

**Ordnat införande 2018 etapp 1**

Datum 2018-01-18

Diarienummer HS 2017-00947

**Koncernstab Hälso- och sjukvård**

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 0703-93 08 37

E-post: anna.lindhe@vgregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

**Ordnat införande 2018 etapp 1 – förslag från beredningsgrupp läkemedel****Inledning**

På uppdrag från Program- och prioriteringsrådet (PPR) har beredningsgruppen utarbetat förslag till rangordning av nya läkemedel och/eller indikationer inom ordnat införande 2018 etapp 1. Arbetsmetod och resultat redovisas nedan. Rangordningen utgör ett underlag för PPRs samlade förslag om ordnat införande av nya metoder och läkemedelsbehandlingar som prioriteras för särskild finansiering.

**Beskrivning av beredningsprocess****Nomineringsförfarande och kvalificeringskriterier**

Medicinska sektorsråd, regionala terapigrupper, primärvårds- och sjukhusförvaltningar samt regionala processgrupper inom cancerområdet har uppmanats att senast den 15 oktober 2017 nominera nya läkemedel och/eller indikationer till etapp 1. Kriterierna för att ingå i den regionala processen för ordnat införande har varit följande:

- Endast **godkända** läkemedel/indikationer kan ingå
- Nya läkemedel/indikationer får **inte vara införda i rutinsjukvård** i regionen
- Ett införande av det nya läkemedlet/indikationen medför **betydande regionala konsekvenser** för patientströmmar, vårdstruktur eller vårdens omfattning. En merkostnad för regionen som helhet på >1 mkr/år är ett riktmärke för betydande konsekvens.
- Det ska finnas ett **vetenskapligt kunskapsunderlag** för att läkemedlet/indikationen ska ingå i prioriteringsarbetet
- **Jävsdeklaration** ska lämnas in av den som är ansvarig för nomineringen

Beräkning av merkostnad görs normalt sett endast baserat på läkemedelskostnader.

Den 1 januari 2015 trädde landstingens samverkansmodell för läkemedel i kraft. En gemensam rådsfunktion, NT-rådet (Nya Terapier) har uppdraget att avge rekommendationer till landstingen om förhållningssätt till nya läkemedelsterapier. Hur den regionala processen för ordnat införande ska förhålla sig till den nationella har utretts inom uppdrag för att utveckla ordnat införandeprocessen i Västra Götalandsregionen (VGR), "Ordnat införande 3.0" (HS 2016-00744).

Underlag avseende kostnadseffektivitet tas fram på nationell nivå av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Vid förmånsansökan värderar dessutom TLV om kostnaden för det nya läkemedlet är rimlig i förhållande till den nytta det tillför jämfört med befintliga behandlingsalternativ. NT-rådet gör motsvarande värdering för klinikläkemedel.

I beskrivningen av berednings- och beslutsprocessen för ordnat införande anges att nationella kunskapsunderlag som regel inväntas innan beslut fattas. För de nominerade läkemedel där nationella underlag finns eller beräknats bli tillgängliga under beredningsperioden har en fördjupad analys och rangordning utförts av beredningsgruppen.

### **Beredningsgruppens sammansättning**

- Anna Lindhé (ordförande), Koncernstab Hälso- och sjukvård, apotekare
- Andreas Hallqvist, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare/med dr, specialist i onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- Anders Larsson, Södra Älvsborgssjukhus, överläkare/med dr, specialist i neurologi och smärtlindring
- Christian Munthe, Göteborgs Universitet, professor i praktisk filosofi
- Henrik Sjövall, Sahlgrenska Akademin, överläkare/professor, specialist i internmedicin och medicinsk gastroenterologi
- Holger Kraiczi, Klinisk farmakologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare och docent i klinisk farmakologi
- Ola Samuelsson, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare/docent, specialist i invärtesmedicin och medicinska njursjukdomar

### **Utarbetande av rangordnat förslag**

Beredningsgruppen har arbetat utifrån den rangordningsmodell som beskrivs i uppdraget från PPR. De underlag som inkom vid nomineringen har legat till grund för den fördjupade analysen. Vid behov har kompletterande frågor ställts till ansvarig för nomineringen. I den systematiska bedömningen har tidigare fastställd matris använts (sid 17). Följande variabler har bedömts:

- Sjukdomens svårighetsgrad
- Effekt av åtgärd
- Risker med behandlingen
- Evidensstyrka – det sammanlagda vetenskapliga underlaget enligt GRADE, ett internationellt utarbetat system där evidensstyrkan graderas i fyra nivåer

Genomgång av det vetenskapliga underlaget samt förslag till rangordning har utförts av minst två utredare oberoende av varandra. För att undvika potentiellt jäv till följd av att man i sin dagliga verksamhet arbetar med en viss patientgrupp, har fördelningen av ärenden gjorts utifrån att man ska bedöma läkemedel för andra patientgrupper än de egna. Förslag till rangordning (grad av rekommendation för införande) har därefter fastställts av hela beredningsgruppen i konsensus. Rangordningen har tre nivåer: hög = 1, medel = 2, och låg = 3. För hög prioritet krävs hög svårighetsgrad på den sjukdomen som ska behandlas, ett starkt vetenskapligt underlag för patientnytta och en gynnsam effekt/risk-balans. Sedvanliga krav på vetenskaplig evidens kan göras mindre rigorösa om sjukdomen i fråga är sällsynt och svår.

I den samlade bedömningen av rangordning har hänsyn tagits till grundläggande etiska principer (människovärdes- respektive och behovs- och solidaritetsprincipen). En fördjupad etikgranskning har gjorts för ett urval av läkemedlen. I denna etapp belyses risk för undanträngningseffekt utifrån tillkommande kostnader, värderingen av läkemedel vid mycket ovanliga tillstånd och läkemedel med liten effekt vid mycket svår sjukdom. Till detta kommer en generell fråga om hur nationella riktlinjer och rekommendationer ska beaktas i den regionala ordnade införandet-processen (etisk analys bifogas).

I rangordningen har ingen hänsyn tagits till kostnadseffektivitetsprincipen. I PPRs samlade förslag bör TLVs respektive NT-rådets bedömning av betalningsviljan vägas in. Resultat av analys, förslag till rangordning samt motivering återfinns under respektive läkemedel (sid 5-16).

## **Uppföljning**

Vid introduktion av en ny läkemedelsbehandling i rutinsjukvård är det viktigt med uppföljning av både effekt och säkerhet. Verksamheter som avropar introduktionsfinansiering skall åläggas att delta i en sådan uppföljning och dokumentera användningen på ett sådant sätt att en utvärdering kan ske.

## **Etapp 1, 2018**

### **Nominerade läkemedel**

Till etapp 1 2018 inkom 18 nomineringar av nya läkemedel/indikationer. Tretton av dessa omfattas av nationell samverkan för ordnat införande.

Två nominering bedömdes inte vara aktuella för fördjupad analys i etapp 1 2018. Det gäller Procysbi vid nefropatisk cystinos samt Cabometyx vid njurcancer eftersom nationella underlag inte bedöms finnas till handa för beslut i etapp 1 2018 (se sid 16). Därmed har 16 läkemedel/indikationer analyserats och rangordnats av beredningsgruppen.

## **Beredningsgruppens analys**

### **Sammanfattning**

I nedanstående tabell summeras rangordning för de 16 läkemedel/indikationer som genomgått fördjupad analys. För två ärenden har beredningsgruppen gett olika rangordning till olika undergrupper som anges i nomineringen. Elva läkemedel/indikationer rankas på medelnivån (2) och sju läkemedel/indikationer på lägsta nivån (3).

Vid tidpunkt för när beredningsgruppen ska lämna sin analys till PPR saknas förmånsbeslut från TLV för Wakix och Kisqali samt NT-rådets rekommendation avseende Tecentriq, Lutathera, Onivynde och Keytruda som första linjens behandling vid urotelialcancer. Dessa underlag bör inväntas och vägas in i PPRs samlade förslag.

Den uppskattade merkostnaden (det nya läkemedlets kostnader minus bortfallande läkemedelskostnader) avser årskostnad efter introduktion. Erfarenheten visar att kostnaderna initialt under introduktionsperioden ofta blir lägre än uppskattat. Detta kan bland annat bero

på svårförutsägbara förändringar i patientflöde och personaltillgång. I redovisningen anges kostnadsberäkningar utifrån listpris. Hänsyn har inte tagits till eventuell återbäring genom avtal och kostnadsberäkningarna är preliminära.

Läkemedel (substans)	Indikation	Mer-kostnad (mkr/år)*	Rang-ordning	Nationell samverkan ordn. inf.
Jardiance (empagliflozin)	Diabetes typ 2 med etablerad hjärt-, kärlsjukdom	Ca 30	2	Nej
Repatha (evolocumab) och Praluent (alirokumab)	Hyperlipidemi, specifika patientgrupper, (se sid 7) - a) och c) evolucumab - b) och d)	■	2 3	Ja
Wakix (pitolisant)	Narkolepsi	>1	3	Ja
Cinquaero (reslizumab)	Eosinofil astma	■ **	2	Ja
Tagrisso (osimertinib)	Lungcancer	■	2	Nej
Alecensa (alektinib)	ALK-positiv lungcancer	2,2	3	Nej
Tecentriq (atezolizumab)	NSCLC, andra linjen	■ **	2	Ja
Opdivo + Yervoy (nivolumab + ipilimumab)	Malignt melanom	■	2	Ja
Opdivo (nivolumab)	Urotelial/blåscancer	■	3	Ja
Keytruda (pembrolizumab)	Urotelial/blåscancer, - andra linjen - första linjen	■	2 3	Ja
Opdivo (nivolumab)	Huvud-, halscancer	■	2	Ja
Kisqali (ribociklib)	Bröstcancer	■ **	2	Nej
Lutathera ( <sup>177</sup> Lu oxodotreotid)	Neuroendokrina tumörer	Ca 7	2	Ja
Lartruvo (olaratumab)	Mjukdelssarkom	6,8	2	Ja
Cyramza (ramucirumab)	Ventrikelcancer	■	3	Ja
Onivyde (liposomalt irinotekan)	Pankreascancer	1,7	3	Ja

\*beräkningar baserade på listpris

\*\* finansieras genom avsatta medel för likvärdigt läkemedel i tidigare etapp

**Analys av enskilda läkemedel/indikationer** Obs! Kostnadsberäkningar är preliminära.

### **JARDIANCE (EMPAGLIFLOZIN)**

**Nominerad indikation:** Diabetes mellitus typ 2 med etablerad hjärt-, kärlsjukdom

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Hög (4. Risk för förväntad försämring, ej vidmakthållen funktion-ADL-nivå)

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕⊕ starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 10 000 patienter efter två år

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 5 110 kr

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 30 mkr

**Kostnadseffektivitet:** Jardiance ingår i läkemedelsförmånen för behandling av diabetes typ 2 med begränsning och subventioneras som tillägg till behandling med metformin.

Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas för den specifika patientgruppen med diabetes typ 2 och etablerad hjärt-, kärlsjukdom.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Underlaget till bedömningen utgörs främst av studien EMPA-RG OUTCOME, en dubbelblind studie som randomiserade mer än 7000 patienter till empagliflozin 10 mg dagligen, 25 mg dagligen eller placebobehandling. Median observationstid var 3,1 år. Tillägg av empagliflozin till annan blodsockerreglerande och kärlskyddande behandling minskade risken för uppkomsten av den primära endpointhändelsen, definierad som död genom kardiovaskulär sjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke, från 43,9 händelser per 1000 patienter och år med placebo till 37,4 med empagliflozin. Skillnaden mellan grupperna utgjordes av ett minskat antal dödsfall, medan ingen skillnad kunde säkerställas med avseende på antalet hjärtinfarkter. Förekomsten av strokes var till och med ökad bland patienterna med empagliflozin. Ett sekundärt fynd var att medan antalet sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt minskade med en tredjedel. De två doserna, 10 och 25 mg, hade liknande effekt i EMPA-RG OUTCOME, vilket innebär att ökade kostnader genom övergång från 10 mg till 25 mg inte kan rättfärdigas med en ytterligare riskminskning. Empagliflozin ökade antalet genitala infektioner, och hos kvinnor sågs även en liten ökning av okomplicerade urinvägsinfektioner. För övrigt verkade biverkningarna vara jämna mellan behandlingarna.

*Etiska aspekter:* Införande innebär en tydlig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Detta motiverar krav på verksamheten att redovisa hur denna risk hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande kan innebära att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut.

### **PCSK9-HÄMMARE; REPATHA OCH PRALUENT (EVOLUCUMAB OCH ALIROKUMAB)**

**Nominerad indikation/patientgrupp:**

a) patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

b) patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som inte når mål LDL på 4,0 mmol/l

c) patienter som behandlas (sekundärprevention) efter hjärtinfarkt, och som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre

d) patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Hög (4. Risk för förväntad försämring, ej vidmakthållen funktion-ADL-nivå.)

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt

**Antal patienter:** ca 335 patienter när fullt infört

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 50 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid indikation a) och c) enligt ovan och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen med begränsning. NT-rådets rekommendation till landstingen omfattar även behandling av patientgrupp d). Patientgrupp b) omfattas inte av förmånen eller NT-rådets rekommendation. I samband med förmånsbeslutet har trepartsöverläggningar mellan TLV, företaget och landstingen resulterat i sidoöverenskommelse om riskdelning för att minska osäkerheten kring kostnaderna. VGR har tecknat avtal med läkemedelsföretaget. Vid årsskiftet 2017/2018 planerar TLV att ompröva förmånsbesluten. Landstingens avtal löper ut men möjlighet till förlängning finns.

**Rangordning: 2 för evolumab och patienter i nominerad patientgrupp a) och c)**

**Kommentar:** Kardiovaskulär preventiv effekt av evolocumab har utvärderats i studien FOURIER, där 27 564 patienter som liknade dem i den nominerad subpopulation c) inkluderades. 40 % av patienterna hade en manifesterad diabetes. I enlighet med tidigare studier sänkte evolocumab patienternas LDL-kolesterol med i genomsnitt knappt 60 %. På 3 års sikt var andelen patienter med minst en kardiovaskulär komplikation (död i hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, stroke, sjukhusinläggning på grund av instabil kärlkramp eller vidgning av kranskärlen) 2,7 % (diabetes) och 1,6 % (utan diabetes) lägre bland dem som hade behandlats med evolocumab. Signaler på tolerabilitetsproblem med behandlingen uppmärksammades inte.

Patienter i grupperna a), b) och d) har inte studerats med avseende på hjärt-kärlsjuklighet under behandling med PCSK9-hämmare. Population a) är dock ytterst liten och har en markant ökad mortalitet, vilket innebär att den rimligen skulle kunna inkluderas i ett ordnat införande av evolocumab. För alirokumab är det vetenskapliga underlaget för prevention av hjärt-kärlkomplikationer i de nominerade grupperna svagare.

*Etiska aspekter:* Införande kan innebära en möjlig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Detta motiverar krav på verksamheten att redovisa hur denna risk hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande kan innebära att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut.

## WAKIX (PITOLISANT)

**Nominerad indikation:** Narkolepsi med eller utan kataplexi

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Hög (5. Risk för betydande olägenhet, ökad sjuklighet, förlängd sjukdomsperiod, sänkt livskvalitet)

**Effekt:** Liten

**Risk:** Måttlig/låg

**Evidens:** ⊕⊕ begränsat vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 115 patienter när fullt infört

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** Ej prissatt, ca 30-40 tkr/år (uppskattat baserat på priser i Tyskland och England.). Enligt FASS tillhandahålls Wakix för närvarande inte i Sverige.

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** Ej prissatt. Prel uppskattas merkostnaden till >1 mkr.

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget. Förmånsbeslut från TLV och rekommendation från NT-rådet bör inväntas.

### **Rangordning: 3**

**Kommentar:** Bedömningen grundar sig på data från tre randomiserade kontrollerade studier, Harmony I (90 patienter), Harmony Ibis (180 patienter, opublicerad) och Harmony CTP (106 patienter). Varken Harmony I eller Harmony Ibis har kunnat visa förbättrad vakenhet (Epworth sleepiness scale) i jämförelse med modafinil, som är den enda bland ett flertal tillgängliga standardbehandlingar med vilken pitolisant jämfördes. I Harmony Ibis sågs dessutom ett fler kataplexier än med placebo. Harmony CTP inkluderade enbart patienter med minst 3 kataplexier per vecka, och man observerade en minskning från 9,15 till 2,27 kataplexier per vecka med pitolisant. Denna förändring skiljde sig signifikant från den som sågs i placebogrupper (från 7,31 till 4,52). Säkerheten med pitolisant är ofullständigt belyst, inte minst på grund av brist på långtidsdata.

### **CINQAERO (RESLIZUMAB)**

**Nominerad indikation:** Tilläggsterapi till patienter med svår eosinofil astma som inte kan kontrolleras med hög dos inhalerade steroider och bronkdilaterande behandling

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Hög (5. Risk för betydande olägenhet, ökad sjuklighet, förlängd sjukdomsperiod, sänkt livskvalitet)

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 100 patienter när fullt infört, avser Nucala + Cinqero

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 92 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** [REDACTED] Nucala + Cinqero

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nytta och rekommenderar landstingen att

-använda Nucala eller Cinqero i första hand för patienter i behandlingssteg 5 i

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för astma

-behandling kan vara aktuell att överväga för patienter som står på underhållsbehandling enligt steg 4 i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för astma och dessutom

- Har haft minst fyra exacerbationer under senaste året
- Har ett blodeosinofilvärde lika med eller högre än 300 celler per mikroliter
- Har pågående behandling med orala kortikosteroider (OCS) eller där OCS inte kan användas

Rekommendationen gäller under förutsättning att avtal om återbäring tecknas med företaget. VGR har tecknat avtal.

### **Rangordning: 2**

**Kommentar:** Reslizumab har liknande verkningsmekanism och målgrupp som mepolizumab (Nucala), som beviljades introduktionsfinansiering i etapp 1 2017. Introduktionsfinansieringen som är avsatt för mepolizumab till och med juni 2019 föreslås även kunna användas för reslizumab. Den aktuella bedömningen av nytta med reslizumab grundar sig på en rapport från två dubbelblinda placebokontrollerade studier, som undersökte sammanlagt

953 patienter med svårkontrollerad eosinofil astma (underhållsbehandling med orala steroider var dock inget villkor för inkludering). Studierna observerade en dryg halvering av risken för akuta exacerbationer bland de patienter som hade fått reslizumab istället för placebo (som tillägg till befintlig behandling). Det sågs också förbättrad lungfunktion och minskad subjektiv sjukdomsburda med reslizumab. Hittills observerade biverkningar och incidenter bedöms inte stå i vägen för en varsam klinisk introduktion, men för en säkrare riskbedömning behövs mer data.

### **TAGRISO (OSIMERTINIB)**

**Nominerad indikation:** Icke-småcellig lungcancer och T790M-mutation i EGFR (epidermal growth factor receptor) efter tumörprogression under eller efter behandling med erlotinib, gefitinib eller afatinib.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** God/måttlig

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 13-14 patienter/år

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 520 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Tagrisso är rimlig i förhållande till nyttan vid aktuell indikation och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen. I samband med förmånsbeslutet har trepartsöverläggningar mellan TLV, företaget och landstingen resulterat i sidoöverenskommelse om riskdelning för att minska osäkerheten kring kostnaderna. VGR har tecknat avtal med läkemedelsföretaget.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Bedömningsunderlaget utgörs främst av rapporten från AURA3, vilket är en öppen, randomiserad studie på 419 patienter från den nominerade populationen. Median progressionsfri överlevnad i AURA3 var 4,4 månader under behandling med pemetrexed i kombination med platinabaserad kemoterapi och 10,1 månader med osimertinib. Effekt sågs även i en undergrupp patienter med CNS-metastaser. Biverkningar och oönskade händelser var färre under behandlingen med osimertinib, och försämringen med avseende på fem typiska sjukdomssymtom bromsades. Det finns inga överlevnadsstudier, och befintliga data tillåter än så länge ingen robust bedömning med avseende på risker och oönskade effekter, exempelvis på hjärt-kärlsystemet.

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Små nytto-tillskott kan samtidigt värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar. Särskilt möjligheten till lindrigare biverkningar och möjlig förbättrad livskvalitet för redan svårt tyngda patienter.

### **ALECENSA (ALEKTINIB)**

**Nominerad indikation:** Anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer som tidigare behandlats med krizotinib

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** -

**Risk:** -



**Evidens:** ⊕ otillräckligt vetenskapligt underlag avseende patienter som tidigare behandlats med krizotinib

**Antal patienter:** ca 7-8 patienter/år

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 325 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Alecensa är rimlig i förhållande till nyttan och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen med begränsning av subvention till aktuell indikation.

**Rangordning: 3**

**Kommentar:** Det vetenskapliga underlaget för bedömning av effekt för nominerad population är otillräckligt, eftersom ingen tidskriftsgranskad rapport från en kontrollerad studie i den nominerade populationen finns publicerad. Resultat från studien ALEX, som genomfördes med tidigare obehandlade patienter och där krizotinib användes som kontrollbehandling, bedöms inte kunna överföras till den nominerade indikationen, som definieras bland annat genom tumörprogression under behandling med krizotinib.

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Små nytto-tillskott kan samtidigt värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar.

## **TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)**

**Nominerad indikation:** Monoterapi av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-aktiverande mutationer eller ALK-positiva tumörer bör ha fått målriktad behandling innan de behandlas med Tecentriq.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 110 patienter/år, avser Opdivo + Keytruda + Tecentriq

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 372 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag är under framtagande hos TLV för ställningstagande i NT-rådet. Rekommendation från NT-rådet bör inväntas.

**Rangordning: 2**

**Kommentar:** Atezolizumab har liknande verkningsmekanism och delvis samma målgrupp som nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda), som beviljades introduktionsfinansiering för andra linjens behandling av NSCLC i etapp 2 2016 (skivepitel typ) och 1 2017 (icke-skivepitel). Introduktionsfinansiering avsatt för nivolumab och pembrolizumab föreslås även kunna användas för atezolizumab. Atezolizumab innebär ett visst ökat totalt antal patienter eftersom PD-L1-negativ icke-skivepitelcancer inte behandlats med nivolumab eller pembrolizumab.

Bedömningen bakom den föreslagna rangordningen grundar sig på resultat från en öppen, randomiserad studie (OAK), som inkluderade patienter med icke-småcellig lungcancer (en fjärdedel av skivepiteltyp) som hade fått föregående platinabaserad kemoterapi respektive lämplig behandling med tyrosinkinashämmare (ALK positiva tumörer eller EGFR-aktiverande mutationer). Medianöverlevnad i OAK var 13,8 månader bland 425 patienter som

fick atezolizumab och 9,6 månader bland de som fick kontrollbehandlingen med docetaxel. Skillnaden var något större bland patienterna med högt uttryck av PD-L1 på tumörceller eller tumörinfiltrerande immunceller, men effekten var statistiskt säkerställd även för patienter med lågt PD-L1-uttryck. Behandlingen med atezolizumab orsakade förväntade immunmedierade biverkningar hos en del patienter, men dess sammantagna biverkningsprofil verkade mindre påfrestande än docetaxels. Livskvalitet studerades inte.

*Etiska aspekter:* Nyttan är begränsad samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Mindre nytto-tillskott kan samtidigt värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar. Det gäller särskilt möjligheten till lindrigare biverkningar och möjlig förbättrad livskvalitet för redan svårt tyngda patienter.

### **OPDIVO + YERVOY (NIVOLUMAB + IPILIMUMAB)**

**Nominerad indikation:** Vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom, PD-L1-negativa

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 40 patienter/år när fullt infört

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 830 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan för Opdivo i kombination med Yervoy för behandling av patienter med avancerat malignt melanom som har uttryck av PD-L1 <1% i tumörcellerna när patienten bedöms tolerera den kombinerade behandlingen och förutsatt att en stoppregel på 22 månader tillämpas. I övriga fall rekommenderas landstingen att avstå från användning av Opdivo i kombination med Yervoy. Båda läkemedlen har upphandlats i en nationell upphandling och VGR har tecknat avtal.

### **Rangordning: 2**

**Kommentar:** I den dubbelblinda randomiserade studien CheckMate 067 jämförs kombinationen nivolumab+ipilimumab med nivolumab respektive ipilimumab i monoterapi. Nivolumab bedöms som den lämpliga referensbehandlingen för patienter med avancerat melanom. I undergruppen patienter med mindre än 1% PD-L1-positiva tumörceller såg man en median progressionsfri överlevnad på 5,3 månader bland 208 patienter som hade behandlats med nivolumab och på 11,2 månader bland 210 patienter som hade behandlats med nivolumab+ipilimumab. För hela populationen (oavsett PDL1-uttryck) redovisas en 3-årsöverlevnad på 58% för kombinationsbehandlingen jämfört med 52% för nivolumab och 34% för ipilimumab. Kombinationsbehandlingen verkar förvärra komponenternas kända biverkningsprofil, så att oönskade effekter kan bli mer sannolika och mer påfrestande än med endera monoterapi. Efter värdering i etapp 2 2017 har studier på livskvalitet tillkommit. Dessa visar att den ökade frekvensen biverkningar inte resulterar i någon sänkning av livskvaliteten varför balansen effekt/risk resulterar i rangordning 2.

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Även om små nytto-tillskott kan värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar, så måste detta vägas mot osäkerheten och risken att redan svårt tyngda patienter drabbas av svåra biverkningar.

**OPDIVO (NIVOLUMAB)**

**Nominerad indikation:** Monoterapi av lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** Liten/ej bedömbär

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕ otillräckligt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 30 patienter i behandling/år när fullt infört

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 350-400 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan för behandling med PD1-hämmare vid aktuell indikation men rekommenderar landstingen att i första hand välja Keytruda och i andra hand Opdivo.

**Rangordning:** 3

**Kommentar:** I den nominerade patientpopulationen genomfördes en okontrollerad studie på 270 patienter (CheckMate 275). Då jämförelsegrupp saknas, kan effektstorleken inte skattas. Det vetenskapliga underlaget bedöms vara otillräckligt för att kunna motivera en högre rangordning. Biverkningarna i CheckMate 275 var de för nivolumab kända, och livskvaliteten verkade vara stabil över studietiden.

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Små nytto-tillskott kan samtidigt värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar.

**KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)**

**Nominerade indikationer:** Andra linjen: Monoterapi för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. Första linjen: Monoterapi för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatin-baserad kemoterapi.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** God (andra linjens behandling) respektive ej bedömbär (första linjen)

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag (andra linjen) respektive

⊕ otillräckligt vetenskapligt underlag (första linjen)

**Antal patienter:** andra linjen ca 30 patienter i behandling/år när fullt infört, första linjen ca 30 patienter

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 350-400 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten för andra respektive första linjens behandling. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan för behandling med PD1-hämmare som andra linjens behandling och rekommenderar landstingen att i första hand välja Keytruda och i

andra hand Opdivo. Rekommendation från NT-rådet om första linjens behandling saknas i dagsläget och bör inväntas.

### **Rangordning: Andra linjens behandling 2 resp första linjen 3**

**Kommentar:** Bedömningen av pembrolizumab som andra linjens behandling grundar sig på resultat från studien KEYNOTE-045, där medianöverlevnaden var 10,3 månader bland 266 patienter som fick pembrolizumab och 7,4 månader bland 255 patienter som fick kemoterapi enligt provarens val. Biverkningarna var färre under behandlingen med pembrolizumab, men livskvalitetsdata är inte redovisade. KEYNOTE-045 var en öppen studie men annars av acceptabel kvalitet.

Patienter med urotelial cancer som inte bedöms tåla initial cisplatin studerades i studien KEYNOTE-052, vilket var en singelarmstudie avseende pembrolizumab i första linjen, utan mätningar av överlevnadstid eller progressionsfri överlevnad. I denna population saknas således lämpliga data. Att överföra effektdata från andra linjen bedöms vara svårmotiverad, eftersom dessa patienter antas skilja sig väsentligt från patienter som klarat sig igenom en platinabaserad behandling.

*Etiska aspekter:* Nyttan är begränsad samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Mindre nytto-tillskott kan samtidigt värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar. Det gäller särskilt möjligheten till lindrigare biverkningar och möjlig förbättrad livskvalitet för redan svårt tyngda patienter.

### **OPDIVO (NIVOLUMAB)**

**Nominerad indikation:** Huvud- och halscancer av skivepiteltyp som progredierat efter platinumbaserad cytostaktikabehandling

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 20 patienter i behandling per år när fullt infört

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 220 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan och rekommenderar landstingen att använda Opdivo vid aktuell indikation.

### **Rangordning: 2**

**Kommentar:** Effekten av nivolumab hos patienter med skivepitelial cancer i huvud/halsområdet som progredierat inom 6 månader efter platinabaserad kemoterapi undersöktes i den öppna randomiserade studien Checkmate 141. Skattad medianöverlevnad var 7,5 månader bland 240 patienter som hade behandlats med nivolumab och 5,1 månader bland 121 patienter som hade fått standardbehandling (metotrexat, docetaxel eller cetuximab). Bland patienter med PD-L1-uttryck under 1 % var överlevnaden dock praktiskt taget identisk i de två grupperna. Det finns inte tillräckligt med data för en gedigen bedömning av risken för livshotande biverkningar av nivolumab i denna patientgrupp, men utöver hudutslag verkar biverkningarna i största allmänhet vara färre med nivolumab än med standardbehandlingen. I Checkmate 141 var dessutom livskvaliteten (uppmätt 15 veckor efter påbörjad behandling) bättre med nivolumab. Data avseende nivolumabs effekt hos patienter vars sjukdom fortskrider senare än 6 månader efter avslutad platinabehandling finns inte tillgängliga.

*Etiska aspekter:* Nyttan är begränsad samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Mindre nytto-tillskott kan samtidigt värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar. Det gäller särskilt möjligheten till lindrigare biverkningar och möjlig förbättrad livskvalitet för redan svårt tyngda patienter.

### **KISQALI (RIBOCIKLIB)**

**Nominerad indikation:** Första linjens behandling i kombination med aromatashämmare för kvinnor med lokalt avancerad eller metastaserad HR-positiv/HER2-negativ bröstcancer som genomgått klimakteriet

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 50 patienter/år, avser Ibrance + Kisqali

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 350 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████, Ibrance + Kisqali

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget. Förmånsbeslut från TLV bör inväntas.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Ribociklib har liknande verkningsmekanism och målgrupp som palbociklib (Ibrance) som beviljades introduktionsfinansiering i etapp 2 2017. Introduktionsfinansiering till och med 2019 avsatt för palbociklib föreslås även kunna användas för ribociklib.

Bedömningen av nyttan med ribociklib grundas på data från en dubbelblind placebokontrollerad studie i den nominerade populationen (MONALEESA-2), där samtliga 668 deltagare fick samtidig behandling med aromatashämmaren letrozol. Progressionsfri medianöverlevnad skattades till 14,7 månader med placebo och *minst* 19,3 månader (nedre konfidensintervallgräns) med ribociklib. Utifrån tillgängliga data verkar behandlingen med ribociklib kunna öka risken för allvarliga komplikationer, inklusive plötslig död (möjligen förmedlat av en förlängd QT-tid). Andra förekommande biverkningar är benmärghämning, leverpåverkan och allmänsymtom. Data avseende livskvaliteten under behandlingen saknas.

*Etiska aspekter:* Införande innebär en möjlig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Detta motiverar krav på verksamheten att redovisa hur denna risk hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande kan innebära att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut. Nyttan är liten samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Även om små nytto-tillskott kan värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar, så måste detta vägas mot osäkerheten och risken att redan svårt tyngda patienter drabbas av förvärrade biverkningar.

### **LUTATHERA (LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTID)**

**Nominerad indikation:** Vuxna patienter med icke resektabla/metastaserade neuroendokrina väldifferentierade (G1-G2), somatostatinreceptorpositiva tumörer med gastroenteropankreatiskt ursprung, som progredierar efter behandling med somatostatinreceptoranalog.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** God

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 770 tkr (listpris). Enligt FASS tillhandahålls Lutathera för närvarande inte i Sverige.

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 7 mkr (listpris)

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag är under framtagande hos TLV för ställningstagande i NT-rådet. NT-rådets rekommendation bör inväntas.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Effekter av <sup>177</sup>Lu-oxodotreotid i den nominerade populationen undersöktes i studien NETTER-1. Den aktiva behandlingen i NETTER-1 bestod av 7,4 GBq radioaktivitet (som tillfördes genom fyra intravenösa infusioner av <sup>177</sup>Lu) plus fortsatt oktreotid (30 mg var fjärde vecka) och jämfördes med enbart oktreotid (60 mg var fjärde vecka). Progressionsfri överlevnad efter 20 månader var 65,2% bland 116 patienter i <sup>177</sup>Lu-gruppen (14 dödsfall) och 10,8% bland 113 patienter i kontrollgruppen (26 dödsfall). Biverkningar och oönskade händelser, bland annat benmargshämning, illamående, kräkningar, diarré och trötthet iaktogs oftare bland aktivt behandlade patienter, men data som beskriver livskvaliteten under eller efter behandlingen verkar inte finnas. Även långtidsriskerna är för närvarande ofullständigt belysta.

### **LARTRUVO (OLARATUMAB)**

**Nominerad indikation:** Inoperabelt eller metastaserat mjukdelssarkom. Vuxna patienter med mjukdelssarkom där kurativ behandling med operation eller strålbehandling inte är möjlig. Ges i kombination med doxorubicin till patienter som inte tidigare behandlats med doxorubicin.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** God

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 15 patienter när fullt infört

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 450 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 6,8 mkr (listpris)

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nytta och rekommenderar landstingen att använda Lartruvo vid aktuell indikation.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Bedömningen av medicinsk nytta med olaratumab grundas på data från en öppen studie där 64 patienter behandlades med olaratumab plus doxorubicin och 65 patienter behandlades med enbart doxorubicin (NCT01185964). Patienterna hade inte fått doxorubicin eller något annat antracyclinpreparat innan. Medianöverlevnaden blev 26,5 månader med olaratumab och 14,7 månader i kontrollgruppen. Olaratumab verkar kunna förvärpa doxorubicins biverkningar, även dess skador på hjärtat, men data från NCT01185964 tyder på att många patienter trots allt väljer att stå ut med behandlingen.

### **CYRAMZA (RAMUCIRUMAB)**

**Nominerad indikation:** Metastaserad ventrikel- eller cardiacancer av adenocarcinomtyp i kombination med, eller utan, paclitaxel efter progress på första linjens 5-Fu/platina

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** Liten

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 12-16 patienter/år

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 175 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ██████████

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan och rekommenderar landstingen att använda Cyramza vid behandling av avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången under förutsättning att avtal om rabatt tecknas med företaget.

**Rangordning:** 3

**Kommentar:** Bedömningen bygger på två randomiserade kontrollerade studier i den nominerade populationen: Medianöverlevnaden i studien REGARD var 5,2 månader bland 238 patienter som behandlades med ramucirumab och 3,8 månader bland 117 patienter som fått placebo. Motsvarande siffror i studien RAINBOW var 9,6 månader bland 330 patienter som hade fått ramucirumab plus paklitaxel och 7,4 månader bland 335 patienter som hade fått placebo plus paklitaxel. Kombinationen ramucirumab+paklitaxel verkar vara mer påfrestande än singelbehandling med paklitaxel, och ingen positiv effekt av ramucirumab på livskvalitet är visad.

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Även om små nytto-tillskott kan värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar, så måste detta vägas mot osäkerheten och risken att redan svårt tyngda patienter drabbas av svåra biverkningar.

### ONIVYDE (LIPOSOMALT IRINOTEKAN)

**Nominerad indikation:** Patienter med inoperabel pancreascancer som progredierat på 1:a linjens palliativ kemoterapi innehållande gemcitabin

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation.)

**Effekt:** Liten/Måttlig

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕⊕ begränsat vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** ca 5-15 patienter/år

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 450 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 1,7 mkr (listpris)

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten men NT-rådet har ännu inte tagit ställning till kostnadseffektiviteten.

Prisförhandlingar med företaget pågår. NT-rådets rekommendation bör inväntas.

**Rangordning:** 3

**Kommentar:** Underlaget utgörs av en randomiserad kontrollerad studie (NAPOLI-1), där 117 patienter behandlades med liposomalt irinotekan med fluorouracil+folinsyra, 151 med enbart liposomalt irinotekan och 149 med enbart fluorouracil+folinsyra. Medianöverlevnaden i dessa tre grupper var 6,1, 4,9 och 4,2 månader. Enbart skillnaden mellan irinotekan plus fluorouracil+folinsyra och fluorouracil+folinsyra var statistiskt signifikant. Förekomsten av påfrestande biverkningar verkar var högre med irinotekan, och någon gynnsam påverkan på

livskvalitet är inte visad. I bedömningen fick också tas hänsyn till att NAPOLI-1 var en öppen studie med ett obalanserat bortfall på 20% samt ej helt lämplig jämförelsebehandling.

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge. Även om små nytto-tillskott kan värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar, så måste detta vägas mot osäkerheten och risken att redan svårt tyngda patienter drabbas av svåra biverkningar.

### **Inkomna nomineringar som inte uppfyller kriterier för att ingå i ordnat införande 2018 etapp 1 alternativt skjuts upp**

#### **PROCYSBI (CYSTEAMIN SOM MERKAPTAMINBITARTRAT)**

**Nominerad indikation:** Behandling av verifierad nefropatisk cystinos. Cysteamin minskar cystinackumulering i kroppens celler.

**Kommentar:** NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från att använda Procysbi i avvaktan på att företaget ansökt om att omfattas av läkemedelsförmånerna och TLV fattat beslut om detta. Förmånsbeslutet bedöms inte finnas tillhanda för beslut i etapp 1 2018.

#### **CABOMETYX (CABOZANTINIB)**

**Nominerad indikation:** Metastaserad klarcellig njurcellscancer i 2:a eller senare behandlingslinje.

**Kommentar:** Förmånsbeslutet från TLV bedöms inte finnas tillhanda för beslut i etapp 1 2018. Analysen skjuts därför upp till kommande etapp.



## Matris för rangordning

Svårighetsgrad	Effekt av åtgärd	Risk med åtgärd	Evidensstyrka Det sammanlagda vetenskapliga underlaget
<p><b>Mycket hög</b></p> <p>1. Omedelbart livshot 2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation 3. Risk för allvarlig skada, bestående men eller mycket låg livskvalitet.</p>	<p><b>Mycket god</b></p> <p>Sjuklighet, död kan förhindras Tillståndet kan botas</p>	<p><b>Låg risk</b></p> <p>Liten risk för allvarliga biverkningar/komplikationer</p>	<p><b>Starkt vetenskapligt underlag</b></p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>Det är osannolikt att framtida forskning kan ändra vår tilltro till den uppskattade effekten</p>
<p><b>Hög</b></p> <p>4. Risk för förväntad försämring, ej vidmakthållen funktion-ADL-nivå 5. Risk för betydande olägenhet, ökad sjuklighet, förlängd sjukdomsperiod, sänkt livskvalitet</p>	<p><b>God</b></p> <p>Sjukligheten påverkas mycket, överlevnaden förlängs</p>	<p><b>Måttlig risk</b></p> <p>Måttlig risk för allvarliga biverkningar / komplikationer</p>	<p><b>Måttligt starkt vetenskapligt underlag</b></p> <p>⊕⊕⊕</p> <p>Det är sannolikt att framtida forskning kan ha en betydelsefull inverkan på vår tilltro till den uppskattade effekten och eventuellt förändra den uppskattade effekten</p>
<p><b>Måttlig</b></p> <p>6. Risk för olägenhet, skada, bestående men eller låg livskvalitet 7. Sannolik ökad risk för försämrade hälsoupplevelse eller icke optimal livskvalitet</p>	<p><b>Måttlig</b></p> <p>Sjukligheten påverkas i måttlig utsträckning</p>	<p><b>Hög risk</b></p> <p>Hög risk för allvarliga biverkningar / komplikationer Biverkningar / komplikationer som kan kräva sjukvårdsinsatser</p>	<p><b>Begränsat vetenskapligt underlag</b></p> <p>⊕⊕</p> <p>Det är mycket sannolikt att framtida forskning påverkar vår tilltro till den uppskattade effekten och att den sannolikt kommer att förändras</p>
<p><b>Låg</b></p> <p>8. Möjligen ökad risk sjuklighet, försämring av funktionsnivå eller livskvalitet 9. Risk för sänkt livskvalitet enligt patientens uppfattning och vetenskap och beprövad kunskap inte motsäger detta</p>	<p><b>Liten</b></p> <p>Sjukligheten påverkas i liten utsträckning</p>	<p><b>Mycket hög risk</b></p> <p>Mycket hög risk för allvarliga biverkningar / komplikationer som påverkar livskvalitet och funktion. Biverkningar / komplikationer som ofta kväver sjukvårdsinsatser</p>	<p><b>Otillräckligt vetenskapligt underlag</b></p> <p>⊕</p> <p>De uppskattade effekterna är mycket osäkra</p>