

**Ordnat införande 2018 etapp 3**

Datum 2018-10-05

**Koncernstab Hälso- och sjukvård**

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 0703-93 08 37

E-post: anna.lindhe@vregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

**Ordnat införande 2018 etapp 3 – 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 3. Arbetsmetod och resultat redovisas nedan. Rangordningen utgör ett underlag för PPR:s 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 augusti 2018 nominera nya läkemedel och/eller indikationer till etapp 3. 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
- 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
- Kristina Bengtsson Boström, Närhälsan FoU primärvård, distriktsläkare, docent i allmänmedicin

### **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

undanträngning, begränsad effekt vid mycket svår sjukdom, möjlig särläkemedelsliknande situation samt risk för konflikt med människovärdesprincipen (för mer information se separat etisk analys).

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 3, 2018

### Nominerade läkemedel

Till etapp 3 2018 inkom elva nomineringar av nya läkemedel/indikationer. Fem av dessa nomineringar avser läkemedel som omfattas av nationell samverkan för ordnat införande.

En nominering bedöms inte uppfylla kriterier för att tas upp i ordnat införande-processen men har trots detta utvärderats av beredningsgruppen. Det gäller Soliris vid atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom, aHUS.

### Beredningsgruppens analys

#### Sammanfattning

I nedanstående tabell summeras rangordning för de elva läkemedel/indikationer som genomgått fördjupad analys.

Den uppskattade merkostnaden (det nya läkemedlets kostnader minus bortfallande läkemedelskostnader) avser årskostnad när behandlingen är fullt introducerad. Kostnadsberäkningarna är preliminära. Erfarenheten visar att kostnaderna initialt under introduktionsperioden ofta blir lägre än uppskattat. Detta kan bland annat bero på svårförutsägbara förändringar i patientflöde och personaltillgång. Flera av läkemedlen omfattas av avtal med läkemedelsföretag där en viss kostnadsåterbäring fås i efterhand. Läkemedelskostnaden är i dessa fall konfidentiell enligt avtal.

Läkemedel (substans)	Indikation / användningsområde	Mer-kostnad (mkr/år)	Rang-ordning	Nationell samverkan ordn. inf.
Tecentriq (atezolizumab)*	urotelialt carcinom, andra linjens behandling	**	3	Ja
Bavencio (avelumab)*	merkelcellskarcinom	■	3	Ja
Tagrisso (osimertinib)*	icke småcellig lungcancer, första linjen	■	2	Nej
Alecensa (alektinib)	ALK-positiv icke småcellig lungcancer, 2-3:e linjen	■	2	Nej
Zykadia (ceritinib)*			2	Nej
Lutathera (177Lu oxodotreotid)*	neuroendokrina, somatostatininreceptor-positiva tumörer med gastrenteropankreatiskt ursprung	■	2	Ja
Venclyxto (venetoklax)*	kronisk lymfatisk leukemi	■	3	Nej
Mavenclad (kladribin)	högaktiv skovvist förlöpande MS	8 till 0 (se sid 11)	3	Nej
Veltassa (patiromer)	kronisk njursvikt med hyperkalemi	1,9	3	Nej
Soliris (eculizumab)	atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom, aHUS	4,5 - 13	3	Ja
Fasenra (benralizumab)	svår eosinofil astma	**	2	Ja

\*Avtal om återbäring i efterhand finns. Läkemedelskostnad är konfidentiell enligt avtal.

\*\* Ingen merkostnad. Finansieras genom avsatta medel för likvärdigt läkemedel i tidigare etapp där introduktionsfinansiering pågår.

## Analys av enskilda läkemedel / indikationer

- **Tecentriq (atezolizumab)**  
PD-L1-hämmare (immunterapi vid cancer)

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Behandling i monoterapi av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, d v s som andra linjens behandling.

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

**Effekt:** Liten

**Risk:** Låg

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

**Antal patienter:** Ca 20 patienter per år bedöms erbjudas behandling med Tecentriq alternativt Keytruda. När fullt infört beräknas ca 30 patienter vara under behandling.

**Kostnader:** Tecentriq är ett alternativ till Keytruda som redan omfattas av introduktionsfinansiering inom ramen för ordnat införande. Att inkludera Tecentriq i introduktionsfinansieringen under samma period, till och med juni 2020, skulle inte innebära några ytterligare merkostnader.

Tecentriq har varit föremål för en nationell upphandling och VGR har tecknat avtal med företaget. Tillkommande årskostnad efter återbäring beräknas till ■■■ mkr (Tecentriq och Keytruda). Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

**Berörd förvaltning:** Initialt kommer immunterapi vid aktuell indikation endast att ordinerars, ges och följas upp på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

**Kostnadseffektivitet:** TLV har i sitt klinikläkemedelsuppdrag gjort en begränsad utvärdering av kostnadseffektiviteten. NT-rådets bedömning är att kostnaden i förhållande till nyttan för Keytruda, Opdivo och Tecentriq, med TLV:s antaganden och de upphandlade priserna, är acceptabel.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen är att Keytruda eller Tecentriq kan användas i första hand och Opdivo kan övervägas i andra hand vid behandling i andra linjen av urotelial cancer hos vuxna som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi.

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** För närvarande finns inga tillförlitliga data som stödjer användningen av atezolizumab hos patienter med urotelial cancer efter platinabaserad kemoterapi. Den vetenskapliga dokumentationen till stöd för en klinisk relevant effekt är mycket begränsad och utgörs av en fas II-studie (fallserie) samt en öppen randomiserad kontrollerad studie, IMVigor211. Studien IMVigor211 kunde inte

visa någon effektfördel gentemot kemoterapi med avseende på patienternas överlevnad, sjukdomsprogression eller radiologisk responskvot. Biverkningarna var dock färre för gruppen som fick atezolizumab än för de som fick kemoterapi. För patienter med urotelial cancer som genomgått platinabaserad kemoterapi introduceras för närvarande pembrolizumab i kliniskt bruk. Det finns inga direkt jämförande studier mellan atezolizumab och pembrolizumab men för pembrolizumab kunde en statistiskt signifikant förbättrad överlevnad jämfört med kemoterapi visas i den pivotala studien. Beredningsgruppen har även noterat att myndigheterna gått ut med rekommendation om begränsningar i användningen av pembrolizumab och atezolizumab vid första linjens behandling av urotelial cancer. Detta efter säkerhetssignaler om att dödligheten bland patienter vars tumörer uttrycker små mängder PD-L1 i själva verket kan vara ökad.

- **Bavencio (avelumab)**

PD-L1-hämmare (immunterapi vid cancer)

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Behandling i monoterapi av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom.

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** Ca 6 patienter per år bedöms erbjudas behandling. När fullt infört beräknas 10-12 patienter vara under behandling.

**Kostnader:** Bavencio har varit föremål för en nationell upphandling och VGR har tecknat avtal med företaget. Tillkommande årskostnad efter återbäring enligt avtal beräknas till ■ mkr. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

**Berörd förvaltning:** Sahlgrenska Universitetssjukhuset

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag från TLV saknas. NT-rådet har granskat en hälsoekonomisk modell som företaget tillhandahållit. Mot bakgrund av att tillståndets svårighetsgrad är mycket hög, behandlingens effekt bedöms som måttlig och det avtalade priset acceptabelt, bedömer NT-rådet behandlingen som kostnadseffektiv.

**Nationellt ordnat införande:** NT-rådets rekommendation till landstingen är att Bavencio kan användas för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom.

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Det finns inga kontrollerade studier som visar att avelumab medför en större nytta än befintliga behandlingar för den nominerade patientgruppen. Den pivotala studien är en enarmad fas II-studie med få patienter.

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig 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.

- **Tagrisso (osimertinib)**

”Tredje generationens” EGFR-hämmare (proteinkinashämmare).

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Första linjens behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars tumörer har en aktiverande epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-mutation

**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 25 patienter bedöms bli aktuella för behandling per år

**Kostnader:** I samband med introduktion av Tagrisso som andra linjens behandling träffades en sidoöverenskommelse om riskdelning mellan landstingen och läkemedelsföretaget. VGR har tecknat avtal med företaget. Tillkommande årskostnad efter återbäring beräknas till ■■■ mkr. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

**Berörda förvaltningar:** Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS (onkologiska och lungmedicinska enheter på region- och länssjukhus).

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag från TLV för den aktuella indikationen saknas. Tagrisso ingår i läkemedelsförmånen men beslutet grundar sig på att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan vid andra linjens behandling.

**Nationellt ordnat införande:** Nej

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:**

Osimertinibs effekt som första linjens behandling av patienter i den nominerade gruppen har undersökts i studien FLAURA, där sammanlagt 556 patienter randomiserades till antingen osimertinib eller en befintlig hämmare av EGFR-TK (gefitinib eller erlotinib). Medianen på progressionsfri överlevnad var 18,9 månader i osimertinib-gruppen och 10,2 månader i kontrollgruppen. Man såg även en viss överlevnadsfördel med osimertinib och inga tydliga signaler på sämre tolerabilitet. Studien var av dubbelblind design.

*Etiska aspekter:* Införande innebär en möjlig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Detta kan motivera 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.

- **Alecensa (alektinib)**

ALK-hämmare

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib

**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 8 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling med ALK-hämmare (Alecensa eller Zykadia) i andra linjen.

**Kostnader:** De tillkommande årskostnaderna beräknas till ■■■ mkr (Alecensa och Zykadia). Läkemedelskostnaden för Zykadia är konfidentiell enligt avtal

**Berörda förvaltningar:** Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS (onkologiska och lungmedicinska enheter på region- och länssjukhus).

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Alecensa inte överstiger den kostnad som TLV anser vara rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad och har därmed beslutat att Alecensa ska ingå i läkemedelsförmånerna.

**Nationellt ordnat införande:** Nej

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Bedömningen baseras på resultat från den öppna studien ALUR, i vilken 72 patienter hade randomiserats till behandling med alektinib och 35 till behandling med kemoterapi (pemetrexed eller docetaxel). Mediantiden till progress av sjukdomen eller död skattades till 7,1 månader med alektinib och 1,6 månader med kemoterapi. Maximal uppföljningstid var drygt ett år, och någon skillnad i överlevnad mellan grupperna kunde inte påvisas. Önskade effekter redovisades sammanfattningsvis som hanterbara och inte mer besvärliga jämfört med kemoterapi. Det noteras att samtliga patienter i ALUR hade gått igenom behandlingar med både platinabaserad kemoterapi och krizotinib, medan nomineringen i första hand avser patienter som enbart fått krizotinib. Antagandet att den nominerade gruppen kan ha nytta likväl stöds av att alektinib även godkänts som första linjens behandling (av patienter med ALK-positiv icke-småcellig lungcancer).



*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig 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.

- **Zykadia (ceritinib)**  
ALK-hämmare

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib

**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 8 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling med ALK-hämmare (Alecensa eller Zykadia) i andra linjen.

**Kostnader:** I samband med förmånsbeslutet har en sidoöverenskommelse om riskdelning träffats mellan landstingen och företaget för att minska osäkerheten kring kostnaderna. VGR har tecknat avtal om återbäring med läkemedelsföretaget. De tillkommande årskostnaderna beräknas till ■■■ mkr (Alecensa och Zykadia). Läkemedelskostnaden för Zykadia är konfidentiell enligt avtal.

**Berörda förvaltningar:** Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS (onkologiska och lungmedicinska enheter på region- och länssjukhus).

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Zykadia är rimlig i förhållande till nytta och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen.

**Nationellt ordnat införande:** Nej

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Bedömningen baseras på resultat från ASCEND-5, en öppen, randomiserad studie i vilken 115 patienter behandlades med ceritinib och 113 med kemoterapi (pemetrexed eller docetaxel). Mediantiden till progress av sjukdomen eller död skattades till 5,4 månader med ceritinib och 1,6 månader med kemoterapi. Utifrån i studien redovisade oönskade effekter verkar ceritinib medföra minst lika stor risk för besvärliga biverkningar som kemoterapi. Prövarna noterade också att 15 patienter dog under själva behandlingen med ceritinib, vilket kan jämföras med 5 patienter som dog under behandlingen med kemoterapi (en formell överlevnadsanalys efter en längre uppföljning visade dock ingen signifikant skillnad mellan grupperna).

*Etiska aspekter:* Nyttan är måttlig 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.

- **Venclyxto (venetoklax)**

Selektiv hämmare av det antiapoptotiska proteinet B-cellslymfom 2 (BCL-2)

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Behandlingskrävande kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter

- som har 17p-deletion eller TP53-mutation och
  - som är olämpliga för eller
  - som har sviktat på en B-cell receptor (BCR) - hämmare eller,
- patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Måttlig

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

**Antal patienter:** Ca 10 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling

**Kostnader:** I samband med förmånsbeslutet har en sidoöverenskommelse om riskdelning träffats mellan landstingen och företaget för att minska osäkerheten kring kostnaderna. VGR har tecknat avtal om återbäring med läkemedelsföretaget. De tillkommande årskostnaderna efter återbäring beräknas till ■■■ mkr. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

**Berörda förvaltningar:** Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS men även på övriga hematologiska enheter i regionen.

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för användning av Venclyxto enligt sidoöverenskommelsen är lägre än kostnaden för Zydelig (idelalisib) i kombination med rituximab under en genomsnittlig behandlingstid. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Venclyxo ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Begränsningen överensstämmer med nominerad indikation.

**Nationellt ordnat införande:** Nej, omfattas inte av nationellt ordnat införande av nya läkemedel. I remissversion av nytt nationellt vårdprogram för KLL rekommenderas behandling med venetoklax.

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Venetoklax är i första hand avsett för patienter efter svikt av behandling innehållande ibrutinib eller idelalisib. Dessa utgör enbart 2% av patienterna som inkluderats i MURANO, den enda kontrollerade studien med venetoklax. Ordnat införande av venetoklax i rutinsjukvård är således för tillfälle för svagt underbyggt.

- **Maveclad (kladribin)**

Sjukdomsmodifierande behandling vid MS

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Vuxna patienter med högaktiv skovvist förlöpande multipel skleros (RRMS) omfattande både nyinsjuknade patienter utan tidigare behandling och patienter som inte erhållit tillfredsställande effekt på första linjens behandling (interferon beta, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetylfumarat)

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

**Effekt:** Måttlig till god (i jämförelse med placebo)

**Risk:** Låg till måttlig

**Evidens:** ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag (avseende användning enligt nominering)

**Antal patienter:** 50 nya patienter per år bedöms bli aktuella för behandling

**Kostnader:** En introduktion av Mavenclad bedöms innebära merkostnader de tre till fyra första åren. På längre sikt kan införandet vara kostnadsbesparande. Den tillkommande kostnaden 2020 beräknas till ca 8 mkr.

**Berörda förvaltningar:** Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS, Angered och Frölunda (neurologmottagningar)

**Kostnadseffektivitet:** TLV:s hälsoekonomiska utredning visar att kostnaden för Mavenclad är lägre än kostnaden för behandling med läkemedlet Gilenya (fingolimod) som TLV bedömt vara det mest relevanta jämförelsealternativet. Mot bakgrund av detta har TLV bedömt att kostnaden för Mavenclad är rimlig i förhållande till nytta och beslutat att Mavenclad ska ingå i läkemedelsförmånerna.

**Nationellt ordnat införande:** Nej

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Nomineringen och EMA:s godkännande gäller patienter med högaktiv skovvist förlöpande MS, en population som är underrepresenterad i CLARITY, den enda i sammanhanget relevanta studien. Även i det i CLARITY studerade urvalet av patienter visas dessutom inte någon överlägsen effekt gentemot befintliga behandlingsalternativ, eftersom prövarna valde placebo som jämförelse. I motsats till vad som är fallet med kladribin, finns det klinisk erfarenhet och en förhållandevis omfattande vetenskaplig dokumentation av nyttoprofilen hos befintliga

läkemedel för behandling av patienter med skovvist förlöpande MS. Medan detta inte utesluter att kladribin kan vara ett bättre val för enskilda individer, verkar det nuvarande dataläget inte stödja ett bredinförande av kladribin i rutinsjukvård.

- **Veltassa (patiomer)**

Katjonbytespolymer som genom bindning minskar koncentrationen av fritt kalium i mag-tarmkanalen

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Patienter med kronisk njursvikt i stadie 3-4 (CKD 3-4) med hyperkalemi där Resonium inte är lämpligt.

**Sjukdomens svårighetsgrad:** Hög - måttlig

**Effekt:** God (avseende hyperkalemi)

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag för relevant utfall i rätt population, ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag avseende sänkning av kalium

**Antal patienter:** Ca 25 patienter per år bedöms erbjudas behandling. När fullt infört beräknas ca 65 patienter vara under behandling.

**Kostnader:** De tillkommande årskostnaderna beräknas till 1,9 mkr.

**Berörd förvaltning:** Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS (njurmedicinmottagningar)

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Veltassa, för patienter med CKD i stadier 3 och 4 för vilka behandling med Resonium inte är lämpligt, står i rimlig relation till nyttan och därmed beslutat att Veltassa ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till denna patientgrupp.

**Nationellt ordnat införande:** Nej

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Nomineringen avser njursjuka patienter som anhopat för mycket kalium i kroppen och som har svårigheter att inta Resonium, ett kaliumeliminerande polymer, som är dagens standardbehandling. Rapporterna från studierna AMETHYST-DN, OPAL-HF och PEARL-HF visar att patiomer kan vara av värde för sänkningen av kaliumnivåer hos patienter med njursvikt i allmänhet. Nyttan med kaliumsänkning förväntas dock att variera stort bland patienterna i målpopulationen, som dessutom är vagt definierad. Det finns inte heller någon dokumentation som belyser vilka alternativa sätt att sänka kaliumnivåerna som står till klinikernas förfogande och hur dessa jämför sig med användningen av patiomer. Sammanlagt finns inget tillräckligt underlag för att prioritera ett införande av patiomer i rutinsjukvården.

- **Soliris (eculizumab)**

Monoklonal antikropp som binder till humant C5-komplementprotein och hämmar aktiveringen av terminalt komplement.

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Patienter med atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

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

**Effekt:** Mycket god (på surrogatmarkörer enbart)

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** Incidensen är mycket låg och antalet nya patienter per år är osäkert. En bedömning är att 1-3 patienter kan bli aktuella för behandling.

**Kostnader:** Behandlingen kostar ca 4,5 mkr per patient och år.

**Berörd förvaltning:** SU och SKAS (njurmedicinska enheter)

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomisk värdering saknas, men NT-rådet konstaterar i sin rekommendation att det är otvetydigt att givet priset för Soliris blir kostnaden per QALY långt över vad som normalt betraktas som kostnadseffektivt.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådet rekommenderar landstingen att:

- avstå från generell användning av Soliris vid behandling av aHUS
- endast använda Soliris vid behandling som bedöms oundgänglig
  - det nationella behandlingsrådet för aHUS bedömer vilka patienter som kan erbjudas behandling med Soliris
  - det nationella behandlingsrådets bedömning utgår från riktlinjerna Användning av eculizumab vid aHUS
  - det nationella behandlingsrådet tar också ställning till vilka patienter som, med aktuell kunskap, kan avsluta behandling

**Rangordning: 3**

**Beredningsgruppens kommentar:** Underlaget består enbart av korta fallserier, några kontrollerade studier finns inte. Majoriteten av utfallsmåtten är surrogatmått, med undantag av det något udda utfallsmåttet avsaknad av behov av alternativ behandling (plasmaferes/dialys).

Det är sannolikt att det finns en klinisk effekt av substansen men storleken på denna, och i synnerhet då i relation till effekterna av dagens handläggning, går i avsaknad av adekvata studier inte att bedöma. Detta gör, i kombination med det synnerligen höga priset, att beredningsgruppen inte anser introduktionsfinansiering är rimlig. Utvärdering inom ramen för ordnat införande görs på gruppnivå och avser införande i ”rutinsjukvård” vilket inte rekommenderas av NT-rådet.

*Etiska aspekter:* Patientgruppens ringa storlek gör att det handlar om en sär läkemedelsliknande situation, där lägre kostnadseffektivitet och evidensgrad ofta tolereras.

Behandlingen saknar rigoröst påvisad klinisk effekt samtidigt som det finns en effektiv alternativ behandling. Även om sjukdomen är mycket allvarlig finns inget bevisat nyttotillskott att värdera högre mot bakgrund av patienternas utsatta läge. Behandling enligt angiven indikation strider sannolikt mot människovärdesprincipen i den etiska plattformen för prioriteringar, och därmed även mot Hälso- och sjukvårdslagen.

### **Inkomna nomineringar som har utretts av beredningsgruppen i tidigare etapper och där bedömningen kvarstår**

Texten har kompletterats med kostnader, nationella underlag om kostnadseffektivitet samt rekommendation från NT-rådet.

- **Lutathera (lutetium (177Lu) oxodotreotid)**

Binder till somatostatinreceptorpositiva tumörceller och dödar dessa under avgivande av  $\beta$ -strålning.

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Vuxna patienter med icke resektabla/metastaserade neuroendokrina väldifferentierade (G1-G2), somatostatinreceptorpositiva tumörer med gastrenteropankreatiskt 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

**Antal patienter:** Ca 10 patienter per år bedöms erbjudas behandling.

**Kostnader:** Lutathera har varit föremål för en nationell prispförhandling och VGR har tecknat avtal med företaget. Tillkommande årskostnad efter återbäring beräknas till ■■■ mkr. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

**Berörd förvaltning:** Sahlgrenska Universitetssjukhuset

**Kostnadseffektivitet:** TLV har i sitt klinikläkemedelsuppdrag gjort en utvärdering av kostnadseffektiviteten. NT-rådet har i dialog med företaget erhållit en rabatt på priset för Lutathera som gör att det i en sammanvägd bedömning kan betraktas som kostnadseffektivt.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen är att Lutathera kan användas vid GEP-NET samt att teckna det nationellt framtagna avtalet om prisreduktion.

## **Rangordning: 2**

**Berekningsgruppens kommentar:** Effekter av  $^{177}\text{Lu}$ -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  $^{177}\text{Lu}$ ) 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  $^{177}\text{Lu}$ -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.

- **Fasenra (benralizumab)**

Monoklonal antikropp mot IL-5-receptorn.

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Tilläggsterapi vid svår eosinofil astma av huvudsakligen icke-allergisk typ som inte kan kontrolleras med hög dos inhalerade steroider och bronkdilaterande behandling. Patienter på steg 5 i astmabehandlingstrappan som är okontrollerade trots omfattande medicinering och/eller har behov av underhållsbehandling med höga per orala steroiddoser med risk för allvarliga långsiktiga steroidbiverkningar.

**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 + Cinquaero + Fasenra

**Kostnader:** Fasenra är ett läkemedel med liknande verkningsmekanism som Nucala och Cinquaero som redan omfattas av introduktionsfinansiering inom ramen för ordnat införande. Att inkludera Fasenra i introduktionsfinansieringen under samma period, till och med juni 2019, skulle inte innebära några ytterligare merkostnader. De tillkommande årskostnaderna när det tre läkemedlen är fullt införda uppskattas till ■■■ mkr.

**Berörd förvaltning:** Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden i förhållande till nyttan för den patientgrupp som utvärderas inte överstiger den kostnad som TLV anser vara rimlig. TLV har beslutat att Fasenra ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning av subventionen

till patienter med svår eosinofil astma som är otillräckligt kontrollerad trots standardbehandling och antingen behandling med perorala kortikosteroider i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådets rekommendation är använda Cinquaero, Fasenra och Nucala för patienter i behandlingssteg 5 i LäkeMedelsverkets behandlingsrekommendation för astma. Behandling kan även vara aktuell att överväga för vissa patienter som står på underhållsbehandling enligt steg 4 i LäkeMedelsverkets behandlingsrekommendation för astma. Vidare rekommenderar NT-rådet att behandling i första hand initieras av specialist i allergologi eller lungmedicin.

### **Rangordning: 2**

**Kommentar:** Benralizumab har nominerats för liknande målgrupp som två andra läkemedel, mepolizumab och reslizumab, som sedan tidigare beviljats introduktionsfinansiering. Den huvudsakliga dokumentationen av benralizumabs effekt utgörs av tre placebokontrollerade randomiserade studier (SIROCCO, CALIMA och ZONDA), som visar att benralizumab, givet i den föreslagna dosen till patienter med svår eosinofil astma, förbättrar ett flertal indikatorer på sjukdomsbördan och minskar behovet av orala steroider. Den sammanlagda bedömningen utifrån tillgängliga data är att benralizumab ger liknande klinisk nytta som mepolizumab (Nucala) och reslizumab (Cinquaero). Introduktionsfinansieringen som är avsatt för mepolizumab och reslizumab sträcker sig till och med juni 2019 och föreslås kunna användas även för benralizumab.



## 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>