

Ordnat införande 2016 etapp 2
Datum 2016-06-10
Diarienummer HS 2016-00574

Koncernstab Hälso- och sjukvård
Handläggare: Anna Lindhé
Telefon: 010-441 13 63
E-post: anna.lindhe@vgregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

Ordnat införande 2016 etapp 2 – 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 2016 etapp 2. 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 31 mars 2016 nominera nya läkemedel och/eller indikationer till etapp 2. 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. Efter förankring i PPR har beredningsgruppen inte utrett nomineringar som avser läkemedel med negativ NT-rekommendation eller där TLV avslagit förmånsansökan eftersom dessa läkemedel inte är aktuella att prioriteras för ordnat införande i PPRs samlade förslag.

Beredningsgruppens sammansättning

- Anna Lindhé (ordförande), Koncernstab Hälso- och sjukvård, apotekare
- Ann Ekberg Jansson, Angereds Närsjukhus, överläkare/docent, specialist i lungmedicin
- 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 14). 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 avseende införandet av läkemedel för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad och som samtidigt medför mycket stora totala nettokostnadsökningar. I rangordningen har ingen hänsyn tagits till kostnads- effektivitetsprincipen. Resultat av analys, förslag till rangordning samt motivering återfinns under respektive läkemedel (sid 6-13). För vissa läkemedel har en fördjupad etisk analys gjorts och det etiska resonemanget återfinns i dessa fall under särskild underrubrik.

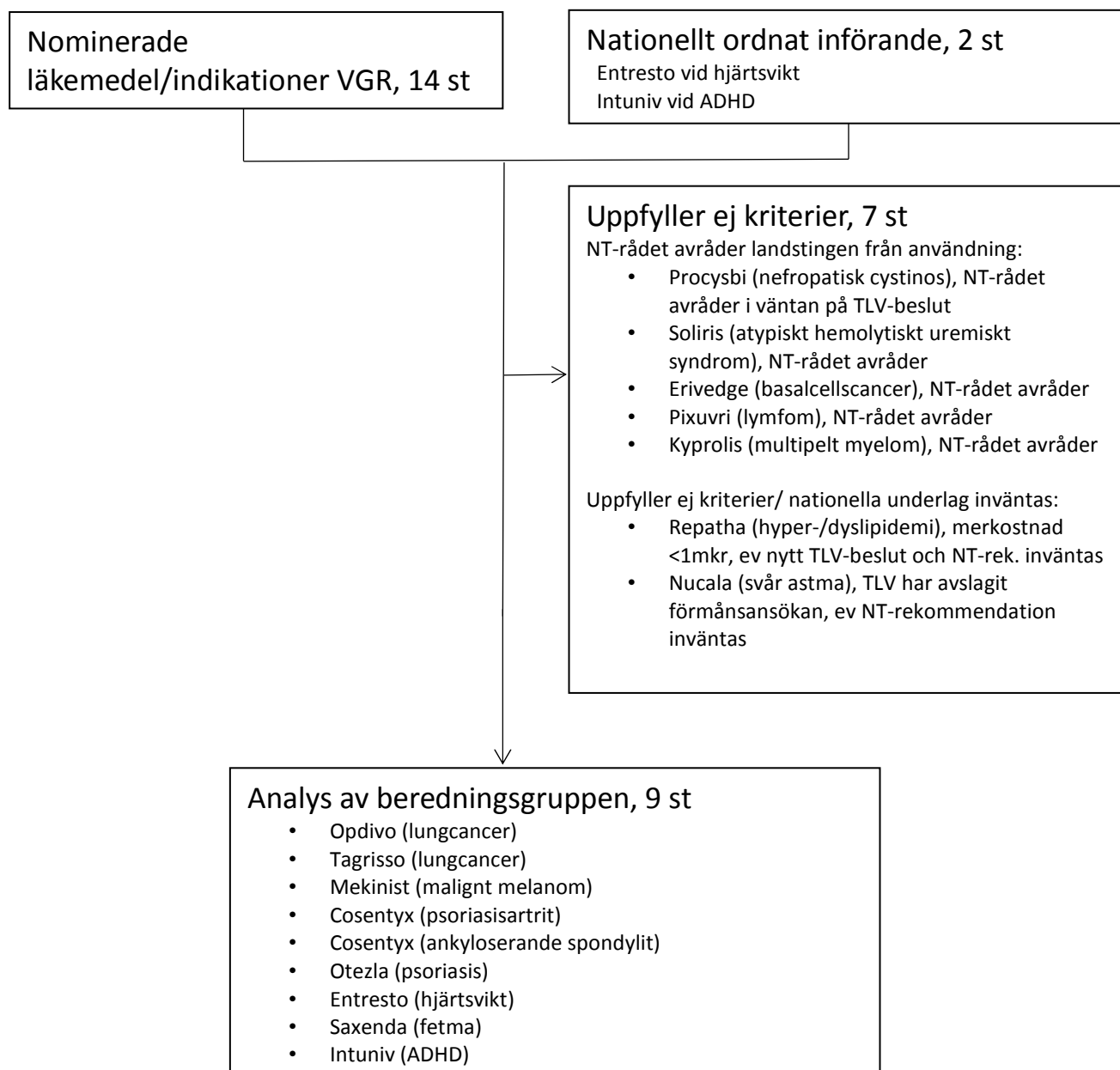
Uppföljning

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 2, 2016

Nominerade läkemedel

Till etapp 2 2016 inkom 14 nomineringar av nya läkemedel/indikationer och ytterligare två läkemedel inkluderades av PPR utifrån att de är aktuella i nationell samverkan för ordnat införande men inte nominerats. Sju nomineringar bedömdes inte uppfylla kriterier för att ingå i den regionala processen eller var inte aktuella att analysera eftersom NT-rådet avråder landstingen från användning alternativt att nationella underlag ska inväntas. Därmed har nio läkemedel/indikationer analyserats av beredningsgruppen i etapp 2.



Beredningsgruppens analys

Sammanfattning

I nedanstående tabell summeras rangordning för de tio läkemedel/indikationer som genomgått fördjupad analys inför beslut i etapp 2 2016. Ett preparat rankas på högsta nivån, fem på medelnivån och fyra preparat på lägsta nivån. Vid tidpunkt för när beredningsgruppen ska lämna sin analys till PPR saknas förmånsbeslut från TLV för Tagrisso, Mekinist och Saxenda. 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.

Läkemedel	Substans	Indikation	Merkostnad (mkr/år)*	Rangordning
Opdivo	nivolumab	Lungcancer	5,0 mkr	2
Tagrisso	osimertinib	Lungcancer	4,7 mkr	3
Mekinist	trametinib	Malignt melanom	17,4 mkr	2
Cosentyx	sekukinumab	Psoriasisartrit	4,5 mkr	2
		Ankyloserande spondylit		2
Otezla	apremilast	Psoriasis	3,4 mkr	3
Entresto	sakubitriil/valsartan	Hjärtsvikt	7,5 mkr	1
Saxenda	liraglutide	Fetma/övervikt	3,0 mkr	3
Intuniv	guanfacin	ADHD	3,0 mkr	3

*beräkningar baserade på listpris

Analys av enskilda läkemedel/indikationer

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Nominerad indikation: Icke-småcellig lungcancer av skivepitel typ efter tidigare kemoterapi
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 250 tkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 5,0 mkr (listpris)

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 nov-dec 0,8 mkr, 2017 5,0 mkr, 2018 jan-okt 4,1 mkr, (ca 20 patienter/år).

Kostnadseffektivitet: TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnadseffektiviteten och NT-rådet rekommenderar landstingen att använda Opdivo vid aktuell indikation. En nationell upphandling har genomförts och VGR har tecknat avtal.

Rangordning: 2

Kommentar: I en registreringsstudie har medianöverlevnaden bland patienter med gott allmäntillstånd (ECOG-status 0 eller 1) uppskattats öka från mellan 5,1 och 7,3 månader med docetaxel (95% konfidensintervall) till mellan 7,3 och 13,3 månader med Opdivo. Utifrån samma studie kan antalet patienter som överlever ett år efter påbörjad behandling förväntas vara 17 till 31% med docetaxel och 34 till 50% med Opdivo. Sett i relation till grundsjukdomens allvarlighetsgrad och riskerna med docetaxel verkar biverkningsprofilen acceptabel. Avsaknaden av valida livskvalitetsdata är problematisk. Överlevnadsdata för patienter som är äldre än 75 år är osäkra men resultat som är tillgängliga i nuläget tyder snarare på en negativ än en positiv effekt/risk-relation.

Opdivo ingår i nationellt ordnat införande och ett landstingsgemensamt införandeprotokoll har tagits fram. Se separat konsekvensbeskrivning för VGR.

TAGRISSE (OSIMERTINIB)

Nominerad indikation: Patienter med icke-småcellig lungcancer och T790M-mutation i EGFR (epidermal growth factor receptor)

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

Effekt: Ej bedömbär

Risk: Måttlig/hög

Evidens: Otillräckligt vetenskapligt underlag. (GRADE inte tillämpligt, kontrollerade material saknas i underlaget)

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

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 4,7 mkr (listpris)

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 nov-dec 0,4 mkr, 2017 2,7 mkr, 2018 jan-okt 3,9 mkr, (ca 10 patienter/år).

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

Rangordning: 3

Kommentar: Effekten av Tagrisso är inte bedömbär i brist på tillräckligt vetenskapligt underlag. Nomineringen stöds av endast en öppen och okontrollerad studie. Risker med

behandling bedöms som måttlig/hög; utifrån den bifogade studierapporten kan det inte uteslutas att patienter utsätts för risker och obehag som inte kan motiveras av förväntad nytta.

Etiska aspekter: Patientgruppens storlek kombinerad med det höga priset gör att det handlar om en säriläkemedelsliknande situation, där lägre kostnadseffektivitet och evidensgrad ofta tolereras. Patienterna är också i ett utsatt läge och även små nytto-tillskott kan värderas högre än de annars skulle ha gjort. Samtidigt är nyttan liksom evidensen påtagligt begränsad även i jämförelse med andra säriläkemedel och skulle i normalfallet inte ses som vägande.

MEKINIST (TRAMETINIB)

Nominerad indikation: I kombination med dabrafenib (Tafinlar) hos vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation som andra linjens behandling efter progress på PD-1-hämmare men vid snabbt progredierande tumörbörda även i första linjen

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

Effekt: Måttlig i studerad patientgrupp, se kommentar

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag avseende studerad patientgrupp, ⊕/saknas avseende nominerad patientgrupp, se kommentar

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 700 tkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 17,4 mkr (listpris)

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 nov-dec 1,7 mkr, 2017 10,2 mkr, 2018 jan-okt 14,5 mkr, (ca 25 patienter/år).

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

Rangordning: 2

Kommentar: Nomineringen avser två undergrupper, dels patienter som sviktat på PD-1-hämmare, och dels patienter utan tidigare systemisk behandling men med "snabbt progredierande sjukdom". Ingendera patientgruppen är specifikt studerad i den tillgängliga litteraturen. Nyckelarbetet för nomineringen är en studie där man på tidigare obehandlade patienter jämför effekten av BRAF-hämmarbehandling + trametinib med BRAF-hämmarbehandling + placebo. Detta är en annan patientgrupp än den som nomineringen avser. Det finns dock en tydlig effekt på overall survival (25,1 vs 18,7 månader). Biverkningarna ligger ungefär på samma nivå som för monoterapi med BRAF-hämmare.

Motiveringen till rangordning 2 trots avsaknad av fokuserad dokumentation är kombinationen sjukdomens allvarlighetsgrad och den tydliga effekten på mortaliteten i den studerade patientgruppen.

Etiska aspekter: Nyttan är måttlig och skulle i normalfallet antagligen inte ses som vägande. Samtidigt är patienterna i ett utsatt läge som motiverar att även små nytto-tillskott kan värderas högre än de annars skulle ha gjort. I det fall behandlingstiden per patient är 14 månader eller längre medför behandlingen samtidigt en viss 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.

COSENTYX (SEKUKINUMAB)

Nominerade indikationer: Psoriasisartrit och ankyloserande spondylit

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

Effekt: God

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 130 tkr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 4,5 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 nov-dec 0,7 mkr, 2017 3,2 mkr, 2018 jan-okt 3,7 mkr, (ca 70 patienter/år).

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Cosentyx är rimlig i förhållande till nyttan vid behandling av psoriasisartrit och ankyloserande spondylit. Preparatet ingår i läkemedelsförmånen.

Rangordning: 2

Kommentar: Basbehandling vid psoriasisartrit och ankyloserande spondylit utgörs av fysioterapi, NSAID-preparat och vid hög sjukdomsaktivitet, DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Methotrexate, sulfasalazin, med flera). Nästa steg i behandlingstrappan är blockerande läkemedel av tumor necrosis factor (TNF-hämmare) som oftast har god effekt. Enligt nomineringen avses sekukinumab huvudsakligen användas för behandling av patienter som tidigare prövat minst en TNF-hämmare och inte haft klinisk nytta av sådan behandling pga. utebliven effekt eller oacceptabla biverkningar.

Dessa patienter är underrepresenterade i alla studier som ligger till grund för nomineringen och som annars visar en relativt god effekt på sjukdomsuttrycket. En annan brist i dokumentationen är att någon direkt jämförelse av effekt med TNF-hämmare inte finns gjord. Detta försvårar tolkningen av den goda effekten. De studier som är underlag för bedömningen är dessutom enbart ettåriga, vilket anses som en alltför kort period för att upptäcka eventuella ovanliga allvarliga biverkningar eller andra långtidseffekter. Eventuella risker med långtidsbehandling är därmed svårbedömda.

Mot bakgrund av ovanstående ges rangordning 2 för patienter som inte haft klinisk nytta av TNF-hämmare vid tidigare behandlingsförsök och för vilka nya behandlingsförsök med TNF-hämmare anses vara olämplig. Bedömningen gäller båda indikationerna.

OTEZLA (APREMILAST)

Nominerad indikation: Vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat och psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA).

Sjukdomens svårighetsgrad: Måttlig (6. Risk för olägenhet, skada, bestående men eller låg livskvalitet.)

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 93 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 3,4 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 nov-dec 0,6mkr, 2017 2,3 mkr, 2018 jan-okt 2,8 mkr, (ca 80 patienter/år).

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Otezla är rimlig i förhållande till

nyttan för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på eller som har någon kontraindikation mot eller är intoleranta mot annan systemisk behandling inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen och ultraviolett A-ljus (PUVA). Preparatet ingår i läkemedelsförmånen med begränsning av subventionen till denna grupp.

Rangordning: 3

Kommentar: Evidensen bedöms som otillräcklig eller begränsad, eftersom ingen klinisk studie hittills jämfört Otezla med tillämplig referensbehandling. De studierapporterna som föreslås som beslutsunderlag i nomineringen är av god kvalitet men avser jämförelser med placebo. Patientgruppen som undersöktes i dessa studier avviker också från den populationen för vilken produkten registrerades i EU. Tillverkaren har presenterat en indirekt jämförelse mellan Otezla med TNF-hämmare till TLV men resultaten är inte tillgängliga.

ENTRESTO (SAKUBITRIL/VALSARTAN)

Nominerad indikation: Symptombgivande hjärtsvikt, NYHA klass II-IV, och ejektionsfraktion $\leq 35\%$ efter optimering av patientens behandling med ACE-hämmare/ARB, betablockerare och mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA) utifrån individens förutsättningar.

Sjukdomens svårighetsgrad: Mycket hög (3. Risk för allvarlig skada, bestående men eller mycket låg livskvalitet.)

Effekt: God

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕⊕, starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 16 tkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 7,5 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 nov-dec 0,5 mkr, 2017 5,1 mkr, 2018 jan-okt 6,3 mkr, (ca 400 patienter/år).

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Entresto är rimlig i förhållande till nyttan vid användning inom godkänd indikation. 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: 1

Kommentar: Hjärtsvikt är relativt vanligt i den äldre populationen. Patienter med hjärtsvikt har en hög årlig dödlighet, ca 7% vid nedsatt systolisk funktion, trots optimal farmakologisk behandling. Entresto har i en randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad studie på 8442 patienter jämförts med konventionell hjärtsviktsbehandling i form av ACE-hämmare plus betablockerare hos patienter med NYHA II-IV och nedsatt systolisk funktion. Den kardiovaskulära mortaliteten under en uppföljningstid på 27 månader (median) var 3,2 % lägre (13,3 % vs 16,5 %) hos patientgruppen som behandlades med Entresto. Biverkningarna skiljde sig något avseende typ men total frekvens och allvarlighetsgrad var lika.

NT-rådet rekommenderar att Entresto kan användas hos hjärtsviktpatienter som har:

- hjärtsvikt NYHA II-IV med ejektionsfraktion $\leq 35\%$ med kvarstående symtom trots basbehandling med maximal tolererad dos ACE-hämmare/ARB
- individuellt anpassad dos betablockerare
- hos vilka Mineralreceptorantagonist har prövats eller övervägts
- de som har tydlig indikation för CRT (sviktpacemaker) redan har erhållit det innan Entresto sätts in

Vid bedömningen av riskerna med Entresto behöver beaktas att registreringsstudien avser patienter som tolererar både maximaldos av enalapril och maximaldos av kombinationen sakubitril/valsartan (i separata behandlingsperioder). I studien som ligger till grund för nomineringen punktskattades att 21 patienter behöver behandlas för att förhindra ett fall av död i hjärt-kärlsjukdom eller sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt. Den sammanlagda individuella kliniska nyttan beror således på en rad personliga faktorer, såsom samsjuklighet, risk för andra komplikationer och vilka andra läkemedel som patienten använder.

Entresto ingår i nationellt ordnat införande och ett landstingsgemensamt införandeprotokoll har tagits fram. Se separat konsekvensbeskrivning för VGR.

SAXENDA (LIRAGLUTID)

Nominerad indikation: Behandling av vuxna som lider av fetma (BMI \geq 30 kg/m²), samt övervikt (BMI 27-30 kg/m²) med samtidig diabetes mellitus, onormalt höga blodfetthalter, högt blodtryck eller obstruktiv sömnapné. Läkemedlet ska användas i kombination med strukturerad behandling också genom kostrådgivning och ökad fysisk aktivitet.

Sjukdomens svårighetsgrad: Måttlig (6. Risk för olägenhet, skada, bestående men eller låg livskvalitet.)

Effekt: Liten

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 15-25 tkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 3,0 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 nov-dec 0,3 mkr, 2017 2,2 mkr, 2018 jan-okt 2,5 mkr, (ca 100-200 patienter/år).

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

Rangordning: 3

Kommentar: Liraglutid är ett läkemedel som verkar genom att reducera aptiten och därmed energiintaget och som sedan tidigare är godkänt på indikation diabetes. I fyra randomiserade studier av något olika patientpopulationer med övervikt och obesitas har liraglutid visat sig reducera vikten från en utgångsvikt på i medeltal cirka 100 kg med 4,2 – 5,9 kg under 32 till 56 veckor jämfört med placebo. Effekten bedöms som måttlig, men i klinisk vardag är den förmodligen svårare att uppnå. Frekvens allvarliga biverkningar var högre i aktivt behandlade patienter jämfört med i kontrollgrupperna.

Ingen av de 4 studierapporterna jämför Saxenda med den behandlingen som beskrivs som dagens standardbehandling i nomineringen (medicinsk behandling baserad på kostförändringar inklusive lågenergidiet, ökad fysisk aktivitet, kognitiv beteendeterapi, läkemedlet orlistat, samt fetmakirurgi).

Det saknas helt långtidsstudier som analyserat eventuella effekter på kardiovaskulär sjuklighet och mortalitet.

INTUNIV (GUAFACIN)**Nominerad indikation:** ADHD.**Sjukdomens svårighetsgrad:** Måttlig (6. Risk för olägenhet, skada, bestående men eller låg livskvalitet.)**Effekt:** Måttlig**Risk:** Måttlig**Evidens:** ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag**Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient:** ca 12 tkr**Beräknad tillkommande årskostnad i regionen:** ca 3,0 mkr**Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion:** 2016 nov-dec 0,1 mkr, 2017 2 mkr, 2018 jan-okt 2,5 mkr, (ca 600-1000 patienter/år).**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Intuniv är rimlig i förhållande till nyttan när svar på tidigare behandling med centralstimulerande medel och atomoxetin bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med dessa är olämpligt. Preparatet ingår i läkemedelsförmånen med begränsning av subventionen till denna grupp.**Rangordning:** 3**Kommentar:** Patienter med ADHD bedöms vara en heterogen grupp, vilket innebär att effekten och risk/nytto-relationen av enskilda läkemedel som exempelvis Intuniv kan förväntas skilja sig avsevärt mellan subgrupper och individer. Skattningarna av effekter och risker i tillgängliga studierapporter tar inte hänsyn till denna heterogenitet; att prioritera Intuniv för hela populationen av barn med ADHD bedöms således riskera överbehandling av en betydande subpopulation. Även om man betraktar hela populationen av barn med ADHD, så saknar denna överensstämmelse med den populationen som undersöktes i kliniska studier av Intuniv, där till exempel den stora gruppen av barn med psykiatrisk komorbiditet exkluderades. Antalet studieavbrytare var ovanligt hög i de flesta studierna.

Med tanke på att Intuniv har tydliga farmakologiska effekter på speciella neuronala system i hjärnan skulle det vara angeläget med studier som undersöker dess effekt på barnets långsiktiga neurokognitiva och allmänna psykosociala utveckling, innan det prioriteras för klinisk introduktion i stor skala. Men även redan visade biverkningar såsom hypotension, bradykardi, sedering, trötthet, buksmärta och huvudvärk kan, ensamma eller i kombination, antas påverka vissa barns välmående och utveckling. Efter utsättning av Intuniv har man observerat rebound hypertonitoni och takykardi.

Intuniv ingår i nationellt ordnat införande och ett landstingsgemensamt införandeprotokoll har tagits fram. Se separat konsekvensbeskrivning för VGR.

Inkomna nomineringar som ej genomgått fördjupad analys i ordnat införande 2016 etapp 2

ERIVEDGE (VISMODEGIB)

Nominerad indikation: Behandling av vuxna patienter med; symptomatiskt metastaserat basalcellscarcinom eller lokalt avancerat basalcellscarcinom som inte är lämpat för behandling med kirurgi eller strålning.

Kommentar: Beredningsgruppen har avstått från att utreda och rangordna Erivedge eftersom NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från användning. TLV har beslutat att inte bevilja ansökan om läkemedelsförmån eftersom företaget inte har visat att hälsovinster står i rimlig relation till de höga behandlingskostnaderna. Inom ramen för ansökan genomfördes trepartsöverläggningar mellan TLV, landstingen och företaget. Dessa resulterade inte i någon sidoöverenskommelse som gemensamt kunde accepteras av företaget och landstingen.

PIXUVRI (PIXANTRON)

Nominerad indikation: Diffust storcelligt B-cells lymfom (DSBCL), recidiv 3-4:e linjen

Kommentar: Beredningsgruppen har avstått från att utreda och rangordna Pixuvri eftersom NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från användning. TLV har tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag men bedömer att det är orimligt att redovisa ett resultat som baseras på den kliniska studien då denna inte är representativ ur ett svenskt perspektiv.

KYPROLIS (KARFILZOMIB)

Nominerad indikation: I kombination med lenalidomid och dexametason till recidiverat myelom som har fått minst en tidigare behandling

Kommentar: Beredningsgruppen har avstått från att utreda och rangordna Kyprolis eftersom NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från användning. TLV har tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag och NT-rådet har bedömt att behandling med Kyprolis+lenalidomid+dexametason inte kan betraktas som kostnadseffektiv. Enligt TLVs principer ska även kostnaden för förlängd basbehandlingen (i detta fall lenalidomid) tas med i den hälsoekonomiska värderingen vilket medför en mycket hög kostnad per QALY även vid mycket låga prisnivåer på Kyprolis.

NUCALA (MEPOLIZUMAB)

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

Kommentar: Beredningsgruppen har avstått från att redovisa utredning och rangordning av Nucala eftersom TLV avslagit företagets förmånsansökan. TLV bedömer att kostnaden inte står i rimlig relation till hälsovinster. Nucala kommer framförallt hanteras via rekvisitionshantering på klinik. Rekvisitionsläkemedel upphandlas av landstingen. Om ett pris som är acceptabelt ur kostnadseffektivitetssynpunkt uppnås genom upphandling kan Nucala nomineras igen i kommande etapp av ordnat införande. Eventuell NT-rekommendation i frågan bör inväntas.

REPATHA (EVOLUCUMAB)

Nominerad indikation: Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

Inkomna nomineringar avser specifika patientgrupper inom godkänd indikation; patienter med multipla riskfaktorer, intoleranta mot annan behandling, kronisk njursvikt (CKD-stadium 1-4, som inte kan tolerera tillräckligt mycket statinbehandling).

Kommentar: Repatha och det snarlika läkemedlet Praluent (alirokumab) är utvalda för att omfattas av nationellt ordnat införande. TLV har avslagit företagets ansökan om att Repatha

ska omfattas av läkemedelsförmånen. NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från behandling med Repatha utom till patientgrupper som får eller är aktuella för LDL-afäres samt patienter med homozygot hyperkolesterolemi. Merkostnader för behandling av denna begränsade patientgrupp bedöms understiga 1 mkr/år i regionen. Kriterium för att tas upp i den regionala processen för ordnat införande uppfylls därmed inte. Vid eventuella nya TLV-beslut och NT-rekommendationer avseende Repatha och/eller Praluent kan ärendet tas upp igen i kommande etapp av ordnat införande.

PROCYSBI (CYSTEAMIN SOM MERKAPTAMINBITARTRAT)

Nominerad indikation: Behandling av verifierad nefropatisk cystinos. Cysteamin minskar cystinackumulering i vissa celler (t.ex. leukocyter, muskel- och leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinos.

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. Beslutet saknas ännu och bedöms inte finnas tillhanda för beslut i etapp 2 2016.

SOLIRIS (ECULIZUMAB)

Nominerad indikation: Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (a-HUS)

Kommentar: I etapp 1, 2015 av ordnat införande beslutades att Soliris inte prioriteras för ordnat införande. NT-rådet rekommenderar landsting och regioner att på grund av det mycket höga priset avstå från behandling med Soliris. Om NT-rekommendationen förändras kan ärendet prövas på nytt.

Matris för rangordning

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