

Ordnat införande 2015 etapp 2

Datum 2015-11-13

Diarienummer HS24-2015

Koncernstab Hälso- och sjukvård

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 010-441 13 63

E-post: anna.lindhe@vgregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

Ordnat införande 2015 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 2015 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 30 september 2015 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 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) 2015 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.

I den nationella processen saknas emellertid en värdering av den vetenskapliga dokumentationen enligt GRADE, vilket sedan tidigare utgör grunden för den regionala fördelningen av resurser. För att underlätta horisontella prioriteringar skulle det vara värdefullt med en specialitetsobunden värdering av nytta enligt en transparent och konsistent modell (som väger in evidensstyrkan) i de nationella underlagen. Detta arbetssätt, som använts i vår beredningsgrupp, skulle ge ett bättre stöd för beslut om ordnat införande och minimera dubbelarbete.

Beredningsgruppens sammansättning

- Anna Lindhé (ordförande), Koncernstab Hälso- och sjukvård, apotekare
- Jan Carlström, Koncernstab utförarstyrning och samordning, specialist i internmedicin och njurmedicin
- Anders Larsson, Södra Älvsborgssjukhus, överläkare/med dr, specialist i neurologi
- Christian Munthe, Göteborgs Universitet, professor i praktisk filosofi
- Lars Ny, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare/docent, specialist i klinisk farmakologi och onkologi
- Henrik Sjövall, Sahlgrenska Akademin, överläkare/professor, specialist i internmedicin och medicinsk gastroenterologi
- Ulrika Wall, Klinisk farmakologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare/med dr, specialist i internmedicin och klinisk farmakologi
- Susanna Wallerstedt, Klinisk farmakologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare/docent, specialist i klinisk farmakologi
- Lennart Welin, Skaraborgssjukhus, överläkare/docent, specialist i internmedicin

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 16). 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

I beredning av etapp 2 har ett nytt verktyg för bedömning av klinisk nytta av nya cancerläkemedel prövats, *the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)*. ESMO-MCBS är utvecklat och validerat för analys av effekter

på solida cancer tumörer, men inte för t.ex. hematologiska maligniteter. Verktöget särskiljer analys av läkemedel som ges i kurativt respektive icke-kurativt syfte. Klinisk nytta graderas utifrån en sammanvägd bedömning av visad effekt på överlevnad eller sjukdomsutveckling samt biverkningar och livskvalitet.

I denna etapp har endast icke-kurativt syftande cancerläkemedel ingått. I de specifika formulär som utarbetas för denna typ av läkemedel har europeiska cancerspecialister enats om vilken effekt på *overall survival* respektive *progressionsfri överlevnad* som krävs för att ge en viss "poäng". Därefter kan poäng läggas till eller dras ifrån utifrån visad effekt på livskvalitet respektive biverkningsprofil. Den slutliga poängsumman avspeglar klinisk nytta. Graderingen kan då variera mellan 1 och 5, där 4 och 5 speglar en hög grad av klinisk "netto-nytta". Beredningsgruppens bedömningar enligt ESMO-MCBS har i denna etapp inte haft avgörande betydelse för rangordningen, men förväntas kunna bidra till en mer enhetlig värdering av olika cancerterapi. ESMO har som målsättning att själva skatta alla nya godkända läkemedel/indikationer med sitt verktyg, vilket kommer vara av stort värde i prioriteringsprocesser framöver eftersom cancerläkemedlen utgör en betydande andel av nytillskotten i behandlingsarsenalen.

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 god effekt/risk-balans. Lägre krav på vetenskaplig evidens kan ställas om storleksordningen på effekten är extraordinär.

I den samlade bedömningen om rangordning har hänsyn tagits till grundläggande etiska principer (människovärdes- respektive och behovs- och solidaritetsprincipen). Även genusperspektivet har beaktats. En fördjupad etisk granskning 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 5-15). För vissa läkemedel har en fördjupad etisk analys gjorts och det etiska resonemanget återfinns i dessa fall under särskild underrubrik.

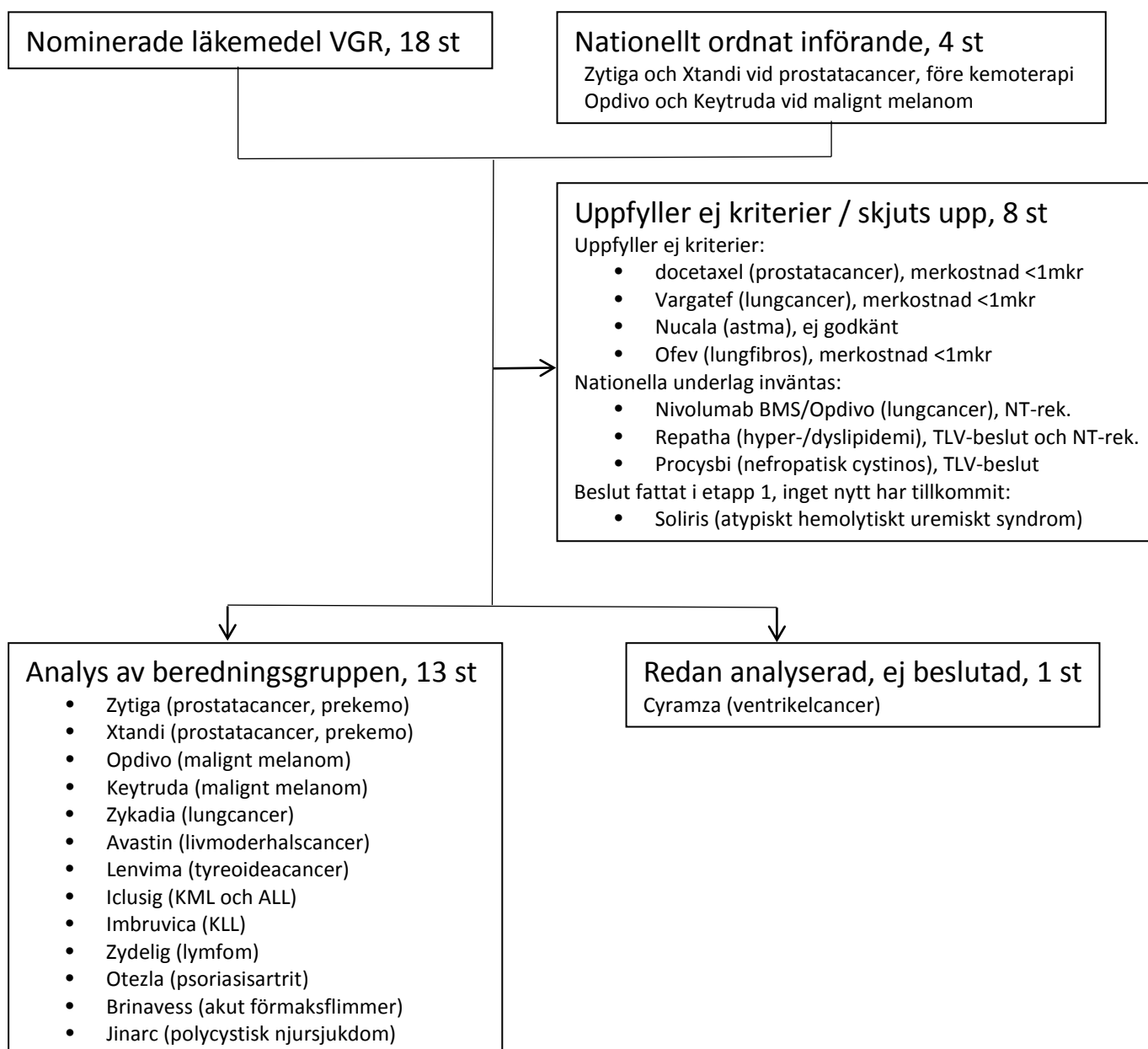
Uppföljning

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, 2015

Nominerade läkemedel

Till etapp 2 2015 inkom 18 nomineringar av nya läkemedel/indikationer och fyra läkemedel är aktuella utifrån nationellt ordnat införande. Åtta nomineringar bedömdes inte uppfylla kriterier för att ingå i den regionala processen eller att vara lämpliga att skjuta upp i väntan på nationella underlag. Ett ärende har redan analyseras i etapp 1 2015 men beslutet sköts upp till etapp 2 i väntan på hälsoekonomiskt underlag och NT-rekommendation. Därmed har 13 läkemedel analyserats av beredningsgruppen i höstens etapp.



Ytterligare en läkemedelsbehandling är aktuell för beslut i etapp 2 utifrån nationellt ordnat införande, nämligen behandling av nya patientgrupper med läkemedel mot hepatit C. Detta ärende bereds separat. Analys och rangordning görs därmed inte av beredningsgruppen.

Beredningsgruppens analys

Sammanfattning

I nedanstående tabell summeras rangordning för de 14 läkemedel som genomgått fördjupad analys inför beslut i etapp 2 2015. Åtta preparat rankas på medelnivån och sex preparat på lägsta nivån.

Den uppskattade merkostnaden (det nya läkemedlets kostnader minus bortfallande läkemedelskostnader) avser årskostnad efter introduktion. Avstämning av patientvolym och kostnader för läkemedel med rangordning 2 genomförs mot berörda sjukhusförvaltningar inför beslut. Erfarenheten visar att kostnaderna initialt under introduktionsperioden ofta blir lägre än uppskattat. Detta kan bland annat bero på svåröversägliga förändringar i patientflöde och personaltillgång.

För Lenvima och Imbruvica pågår redan introduktionsfinansiering av läkemedel med samma indikation (Nexavar från etapp 2 2014 och Zydelig från etapp 1 2015). Den totala perioden för introduktionsfinansieringen av indikationen bör därför i dessa fall begränsas till två år.

Läkemedel	Substans	Indikation	Merkostnad (mkr/år)	Rangordning
Zytiga	abirateron	Prostatacancer	104 mkr	2
Xtandi	enzalutamid	Prostatacancer		2
Keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom	37 mkr	2
Opdivo	nivolumab	Malignt melanom		2
Zykadia	ceritinib	Lungcancer	2,5 mkr	3
Avastin	bevacizumab	Livmoderhalscancer	3,4 mkr	2
Lenvima	levatinib	Tyreoideacancer	3,3 mkr	2
Iclusig	ponatinib	KML och ALL	1,8 mkr	3
Imbruvica	ibrutinib	KLL	8,0 mkr	2
Zydelig	idelalisib	Lymfom	2,6 mkr	3
Otezla	apremilast	Psoriasisartrit	1,3 mkr	2
Brinavess	vernakalant	Akut förmaksflimmer	2,2 mkr	3
Jinarc	tolvaptan	Polycystisk njursjukdom	4,4 mkr	3
Cyramza	ramicirumab	Ventrikelcancer	2,5 mkr	2

KML = kronisk myeloisk leukemi, ALL = akut lymfatisk leukemi, KLL = kronisk lymfatisk leukemi

Analys av enskilda läkemedel/indikationer

ZYTIGA (ABIRATERON) OCH XTANDI (ENZALUTAMID)

Nominerad indikation: Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, patienter hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat

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. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Klinisk nytta enligt ESMO-MCBS: Grad 4 av 5 (Zytiga) respektive Grad 3 av 5 (Xtandi)

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 320 000 kr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 104 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 60,0 mkr, 2017 103,7 mkr,

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Zytiga respektive Xtandi är rimlig i förhållande till nyttan. Preparaten ingår i läkemedelsförmånen. En överenskommelse som slutits mellan regionen och företaget medför att osäkerheterna kring kostnad utifrån behandlingstid och behandlingsresultat minskar. Båda läkemedlen ingår i nationellt ordnat införande. NT-rådet har rekommenderat användning av antingen Xtandi eller Zytiga efter en helhetsbedömning av TLVs subventionsbeslut och respektive läkemedels sidoöverenskommelse. Se separat konsekvensbeskrivning för VGR.

Rangordning: 2

Kommentar: I beredningsgruppens prioritering framstår läkemedlen som likvärdiga (rangordning 2). De skiljer sig dock åt i den nytillkomna ESMO-MCBS-skattningen, där Zytiga får 4 poäng och Xtandi får 3 poäng. Detta kan sannolikt förklaras av att kontrollgruppen i Xtandi-studien fick docetaxel i högre utsträckning än den aktiva behandlingsarmen (57% jämfört med 33%).

Under den tid som Zytiga- och Xtandi diskuterats på ”prekemo”-indikation vid prostatacancer, har ny evidens tillkommit när det gäller behandling med docetaxel (det vill säga kemoterapi) på samma indikation. Sammantaget pekar denna evidens på mycket god effekt på överlevnad om docetaxel sätts in tidigt. På Cancercentrums hemsida refereras tre studier. I den första studien (publicerad 2013) inkluderades 385 patienter och ingen signifikant överlevnadsvinst kunde visas. I den andra studien (publicerad 2015) inkluderades 790 patienter. De som fick docetaxel i samband med start av kastrationsbehandling levde 14 månader längre jämfört med de som inte fick det. Effekten sågs framför allt hos män med utbredd metastasering. I den tredje studien (endast redovisad i abstraktform) inkluderades 2962 patienter med nydiagnostiserad avancerad prostatacancer. Totalt sett sågs en överlevnadsvinst om 10 månader för docetaxel. För män med metastaserande prostatacancer var effekten ännu större; 22 månaders förlängd överlevnad (65 jämfört med 43 månader). Den nya evidensen gör att rollen för Zytiga och Xtandi ”prekemo” blir oklar, framför allt för patienter som tolererar kemoterapi. Hur Zytiga och Xtandi förhåller sig till behandling med docetaxel är inte klarlagt i den nationella ordnat införande-processen.

Etiska aspekter: Införande av preparatet innebär en påtaglig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Stöd för ordnat införande bör därför kombineras med krav på verksamheten att utreda vilken utmönstring som på grundval av detta som kan motiveras. Politiska

beslutsfattare bör uppmärksammas på situationen att tillgängliga medel möjligen inte räcker för planerad verksamhet.

OPDIVO (NIVOLUMAB) OCH KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

Nominerad indikation: Malignt melanom som första linjens behandling för samtliga patienter med stadium IV-sjukdom och icke operabel stadium III-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. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Klinisk nytta enligt ESMO-MCBS: Grad 4 av 5 (Opdivo) respektive Grad 3 av 5 (Keytruda)

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 800 000 – 1 100 000 kr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 37,5 mkr (Opdivo + Keytruda)

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 27,0 mkr, 2017 36,0 mkr,

Kostnadseffektivitet: Båda läkemedlen ingår i nationellt ordnat införande. NT-rådet rekommenderar landstingen att vid behandling av malignt melanom av använda Opdivo och av kostnadsskäl avstå från att använda Keytruda. En nationell upphandling av PD1-hämmare (Opdivo och Keytruda) pågår, vilken kan komma att ändra pris och rekommendationen om läkemedelsval. Se separat konsekvensbeskrivning för VGR.

Rangordning: 2

Kommentar: I beredningsgruppens prioritering framstår läkemedlen som likvärdiga (rangordning 2). För båda preparaten finns en studie där man jämför med dagens huvudsakliga standardbehandling (ipilimumab, Yervoy). Då effekten på progressionsfri överlevnad numeriskt är större i Opdivo-studien blir klinisk nytta enligt ESMO-MCBS högre för detta läkemedel. Överlevnadsdata är dock inte mogna i någon av studierna och beredningsgruppen bedömer att båda läkemedlen har god effekt och är mindre toxiska än tidigare behandlingsalternativ.

Etiska aspekter: Införande av preparatet innebär en icke oansenlig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Stöd för ordnat införande bör därför kombineras med krav på verksamheten att utreda vilken utmönstring som på grundval av detta som kan motiveras. Politiska beslutsfattare bör uppmärksammas på situationen att tillgängliga medel möjligen inte räcker för planerad verksamhet.

ZYKADIA (CERITINIB)

Nominerad indikation: ALK+ icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med crizotinib. Med ALK+ NSCLC avses patienter med NSCLC där man med s.k. Fisch-test påvisat ett ALK-rearrangemang (vanligen EML4-ALK-translokation), vilket förekommer hos 3-5% av testade patienter och huvudsakligen vid histologisk typ adenocarcinom.

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

Effekt: Svårbedömd

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag. Varje skattning av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt).

Klinisk nytta enligt ESMO-MCBS: Ej tillämpbar

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 450 000 kr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,5 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 1,6 mkr, 2017 2,5 mkr, (6-7 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Förmånsbeslut från TLV saknas i dagsläget.

Rangordning: 3

Kommentar: Beredningsgruppen bedömer rangordningen till 3, eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (består av en öppen enarmad fas I-studie) och effekten inte är av sådan storleksordning att den uppväger de vetenskapliga bristerna.

AVASTIN (BEVACIZUMAB)

Nominerad indikation: Behandling av vuxna patienter med kvarvarande, återkommande eller primärt metastaserad livmoderhalscancer (cervixcancer)

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. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Klinisk nytta enligt ESMO-MCBS: Grad 3 av 5

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 340 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 3,4 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 2,3 mkr, 2017 3,4 mkr, (ca 10 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas för aktuell indikation och planeras inte tas fram i dagsläget.

Rangordning: 2

Kommentar: Med en överlevnadsvinst om 3,7 månader (median) bedöms rangordningen till 2, även om biverkningarna för detta läkemedel inte är försumbara.

LENVIMA (LENVATINIB)

Nominerad indikation: Lokalt avancerad eller metastaserad differentierad jodrefraktär tyreoidcancer

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. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Klinisk nytta enligt ESMO-MCBS: Grad 2 av 5

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 408 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 3,3 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 1,6 mkr, 2017 -,
(ca 8 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Förmånsbeslut från TLV saknas i dagsläget.

Rangordning: 2

Kommentar: I den registreringsgrundande studien har Lenvima jämförts med placebo och har där god effekt på progressionsfri överlevnad och gränssignifikant effekt på överlevnad. Introduktionsfinansiering pågår för Nexavar på samma indikation (etapp 2, 2014). Lenvimas underlag är likartat. Någon direkt jämförande studie finns ej. Den totala perioden för introduktionsfinansiering av indikationen bör därför begränsas till två år. Ett observandum gällande Lenvimas säkerhetsprofil är att det rapporterades sex dödsfall i den arm som fått aktiv behandling och som bedömts vara relaterade till själva behandlingen. Inga sådana fall sågs i placebo-armen. Fortsatt vaksamhet vad gäller allvarliga biverkningar är därför påkallad.

ICLUSIG (PONATINIB)

Nominerad indikation: i) kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation, (ii) Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation.

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

Effekt: Svårbedömd

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag. Varje skattning av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt).

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 750 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 1,8 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 0,9 mkr, 2017 1,8 mkr,
(ca 1-3-(5) patienter/år)

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Iclusig är rimlig i förhållande till nytta. Preparatet ingår i läkemedelsförmånen.

Rangordning: 3

Kommentar: Beredningsgruppen bedömer rangordningen till 3, eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (består av en öppen enarmad fas II-studie) och effekten inte är av sådan storleksordning att den uppväger de vetenskapliga bristerna. Efter godkännande avbröts en jämförande fas III-studie mot imatinib på grund av ökad frekvens hjärt-kärlbiverkningar i ponatinib-gruppen. EMA har bedömt att nyttan överväger risken förutsatt de restriktioner som infogats i produktresumén. Bättre evidens avseende behandlingseffekt än den nu tillgängliga kan inte förväntas inom överskådlig tid.

IMBRUVICA (IBRUTINIB)

Nominerad indikation: Vuxna med KLL som fått minst en tidigare behandling eller som första linjens behandling har 17p-deletion eller muterad TP53, dvs. primärt refraktära mot kemoterapi

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

Effekt: God

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 620 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 8,0 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 4,0 mkr, 2017 H1 4,0 mkr, (10-12 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Imbruvica är rimlig i förhållande till nyttan vid den aktuella indikationen. Preparatet ingår i läkemedelsförmånen med begränsning.

Rangordning: 2

Kommentar: Introduktionsfinansiering pågår för Zydelig på samma indikation (etapp 1, 2015). Imbruvicas underlag är likartat. Någon direkt jämförande studie finns ej. Den totala perioden för introduktionsfinansieringen av indikationen bör därför begränsas till två år.

ZYDELIG (IDELALISIB)

Nominerad indikation: Follikulärt lymfom refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer

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

Effekt: Svårbedömd

Risk: Låg

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag. Varje skattning av effekten är mycket osäker (inget uttalande om effekt).

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 420 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,6 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 1,3 mkr, 2017 2,6 mkr, (ca 8 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Zydelig är rimlig i förhållande till nyttan. Preparatet ingår i läkemedelsförmånen.

Rangordning: 3

Kommentar: Beredningsgruppen bedömer rangordningen till 3, eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt (består av en öppen enarmad fas II-studie) och effekten inte är av sådan storleksordning att den uppväger de vetenskapliga bristerna.

OTEZLA (APREMILAST)

Nominerad indikation: Aktiv psoriasisartrit, med otillräcklig effekt eller intolerans under tidigare DMARD-behandling. Antigen som monoterapi eller i kombination med DMARDs.

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 97 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 1,3 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 0,6 mkr, 2017 1,3 mkr, (ca 27 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Otezla vid behandling av psoriasisartrit med en begränsning till monoterapi är acceptabel i förhållande till nyttan. Preparatet ingår i läkemedelsförmånen med begränsning.

Rangordning: 2

Kommentar: Utifrån tillgänglig evidens bedömer beredningsgruppen rangordningen till 2. Det finns dock en osäkerhet i hur många patienter som inte kan/vill erhålla de dyrare, men sannolikt också bättre, biologiska läkemedlen och därmed en osäkerhet i bortfallande kostnader. Detta gör att det är tveksamt om Otezla uppfyller merkostnadskriteriet för att ingå i den regionala processen för ordnat införande. Någon direkt jämförande studie med biologiska läkemedel finns inte, vilket är en svaghet i det vetenskapliga underlaget.

BRINAVESS (VERNAKALANT)

Nominerad indikation: Akut förmaksflimmer (duration < 48 timmar) hos polikliniska patienter på akutmottagningar

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

Effekt: God

Risk: Liten

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 3 600 kr/behandling

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,2 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 1,8 mkr, 2017 2,2 mkr, (ca 600 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas och planeras inte tas fram i dagsläget.

Rangordning: 3

Kommentar: Även om det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att läkemedlet har god farmakologisk effekt bedömer beredningsgruppen rangordningen till 3 utifrån att tillståndet är av måttlig svårighetsgrad och att den akuta behandlingen inte hindrar framtida recidiv. Akut förmaksflimmer kan i vissa fall anses ha hög svårighetsgrad, vilket oftast inbegriper hemodynamisk påverkan. Dessa patienter torde dock i första hand komma i fråga för elkonvertering, delvis på grund av kontraindikationerna för Brinavess, såsom exempelvis systoliskt blodtryck <100 mm Hg. Även om läkemedlet inte är lämpligt/effektivt för alla patienter, är det mindre resurskrävande än elkonvertering (dagens standardbehandling). Efter framgångsrik behandling med Brinavess kan patienten i bästa fall gå hem efter några timmars övervakning. Om effekten uteblir (30-40% av patienterna i studierna) är elkonvertering vanligen nästa steg. Elkonvertering har högre lyckandefrekvens vid akut förmaksflimmer (i storleksordningen 90%).

JINARC (TOLVAPTAN)

Nominerad indikation: Att bromsa progress av cystbildning och njurinsufficiens hos vuxna med autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD)

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

Effekt: Liten

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag. Det är högst sannolikt att framtida forskning har betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Det är mycket möjligt att skattningen kommer att ändras.

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 146 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 4,4 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 3,5 mkr, 2017 4,4 mkr,
(ca 30 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Förmånsbeslut från TLV saknas i dagsläget.

Rangordning: 3

Kommentar: Beredningsgruppens rangordning (3) baseras på att det vetenskapliga underlaget är begränsat och bygger på en, i förhållande till sjukdomens långsamma progress, kort studie där effekt endast visats på surrogatmått och bedöms som liten.

CYRAMZA (RAMUCIRUMAB)

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

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag. Framtida forskning kommer sannolikt att ha betydelse för vår tilltro till skattningen av effekten. Skattningen kan eventuellt komma att ändras.

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 175 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,5 mkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2016 1,2 mkr, 2017 2,5 mkr,
(12-16 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Baserat på TLVs hälsoekonomiska kunskapsunderlag har NT-rådet bedömt att kostnaden för Cyramza vid den aktuella indikationen inte är rimlig i förhållande till nyttan. NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från behandling med Cyramza.

Rangordning: 2

Kommentar: Beredningsgruppens analys och rangordning utifrån medicinsk nytta och evidens redovisades i underlaget för etapp 1 2015. Beslut om ordnat införande sköts dock upp i väntan på hälsoekonomiskt underlag och NT-rekommendation. Sådant underlag har nu kommit och till följd av detta avråder NT-rådet från användning. Detta bör vägas in när PPR beslutar om eventuell introduktionsfinansiering.

Inkomna nomineringar som ej genomgått fördjupad analys i ordnat införande 2015 etapp 2

DOCETAXEL

Nominerad indikation: Metastaserad prostatacancer i sk kastrationsnaivt skede (tidigare benämnt hormon känsligt skede)

Kommentar: De tillkommande läkemedelskostnaderna understiger 1 mkr/år. Nomineringen uppfyller därmed inte kriterier för att hanteras i den regionala processen för ordnat införande. Frågan om införande föreslås hanteras lokalt och via regional processägare för prostatacancer.

OPDIVO (NIVOLUMAB)

Nominerad indikation: Icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som progredierat efter tidigare behandling med platinumbaserad kemoterapi

Kommentar: Läkemedlet och indikationen är utvalt för att omfattas av nationellt ordnat införande. Nomineringen uppfyller kriterier för att hanteras i den regionala processen men nationella underlag inväntas (hälsoekonomiskt underlag från TLV, NT-rekommendation och införande- och uppföljningsprotokoll). Underlagen beräknas inte finnas klara för beslut i etapp 2 2015. Ärendet bereds vidare under våren 2016.

VARGATEF (NINTEDANIB)

Nominerad indikation: Kombinationsbehandling med docetaxel hos patienter med icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp som progredierat efter tidigare behandling med platinumbaserad kemoterapi

Kommentar: De tillkommande läkemedelskostnaderna understiger 1 mkr/år. Nomineringen uppfyller därmed inte kriterier för att hanteras i den regionala processen för ordnat införande. Frågan om införande föreslås hanteras lokalt och via regional processägare för lungcancer.

NUCALA (MEPOLIZUMAB)

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

Kommentar: Uppfyller inte kriterier för att ingå i den regionala processen för ordnat införande eftersom läkemedlet ännu inte är godkänt i EU (positiv opinion från EMA 24 september 2015). Kan nomineras igen i kommande etapp av ordnat införande. Förmånsbeslut från TLV bör inväntas innan beslut om införande fattas.

OFEV (NINTEDANIB)

Nominerad indikation: Idiopatisk lungfibros

Kommentar: De tillkommande läkemedelskostnaderna understiger 1 mkr/år. Priset för Ofev är lägre jämfört med priset för behandling med Esbriet (pirfenidon) som är dagens behandlingsalternativ. Nomineringen uppfyller därmed inte kriterier för att hanteras i den regionala processen för ordnat införande. Frågan om införande föreslås hanteras lokalt.

REPATHA (EVOLUCUMAB)

Nominerad indikation: Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi. Repatha är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, som tilläggsbehandling till kostomläggning:

- i kombination med en statin eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-C med den maximalt tolererade dosen av en statin eller,

- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som är intoleranta mot statiner, eller för vilka statiner är kontraindicerade.

Nomineringen avser patienter med kronisk njursvikt, CKD-stadium 1-4, som inte kan tolerera tillräckligt mycket statinbehandling. Repathas godkännande omfattar även behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Kommentar: Läkemedlet är utvalt för att omfattas av nationellt ordnat införande.

Nomineringen uppfyller kriterier för att hanteras i den regionala processen men nationella underlag inväntas (beslut från TLV om läkemedelsförmån, NT-rekommendation och införande- och uppföljningsprotokoll). Underlagen beräknas inte finnas klara för beslut i etapp 2 2015. Ärendet bereds vidare under våren 2016.

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 2015.

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 vilket gäller tills vidare. 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.

Jävsdeklaration:

Lars Ny har anmält jäv avseende Opdivo och Keytruda vid malignt melanom.

Ovanstående ledamot har inte deltagit i rangordningen avseende dessa läkemedel.

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 ⊕⊕⊕⊕
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 ⊕⊕⊕
Måttlig 6. Risk för olägenhet, skada, bestående men eller låg livskvalitet 7. Sannolik ökad risk för försämrade 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 ⊕⊕
Låg 8. Möjlig 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 ⊕