

**Ordnat införande 2017 etapp 1**

Datum 2016-12-12 (uppdaterad 2017-01-13)

Diarienummer HS 2016-00733

**Koncernstab Hälso- och sjukvård**

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 010-441 13 63

E-post: anna.lindhe@vgregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

**Ordnat införande 2017 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 2017 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 2016 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 **ej 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 tillräckligt **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 nya samverkansmodell för läkemedel i kraft. Samverkan innebär bland annat ett nationellt arbete med ordnat införande för vissa läkemedel. Syftet är att åstadkomma en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel, för alla patienter, i hela landet. En gemensam rådsfunktion, NT-rådet (Nya Terapier) har uppdraget att avge rekommendationer till landstingen om förhållningssätt till nya läkemedelsterapier.

Det är ännu inte helt klart hur den regionala processen för ordnat införande ska förhålla sig till den nationella processen. I beskrivningen av berednings- och beslutsprocessen för ordnat

införande i Västra Götalandsregionen (VGR) 2016 anges att nationella kunskapsunderlag som regel inväntas innan beslut fattas. Underlag avseende kostnadseffektivitet tas fram 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. För de nominerade läkemedel där nationella underlag fanns eller beräknades bli tillgängliga under beredningsperioden har en fördjupad analys och rangordning utförts.

### **Beredningsgruppens sammansättning**

- Anna Lindhé (ordförande), Koncernstab Hälso- och sjukvård, apotekare
- 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 13). 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 ett starkt vetenskapligt underlag för patientnytta och en gynnsam effekt/risk-balans. Lägre krav på vetenskaplig evidens kan ställas om storleksordningen på effekten är extraordinär.

I den samlade bedömningen av rangordning har hänsyn tagits till grundläggande etiska principer (människovärdes- respektive och behovs- och solidaritetsprincipen). En fördjupad etiskgranskning har gjorts för ett urval av läkemedlen. I denna etapp belyses ålderskriterium för behandling i förhållande till människovärdesprincipen, samt osäkert uppfyllande av behovs- och solidaritetsprincipen till följd av osäker nytta. I rangordningen har ingen hänsyn

tagits till kostnads- effektivitetsprincipen. Resultat av analys, förslag till rangordning samt motivering återfinns under respektive läkemedel (sid 5-12). För vissa läkemedel har en fördjupad etisk analys gjorts och det etiska resonemanget återfinns i dessa fall under särskild underrubrik.

## Uppföljning

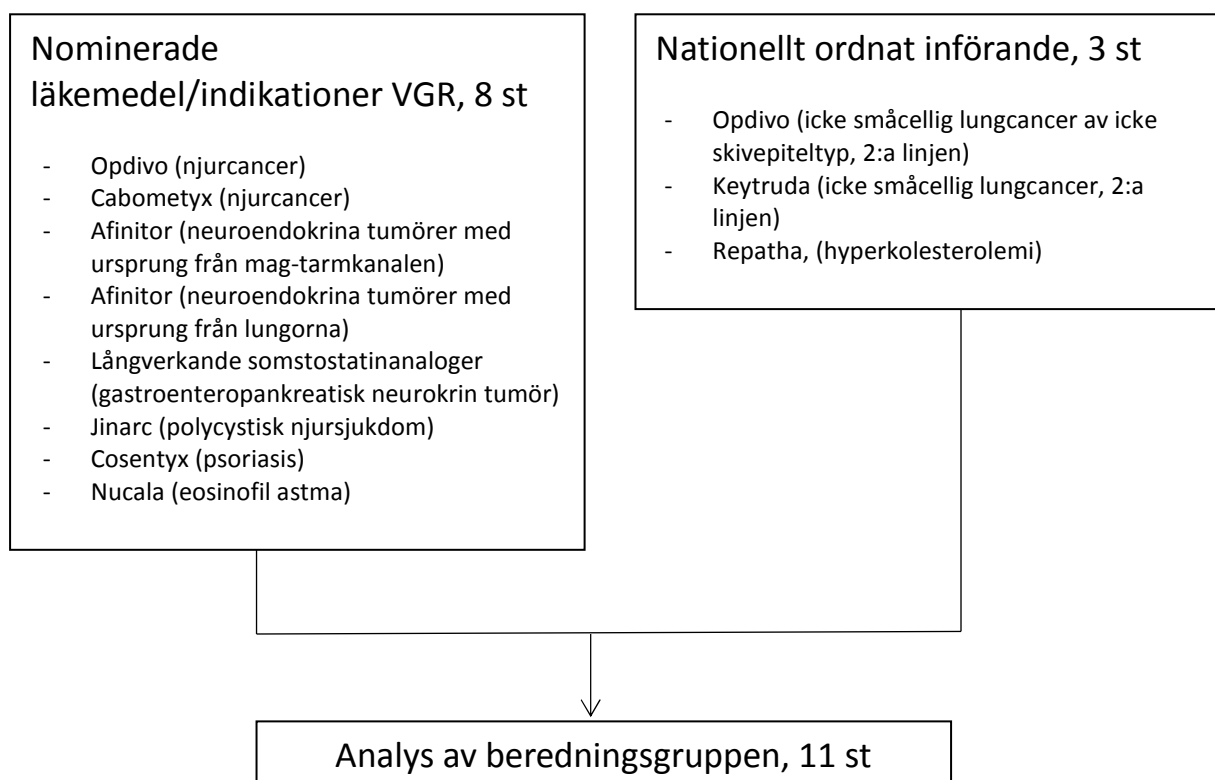
Vid introduktion av en ny läkemedelsbehandling i rutinsjukvård är det viktigt med uppföljning av både effekt och säkerhet. Verksamheter som avropar introduktionsfinansiering skall åläggas att delta i en sådan uppföljning och dokumentera användningen på ett sådant sätt att en utvärdering kan ske.

## Etapp 1, 2017

### Nominerade läkemedel

Till etapp 1 2017 inkom åtta nomineringar av nya läkemedel/indikationer och ytterligare tre läkemedel inkluderades av PPR utifrån att de är aktuella i nationell samverkan för ordnat införande. Samtliga aktuella läkemedel bedömdes uppfylla kriterier för att ingå i den regionala processen. Därmed har 11 läkemedel/indikationer analyserats av beredningsgruppen, se figur nedan.

Det finns ytterligare läkemedelsbehandlingar som är utvalda för nationell samverkan med landstingsgemensamt införandeprotokoll (samverkansnivå 1). Bedömningen är att de nationella underlag som är underframtagande inte hinner bli klara i tid för att beredningsgruppen ska kunna genomföra en analys enligt regionens rangordningsmodell i etapp 1 2017.



## Beregningsgruppens analys

### Sammanfattning

I nedanstående tabell summeras rangordning för de elva läkemedel/indikationer som genomgått fördjupad analys inför beslut i etapp 1 2017. Åtta preparat rankas på medelnivån (2) och tre preparat på lägsta nivån (3). Vid tidpunkt för när beredningsgruppen ska lämna sin analys till PPR saknas NT-rekommendation för Keytruda och Jinarc samt förmånsbeslut från TLV för Cabometyx. När dessa beslut finns tillhanda bör de 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. Kostnadsberäkningarna är preliminära.

Läkemedel	Substans	Indikation	Merkostnad (mkr/år)*	Rangordning
Opdivo	nivolumab	Lungcancer	█	2
Keytruda	pembrolizumab	Lungcancer	█	2
Opdivo	nivolumab	Njurcancer	█	2
Cabometyx	cabozantinib	Njurcancer	5,6	3
Afinitor	everolimus	Neuroendokrina tumörer, mage, tarm	3,8	2
Afinitor	everolimus	Neuroendokrina tumörer, lunga	1,9	2
Somatuline Autogel/ Sandostatin LAR	lanreotid/ oktreotid	Neuroendokrina tumörer	8,0	2
Jinarc	tolvaptan	Polycystisk njursjukdom	7,2	3
Cosentyx	sekukinumab	Psoriasis	2,6	2
Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	█	2
Repatha	evolocumab	Hyperkolesterolemi	13,0	3

\*beräkningar baserade på listpris

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

### **OPDIVO (NIVOLUMAB)**

**Nominerad indikation:** Lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi

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

**Effekt:** God (ökad livslängd)

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 170 tkr (listpris)

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

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** ██████████

██████████ (ca 50 patienter/år, 70 patienter första året). Kostnaderna överlappar med Keytruda.

**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. En nationell upphandling har genomförts och VGR har tecknat avtal.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Nomineringen stödjäs av studien Checkmate-057, där medianöverlevnaden var 12,2 månader bland 292 patienter som hade randomiserats till att få nivolumab och 9,4 månader bland 290 patienter som hade randomiserats till att behandlas med docetaxel. Hazardkvoten skattades till 0,73, 18-månaders överlevnadsfrekvens till 39% med nivolumab mot 23% med docetaxel. Data från studien tyder på att patienter vars tumör uttrycker PD-L1 har bättre nytta av nivolumab än patienter med PD-L1-negativa tumörer. Utifrån denna studie verkar risken för att nivolumab utlöser allvarliga biverkningar gynnsammare än den för docetaxel och försvarbar med tanke på sjukdomens allvarlighetsgrad.

En svaghet i nomineringen är att Checkmate-057 är den enda relevanta studien för denna nominering och att den dessutom är öppen. Allt invägt och trots brister i det vetenskapliga underlaget, föreslås rangordning 2 med tanke på förlängd överlevnad. Opdivo ingår i nationellt ordnat införande och ett landstingsgemensamt införandeprotokoll har tagits fram.

### **KEYTRUDA (PEMBORLIZUMAB)**

**Nominerad indikation:** Lokalt avancerad eller metastaserad PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

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

**Effekt:** God (ökad livslängd)

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 260 tkr (listpris)

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

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** ██████████

██████████ (ca 60 patienter/år, 75 patienter första året). Kostnaderna överlappar med Opdivo.

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnadseffektiviteten men rekommendation från NT-rådet saknas i dagsläget. En nationell upphandling har genomförts och VGR har tecknat avtal.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Nyckelarbetet (Keynote-010) visar på en förlängd överlevnad, en effekt som verkar vara dosberoende och öka med ökande andel PD-L1-positiva tumörer. Studien genomfördes med patienter vars andel av PD-L1-positiva tumörceller var minst 1%. Medianöverlevnaden var bland 345 patienter som hade randomiserats till behandlingen med pembrolizumab i den aktuella doseringen 10,4 månader. Bland 346 patienter som hade fått en högre dosering var medianöverlevnaden 12,7 månader, och bland 343 patienter som hade randomiserats till docetaxel-behandling 8,5 månader. Medianöverlevnaden var längre bland patienterna med mer än 50% PD-L1-positiva celler, om de fick pembrolizumab (14,9 för den lägre och 17,3 månader för den högre doseringen). Risken för att pembrolizumab utlöser allvarliga biverkningar verkar, utifrån idag tillgängliga data, gynnsammare än den för docetaxel och försvarbar med tanke på sjukdomens allvarlighetsgrad.

Allt invägt och trots brister i det vetenskapliga underlaget, föreslås rangordning 2 med tanke på förlängd överlevnad. Keytruda ingår i nationellt ordnat införande och ett landstingsgemensamt införandeprotokoll är under framtagande.

### **OPDIVO (NIVOLUMAB)**

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

**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

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 370 tkr (listpris)

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

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** ██████████

██████████ (ca 30 patienter/år).

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnadseffektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nytta och rekommenderar landstingen att använda Opdivo vid aktuell indikation. En nationell upphandling har genomförts och VGR har tecknat avtal.

### **Rangordning: 2**

**Kommentar:** Bedömningen av nivolumabs effekt i jämförelse med everolimus baseras på en randomiserad kontrollerad studie (Checkmate 025) omfattande 821 patienter. I denna studie ökade nivolumab totalöverlevnaden med i genomsnitt 5,5 månader (19,6 till 25 månader). Förekomsten av grad 3-4 biverkningar var lägre i nivolumabgruppen (19%) jämfört med everolimusgruppen (37%). Nivolumab-behandlade patienter fick i genomsnitt något bättre utfall i livskvalitetsmätningar. Studiens svagheter är öppen design och ett visst, delvis obalanserat, bortfall till nivolumabs fördel.

En subgruppsanalys avseende patienter i åldern 75 år eller äldre antyder att nivolumab skulle kunna ha en obetydlig effekt på dessa patienters mortalitetsrisk eller möjligen till och med kunna öka den. I avvaktan av data som bekräftar eller avfärdar en speciell skörhet i denna subgrupp anses detta vara ett observandum som behöver tas hänsyn till när nivolumab ges till patienter i högre ålder.

På basen av visad överlevnadsvinst och med sannolikt gynnsam biverkningsprofil föreslås rangordning 2.

**CABOMETYX (CABOZANTINIB)**

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

**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

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 500 tkr? (prisuppgift saknas)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 5,6 mkr

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2017 3,0 mkr, 2018 5,6 mkr, 2019 H1 2,8 mkr (ca 5-8 patienter/år).

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

**Rangordning:** 3

**Kommentar:** Bedömning baseras på en randomiserad kontrollerad studie omfattande 658 patienter, där man visade en längre progressionsfri överlevnad (PFS) med cabozantinib än med everolimus: PFS ökade med i genomsnitt 3,6 månader (3,8 till 7,4 månader). I cabozantinib-gruppen sågs även en tendens till ökad total överlevnad, men denna skillnad nådde inte den prespecifierade signifikansgränsen. Ett fall av direkt behandlingsrelaterad död sågs med cabozantinib-behandlingen och förekomsten av grad 3-4 biverkningar var högre i cabozantinib-gruppen (68%) jämfört med everolimus-gruppen (58%). Studiens främsta svagheter är öppen design och ett obalanserat bortfall som möjligen kan förstärka estimatet av behandlingseffekten för cabozantinib. Då säkerställd effekt ännu endast är visad med avseende på PFS och cabozantinib kan ha en ogynnsam biverkningsprofil föreslås rangordning 3.

*Etiska aspekter:* Nomineringen är utformad med förslag om införande utifrån ålder, vilket strider mot människovärdesprincipen. Avsikten är troligen att identifiera patienter med en fördelaktig risk-nytta balans för behandlingen men detta bör uttryckas i andra termer än kronologisk ålder. Relationen mellan behandlingens nytta och risker är så oklar vad gäller storlek och fördelning, att det kan föreligga konflikt med behovs- och solidaritetsprincipen.

**AFINITOR (EVEROLIMUS)**

**Nominerad indikation:** Inoperabla eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer (NET) med ursprung från mag-tarmkanalen (GEP-NETs) hos vuxna med progredierande sjukdom

**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 380 tkr

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 3,8 mkr

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2017 1,3 mkr, 2018 3,8 mkr, 2019 H1 1,9 mkr (ca 10 patienter/år).

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas för den aktuella indikationen. Afinitor ingår i läkemedelsförmånen men beslutet baseras på tidigare godkänd indikation.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Se även kommentar avseende everolimus/NET med ursprung från lungorna. Underlaget till bedömningen utgörs av Radiant-4, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade patienter med avancerade, icke-funktionella och väldifferentierade neuroendokrina tumörer. Medianvärdet för progressionsfri överlevnad, den primära effektvariabeln i denna studie, var 11,0 månader bland 205 patienter som behandlades med 10 mg everolimus dagligen, och 3,9 månader bland 97 patienter som behandlades med placebo, en signifikant skillnad. En observerad överlevnadsvinst kunde inte säkerställas statistiskt. Bland de 175 deltagarna som hade en tumör av gastrointestinalt ursprung var behandlingseffekten signifikant och i samma storleksordning som i hela studiegruppen. Biverkningsrapporterna från Radiant-4 och erfarenheter från användningen av everolimus mot andra sjukdomar talar för att dess risker kan rättfärdigas även inom ramen för den aktuella indikationen.

### **AFINITOR (EVEROLIMUS)**

**Nominerad indikation:** Inoperabla eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer (NET) med ursprung från lungorna hos vuxna med progredierande sjukdom

**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 380 tkr

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 1,9 mkr

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2017 0,6 mkr, 2018 1,9 mkr, 2019 H1 1,0 mkr (ca 5 patienter/år).

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas för den aktuella indikationen. Afinitor ingår i läkemedelsförmånen men beslutet baseras på tidigare godkänd indikation.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Se även kommentar avseende everolimus/NET med ursprung från magtarmkanalen. Underlaget till bedömningen utgörs av Radiant-4, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade patienter med avancerade, icke-funktionella och väldifferentierade neuroendokrina tumörer. Medianvärdet för progressionsfri överlevnad, den primära effektvariabeln i denna studie, var 11,0 månader bland 205 patienter som behandlades med 10 mg everolimus dagligen, och 3,9 månader bland 97 patienter som behandlades med placebo, en signifikant skillnad. En observerad överlevnadsvinst kunde inte säkerställas statistiskt. Bland de 90 deltagarna vars tumör tog sitt ursprung i lungorna var behandlingseffekten signifikant och i samma storleksordning som i hela studiegruppen. Biverkningsrapporterna från Radiant-4 och erfarenheter från användningen av everolimus mot andra sjukdomar talar för att dess risker kan rättfärdigas även inom ramen för den aktuella indikationen.

### **LÅNGVERKANDE SOMATOSTATINANALOGER; LANREOTID (SOMATULINE AUTOGEL) OCH OKTRETID (SANDOSTATIN LAR)**

**Nominerad indikation:** Gastroenteropankreatisk neuroendokrin tumör (GEP-NET) från tunntarm och pankreas (och ev okänt ursprung), grad 1 och 2, med kliniska, radiologiska eller biokemiska tecken till kvarvarande tumörsjukdom

**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 160 tkr

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 8,0 mkr

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2017 1,4 mkr, 2018 2,8 mkr, 2019 H1 2,1 mkr (20 nya patienter/år, ca 115 patienter när fullt infört).

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas för den aktuella indikationen. Läkemedlen ingår i läkemedelsförmånen.

**Rangordning: 2**

**Kommentar:** Oktreotid och lanreotid är båda somatostatin-analoga med liknande receptorinriktning. Båda är i kliniskt bruk mot hormonella symtom från GEP-NETs men nomineras nu till användningen i syfte att hämma tumörtillväxt. Att detta kan fungera visades för oktreotid i PROMID-studien, en dubbelblind undersökning bland patienter med väldifferentierade, metastaserande (delvis hormonaktiva) GEP-NETs, där mediantiden till progressionsfri överlevnad förlängdes från 6,0 månader bland 43 patienter med placebobehandling till 14,3 månader bland 42 patienter som fick oktreotid.

Lanreotid studerades i studien Clarinet, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad undersökning som inkluderade 204 vuxna patienter med avancerade, icke-funktionella och väldifferentierade GEP-NETs. Chansen att efter 2 års behandling vara i liv och utan tumörprogression skattades till 65,1% för lanreotid-behandlade och 33,0% för placebo-behandlade patienter, vilket utgjorde en signifikant skillnad. Ingen skillnad mellan aktivt och placebobehandlade patienter observerades avseende livskvalitet. Riskerna med denna sorts behandling verkar vara beskedliga i förhållande till sjukdomens allvarlighetsgrad och är kliniskt hanterbara, vilket stöds av Clarinet-studien.

## JINARC (TOLVAPTAN)

**Nominerad indikation:** Adult polycystisk njursjukdom (APKD) i CKD stadium 2 och 3

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 120 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 7,2 mkr (listpris)

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2017 2,4 mkr, 2018 7,2 mkr, 2019 H1 3,6 mkr (ca 60 patienter/år).

**Kostnadseffektivitet:** TLV har utrett om kostnaden är rimlig i förhållande till nytta och beslutat att Jinarc inte ska ingå i förmånen till det i förmånsansökan angivna priset. Prisförhandlingar pågår mellan landstingen/NT-rådet och företaget. Rekommendation från NT-rådet bör inväntas.

**Rangordning: 3**

**Kommentar:** Njurarna hos patienter med APKD destrueras inom loppet av decennier genom bildning av cystor. I samma takt minskar njurfunktionen, som vanligtvis mäts genom glomerulär filtrationshastighet (GFR), från ett normalvärde kring 100 mL/min till så småningom dialyskrävande värden på 7-8 mL/min eller lägre. APKD är en dominant ärftlig sjukdom. Försämringshastighet varierar mycket mellan patienter.

För att testa om tolvaptan har potential att bromsa sjukdomsförloppet genomfördes studien Tempo 3:4, en dubbelblind undersökning som randomiserade 1445 patienter med en ökad njurvolym och GFR på över 60 mL/min till att behandlas med antingen tolvaptan eller placebo. Under den treåriga uppföljningstiden minskade GFR bland de 961 tolvaptan-behandlade patienterna med i genomsnitt 2,7 ml/min, vilket kan jämföras med 3,7 ml/min per år bland de 484 patienterna som fick placebo. I en post-hoc analys drog man slutsatsen att effekten var högre bland patienterna med en förhållandevis låg initial GFR.

Tolvaptan leder till stora förluster av vatten, vilket påkallar frekventa toalettbesök, orsakar törst och nödvändiggör intag av stora mängder vätska samt en god kontroll av elektrolytbalansen. Författarna av Tempo 3:4 uppskattade att cirka 8 % av tolvaptan-behandlade patienterna avbröt behandlingen på grund av denna biverkan. Huvudbristen i det vetenskapliga underlaget till stöd av tolvaptan är emellertid avsaknaden av studier som visar att försämringstakten kan bibehållas under längre tid och på så vis förlänga tiden till dialys.

### COSENTYX (SEKUKINUMAB)

**Nominerade indikationer:** Måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som ej svarat på lokal eller systemisk basbehandling som ciklosporin, metotrexat och PUVA.

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

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

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 150 tkr

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 2,6 mkr

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2017 1,7 mkr, 2018 2,6 mkr, 2019 H1 1,3 mkr (ca 32 patienter/år).

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Cosentyx är rimlig i förhållande till nyttan vid indikationen måttlig till svår plackpsoriasis endast hos vuxna som inte svarat på systemisk behandling såsom ciklosporin, metotrexat eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar. Preparatet ingår i läkemedelsförmånen med begränsning av subvention till denna grupp.

### Rangordning: 2

**Kommentar:** Bedömningen baseras på tre randomiserade kliniska försök omfattande 2720 patienter (1481 sekukinumabbehandlade), samtliga utan påtagliga brister i intern validitet. Emellertid anger nomineringen att Cosentyx planeras ges i första hand till patienter som ej kunnat dra nytta av TNF-hämmare eller ustekinumab. Denna patientgrupp är i sig inte studerade i de tre studier som nomineringen hänvisar till i vilka jämförelse gjorts mot etanercept respektive ustekinumab hos patienter som inte fått något av dessa läkemedel tidigare. Detta är den väsentliga svagheten i det vetenskapliga underlaget. Å andra sidan har sekukinumab en helt annan verkningsmekanism. Dessutom har effekt således visats i form av en konsistent och klar, i storleksordningen 10-40 procentenheter, ökad utläkning av psoriasisplack jämfört med ustekinumab och etanercept. Effekterna gentemot placebo är dessutom betydligt större än gentemot de aktiva referensbehandlingarna.

Inga fall av direkt behandlingsrelaterad död sågs under behandlingen med sekukinumab, och biverkningar förekom i samma frekvens som med referensbehandlingarna. Möjligen utlöser sekukinumab något fler lindriga candidainfektioner. Två fall av malignt melanom in situ i en av studierna är dock ett observandum. Då en inte oväsentlig additiv effekt jämfört med både

TNF-alfa-hämmare och ustekinumab är säkerställd i den populationen för vilken läkemedlet är godkänd, och med sannolikt gynnsam biverkningsprofil, föreslås rangordning 2.

### **NUCALA (MEPOLIZUMAB)**

**Nominerad indikation:** Svår eosinofil astma hos vuxna med tidigare exacerbationer och/eller beroende av systemiska glukokortikoider

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

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

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 137 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** [REDACTED]

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** [REDACTED]

[REDACTED] (ca 75 patienter/år).

**Kostnadseffektivitet:** TLV har beslutat att Nucala inte ska ingå i förmånen till det i förmånsansökan angivna priset. Efter TLVs beslut har landstingen/NT-rådet förhandlat med företaget vilket resulterat i ett avtal innebärande en reducerad läkemedelskostnad som gör att behandling gällande en avgränsad patientgrupp bedöms som kostnadseffektiv NT-rådet. Regionen har tecknat avtal.

**Rangordning:** 2

**Kommentar:** Mepolizumab kan reducera svåra kliniska akuta exacerbationer av eosinofil astma hos patienter med frekventa akuta försämringar. Läkemedlet har jämförts med placebo i tre randomiserade, kontrollerade studier (totalt 1336 patienter). Frekvensen av episoder med akut kliniskt signifikant försämring minskades från cirka två till en episod per patient och år. I två av de tre studierna kunde man inte påvisa någon skillnad i patientens självupplevda kontroll av sina astmabesvär. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i någon av studierna.

NT-rådet rekommenderade 2016-10-28 att mepolizumab är indicerat endast till patienter med eosinofil astma av svårighetsgrad av minst fyra akuta exacerbationer per år. Rangordning 2 avser denna patientgrupp med mycket svår astma.

### **REPATHA (EVOLOCUMAB)**

(uppdaterat 2017-01-13)

**Nominerad indikation:** Patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Utöver nämnda patientgrupper som omfattas av högkostnadsskyddet, avser nomineringen även behandling av patienter som får eller är aktuella för LDL-aferes.

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

**Effekt:** Effektstorlek avseende prevention av hjärt-kärlkomplikationer går ej att bedöma då studier med sådana utfallsmått saknas. Registreringen bygger på hypotesen att sänkning av LDL-kolesterol alltid innebär betydande klinisk nytta.

**Risk:** Låg (men långfristig risk ej tillräckligt studerad)

**Evidens:** ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag avseende sänkning av LDL-kolesterol vid homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Vad gäller prevention av hjärt-kärlkomplikationer saknas data för de föreslagna patientgrupperna.

**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 45 tkr (listpris)

**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 13 mkr (listpris)

**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2017 1,4 mkr, 2018 2,7 mkr, 2019 H1 4,1 mkr (ca 30 nya patienter/år, 290 patienter när fullt infört).

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för evolocumab är rimlig i förhållande till nyttan vid användning för den aktuella patientgruppen. 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: 3**

**Kommentar:** I avsaknad av relevanta kliniska utfallsdata går effektstorlek för dessa inte att bedöma. Grupperna homozygot familiär hyperkolesterolemi och patienter aktuella för aferes är vardera och även tillsammans för små för att vara aktuella för ordnat införande.

Aferesgruppen är dessutom inte studerad. Den stora gruppen, terapivikt i blandade grupper med hyperkolesterolemi, är heller inte studerad. Dessa sakförhållanden samt den totala avsaknaden av kliniska utfallsmått i studierna gör att vi rekommenderar rangordning 3.

Evolocumab ingår i nationellt ordnat införande och ett landstingsgemensamt införandeprotokoll har tagits fram.

#### **Referenser**

LAPLACE-2 (Robinson et al., JAMA 2014),  
RUTHERFORD-2 (Raal et al., Lancet 2015),  
TESLA (Raal et al. Lancet 2015)

#### **Underlag nationellt ordnat införande**

Förmånsbeslut TLV

<http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/Repatha-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-till-och-med-31-december-2017/>

NT-rådets rekommendation till landstingen

[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Evolocumab-\(Repatha\)-160901.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Evolocumab-(Repatha)-160901.pdf)

Införandeprotokoll för nationellt ordnat införande av läkemedel

[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Inforande-uppfoljningsprotokoll-PCSK9-evolocumab-version-3.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforande-uppfoljningsprotokoll-PCSK9-evolocumab-version-3.pdf)

## Matris för rangordning

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