figur 19: Antal publicerade fas 1-studier inom onkologi de sista 10 åren i USA, några europeiska länder samt Japan. PubMed sökning utförd september 2006 med söksträngen "phase I cancer och med clinical trial, phase I" och sista 10 år som begränsningar.

## Svensk läkemedelsindustri

Sverige har en lång historia av framgångsrik medicinsk forskning och läkemedelsutveckling. Idag är cirka 230 bioteknikföretag aktiva i landet. Sverige hade den tredje mest omfattande läkemedelsutvecklingen i Europa år 2002, räknat i antal projekt enligt Ernst & Young. Astra och Pharmacia har under 1900-talet byggts upp till multinationella läkemedelsföretag. Kunskap och kompetens från storföretagen vad gäller forskning, affärsutveckling och företagsledning har kommit den växande bioteknikindustrin till del genom de avknoppningar, utlokaliseringar och fusioner som skett.

Sverige har traditionellt legat väl framme inom kardiovaskulära och gastrointestinala sjukdomar. Mycket grundforskning sker inom cancerområdet, men inget registrerat läkemedel mot cancer har hittills haft sitt ursprung i Sverige. En genomgång av Vinnova, Invest in Sweden Agency och Sweden Bio, visar att det idag finns 91 svenska läkemedelsprojekt som befinner sig i klinisk prövning och 78 projekt i sen pre-klinisk fas som förväntas gå in i kliniska prövningar inom ett år. AstraZeneca står ensamt för 59 av de totalt 169 preparaten.

Givet den investering som krävs för utveckling av ett läkemedel, tiden det tar och den stora risken för misslyckande, är utvecklingen av nya diagnostiska metoder intressant. Inte minst med tanke på riktad terapi, där diagnostiska tester krävs innan behandlingen inleds. Vi har hittat 7 företag som arbetar med utvecklingsprojekt för cancerdiagnostik. De diagnostiska testerna kan generera intäkter snabbare än ett läkemedel. Teknologi för sådana tester kan också

ligga till grund för senare läkemedelsutveckling. Företag med diagnostiska metoder har också blivit uppmärksammade uppköpsobjekt för stora företag med produkter där specifik diagnostik antingen krävs, alternativt ökar värdet av deras terapier.

## Innovationssystemet för nya cancerläkemedel

Internationell forskning kring innovationssystem visar på betydelsen av en kunnig och kravställande ”köpare” eller ”beställare”. I studier av internationellt starka miljöer inom life science-forskning framhålls vikten av, förutom mer uppenbara faktorer som tillgång på personal och grundforskning, att krävande myndigheter och kunder är såväl intresserade av innovation som duktiga på att artikulera sina krav. I Sverige anses de regulatoriska myndigheternas styrka (främst LV, men även SBU och LFN) ha bidragit till landets oproportionerligt stora deltagande i den kliniska forskningen och det regulatoriska samarbetet. Det hävdas, även om det varit svårt att hitta studier som belägger påståendet, att Sverige gått från att ha varit ett land som snabbt anammat medicinska innovationer till att ha en mer avvaktande inställning. Det ligger antagligen någon sanning i denna observation och det är sannolikt att sjukvårdens ekonomiska läge och arbete med kostnadskontroll bidragit till en sådan attityd.

Sikora (2006) menar att den framtida medicinska utvecklingen på cancerområdet beror på fyra aspekter:

1. Den medicinska innovationen i sig
2. Samhället (exv. betalningsvilja, förväntningar, etik och politisk ideologi)
3. Sjukvårdens ”leverans” av vård
4. Finansiering och ersättningssystem

Köparen – sjukvården - utgör efterfrågesidan i innovationssystemet och därmed den medicinska utvecklingen. Köparens betalningsvilja och finansiella möjligheter är således helt avgörande. Vi fokuserar i det kommande på detta område, vilket också diskuteras aktivt i den svenska sjukvården.

## Prognos för försäljningen av nya läkemedel mot cancer

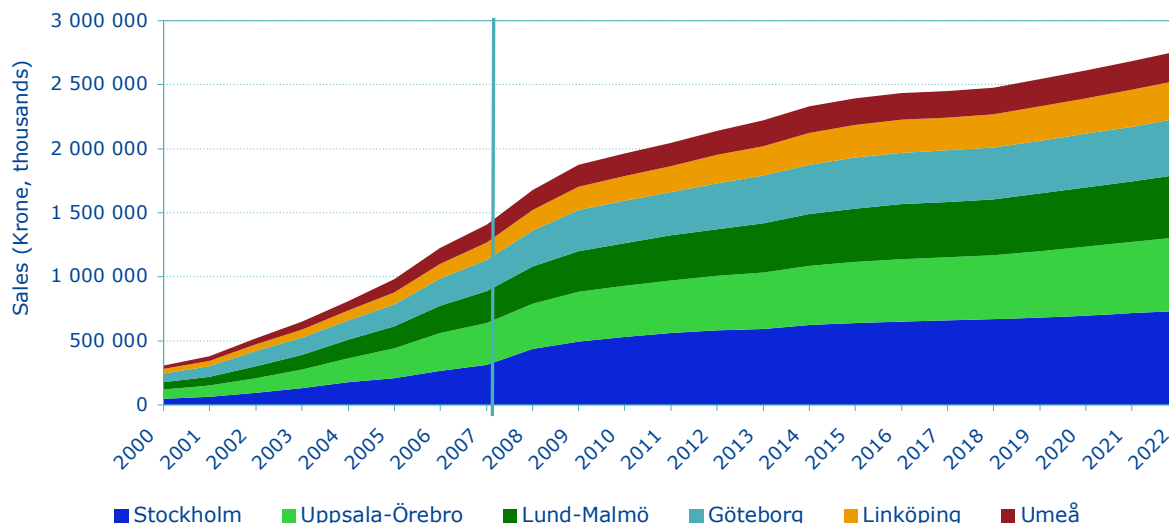
IMS Health har för denna studies räkning tagit fram en prognosmodell för utvecklingen av kostnaderna för cancerläkemedel de kommande 15 åren. Basår för prognosen är 2007. Beräkningen bygger på ett urval av de viktigaste cancerläkemedlen och de största cancer typerna. Kostnaden räknas sedan upp till att omfatta alla läkemedel för respektive diagnos, och därefter till att inkludera även övriga diagnoser.

Framskrivningen bygger på tre faktorer; en uppskattning av antalet personer med cancer under de kommande 15 åren, andelen av dessa som behandlas med läkemedel och läkemedelskostnaden per patient. Den sistnämnda är uppdelad i kvantitet (förpackningar, dos) och pris per förpackning. Det är således möjligt att inkludera förändringar i såväl antalet som behandlas som priset per behandling. Resultatet presenteras per sjukvårdsregion, vilket gör det möjligt att inkludera antaganden om konsekvenserna av en utjämning i behandlingspraxis mellan regionerna.



Figuren nedan visar den prognostiserade utvecklingen av kostnaderna för landet som helhet och de olika regionerna. Observera att figuren endast inkluderar de studerade läkemedlen och diagnoserna som sedan räknas upp till totalnivå (alla läkemedel och diagnoser)

### Sweden cancer sales for forecast regions and cancers, by region



Figur 20: Den prognostiserade utvecklingen 2008-2022 av totalkostnaderna för Sverige och de sex sjukvårdsregionerna. Källa: IMS Health

De totala kostnaderna för cancerläkemedel beräknas öka från 2,5 miljarder år 2007 till 4,8 miljarder år 2022. Den prognostiserade kostnadsutvecklingen är väsentligt lägre än den vi sett under senare år med kostnadsökningar på 15-20 procent per år. En bidragande faktor är att priserna inte förväntas öka. Istället får vi prissänkningar till följd av patentutgångar för flera läkemedel med stor användning. En beräknad kostnadsökning om 2,3 miljarder kronor på 15 år ska sättas i relation till hur de totala kostnaderna för cancervården kommer att utvecklas under motsvarande period. Som en jämförelse kan nämnas att de totala läkemedelskostnaderna inom den slutna vården (somatisk och psykiatrisk) ökade med 2,4 miljarder kronor mellan 2001 och 2006. Modellberäkningarna indikerar således en ökning av kostnaderna för läkemedel under de kommande åren, men ökningen är inte på något sätt så kraftig att den i sig kommer att skapa problem för finansieringen av sjukvården.

Det skall noteras att modellen inkluderar kostnaderna för nya läkemedel inom de grupper som analyseras. Detta har effekter på både pris och volym. Detta diskuteras nedan för varje cancer-typ separat.

För bröstcancer beräknas en fortsatt ökning av antalet patienter, liksom andelen patienter som behandlas med de studerade läkemedlen. Observera att i dessa ingår inte tamoxifen och aromatashämmare. Tamoxifen är sedan många år ett generiskt preparat och inom ett drygt år börjar även aromatashämmarna att gå av patent. Behandlingskostnaden per patient, som ökade kraftigt mellan 2001 och 2007, förväntas fortsätta öka något, men därefter minska efter patentutgången för Herceptin® år 2012. Den beräknade kostnaden per behandlad patient under året är ca 100 000 kronor. Det kan synas något lågt, en årlig behandling med Herceptin® kostar >250 000 och en årlig behandling med Avastin® kostar lika mycket eller mer, men måste ses utifrån modellens konstruktion. Den inkluderar alla patienter som behandlats under året,



och endast en del av dessa har behandlats under hela året. Alla har inte behandlats med de dyraste läkemedlen; 100 000 kronor är en genomsnittskostnad för alla behandlingar, se även avsnittet om kostnader samt Lindman et al 2007. Sett över hela perioden drivs därför kostnadsökningen helt av ökningen av antalet behandlade patienter.

För prostatacancer förväntas också antalet patienter som behandlas öka, dock inte lika mycket som för bröstcancer. Kostnaden per behandlad patient förväntas minska, från ca 16 000 kronor till 11 000 kronor per patient, som en följd av patentutgångar på några av de vanligast använda läkemedlen. Nettoeffekten blir en moderat kostnadsökning som helt drivs av det ökade antalet patienter med prostatacancer. Modellen stämmer väl överens med den utveckling som noterats historiskt för prostatacancer. Det har varit ett ökat antal fall, snarare än en ökning av kostnaderna per behandlad patient, som varit drivande för kostnadsutvecklingen, se vidare avsnittet om kostnaderna för cancer.

Inom området kolorektal cancer sker en relativt kraftig tillväxt till följd av fler behandlade patienter samt tillkomst av nya läkemedel med höga kostnader. Till bilden hör dock att även läkemedel för behandling av kolorektal cancer har börjat gå av patent.

Ett område där läkemedelsbehandlingen förväntas få en större plats är lungcancer och hjärntumörer. Detta är stora patientgrupper där behandling med kirurgi, strålbehandling och läkemedel hittills inte på långa vägar lett till samma överlevnadssiffror som vid bröst- och kolorektal cancer. Det finns dock anledning att tro att det även vid dessa cancerformer kommer att ske betydande framsteg och då framförallt när det gäller den medikamentella behandlingen.

En grupp tumörsjukdomar som hittills haft dåliga eller mycket dåliga behandlingsresultat är de övre gastrointestinala tumörsjukdomarna. Inom detta område pågår ett stort antal läkemedelsstudier och förbättrade terapier är att vänta, på samma sätt som vi sett genombrott när det gäller den medikamentella behandlingen av lever- och njurcancer bara under de senaste 2-3 åren.

Inom hematologin har ett flertal genombrott i den medikamentella behandlingen skett under det senaste decenniet. Den biologiska kunskapen inom denna del av medicinen har ökat mycket kraftigt och nu finns det ett stort antal, riktade läkemedel under utveckling samtidigt som det kommer att ske patentutgångar för t.ex. MabThera och Glivec inom en inte alltför avlägsen framtid.

Sammantaget är det vi ser inom onkologin och hematologin något som vi tidigare upplevt vad gäller läkemedel inom hjärt- och kärlområdet, inom gastroenterologin med PPI och inom reumatologin med tillkomsten av de biologiska läkemedlen, dvs. att en kraftigt ökad kunskap om biologin vid en sjukdom eller för en sjukdomsgrupp genererar ett stort antal nya läkemedel. Det kommer dock att återstå ett omfattande arbete för att integrera alla nya läkemedel och den kunskap de genererat i den framtida terapiarsenalen. En stor del av ansvaret för denna terapiutveckling faller på akademien och sjukvården, och på att vi gemensamt strävar efter en optimal terapi till våra cancerpatienter till en rimlig kostnad.

## Kostnaderna och kostnadsutvecklingen för cancer

Det finns anledning att sätta kostnaderna för cancerläkemedel i relation till övriga kostnader för cancersjukvården, till de totala sjukvårdskostnaderna och till de totala kostnaderna för sjuklighet i cancer. Kostnaderna för cancer utgörs av direkta sjukvårdskostnader, där läkemedelskostnaderna ingår, och indirekta kostnader, dvs. resurser som samhället förlorar till följd av att personer som får cancer inte kan arbeta, vilket resulterar i dels produktionsbortfall, dels belastningar på socialförsäkringssystemet (på kommunal, landstingskommunal och statlig nivå).

Det finns ingen aktuell studie av cancersjukdomars kostnader i Sverige. Men i en rapport från Cancerfonden (Cancerfondsrapporten 2006) beräknades de totala kostnaderna till drygt 30 miljarder år 2004, lika fördelat mellan direkta och indirekta kostnader. De direkta sjukvårdskostnaderna för cancer utgör 7 procent av de totala sjukvårdskostnaderna i Sverige. Det ligger väl i linje med internationella beräkningar; 6.6 procent i Tyskland, 5.6 procent för NHS i England och 5 procent i USA. Cancersjukdomarnas andel av sjukvårdskostnaderna är således mycket lägre än deras andel av dödligheten eller sjukdomsördan mätt som DALY, se tidigare kapitel. Läkemedelskostnaderna beräknades i Cancerfondens rapport till 2 miljarder kronor vilket utgjorde cirka 6 procent av de totala kostnaderna för cancersjukvården. Det inkluderade alla läkemedel för personer med cancer, vilket kan jämföras med 1.4 miljarder kronor för cancerläkemedlen i ATC-grupperna L01 och L02. Om detta sätts i relation till de totala sjukvårdskostnaderna utgör cancerläkemedlen en knapp procent av de totala sjukvårdskostnaderna i Sverige.

Kostnaderna för cancerläkemedel ökade i Sverige mellan år 2000 och år 2007 från 640 miljoner kronor till 2 450 miljoner kronor, vilket ger en kostnadsökning på sammanlagt 1 810 miljoner kronor eller i genomsnitt 258 miljoner kronor per år. Cancerläkemedlens andel av den totala kostnaden för läkemedel ökade under samma period från 2,7 procent till 7,5 procent. Cancerläkemedel svarar för 19 procent av den totala kostnadsökningen för läkemedel hittills under 2000-talet. Kostnadsökningen kan delas in i tre komponenter; prisökningar, volymökningar och förändringar i terapier. Prisökningen för befintliga cancerläkemedel på marknaden var under 2006 och 2007 mindre än 1 procent. Volymerna har däremot ökat både i form av att fler patienter får cancer och att fler patienter med cancer behandlas med läkemedel. Det finns ingen officiell statistik över antalet behandlade patienter, men i de skattningar som gjordes i samband med prognosmodellen fördubblades antalet behandlade patienter för de utvalda diagnoserna och substanserna under perioden 2000-2007. Den totala volymökningen är inte i samma storleksordning men det visar att volymökningen är en viktig förklaring till kostnadsökningen. Förändringar i terapier, dvs. nya läkemedelsbehandlingar, svarar för den resterande kostnadsökningen.

För att få ett annat perspektiv på kostnadsutvecklingen inom cancerområdet kan en jämförelse göras med utvecklingen för samtliga läkemedel inom slutenvården (somatisk och psykiatrisk) i relation till de totala kostnaderna för den somatiska och psykiatriska slutenvården. Enligt uppgifter från SKL ökade de totala läkemedelskostnaderna i slutenvården med 2,4 miljarder kronor mellan 2001 och 2006. Detta innebar att läkemedelskostnadernas andel av de totala kostnaderna ökade från 3 till 4,5 procent. Detta ska dock sättas i relation till att de totala kostnaderna för slutenvården ökade med 26,2 miljarder kronor under samma period.

Som framgått av den prognos som presenterades i föregående kapitel kommer kostnadsökningen att mattas av under de kommande åren. Det är samma utveckling som när nya läkemedel introducerades för magsår, höga blodfetter, multipel skleros (MS) och reumatoid artrit (RA). I alla dessa fall startade man från en mycket låg kostnad för den tidigare läkemedelsbehandlingen, vilket gav en hög procentuell kostnadsökning när de nya innovativa läkemedlen introducerades. Den absoluta kostnadsökningen för cancerläkemedel prognostiseras att minska från i genomsnitt 250 miljoner kronor per år till ca 150 miljoner kronor per år under de kommande åren. Det är en följd av prissänkningar på existerande läkemedel under perioden orsakade av patentutgångar. Det finns dock osäkerhet i skattningar av utvecklingen eftersom det är omöjligt att inkludera oväntade nya introduktioner eller nya indikationer för befintliga läkemedel.

Det är viktigt att observera att det inte bara är läkemedelskostnaderna som ökar vid behandling av cancer. Beslutet om ett nytt centrum för protonterapi innebär en investering på 800 miljoner kronor och en årlig driftskostnad på 100 miljoner kronor. Eftersom anläggningen är beräknad för behandling av ca 1 000 patienter per år, blir kostnaden per behandlad patient ca 100 000 kronor. Anläggningen innebär en möjlighet att behandla utvalda patientgrupper på ett bättre sätt och innebär på samma sätt som användningen av nya läkemedel en möjlighet att skapa ny kunskap av stort långsiktigt värde. Beräkningar har också visat att kostnadseffektiviteten för många av de indikationer för vilka anläggningen planeras kommer att vara god. Men även här finns naturligtvis en osäkerhet om denna investering är den optimala.

Kostnaderna för behandling med nya cancerläkemedel kan också ses i relation till kostnaden för förebyggande insatser. De nya vaccinerna, Gardasil och Cervarix, förebygger HPV-infektion som är associerat till livmodercancer. Kostnaden per vaccination är ca 3 000 kronor, vilket innebär att de flesta familjer kan betala för det även om det för en del kan vara en betydande utgift. Risker finns dock att många väljer att inte vaccinera sig (främst de med låga inkomster) vilket leder till ojämlikhet i hälsa om vaccinet är effektivt. Ett nationellt vaccinationsprogram för alla flickor har därför diskuterats, till en årlig kostnad av ca 200 miljoner kronor. Det är troligen en underskattning eftersom kostnader för uppföljning och kontroll och eventuella tilläggsdoser inte är inkluderad. Denna kostnad kan sättas i relation till det hypotetiska scenariot att ett läkemedel för behandling av livmodercancer med samma förväntade effekt utvecklades. I detta fall skulle behandlingen begränsas till de 450 kvinnor som varje år får livmoderhalscancer. Det pris för varje behandling som motsvarar vaccinationsprogrammet skulle då vara 440 000 kronor. Om vaccinerna och behandlingen minskar dödligheten från 150 fall per år till 50, vilket är det maximala antalet om vi antar att vaccinet/behandlingen förhindrar alla dödsfall där HPV-infektion är involverad, så skulle kostnadseffektiviteten i båda fallen kunna bedömas som god. Genomsnittsåldern för sjukdomsdebut är 54 år och för död 68 år, vilket innebär en förlust av flera kvalitetsjusterade levnadsår, och en relativt rimlig kostnad per vunnet, kvalitetsjusterat, levnadsår. Problemet är att vi idag inte mera precist kan uppskatta minskningen av antalet dödsfall. En skillnad mellan prevention och behandling är att i det senare fallet kommer effekten omedelbart, medan det tar 20-30 år innan vi ser någon avkastning på exempelvis ett vaccinationsprogram. LFN har i sina subventioneringsbeslut bedömt att kostnadseffektiviteten är rimlig för HPV-vaccination, medan SBU i sin rapport är mera tveksam och betonar osäkerheten om effekten.

Studier visar att slutenvårdskostnaderna dominerar kostnadsbilden för cancer med ca 2/3 av de totala kostnaderna. Men allt mer behandling av cancer, såväl med läkemedel som med

kirurgi och strålbehandling, sker i öppenvården. Distinktionen mellan slutenvård och öppenvård blir allt mindre intressant, medan en fördelning av kostnaderna mellan prevention, tidig upptäckt, kurativt syftande behandling och palliativ vård är mera relevant för att visa hur resurserna fördelas. I de flesta fall är det också nödvändigt att göra denna beskrivning av resursfördelningen separat för olika typer av cancer, eftersom de skiljer sig kraftigt åt.

I det följande redovisas kostnaderna för bröstcancer, lungcancer och prostatacancer, och den roll läkemedlen spelar för de totala kostnaderna.

Lidgren, Wilking and Jönsson (2007) beräknade de direkta och indirekta kostnaderna för bröstcancer i Sverige 2002. Resultatet visas i tabellen nedan.

Tabell 4: Kostnaden för bröstcancer i Sverige 2002.

	<b>Kostnader</b>
Direkta kostnader	895 miljoner (30 procent)
Indirekta kostnader	
Morbidity	1 005 miljoner
Mortality	1 100 miljoner
<b>Totala kostnaden</b>	<b>3 000 miljoner</b>

De totala direkta och indirekta kostnaderna beräknades till 3 miljarder kronor för de personer som 2002 hade diagnosen bröstcancer, oberoende av när denna ställts. En del hade cancer som debuterade under året, en del avled och många botades från sin sjukdom. De indirekta kostnaderna svarade för 2,1 miljarder kronor, lika fördelat mellan produktionsbortfall till följd av sjukdom och för tidig död. Detta visar betydelsen av bröstcancer i gruppen ekonomiskt aktiva kvinnor och indikerar de ekonomiska vinster som förebyggande insatser och bättre behandling kan innebära. De totala kostnaderna för sjukdom uppskattades till ca en miljard kronor, varav socialförsäkringssystemet betalade en betydande del i sjukpenning och förtidspension.

Kostnaden för den slutna vården var ca 320 miljoner kronor, en 1/3 av de totala direkta sjukvårdskostnaderna. Läkemedelskostnaderna 2002 uppskattades till 83 miljoner kronor, vilket kan jämföras med 55 miljoner kronor i den tidigare redovisade prognosmodellen. I denna ingår dock inte alla läkemedelskostnader, t.ex. hormoner, medel mot illamående eller andra biverkningar vid cytostatikabehandling etc.

Läkemedelskostnaderna för bröstcancer beräknades i prognosmodellen öka till 344 miljoner kronor 2007, vilket innebär att läkemedelskostnaderna nu passerat slutenvårdskostnaderna och beräknas fortsätta öka och vara tre gånger större 2022. Bröstcancer blir således i framtiden en ännu mera ”läkemedelstung” sjukdom, och hur läkemedlen användes blir en viktig medicinsk och hälsoekonomisk fråga.

I en studie från Uppsala beräknades kostnaden för behandling av metastaserande bröstcancer år 2006 (Lindman, 2007). Medelkostnaden per behandlad patient var 131 000 USD med en spridning mellan 99 000 USD och 168 000 USD beroende på vilken typ av behandling som var aktuell.

Studien omfattar relativt få patienter, men visar två viktiga saker. Den första är att behandlingskosten per patient, med en genomsnittlig överlevnad på 20 månader, nu uppgår till ca en miljon kronor. Läkemedelskostnaden utgör ca en 1/3 av den totala kostnaden. Den andra är att kostnaderna varierar mellan olika subgrupper av patienter, klassificerade efter receptor och HER-2 status. Kostnaderna är naturligtvis högre för de patienter som kan dra nytta av behandling med Herceptin® eftersom de lever längre och ibland behandlas under mycket lång tid. Vi kan förvänta oss en utveckling där nya behandlingar också kan erbjudas andra patientgrupper. Endast i de fall då samma behandling kan användas för olika typer av cancer, eller eventuellt andra sjukdomar, kan utvecklingskostnaderna fördelas på ett större antal patienter. De hälsoekonomiska effekterna av en mer individualiserad sjukvård diskuteras i följande avsnitt i termer av nytta och kostnader.

Lungcancer, som undertecknade kartlagt i en nyligen genomförd studie ([www.comparator.reports.se](http://www.comparator.reports.se)), svarar för ca 15 procent av den totala sjukdomsördan för cancer, men bara 8 procent av de direkta sjukvårdskostnaderna. De indirekta kostnaderna dominerar stort med 87 procent av de totala kostnaderna, främst till följd av för tidig död. Om vi ser på de direkta kostnaderna så dominerar slutenvården med nästan 90 procent. Läkemedelsandelen beräknades i den svenska delen av studien till ca 1 procent. Det är säkert en underskattning av dagens kostnader, eftersom antalet behandlade patienter ökat kraftigt mellan 2000 och 2007, från 3 procent till 45 procent i Stockholm för NSCLC som exempel (Bolin K, Lindgren B), med en kostnadsökning till 140 miljoner kronor. Den totala kostnaden är dock fortfarande låg som andel av de totala sjukvårdskostnaderna.

Prostatacancer har låga indirekta kostnader eftersom större andel av fallen finns i de äldre åldersgrupperna och flertalet som får diagnosen har slutat arbeta. Sjukdomen har också vanligen ett långsamt förlopp, vilket innebär att konsekvenserna ytterligare förskjuts upp i åldrarna där andra sjukdomar ofta tar över. För yngre män är dock de indirekta kostnaderna dominerande även för denna cancerform, vilket inte bör glömmas bort när vi värderar potentiellt kurerande behandlingar i denna åldersgrupp.

Sjukdomens effekt på livskvaliteten kan ses som en kostnad. Sennfält (2004) uppskattade att en total eliminering av smärta hos en prostatacancerpatient skulle ge ett tillskott på 0,85 QALY per patient under hela sjukdomsförloppet. Ett läkemedel som kunde åstadkomma detta skulle ha ett värde på ca en halv miljon kronor per patient, om vi tillämpar en i den vetenskapliga litteraturen vanlig värdering av ett kvalitetsjusterat levnadsår som är 600 000 kronor.

Kostnaderna för prostatacancer i Sverige har beräknats i ett antal studier. Sennfält et al. (2003) beräknade de direkta sjukvårdskostnaderna för 204 svenska män som avled 1996-97 med diagnosen prostatacancer, oavsett dödsorsak. Den totala kostnaden per patient var oförändrad mellan 1984 och 1998, med ett genomsnitt på 150 000 kronor i konstanta priser. Sammansättningen av kostnaderna varierade dock över tiden. Slutenvården stod för den största kostnadsandelen. Läkemedelsandelen ökade från 7 till 17 procent genom mer utbredd användning av LHRH-analoger under perioden. Ökningen av de totala sjukvårdskostnaderna till följd av prostatacancer berodde helt på en ökning av antalet fall med 55 procent under perioden 1995-98. En annan svensk studie (Norlund) använde en likartad metod men begränsade tidsperspektivet till de tre första åren efter diagnos och beräknade kostnaden till 114 000 kronor under denna initiala period. I denna studie beräknades också de extra kostnaderna under första året efter diagnos till 33 000 kronor genom en jämförelse med normalbefolkningen. Den genomsnittliga

kostnaden per behandlad patient för de aktuella läkemedlen var 16 000 kronor som förväntas sjunka till 11 000 kronor per behandlad patient och år till följd av patentutgångar och pris-sänkningar.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att det inte finns någon heltäckande redovisning av cancersjukdomars och cancervårdens kostnader. Vi vet dock att de indirekta kostnaderna för produktionsbortfall för många cancersjukdomar, t.ex. bröstcancer och lungcancer, är väsentligt högre än de direkta sjukvårdskostnaderna. Vi vet också att de direkta sjukvårdskostnaderna för cancer är väsentligt mindre än cancersjukdomens andel av mortalitet och sjukdomsburda. Men vi kan också konstatera att läkemedelskostnaderna ökat snabbare än andra vårdkostnader för cancer. För t.ex. prostatacancer är läkemedlens kostnadsandel låg och den kan dessutom förväntas minska framöver om inga nya effektiva läkemedel kommer fram.

## Kostnad och nytta av nya cancerläkemedel

Priserna för och kostnaden per behandling med cancerläkemedel har ökat över tiden. Samtidigt har onekligen stora medicinska framsteg gjorts på flera områden. Nyttan för de drabbade patienterna och deras anhöriga samt den positiva effekten på samhällsekonomin kommer sällan fram i debatten. Om flera läkemedel kombineras kan kostnaden i vissa fall komma upp mot en miljon per patient och år. Den relativa kostnaden jämfört med tidigare introducerade läkemedel framstår som hög och naturligt nog ställs frågor om kostnad och nytta. Analysen skall givetvis sättas i relation till andra investeringar som görs i samhället för att rädda liv. Kurativ behandling med cancerläkemedel är oftast betydligt billigare än kostnaden för varje räddat liv i trafiksäkerhets- och arbetsmiljöarbetet. Behandlingskostnader av denna storlek innebär givetvis att endast ett fåtal patienter skulle kunna betala med egna pengar. Möjligheten att få tillgång till behandling är beroende av om den offentliga sjukvården betalar för läkemedlen eller inte. Men offentlig betalning innebär inte att kostnaderna försvinner utan att de istället måste vägas mot andra angelägna insatser inom samhället. På grund av den silobudgetering som finns i samhället ställs kostnader för cancervården i praktiken mot andra insatser inom sjukvården, t.ex. prevention för att minska antalet cancerfall eller ökade resurser för att förbättra den palliativa vården. Nya cancerläkemedel kan också ställas mot nya biologiska läkemedel mot reumatism. Ur ett samhällsperspektiv kanske båda terapierna är värda pengarna, men i ett snävt sjukvårdsperspektiv sker en direkt prioritering mellan de två.

Beslut rörande avvägningen mellan kostnad och nytta i relation till andra angelägna behov tillhör de svåraste inom sjukvården. Olika metoder har utvecklats för att på ett objektivt sätt analysera dessa val, t.ex. systematiska jämförelser av effekt och biverkningar samt kostnads-effektanalys. Dessa metoder kompletterar de utvärderingar som görs av registreringsmyndigheterna - EMEA och Läkemedelsverket – och som ligger till grund för tillståndet att sälja läkemedlen. Sverige är ett föregångsland genom att vi som ett av få länder beslutat att läkemedel skall utvärderas med den samlade samhällsekonomin för ögonen, snarare än med enbart sjukvårdens perspektiv. Detta har skett genom inrättandet av Läkemedelsförmånsnämnden (LFN) och lagen om läkemedelsförmåner m.m. På så sätt kan effekt på sjukskrivningar, äldre-vård, livskvalitet och bidrag till produktivitet i förvärvslivet vägas in när prioriteringar görs.



En redogörelse för nyttan börjar med en sammanställning av de medicinska effekterna. Ökad överlevnad är det viktigaste effektmåttet. Det finns också andra värden av nya läkemedel som vi är villiga att betala för, t.ex. mindre biverkningar och/eller bekvämare administrationsformer som kan leda till bättre livskvalitet och lägre kostnader.

De nya läkemedel mot cancer som passerat EMEA:s granskning och värdering granskas sedan igen som underlag för beslut om att fördela ekonomiska resurser. I England gör NICE på uppdrag av NHS sådana utvärderingar och de har bl.a. granskat ett fyrtiotal nya cancerläkemedel/indikationer. Till skillnad från svenska LFN ser NICE enbart till kostnader och nytta för sjukvården och inte för samhället i stort. Dessutom väger NICE in den samlade effekten på sjukvårdsbudgeten ("budget impact") av sina beslut. Det är intressant att konstatera att endast i fem fall fann man att läkemedlet inte hade tillräckligt dokumenterad effekt eller att kostnaderna inte stod i proportion till nyttan. Som framgått av ett tidigare avsnitt innebär detta inte nödvändigtvis att läkemedlen används i större utsträckning. NHS håller just nu på med en utredning för att undersöka skälen till det.

I Sverige fattar LFN beslut om läkemedlet skall ingå i läkemedelsförmånerna. LFN har dock bara prövat ett begränsat antal nya cancerläkemedel. Det beror dels på att LFN startade först i oktober 2002, dels på att man prövar läkemedel som förskrivs inom läkemedelsförmånen. Sjukhusläkemedel, dvs. i praktiken de flesta cancerläkemedel, ingår således inte i LFN:s uppdrag.

SBU, Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering, granskar också nya cancerläkemedel med utgångspunkt från kostnader och nytta. SBU har som mål att göra sin värdering så tidigt som möjligt för att ge vägledning för beslutsfattandet innan praxis fastlagts. Problemet är att det ofta saknas tillräcklig kunskap för att kunna avgöra nyttan. Ett exempel på detta utgör diskussionen om värdet av vaccinering mot HPV, vilket kan minska risken för livmoderhalscancer. Det är svårt att idag precisera hur mycket risken minskar vid vaccinering, eftersom denna också är beroende av en mängd andra faktorer.

Svårigheterna med att tidigt avgöra nyttan av nya läkemedel har drivit fram alternativa metoder för att studera effekterna. Dessa bygger på statistiska analyser av sambandet mellan introduktion av nya läkemedel och förbättringar i överlevnad och/eller reduktion av kostnader. Mycket talar för att de kliniska studierna, med sina rigorösa protokoll, undervärderar nyttan av nya läkemedel i den kliniska vardagen. Det får naturligtvis ställas mot att det också kan förekomma felaktig användning, som inte ger de förväntade effekterna som redovisats i de kliniska studierna. För att kunna belysa dessa frågor fordras utvärdering och uppföljning av användningen i klinisk praxis. Tyvärr finns idag otillräckliga data för att kunna göra sådana studier. I USA går utvecklingen i snabb takt mot användning av nya läkemedel inom specifika uppföljningssystem ("coverage with evidence development", CED). Även i Sverige finner vi att LFN allt oftare ställer krav på ytterligare studier eller återkoppling om vilka patienter som faktiskt behandlas.

En svårighet med att utvärdera cancerläkemedel i klinisk praxis är klinikernas kontinuerliga arbete med att förbättra "supportive care". Om ett nytt läkemedel studeras under en period för att utvärdera hårda utfallsdata (t.ex. "overall survival") är det sannolikt att terapin och omvårdnaden i övrigt förändras avsevärt under tiden. Inte minst används hela tiden nya kombinationer av läkemedel samtidigt som doser och intervall justeras för att maximera effekt och

minimera biverkningar. Om sjukdomen progredierar används sannolikt nya kombinationer eller ännu nyare läkemedel, eventuellt inom ramen för en klinisk studie. Det blir därför svårt att följa hårda data i praktiken.

Den amerikanske ekonomen Frank Lichtenberg från Columbia University har i ett antal studier visat på ett positivt samband mellan tillgängligheten och användningen av nya läkemedel och förväntad livslängd efter cancerdiagnos (Annals of Oncology, 2007). I en studie under perioden 1992-2002 visar han att nya läkemedel förklarar 44 procent av den förbättrade överlevnaden i USA. I en internationell studie av 20 länder för perioden 1995-2002 är resultatet att 30 procent av den minskade dödligheten kan hänföras till introduktion av nya läkemedel. I en jämförelse mellan fem Europeiska länder förklarar användningen av läkemedel introducerade efter 1985, 14-19 procent av den ökade överlevnaden. Beroende på problem med att få tillgång till aktuella data för framförallt incidens och mortalitet, är detta troligen en underskattning av bidraget. Ser vi dessa vinster i relation till kostnaderna blir kalkylen mycket positiv. Det ger dock ingen vägledning vid bedömningen av enskilda läkemedel. Liknande samband finns nu även beskrivna i andra studier (Bernow et al) och vid enskilda diagnoser som t.ex. lungcancer (von Pleissen et al).

Även andra studier pekar i samma riktning. I en nyligen publicerad artikel redovisas en beräkningen av avkastningen på investeringarna i sjukvård i USA för perioden 1980-2000 (Bryan et al, 2006). Som ett område med hög avkastning framhåller författarna bröstcancer och speciellt tamoxifen för adjuvant behandling. Avkastningen beräknas som antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår, som ges ett bestämt pris baserat på amerikanska studier av betalningsviljan. Den höga avkastningen för bröstcancer är resultatet av en låg kostnad i kombination med bra effekt. Patentet för tamoxifen föll under perioden och resultatet av kontrollerade studier har konfirmerat effekten på överlevnad. Det kan tilläggas att det inte var uppenbart på 1970- och 1980-talet att tamoxifen hade en effekt på överlevnad och det fanns en debatt om huruvida läkemedlets höga pris var motiverat. Det tog fram till för något år sedan att få de slutliga bevisen, vilket visar på svårigheterna att dokumentera effekt, inklusive biverkningar, innan läkemedlet har kunnat följas upp under en längre tid.

Herceptin<sup>®</sup> och Glivec<sup>®</sup> är två läkemedel som introducerats under de senaste tio åren och det har varit en intensiv diskussion om kostnaderna och nyttan av dessa. De kan därför utgöra exempel på de problem som finns att göra sådana bedömningar, men också på vilken kunskap sådana studier gett.

Glivec<sup>®</sup> hade en dokumenterad överlevnadsvinst i de tidiga kliniska studierna. Eftersom uppföljningstiden var begränsad, måste överlevnadsvinsten (antalet vunna levnadsår per patient) uppskattas genom statistisk analys. Det finns avancerade metoder för detta, men beräkningen blir förenad med ett stort osäkerhetsintervall. I en studie baserat på det kliniska försöket där Glivec<sup>®</sup> jämfördes med interferon, beräknades överlevnadstiden till 15.30 respektive 9.07 år; en överlevnadsvinst på 6.23 år för de som behandlades med Glivec<sup>®</sup> (Anstrom et al 2004). Med tiden har längre uppföljningar gjorts och beräkningarna har kunnat preciseras. Resultatet visar att överlevnadsvinsten underskattats något i de tidigare beräkningarna men att de tidiga resultaten står sig väl. Årskostnaden för behandling med Glivec<sup>®</sup> är ca 300 000 kronor, vilket indikerar en god kostnadseffektivitet. Glivec<sup>®</sup> har nu introducerats för en ny indikation, vilket kräver nya beräkningar för att relatera kostnaderna till nyttan i form av överlevnad.



Exemplet visar två saker. Det första är svårigheten att i ett tidigt skede beräkna nyttan, både till följd av brist på data på grund av kort uppföljningstid och brist på underlag för att bedöma hur mycket större nyttan blir vid optimal användning i praktiken. Det andra är att användning av läkemedlet på flera indikationer kan innebära att nyttan, och därmed kostnadseffektiviteten, varierar mellan dessa. Det är inte nödvändigtvis så att de mest kostnadseffektiva indikationerna ligger först i den medicinska utvecklingsprocessen.

Herceptin® introducerades först för behandling av metastatisk bröstcancersjukdom. År 2005 såldes Herceptin® för ca 92 miljoner kronor. Kostnadseffektiviteten är beroende av hur man identifierar patienter för behandling. Valet av optimal teststrategi blir en ekonomisk frågeställning i sig. De två tester som används för att fastställa HER-2 status, IHC och FISH, kostar ca 2 000 respektive 5 000 kronor. Då behandlingens kostnaden med Herceptin® uppgår till ca 250 000 kronor för ett års behandling, medför möjligheten att identifiera de 20-25 procent av patienterna som kan ha nytta av behandlingen en stor ekonomisk besparing. Herceptin® skulle vid nuvarande pris inte vara kostnadseffektivt utan detta test. Å andra sidan skulle marknaden, utan ett sådant test, varit fyra gånger större. Priset skulle således ha kunnat sänkas, utan att bidraget till företagets fasta kostnader för forskning och utveckling minskade. Men sett ur såväl företagets som samhällets synpunkt hade behandlingen varit mindre värdefull om inte denna möjlighet att identifiera ”responders” hade funnits. Möjligheten att kunna identifiera vilka som har nytta av en behandling är således alltid en tillgång, men hur ett sådant test skall användas på ett optimalt sätt måste bedömas från fall till fall (Towse and Dawson, 2002).

I en svensk studie har kostnadseffektiviteten för Herceptin® vid behandling av metastaserande bröstcancer beräknats till 485 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med en FISH-baserad behandlingsstrategi. Den ligger inom vad som normalt skulle accepteras som en kostnadseffektiv behandling (Lidgren et al, 2007). Den variation som finns i resultatet från olika internationella studier beror främst på olika antaganden i modellen som definierar de studerade test- och behandlingsstrategierna.

Svårigheterna att avgöra nyttan och kostnadseffektiviteten vid behandling med Herceptin® beror på att det inte är läkemedlet i sig, utan en behandlingsstrategi där läkemedlet ingår, som utvärderas. En utveckling mot mer individualiserad medicin kommer att ytterligare öka komplexiteten i utvärderingarna eftersom antalet behandlingsstrategier kommer att öka.

Varje indikation måste studeras separat med avseende på nytta och kostnader eftersom det innebär en ny behandlingsstrategi. Adjuvant behandling med Herceptin® vid tidig bröstcancer måste därför studeras separat, men kommer dessutom att ha konsekvenser för nyttan och kostnaden för behandling av metastaserande sjukdom eftersom patienten redan en gång tidigare behandlats. Adjuvant behandling innebär också att många fler patienter kommer att behandlas, vilket ökar belastningen på sjukvårdens budgetar. Det är därför vanligt att adjuvant behandling utsätts för mer noggrann ekonomisk analys. Men inte bara kostnaderna ökar. De potentiella *vinsterna ökar också* om behandlingen fungerar.

Kostnadseffektiviteten för adjuvant behandling med Herceptin® har för Sverige beräknats till 36 000 Euro (335 000 kronor) per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Kostnadseffektiviteten är således bättre för adjuvant behandling än för behandling av metastaserande sjukdom. Detta är inget ovanligt resultat och innebär att bedömningen av pris i relation till nytta för behandling av metastaserande sjukdom underskattar nyttan och därmed kostnadseffektiviteten. Det är

sannolikt att de flesta nya cancerläkemedel utvecklas på liknande sätt. De dokumenteras först på mer allvarliga tillstånd där det medicinska behovet är störst, för att sedan studeras på adjuvanta och preventiva tillstånd där det ekonomiska argumentet väger mycket tyngre.

Det är också viktigt att se kostnadseffektiviteten på längre sikt. Herceptin<sup>®</sup>, liksom tamoxifen, kommer att vara värdefulla läkemedel långt efter att patenten gått ut. Om vi antar att patentutgången halverar priset, så kommer kostnadseffektiviteten att fördubblas. Värdet för samhället av läkemedlet ökar således, medan värdet för företaget som utvecklat det minskar.

Av båda dessa skäl - att det kommer nya indikationer och att patentet en dag går ut - är det viktigt att anlägga ett livscykelperspektiv när man tar ställning till nya terapier.

## Slutsatser

### Allmänt

Den medikamentella cancerbehandlingen är för närvarande inne i ett mycket expansivt skede. Den basala kunskapen om hur tumörsjukdomar uppstår och identifieringen av olika "targets" har lett oss allt närmare skraddarsydd behandling. Ett stort antal utvecklingsprojekt, inom såväl akademien som industrin, är kopplade till utveckling av cancerläkemedel. Vi ser samtidigt en nära nog explosionsartad utveckling inom bildiagnostik kopplad till biologisk kunskap ("functional imaging"). På samma sätt ser vi även en mycket snabb utveckling kopplad till basal molekylär förståelse kring hur tumörsjukdomar utvecklas och hur terapieffekter och biverkningar kan förutses. Hela området kring "-omics" (genomics, proteomics, lipidomics, clinomics, men även health economics) är stadda i snabb utveckling. Det är viktigt att vi tar tillvara på den kunskap som kan leda fram till allt fler och allt bättre behandlingar mot tumörsjukdomar. Den stora vinsten med denna utveckling kommer då vi kan omsätta den terapeutiska kunskapen till preventiv strategi och på så sätt förebygga sjukdomar vi ser idag. Till syvende och sist är det viktigaste att de innovationer vi nu ser komma fram används i klinisk praxis, utvärderas och därmed bidrar till fortsatt kunskapsuppbyggnad.

Syftet med att introducera nya läkemedel måste vara att de ska erbjuda ökad bot och/eller ökad/bibehållen livskvalitet. Samhället måste vara berett att acceptera de ökade kostnader som detta innebär, annars kommer inte patienter att kunna erbjudas nya effektivare behandlingar. Alternativet är att endast de som själva kan betala får tillgång till de nya behandlingarna, vilket dels leder till orättvisor, dels till att marknaden blir så liten att de investeringar som industrin gör i utveckling av nya läkemedel inte blir ekonomiskt försvarbara. Samtidigt är det viktigt att sätta in de ökade kostnaderna i ett sammanhang, där den totala samhällsnyttan vägs in.

Cancer utgör en stor och betydande sjukdomsgrupp och läkemedel utgör en viktig del av cancerbehandlingen. Värderingen av nya läkemedel måste dock ske i beaktande av värdet av annan terapi och andra sektorer i samhället. Hur mycket resurser som kan allokeras till cancerläkemedel måste sättas i relation till andra behov inom och utanför cancersjukvården samt inom och utom sjukvården. Ett grundläggande synsätt skall vara lika tillgång regionalt, natio-

nellt, men även i relation till övriga Europa. Den medicinska bedömningen av ett nytt cancerläkemedel eller en ny indikation för ett befintligt läkemedel sker via EMEA i samarbete med övriga läkemedelsmyndigheter i Europa. Patienternas tillgång till dessa behandlingar måste därför också ses i ett europeiskt perspektiv med en ökad rörlighet över gränserna. Det är svårt för Sverige att väsentligt avvika från jämförbara länder.

## HTA – Health Technology Assessment

”Evidence Based Medicine” (EBM), ”Health Technology Assessment” (HTA) och ”Cost-Effectiveness Analysis” (CEA) har blivit allt viktigare instrument inom hälso- och sjukvårdspolitikerna för styrning av introduktionen av ny teknologi inom sjukvården. Sverige har varit framgångsrikt när det gäller att utveckla kompetens för detta, på samma sätt som vi varit framgångsrika när det gäller utvecklingen av läkemedelskontrollen. Nu sker läkemedelskontrollen huvudsakligen genom EMEA i London, med Läkemiddelsverket i Sverige som viktig partner. Det finns en trend att också andra frågor som rör nya läkemedel: information till patient, priser och bedömning av ”relativ effekt”, förskjuts från det nationella till det internationella planet. Denna utveckling kommer att ha stor betydelse för innovationskraften i Europa och kan få en avgörande betydelse för Sveriges attraktionskraft. Idag finns flera myndigheter verksamma inom detta område; SoS, SBU och LFN, och även om de samverkar, finns ett behov av att se över dessa frågor.

## Kvalitetssäkring

Det finns idag inte någon systematisk beskrivning av medicinsk kvalitet. Det innebär att det inte är möjligt att ge någon beskrivning av hur den medicinska kvaliteten utvecklats över tiden, eller hur den svenska sjukvården står sig gentemot andra länder. Intresset för kvalitetsfrågor inom vården har dock vuxit de senaste åren och arbete pågår med att utforma vårdprogram, samt förbättra verksamhetsuppföljningen. Olika publika databaser som t.ex. Sjukvårdsdata i fokus, Vårdbarometern och Väntetider i vården är exempel på detta. Kvalitetsbegreppet innebär bl.a. att vård ska vara evidensbaserad. På central nivå har tre myndigheter inrättats; *Statens beredning för medicinsk utvärdering* (SBU) som arbetar med systematiska kunskaps-sammanställningar, *Socialstyrelsen* som tar fram ”state-of-the art”-dokument och nationella riktlinjer och *Läkemedelsförmånsnämnden* (LFN) med sin tillämpning av bl.a. kostnadseffektivitetsbegrepp för pris- och subventionsbeslut. För att säkerställa att vården skapar största möjliga nytta, för såväl den enskilde som för samhället, är det viktigt att resultaten av de utförda behandlingarna systematiskt följs upp på individ-, grupp- och samhällelig nivå.

En viktig källa till information om utvecklingen av vårdens kvalitet är de s.k. kvalitetsregistren. Dessa register innehåller bl.a. uppgifter om enskilda patienter, behandling och resultat. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har övertagit Socialstyrelsens samordnande ansvar för kvalitetsregistren, av vilka det för närvarande finns ett 60-tal. Förutom kvalitetsregister är det viktigt för landstingen att kvalitetssäkra sin verksamhet beträffande läkemedelsförskrivning.

På cancerområdet finns ett hälsodataregister för cancervården med ingående information om patienter och tumörtyp. Registret uppdateras av regionala onkologiska centra. Det skall dock noteras, och detta är anmärkningsvärt, att det inte sker någon registrering av behandling och heller ingen uppföljning av utfall av behandlingarna.

Sedan några år tillbaka arbetar staten, kommuner och landsting gemensamt för att förbättra kvaliteten i vården och öka patientsäkerheten. Två av de viktigaste projekten är dels de s.k. Öppna jämförelserna som bedrivs av Socialstyrelsen i nära samarbete med Sveriges Kommuner och Landsting, dels den *Nationella ledningsgruppen för IT i vård och omsorg*. Syftet med de insatser som görs är att öka möjligheterna för den enskilde patienten att jämföra innehåll och, på sikt, kvalitet av olika vårdinsatser samt underlätta en systematisk uppföljning och kvalitetssäkring.

Den ovan beskrivna utvecklingen ger intrycket av att sjukvården har god kontroll över kvaliteten inom vården och möjlighet att styra utvecklingen i önskad riktning. Tyvärr är nog detta inte helt korrekt. För det första finns det ingen samlad bild av kvaliteten, som gör det möjligt att jämföra och utvärdera. För det andra saknas det en koppling mellan resursfördelning och kvalitetsutveckling. Det finns ett välutvecklat system för budgetuppföljning, men inget system för budgetering och styrning av kvalitet. För det tredje finns ingen närmare analys av samspelet mellan kvalitetsutveckling och innovationer inom sjukvården. Det är rimligt att förutsätta att medicinska innovationer står bakom mycket av kvalitetsutvecklingen inom sjukvården, men det saknas kunskaper om sambanden och det finns ingen systematisk styrning av resurser till innovationer med syfte att öka kvaliteten (SNS rapport 2007).

## Regionala skillnader

I Sverige finns det stora regionala skillnader när det gäller användningen av cancerläkemedel. Orsakerna bakom dessa stora variationer är svåra att förstå eftersom det trots allt är samma kliniska data som ligger till grund för terapibeslut i de olika regionerna. Vad som kan te sig än mer förbryllande är att användningen av nya cancerläkemedel inte bara varierar regionalt, utan att det även finns variationer mellan olika cancerformer. Användning av trastuzumab vid bröstcancer är låg i södra sjukvårdsregionen medan användningen av nyare läkemedel mot tjocktarmscancer är högre i södra sjukvårdsregionen jämför med andra sjukvårdsregioner.

Ökningen av kostnaderna för nya cancerläkemedel är i procentuella termer stor. Samtidigt har man kunnat visa att fler patienter botas, eller har tydlig klinisk nytta av nya läkemedel. De kliniska data som genereras tolkas emellertid olika i olika regioner och de prioriteringar som görs sker inom sjukvården, oftast med utgångspunkt från kostnad och nytta för landstingen – inte för samhället i stort. Dessa skillnader visar att man har olika sätt att hantera de vetenskapliga data som ligger till grund för registrering av läkemedlen. Bakom detta kan de ekonomiska implikationerna för respektive kliniker vara en viktig faktor. På samma sätt tolkas Riksdagens prioriteringsriktlinjer på olika sätt. Ett nationellt samarbete är nödvändigt, för att få ett gemensamt synsätt. En möjlighet är att låta LFN bedöma alla nya läkemedel, även om det som rekvideras till slutenvården och inte ingår i läkemedelsförmånen utan upphandlas. LFN:s bedömning kan utgöra grunden för sjukvårdens förhandlingar och upphandlingar. I förlängningen bör man fundera över om inte alla insatser i sjukvården borde värderas på samma

sätt; baserat på evidens och med en samhällsekonomisk ansats när man bedömer kostnadseffektivitet. Läkareförbundets förslag om en Behandlingsförmånsnämnd är i detta sammanhang en intressant idé.

## Klinisk forskning

Onkologisk forskning, både inom preklinisk och klinisk, har stor potential och resultaten kan få stor klinisk betydelse för patienter. Den överbyggande forskning som skall hjälpa till att föra över kunskaperna från preklinisk till klinisk och vice versa kommer att vara central framöver. Sverige tycks ligga relativt väl till, ur ett europeiskt perspektiv, när det gäller anslag till forskning. Tyvärr kommer påfallande liten del av anslagen från offentliga medel. Huvudparten kommer från välgörenhetsorganisationer, som Cancerfonden. I förhållande till USA satsar Sverige förhållandevis lite resurser på cancerforskning och då speciellt på klinisk cancerforskning.

Att döma av antalet ansökningar om forskningsmedel, finns det ett mycket stort intresse för att bedriva cancerforskning i Sverige. Framförallt tycks det finnas brist på medel för att frigöra till forskning för dem som är kliniskt aktiva.

Sverige har en lång tradition av läkemedelsutveckling. Vi ligger internationellt sett bra till avseende innovationsföretag, antal kliniska studier, antal läkemedelskandidater och i tillgång på riskkapital. En del av grogrunden till ny industri kan finnas i den kompetens som frigjorts genom omstruktureringen av de två stora läkemedelsföretagen Astra och Pharmacia under senare år.

Finansieringen av klinisk forskning i Sverige är otillräcklig i relation till de stora resurser som sjukvården satsar på nya teknologier, inte minst nya läkemedel. Även om dessa är väl dokumenterade och godkända av myndigheterna, måste den kunskap som finns kompletteras med kunskap om hur de nya läkemedlen och metoderna skall användas på ett kostnadseffektivt sätt. Introduktion av ny teknologi handlar inte bara om att ersätta en behandling med en annan, utan också om att kombinera den nya behandlingen på ett optimalt sätt. För detta fordras fortsatta kliniska studier. Finansiering av den kliniska forskningen är splittrad på många olika händer och både omfattningen av resurserna och hur de prioriteras är oklar.

Det biomedicinska innovationssystemet har globaliserats och svenska aktörer måste se sig som en del i detta och söka samverkan, oavsett var i världen de befinner sig. På samma sätt måste svensk sjukvård och forskning hålla sig attraktiva för samarbete med globala aktörer.

## Referenser

1. WHO (<https://www.who.int/research/en/>)
2. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2006
3. Annals of Oncology, Supplement 3, 2007 Jönsson B, Wilking N. A global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Annals of Oncology* 2007; 18: iii1-iii77.
4. CMR International Pharmaceutical R&D Factbooks 2005/06 & 2007/08
5. Socialstyrelsen, Cancerrapport 2007 (<http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2007/9587/2007-131-32.htm>)
6. [www.ecrmforum.org](http://www.ecrmforum.org)
7. Världsklass! - Åtgärdsplan för den kliniska forskningen. SOU 2008:7
8. Sikora. Development and innovation in cancer medicine. Tanaka business school. (2006)
9. Uppsala; Lindman et al <http://www.posters2view.com/sabcs07/viewp.php?nu=2062>
10. Cancerfondsrapporten 2006; [www.cancerfonden.se](http://www.cancerfonden.se)
11. M. Lidgren, N. Wilking and B. Jönsson (2007). Coost of breast cancer in Sweden 2002. *European Journal of health Economics*, (8) 2007), sid. 5-15
12. [www.comparator.reports.se](http://www.comparator.reports.se)
13. Bolin K, Lindgren B. Rökning - produktionsbortfall och sjukvårdskostnader. Stockholm: Statens folkhälsoinstitut 2004.
14. Sennfält K, Carlsson P, Sandblom G, Varenhorst E. The estimated economic value of the welfare loss due to prostate cancer pain in a defined population. *Acta Oncol.* 2004;43(3):290-6. PMID: 15244254 [PubMed - indexed for MEDLINE]
15. Sennfält K, Carlsson P, Thorfinn J, Frisk J, Henriksson M, Varenhorst E. Technological changes in the management of prostate cancer result in increased healthcare costs--a retrospective study in a defined Swedish population. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(3):226-31. PMID: 12775282 [PubMed - indexed for MEDLINE]
16. Norlund A, Alvegård T, Lithman T, Merlo J, Noreen D. Prostate cancer--prevalence-based healthcare costs. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37(5):371-5
17. *Annals of Oncology*, suppl 3, 2007 Bernow et al Bernow M. Does cancer drug vintage affect cancer survival? Thesis Stockholm: Stockholm School of Economics 2007.
18. von Pleissen et al von Pleissen C, Trond-Eirik Strand, Tore Wentzel-Larsen et al. Effects of third-generation chemotherapy on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer in Norway – a national study. 2007 forthcoming (är vad jag förstår nu publicerad *Acta oncologica*?)
19. Bryan R. Luce, Josephine Mauskopf, Frank A. Sloan, Jan Osterman, L Clark Parmore, The Return on Investment in Health Care: From 1980-2000. *Value in Health*, 9(3):146-156, 2006
20. Anstrom K J , Read S D, Allan A S, Glendenning G A, and Schulman K A Long-Term Survival Estimates for Imatinib versus Interferon- $\gamma$  plus Low-Dose Cytarabine for Patients with Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia, *Cancer* 2004;101:2584–92
21. Towse and Dwason Danzon, P and Towse, A, “The Economics of Gene Therapy and of Pharmacogenetics” *Value in Health* Vol5 No1 2002:5-13
22. Lidgren et al *Acta Oncologica*, 2007 Herceptin study
23. SNS rapport 2007







*– de forskande läkemedelsföretagen*

Läkemedelsindustriföreningens Service AB  
The Swedish Association of the Pharmaceutical Industry AB  
Box 17608, SE-118 92 Stockholm Tel: +46 8 462 37 00 Fax: +46 8 462 02 92  
E-mail: [info@lif.se](mailto:info@lif.se) [www.lif.se](http://www.lif.se) [www.fass.se](http://www.fass.se)