

**Ordnat införande 2019 etapp 2**

Datum 2019-05-10

**Koncernstab Hälso- och sjukvård**

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 0703-93 08 37

E-post: anna.lindhe@vregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

**Ordnat införande 2019 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 2019 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**

Regionala programområden, terapigrupper, primärvårds- och sjukhusförvaltningar samt regionala processgrupper inom cancerområdet har uppmanats att senast den 15 mars 2019 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 **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.

Sedan några år tillbaka finns landstingens samverkansmodell för läkemedel som framför allt hanterar frågor om nya läkemedel. 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" (Hälso- och sjukvårdsstyrelsen, 2017-11-29, §322).

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
- Anders Larsson, Södra Älvsborgssjukhus, överläkare/med dr, specialist i neurologi och smärtlindring
- Björn Andreasson, överläkare/docent, Hematologen, Specialist medicin, NU-sjukvården
- Erik Malmqvist, lektor i praktisk filosofi, docent i medicinsk etik, Göteborgs Universitet
- Henrik Sjövall, Sahlgrenska Akademin, överläkare/professor, specialist i internmedicin och medicinsk gastroenterologi
- Holger Kraiczi, Klinisk farmakologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare och docent i klinisk farmakologi
- Jan Carlström, Koncernstab Hälso- och sjukvård, medicinsk rådgivare, specialist i intermedicin och medicinska njursjukdomar
- Kristina Bengtsson Boström, Närhälsan FoU primärvård, distriktsläkare, adj professor i allmänmedicin, Sahlgrenska Akademin

### **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 27). 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 möjliga konflikter med människovärdesprincipen, risk för undanträngning av andra patientgrupper, tillämpningen av behovsprincipen vid begränsad effekt av läkemedlet vid mycket svår sjukdom, möjlig särlekemedelsliknande situation samt etiska utmaningar av organisatorisk karaktär. 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 5-26).

## **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, 2019**

### **Nominerade läkemedel**

Till etapp 2 2019 inkom 19 nomineringar av nya läkemedel/indikationer. Nio av dessa nomineringar avser läkemedel som omfattas av nationell samverkan för ordnat införande. Samtliga nomineringar bedömdes uppfylla kriterierna för att ingå etapp 2 2019 under förutsättning att nationella underlag hinner publiceras inför beslut. Vissa nomineringar har beredningsgruppen redan analyserat i tidigare etapper.

## **Beredningsgruppens analys**

### **Sammanfattning**

I nedanstående tabell summeras rangordning för de 19 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 svåröversäglbara 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.
Repatha (evolucumab)*	Hyperkolesterolemi, specifika patientgrupper	■	3	Ja
Xarelto (rivaroxaban)	Perifer artärsjukdom	7,8	2	Nej
Aimovig (erenumab)*	Profylax vid kronisk migrän, specifik patientgrupp	■	3	Ja
Ocrevus (okrelizumab)	Primärprogressiv MS	4,0**	3	Ja
	Skovformad MS	2,0**	2	Ja
Lokelma (natrium-zirkoniumcyklosilikat)	Hyperkalemi vid kronisk njursvikt	2,0	3	Nej
Roactemra (tocilizumab)	Jättecellsarterit, specifik patientgrupp	5,0	2	Nej
Venclyxto (venetoklax)*	KLL	■	2	Nej
Imbruvica (ibrutinib)	KLL	11,0	3	Nej
Alunbrig (brigatinib)	ALK-positiv icke småcellig lungcancer	-***	2	Nej
Keytruda (pembrolizumab)* + kemoterapi	icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp, första linjen	■	2	Ja
Lenvima (levantinib)	Levercancer, första linjen	3,0	3	Nej
Cabometyx (kabozantib)*	Levercancer, andra linjen	■	2	Nej
Keytruda (pembrolizumab)*	Malignt melanom, adjuvant behandling	-***	2	Ja
Tafinlar + Mekinist (dabrafinib+trametinib)*	Malignt melanom, adjuvant behandling	■	2	Nej
Qarziba (dinutuximab beta)	Högrisk neuroblastom	1-8	2 resp.3 (se sid 22)	Nej
Yescarta (axikabtagenciloleucel)	Diffust storcelligt B- cellslymfom och primärt mediastinalt B-cellslymfom	35,0	3	Ja
Kymriah (tisagenlekleucel)	Diffust storcelligt B- cellslymfom		3	Ja
Kymriah (tisagenlekleucel)	Pre-B cell akut lymfatisk leukemi	15,0	3	Ja

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

\*\*Merkostnad efter 2-3 år.

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

## Analys av enskilda läkemedel / indikationer

- **Repatha (evolocumab)**  
PCSK9-hämmare

### Nominerad indikation / patientgrupp:

- Homozygot familjär hyperkolesterolemi
- Patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi i primär eller sekundär prevention som har provat atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib och inte nått LDL-kolesterol 3,0 mmol/l eller som inte tolererat ovanstående lipidsänkande behandling
- Patienter som behandlas (sekundärprevention) efter hjärtinfarkt eller annan allvarlig aterosklerotisk sjukdom, och som har provat atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib och inte nått LDL-kolesterol 2,5 mmol/l eller som inte tolererat lipidsänkande behandling enligt ovan
- Patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres.

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

**Effekt:** Liten

**Risk:** Låg

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

**Antal patienter:** Ca 1400 tillkommande patienter

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna när behandlingen är fullt införd beräknas till ■ mkr. I samband med TLV:s förmånsbeslut, i december 2018, har regionen tecknat ett avtal med läkemedelsföretaget som innebär viss återbäring av kostnaden i efterhand. Läkemedelskostnaden är enligt avtalet konfidentiell.

**Berörda förvaltningar:** Sjukhusen (SU, SKAS, NU, SÄS, Kungälv och Alingsås)

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden för Repatha är rimlig i förhållande till nyttan för patientgrupper enligt a), b) och c) enligt ovan, och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen med begränsning.

**Nationellt ordnat införande:** NT-rådets rekommendation till landstingen är att PCSK9-hämmare kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningen i TLV:s förmånsbeslut. I valet mellan de två PCSK9-hämmarna, Repatha och Praluent, rekommenderas i första hand Repatha som är det mest kostnadseffektiva alternativet. NT-rådet rekommenderar vidare att behandling med PCSK9-hämmare initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin.

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** En del av de nominerade patientgrupperna omfattas redan av introduktionsfinansiering, patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi samt patienter som behandlats efter hjärtinfarkt (sekundärprevention), och som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Det har tidigare beslutats att grupp d) inte ska inkluderas i ordnat införande-processen. Beredningsgruppen analys avser därför de tillkommande patientgrupperna inom b) och c), specifikt patienter aktuella för sekundärprevention med kvarstående LDL-kolesterol mellan 2,5 och 4,0 mmol/l, samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi i primärprevention med LDL på minst 3,0 mmol/l. För dessa två målpopulationer har ingen evidens för terapeutiskt mervärde med avseende på patientrelevanta utfallsmått publicerats. Introduktion av Repatha i dessa två populationer stöds otillräckligt av studien FOURIER, som nomineringen hänvisar till i första hand. FOURIER inkluderade patienter från en bredare respektive annorlunda population än de två nominerade. Den skattade riskminskningen var dessutom liten (1,6 procentenheter för det primära utfallsmåttet efter 2 års behandling och ingen effekt på mortalitet) och antas vara än mindre, i alla fall inte större, i en population med lägre basal risk, så som den nominerade. Det noteras också att 63% av patienterna i FOURIER behandlades i Europa, och bland dessa hittades en ännu mindre, icke-signifikant effekt.

*Etiska aspekter:* Alla patienter i den aktuella målgruppen återfinns inte inom den verksamhet där behandlingen avses att ges. Därmed finns en risk att patienter med likvärdiga behov behandlas olika utan saklig medicinsk grund, i strid med människovärdesprincipen i den etiska plattformen för prioriteringar.

Införande innebär en påtaglig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Alternativkostnaden i form av den verksamhet som måste bortfalla för att ge utrymme för kostnadsökningen måste därför motiveras i relation till behandlingens påvisade nytta. Vid finansiering bör krav ställas på verksamheten att redovisa hur risken hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande sannolikt innebär att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut.

- **Xarelto (rivaroxaban)**  
Faktor Xa-hämmare, NOAK

*Beredningsgruppens analys av studieunderlaget gjordes i etapp 1 2019*

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Perifer artärsjukdom, (symptomgivande perifer artärsjukdom, ej karotissjukdom)

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Låg

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

**Antal patienter:** Ca 1000 patienter när fullt infört (vid införande via sjukhusens kärnkirurgiska enheter)

**Kostnader:** De tillkommande årskostnaderna för behandling av 1000 patienter beräknas till 7,8 mkr.

**Berörda förvaltningar:** SU, SKAS, NU och SÄS

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomisk bedömning från TLV för aktuell indikation saknas men läkemedlet/indikationen ingår i läkemedelsförmånerna.

**Nationellt ordnat införande:** Omfattas inte av nationell samverkan.

**Rangordning: 2**

**Beredningsgruppens kommentar:** Rivaroxaban används för närvarande för att förebygga trombosor och embolier hos patienter med särskilt hög risk för det. Den aktuella nomineringen avser behandlingen, i lägre dos och i kombination med lågdos acetylsalicylsyra (ASA), av patienter med symptomgivande perifer artärsjukdom i extremiteterna där syftet är att förebygga aterotrombotiska händelser. Underlaget för bedömningen utgörs av en subgruppsanalys i COMPASS, en randomiserad, dubbelblind prövning, där rivaroxaban i kombination med ASA jämfördes med enbart ASA. Patienterna med den aktuella indikationen (N=1409 respektive N=1361) följdes i median under 21 månader. Hasardkvoten avseende den primära utfallshändelsen (hjärt-, kärldöd, hjärtinfarkt eller stroke) skattades till 0,71 och hasardkvoten avseende akut eller kronisk benischemi (inklusive amputation) till 0,55. Å andra sidan beräknades en hasardkvot på 1,71 med avseende på större blödningar, vilket bekräftar en tidigare känd riskökning.

Nomineringen avser ett införande av behandling via sjukhusens kärnkirurgiska enheter för patienter med symptomgivande perifer artärsjukdom (benartärsjukdom, ej karotissjukdom) och endast för de patienter som efter en individuell analys bedöms få nytta av behandlingen i förhållande till risken för blödningar. För att kunna ta ställning till ett regionalt ordnat införande anser beredningsgruppen att det behöver ytterligare förtydligas vilka patienter som föreslås få tillgång till behandlingen, antalet patienter samt var behandlingen ska ges.

- **Aimovig (erenumab)**  
Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)-antikroppar/antagonister

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Profylaktisk behandling av kronisk migrän ( $\geq 15$  huvudvärksdagar per månad varav  $\geq 8$  migrändagar) till patienter som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska behandlingar.

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

**Effekt:** Liten

**Risk:** Låg

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

**Antal patienter:** Ca 350 patienter

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna beräknas till ■ mkr. I samband med TLVs förmånsbeslut har regionen tecknat ett avtal med läkemedelsföretaget som innebär viss återbäring av kostnaden i efterhand. Läkemedelskostnaden är enligt avtalet konfidentiell.

**Berörda förvaltningar:** I nomineringen föreslås inrättande av ett regionalt centrum för svårbehandlad migrän som ska sköta behandlingen.

**Kostnadseffektivitet:** TLV har bedömt att kostnaden är rimlig i förhållande till nytta för en begränsad patientgrupp med störst behov. Aimovig ingår i högkostnadsskyddet endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Aimovig subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologiklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

**Nationellt ordnat införande:** NT-rådets rekommendation till landstingen är att Aimovig kan användas enligt TLVs förmånsbeslut samt att effekten (minskning i antal månatliga migrändagar) utvärderas efter 3 månader och att Aimovig sätts ut vid utebliven effekt eller om minskningen i antal månatliga migrändagar understiger 30 procent. Vidare ska patienterna registreras och följs upp i Neuroregistret. Patienten ska rapportera in skattning av sina besvär via PER-funktionen (Patientens Egen Registrering).

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Nomineringen avser användning i enlighet med NT-rådets rekommendation för en patientgrupp där de idag rekommenderade profylaktiska behandlingarna inte har tillräcklig effekt eller har oacceptabla biverkningar och där den enda alternativa behandlingen, botox, endast erbjuds av ett par vårdgivare i Västra Götaland. I nyckelstudien, en fas II-studie, randomiserades 667 patienter i förhållandet 3:2:2 till att få placebo (n = 286) eller 70 mg (n = 191) eller 140 mg (n = 190) erenumab. 74 % hade tidigare använt migränprofylaktisk behandling. Primärt effektmått var förändring i antal månatliga migrändagar (MDD) mellan de fyra veckor långa baslinjefasen och de fyra sista veckorna i den tolv veckor långa behandlingen. EMA påpekar i sin utredning att effektmåttet, MDD, inte är det vedertagna vid studier av migränläkemedel men acceptabelt. Genomsnittlig minskning i antal månatliga migrändagar var 4,2 dagar från baslinjen i placebo och 6,6 dagar i båda erenumabgrupperna (-2,4 dagars skillnad). Skillnaden var statistiskt signifikant (p <0,001). Utifrån att sjukdomen är kronisk, om än med viss varierande aktivitet över tid, är uppföljningstiden i studien kort.

På gruppnivå bedöms effekten som liten. Genom en noggrann utredning vid insättning, uppföljning och utsättning vid utebliven/liten effekt skulle eventuellt en patientgrupp med



en större nytta än genomsnittet kunna selekteras för behandling. Etableringen av ett nytt regionalt centrum för svårbehandlad migrän skulle kunna ge bättre förutsättningar för att uppnå en sådan effekt, vilket får vägas in i den samlade bedömningen.

*Etiska aspekter:* En ändamålsenlig användning av läkemedlet förutsätter betydande organisatoriska förändringar. Eftersom det är oklart huruvida dessa förändringar kommer att ske riskerar ett införande att leda till betydande indikationsglidning, vilket skulle öka risken för undanträngning av andra patientgrupper och för ojämlik behandling utan saklig medicinsk grund inom målgruppen.

Införande innebär en risk för undanträngning av andra patientgrupper. Alternativkostnaden i form av den verksamhet som måste bortfalla för att ge utrymme för kostnadsökningen måste därför motiveras i relation till behandlingens påvisade nytta. Vid finansiering bör krav ställas på verksamheten att redovisa hur risken 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.

- **Ocrevus (okrelizumab)**

Humaniserad monoklonal antikropp riktad mot CD20 på B-lymfocyterna

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Vuxna med tidig primär progressiv MS med neuroradiologiska fynd talande för inflammatoriskt aktiv sjukdom (PPMS)

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

**Effekt:** Liten

**Risk:** Måttlig/hög

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

**Antal patienter:** Ca 10 nya patienter /år. Då behandlingen i allmänhet fortsätter i många år sker en ackumulering av kostnaderna.

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna efter 2-3 år uppskattas till ca 4 mkr.

**Berörda förvaltningar:** SU, SKAS, NU och SÄS.

**Kostnadseffektivitet:** TLV har inom ramen för sitt klinikläkemedelsuppdrag tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. NT-rådet har bedömt att Ocrevus är kostnadseffektivt till en definierade grupp av PPMS-patienter enligt nedan.

**Nationellt ordnat införande:** NT-rådets rekommendation till landstingen är att Ocrevus kan införas som ett behandlingsalternativ vid primärprogressiv multipel skleros (PPMS) till patienter med: ålder ≤ 55 år, sjukdomsduration ≤ 15 år, EDSS (funktionsskala) ≤ 6,5 samt tecken till inflammatorisk aktiv sjukdom genom förekomst av kontrastladdande lesioner på nyligen (ca 3 månader) utförd MR.

### Rangordning: 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Nomineringen hänvisar till studien ORATORIO, där 732 patienter med primär progressiv MS randomiserades i förhållandet 2:1 till att under knappt två år behandlas med okrelizumab eller placebo. I denna dubbelblinda undersökning registrerades en i förväg definierad klinisk försämring (som fick hålla sig i minst 12 veckor) bland 32,9% av dem som hade fått okrelizumab och 39,3% bland dem som fått placebo. Den sammanlagda hjärnlesionsvolymen i T2-viktad MRI minskade över loppet av 120 veckor med 3,4 % i okrelizumabgruppen and ökade med 7,4 % i placebogruppen. Inga signifikanta skillnader hittades i patienternas svar på Physical-Component-Summary-domänen i livskvalitetsenkäten SF-36, som registrerats efter 120 veckor. Allvarliga tumörer upptäcktes hos 2,3 % av de som behandlades med okrelizumab och 0,8 % av de som behandlades med placebo. Även 4 dödsfall rapporterades i okrelizumabgruppen (mot 1 dödlig trafikolycka i placebogruppen); orsakerna var lungemboli, lunginflammation, pankreaskarcinom och aspirationspneumoni. Den måttligt höga sannolikheten att en patient förbättras av okrelizumab får således ses i ljuset av en påtaglig risk för irreversibla komplikationer.

- **Ocrevus (okrelizumab)**

Humaniserad monoklonal antikropp riktad mot CD20 på B-lymfocytterna

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Vuxna med aktiv skovformad MS (RMS). Patienter då annan behandling bedöms vara mindre lämpliga eller är kontraindicerade och där rituximab inte tolereras.

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Måttlig

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

**Antal patienter:** Ca 5 nya patienter /år. Då behandlingen i allmänhet fortsätter i många år sker en ackumulering av kostnaderna.

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna efter 2-3 år uppskattas till ca 2 mkr.

**Berörda förvaltningar:** SU, SKAS, NU och SÄS.

**Kostnadseffektivitet:** TLV har inom ramen för sitt klinikläkemedelsuppdrag tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. I det underlaget har flera jämförelsealternativ till Ocrevus inkluderats.

**Nationellt ordnat införande:** Ocrevus omfattas av nationell samverkan. NT-rådets rekommendation till landstingen är att vid skovvis MS (RMS) välja den mest kostnadseffektiva behandlingen av tillgängliga alternativ, av vilka Ocrevus kan vara ett, utifrån den enskilda patientens behov eller enligt lokala rutiner.

## Rangordning: 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Det finns inga data som stödjer ett införande av okrelizumab för patienter med skovvis MS som inte prövat ett flertal befintliga MS-läkemedel. Den aktuella rekommendationen avser därför de patienter som inte har effekt av ett flertal befintliga alternativ (specifikt alemtuzumab, natalizumab, möjligen cladribin, fingolimod, dimetylfumarat, rituximab) eller där kontraindikationer finns.

Nomineringen bifogar en rapport från två randomiserade, dubbelblinda studier, OPERA 1 och 2, som inkluderade 821 respektive 835 patienter med skovvist förlöpande MS och som utfördes enligt identiska protokoll. Knappt någon av deltagarna hade tidigare prövat något av de ovan uppförda läkemedlen. Patienterna behandlades under 96 veckor med antingen 600 mg intravenöst okrelizumab var 24:e vecka (första dos uppdelad på 2 tillfällen) eller tre subkutana doser av 44 µg interferon beta-1a per vecka.

I båda studierna beräknades det årliga antalet skov med okrelizumab och beta-interferon till 0,16 respektive 0,29. Andelen patienter med klinisk progression (varaktighet i försämringen verifierat genom 12 veckors observation) var i genomsnitt för båda studierna 9,1 % med okrelizumab och 13,6 % med interferon beta-1a. Antalet gadolinium-förstärkta lesioner i T1-viktad MRI var 0,02 mot 0,29 i OPERA 1 och 0,02 mot 0,42 i OPERA 2. Samtliga dessa skillnader nådde statistiskt signifikans, medan en liten skillnad (till okrelizumabs fördel) i Multiple Sclerosis Functional Composite score kunde statistiskt säkerställas enbart i OPERA 2. Allvarliga tumörer upptäcktes hos 0,5 % av patienterna som behandlats med okrelizumab, mot 0,2 % i interferongruppen.

- **Lokelma (natriumzirkoniumcyklosilikat)**

Ett icke-absorberat, icke-polymert oorganiskt pulver med en enhetlig mikroporstruktur som företrädesvis fångar upp kalium i mag-tarmkanalen, och därigenom sänks serumkaliumnivåerna

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Kronisk njursvikt i stadie 3-5 (CKD 3-5) med hyperkalemi där Resonium inte är lämpligt

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

**Effekt:** Ej bedömbart då kliniska utfallsmått saknas

**Risk:** Låg

**Evidens:** ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag vad gäller effekt på hyperkalemi. Data saknas vad gäller kliniska utfallsmått. Patientgruppen i nomineringen, där Resonium inte är lämpligt, är inte studerad.

**Antal patienter:** Ca 75 patienter när fullt infört

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna beräknas till ca 2 mkr när fullt infört.

**Berörda förvaltningar:** SU, SKAS, NU och SÄS

**Kostnadseffektivitet:** TLV bedömer att kostnaden för behandling med Lokelma är rimlig för patienter med kronisk njursjukdom i stadier 3 till 5 för vilka behandling med Resonium inte är lämpligt. Lokelma ingår i läkemedelsförmånen med denna begränsning samt för patienter med kronisk hjärtsvikt utan samtidig kronisk njursjukdom.

**Nationellt ordnat införande:** Lokelma omfattas inte av nationell samverkan.

**Rangordning: 3**

**Beredningsgruppens kommentar:** För att kunna motivera en prioritering av Lokelma för ordnat införande i VGR skulle målpopulationen behöva definieras i medicinska termer, speciellt med avseende på varför en del av patienterna med hyperkalemi och kronisk njursvikt inte kan behandlas med Resonium och vad ett byte till Lokelma skulle tillföra i denna situation. Det behövs också dokumentation som gör det sannolikt att ett preparatbyte från Resonium till Lokelma löser dessa patienters problem på bättre sätt (åtminstone för en del av de drabbade) än en optimerad behandling med Resonium, speciellt med avseende på patientrelevanta utfallsmått. Då sådan evidens saknas, är det inte möjligt att fastställa något terapeutiskt mervärde av Lokelma utöver befintliga terapeutiska alternativ.

*Etiska aspekter:* Eftersom målgruppen är otydligt definierad riskerar ett införande att leda till att patienter med likvärdiga behov behandlas olika utan saklig medicinsk grund, i strid med människovärdesprincipen i den etiska plattformen för prioriteringar.

- **Roactemra (tocilizumab)**  
interlukin 6-hämmare

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Vuxna patienter med jättecellsartrit som uppfyller samtliga av nedanstående punkter:

1. Försämring under kortisonbehandling eller återfall efter avslutad behandling med kortison
2. Diagnos verifierad någon gång med bilddiagnostisk undersökning av stora kärl (MR, CT, eller CT-angio) eller med biopsi.
3. Kliniskt aktiv sjukdom.
4. Aktuellt förhöjt CRP/SR.
5. Tydliga biverkningar av given kortisonbehandling eller stor risk för sådana biverkningar vid framtida behandling med kortison.

Vid nydiagnosticerad jättecellsartrit kan även behandling övervägas hos patienter med uttalade kliniska och laboratoriemässiga inflammationstecken och stor risk för biverkningar vid framtida behandling med kortison.

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

**Effekt:** God

**Risk:** Låg

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

**Antal patienter:** Ca 40 patienter när fullt infört

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna beräknas till ca 5 mkr.

**Berörda förvaltningar:** SU, SKAS, NU och SÄS

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas för den aktuella indikationen. Roactemra ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna enligt beslut av TLV men den hälsoekonomiska bedömningen är baserad på indikationen RA.

**Nationellt ordnat införande:** Omfattas inte av nationell samverkan.

**Rangordning: 2**

**Beredningsgruppens kommentar:** Studien GiACTA, med 251 patienter som randomiserades till 4 grupper i förhållande 2:1:1:1, visar att 162 mg subkutant tocilizumab givet varje eller varannan vecka ökar chansen att vara i remission ett år efter påbörjad behandling, uppskattningsvis från mindre än 20% till över 50%. Samtidigt minskar mängden steroider som behövs för symptomkontroll. Resultaten från studien GiACTA är överensstämmande med de från ett tidigare dubbelblindförsök, NCT01450137, där 20 patienter behandlades med intravenöst tocilizumab och 10 patienter med placebo var 4:e vecka. Majoriteten hade nyligen insjuknat i jättecellersartrit. Både 12-veckors remissionskvoten (17/20 mot 4/10) och 52 veckors remissionskvoten (17/20 mot 2/10) var signifikant bättre i gruppen som fick tocilizumab. Båda studierna inkluderade en något bredare grupp av patienter än den som nomineringen avser, men evidensen bedöms vara överförbar till målgruppen i VGR.

*Etiska aspekter:* Alla patienter i den aktuella målgruppen återfinns inte inom den verksamhet där behandlingen avses att ges. Därmed finns en risk att patienter med likvärdiga behov behandlas olika utan saklig medicinsk grund, i strid med människovärdesprincipen i den etiska plattformen för prioriteringar.

- **Venclyxto (venetoklax)**

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

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Kronisk lymfatisk leukemi (KLL), behandlingskrävande och har sviktat på *en* tidigare behandling, oavsett sent eller tidigt första recidiv.

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

**Effekt:** Ej visat för patienter med tidigt återfall (gentemot standard ibrutinib); God för patienter med sent återfall (gentemot BR)

**Risk:** Ej visat för patienter med tidigt återfall (gentemot standard ibrutinib); Måttlig för patienter med sent återfall (gentemot BR)

**Evidens:** Otillräcklig för patienter med tidigt återfall (gentemot standard ibrutinib) ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag för patienter med sent återfall (gentemot BR)

**Antal patienter:** Ca 10 patienter per år

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna beräknas till ■ mkr. I samband med TLVs förmånsbeslut har regionen tecknat ett avtal som innebär viss återbäring av kostnaden i efterhand. Läkemedelskostnaden är enligt avtalet konfidentiell.

**Berörda förvaltningar:** Sjukhusen (SU, SKAS, NU, SÄS, Kungälv och Alingsås)

**Kostnadseffektivitet:** TLV har nyligen gjort en översyn av kostnadseffektiviteten och beslutat att Venclyxto ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling i kombination med rituximab för patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

**Nationellt ordnat införande:** Venclyxto omfattas inte av nationell samverkan för ordnat införande av nya läkemedel. Den nominerade indikationen utgår dock från uppdatering av nationellt vårdprogram för KLL inom RCC i samverkan.

**Rangordning: 2**

**Beredningsgruppens kommentar:** Det finns för närvarande inga data från kontrollerade studier som stödjer någon överlägsenhet av VR (venetoklax i kombination med rituximab) gentemot ibrutinib för behandlingen av patienter med tidigt återfall efter en första behandlingsomgång av KLL.

För patienter med sent återfall, som enligt dagens standard behandlas med BR (bendamustin och rituximab), hänvisas till studien MURANO. Det är en öppen studie där deltagarna randomiserades till VR eller 6 månaders behandling med BR (n = 194 resp. 195). Patienterna hade gått igenom mellan en och tre (ett fåtal fler än tre) tidigare behandlingsomgångar, varav minst en kemoterapi. Patienter som hade fått bendamustin fick delta enbart om den efterföljande remissionen varade i minst 2 år. Den skattade andelen patienter vars sjukdom enligt klinisk bedömning inte progredierar under minst två år var 84,9% för VR och 36,3% för BR (hasardkvot 0,17; 95 %, KI: 0,11 till 0,25). Även 2-årsöverlevnaden, som skattades till 91,9% med VR och 86,6% med BR talade för VR:s fördel. En fjärdedel avslutade VR-behandlingen innan de planerade två åren hade gått, men nya sorters säkerhetsrisker upptäcktes inte.

- **Imbruvica (ibrutinib)**

Proteinkinashämmare, B-cellsreceptor (BCR)-hämmare

**Nominerad indikation / patientgrupp:** KLL, behandlingskrävande och har sviktat på en tidigare behandling, oavsett tidigt/sent recidiv. För *patienter med tidigt återfall* efter en tidigare behandling är ibrutinib redan standard; för dessa är ett införande av ibrutinib således inte relevant. I det som följer avses därför endast *patienter med sent återfall* efter första behandlingen.

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

**Effekt:** Ej bedömbär

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** Ca 20 patienter per år

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna beräknas till ca 11 mkr

**Berörda förvaltningar:** Sjukhusen (Sahlgrenska, SKAS, NU, SÄS, Kungälv och Alingsås)

**Kostnadseffektivitet:** Imbruvica ingår i läkemedelsförmånen med begränsning enligt beslut av TLV. Imbruvica subventioneras för patienter med KLL som tidigare fått behandling eller som har kromosomavvikelsen 17p-deletion eller genmutationen TP53-mutation.

**Nationellt ordnat införande:** Imbruvica omfattas inte av nationell samverkan för ordnat införande av nya läkemedel. Den nominerade indikationen utgår dock från uppdatering av nationellt vårdprogram för KLL inom RCC i samverkan.

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Det finns enstaka signaler som tyder på, men ingen tillförlitlig empirisk evidens som visar, att ibrutinib är överlägsen BR, samtidigt som specialisterna inte förväntar sig några nära förestående resultat som skulle kunna skapa mer klarhet i frågan. I denna situation skulle en systematisk, kvantitativ evidenssyntes vara en kompromiss för att hantera den rådande osäkerheten.

- **Alunbrig (brigatinib)**

Anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-hämmare

**Nominerad indikation / patientgrupp:** 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 (Alunbrig + Alecensa + Zykadia)

**Kostnader:** Två jämförbara läkemedel, Alecensa (alektinib) och Zykadia (ceritinib), omfattas redan av introduktionsfinansiering vid den aktuella indikationen. Att även

inkludera Alunbrig i introduktionsfinansieringen under samma period, till och med juni 2021, innebär inga ytterligare merkostnader. De tillkommande kostnaderna för introduktionen av alla tre läkemedlen beräknas till ■ mkr/år (se beslut om Ordnat införande etapp 3 2018).

**Berörda förvaltningar:** SU, SKAS, NU och SÄS

**Kostnadseffektivitet:** TLV har beslutat att Alunbrig ska ingå i läkemedelsförmånen med begränsning. Alunbrig subventioneras endast som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

**Nationellt ordnat införande:** Alunbrig omfattas inte av nationell samverkan.

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Det finns ingen kontrollerad studie som visar att brigatinib tillför terapeutiskt mervärde gentemot redan introducerade tyrosinkinashämmare eller gentemot kemoterapi. Nomineringen hänvisar till en meta-analys, som genomförts i syfte att jämföra brigatinib med ceritinib och alektinib i den nominerade populationen av patienter med ALK-positiv NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. Denna utvärdering, som för ihop data från av olika singelarmstudier, indikerar att brigatinib, i jämförelse med ceritinib, förlänger både median progressionsfri överlevnad (2 till 3 gånger) och återstående livstid (medianen ökar från 14,9 till 27,6 månader). Förbättringen avseende progressionsfri överlevnad ses också gentemot alektinib (en skattad dubblering), men en överlevnadsvinst gentemot alektinib kunde inte statistiskt säkerställas. Utifrån en informell sammanvägning av den evidens som bifogats nomineringen, en okontrollerad studie, där man jämförde olika doser av brigatinib hos patienter som progredierat på behandling med krizotinib, en randomiserad studie av brigatinib jämfört med krizotinib i 1:a linjen och nämnda meta-analys, förefaller det vara osannolikt att brigatinib är ett sämre terapeutiskt alternativ än alektinib eller ceritinib för den nominerade patientgruppen.

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

- **Keytruda (pembrolizumab)**  
PD1-hämmare (immunterapi vid cancer)

**Nominerad indikation / patientgrupp:** KEYTRUDA i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna. (Nomineringen avseende på den aktuella indikationen begränsas till patienter vars tumörer uttrycker PD-L1 på upp till 50 % av cellerna. Patienter med PD-L1-uttryck över 50% behandlas i nuläget med pembrolizumab i monoterapi, vilket medför att en ny introduktion inte är aktuell för dessa.)

**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

**Antal patienter:** Ca 19 tillkommande patienter per år

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

**Berörda förvaltningar:** SU, SKAS, NU och SÄS

**Kostnadseffektivitet:** NT-rådets bedömning är att Keytruda i kombination med kemoterapi kan betraktas som kostnadseffektivt vid aktuell indikation. Bedömningen baseras på hälsoekonomisk utvärdering från TLV för en närliggande indikation, en bedömning av relativ effekt och säkerhet för den nya behandlingen samt det upphandlade priset.

**Nationellt ordnat införande:** NT-rådets rekommendation till landstingen är Keytruda kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel kan användas i första linjen till vuxna patienter med metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i gott allmäntillstånd.

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Nomineringen refererar till en rapport från KEYNOTE-407, vilket är en dubbelblind, randomiserad studie där patienter med icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp i stadium IV behandlades med pembrolizumab (n=278) eller placebo (n= 281). Samtliga patienter fick även sedvanlig kemoterapi med karboplatin och paklitaxel eller nab-paklitaxel. Utifrån data som samlats fram till en medianuppföljningstid på 7,8 månader skattades medianöverlevnadstiderna under behandling med pembrolizumab och placebo till 15,9 respektive 11,3 månader. Motsvarande punktskattning av mediantid till progression eller död var 6,4 månader med pembrolizumab och 4,8 månader med placebo. Chansen att överleva 1 år skattades till 65,2 % respektive 48,3 %. Pembrolizumabs effekt avseende fördröjning av sjukdomsprogression korrelerade i denna studie (positivt) med PD-L1-uttrycket, men skillnaden mellan behandlingarna var statistiskt signifikant även bland patienter med PD-L1 på färre än 1 % av tumörcellerna. I denna grupp var den estimerade förlängningen av mediantiden till progression dock enbart 1 månad. I KEYNOTE-407 dog 8,3% av patienterna i pembrolizumabgruppen av misstänkta biverkningar, jämfört med 6,4% i placebogruppen. 13,3% respektive 6,4% avslutade all behandling på grund av biverkningar, men inga nya säkerhetsrisker med pembrolizumab upptäcktes.

I KEYNOTE-407 inkluderades enbart patienter med funktionsstatus PS 0 och 1. I nomineringen bedöms 30% av den tänkta målpopulationen ha PS 2. Användning av pembrolizumab även vid PS 2 förutsätter därför att särskilt vikt läggs på bedömning av den enskilda patientens möjlighet att få nytta av behandlingen på basen av tillgänglig evidens.

- **Lenvima (levantinib)**  
Receptortyrosinkinaser (RTK)-hämmare

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Palliativ behandling av levercancer, 1:a linjens behandling

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

**Effekt:** Liten

**Risk:** Måttlig

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

**Antal patienter:** Ca 20 patienter per år

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna när fullt infört beräknas till ca 3 mkr.

**Berörd förvaltning:** SU

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas. Lenvima ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånen men beslutet baseras på indikationen sköldkörtelcancer.

**Nationellt ordnat införande:** Omfattas inte av nationell samverkan.

**Rangordning:** 3

**Beredningsgruppens kommentar:** Nomineringen refererar till en kontrollerad studie, NCT01761266, som inkluderade patienter med irresektabel hepatocellulär karcinom; majoriteten i Asien. Studien var öppen och visade ingen överlevnadsfördel för behandlingen med lenvatinib gentemot behandlingen med sorafenib, inte heller några andra fördelar förutom förlängd mediantid till sjukdomsprogression (punktskattning 8,9 mot 3,7 månader). Författarna rapporterar också en förlängd tid till försämring med avseende 3 av 15 QLQ-C30-items, en skala som återspeglar symtombörd, men dessa resultat är mycket svårvärderade, då en tydlig metodisk redovisning saknas och studien var helt öppen.

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

- **Cabometyx (kabozantinib)**  
Receptortyrosinkinaser (RTK)-hämmare

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Palliativ behandling av levercancer, 2:a linjens behandling

**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 15 patienter per år

**Kostnader:** De tillkommande kostnaderna beräknas till ca ■ mkr.

**Berörd förvaltning:** SU

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas. Cabometyx ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention men TLVs beslut baseras på indikationen njurcancer.

**Nationellt ordnat införande:** Omfattas inte av nationell samverkan.

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Kabozantinib jämfördes med placebo i studien CELESTIAL, som inkluderade 707 patienter med irresektabelt hepatocellulärt karcinom efter en eller två systemiska behandlingar, varav en innehållande sorafenib. Medianöverlevnaden med kabozantinib och placebo skattades till 10,2 respektive 8,0 månader och median progressionsfri överlevnad till 5,2 respektive 1,9 månader. Å andra sidan registrerades biverkningar av grad 3 eller 4 hos betydligt fler patienter i kabozantinibgruppen än i placebogruppen, 68% mot 36%. I den andra refererade studien, NCT00940225, randomiserades 22 patienter med maximalt en tidigare systemisk behandling och stabil sjukdom efter en initial 12-veckors behandling till fortsatt behandling med kabozantinib eller placebo. Median PFS var 2,5 månader med kabozantinib and 1,4 månader placebo, en icke-signifikant skillnad.

Nomineringen anger att regorafenib idag är en tillgänglig behandling vid den aktuella indikationen, men detta gäller enbart för hälften av patienterna. Placebo ansågs därför vara en acceptabel jämförelsebehandling.

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

- **Keytruda (pembrolizumab)**  
PD1-hämmare (immunterapi vid cancer)

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna efter total resektion av melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat

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

**Effekt:** Måttlig

**Risk:** Måttlig

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

**Antal patienter:** 50-60 patienter per år bedöms vara aktuella för behandling (Opdivo + Keytruda).

**Kostnader:** Det jämförbara läkemedlet Opdivo (nivolumab) omfattas redan av introduktionsfinansiering vid den aktuella indikationen. Att även inkludera Keytruda i introduktionsfinansieringen under samma period, till och med juni 2021, innebär inga ytterligare merkostnader. Tillkommande årskostnad efter återbäring enligt avtal beräknas till ■■■ mkr för införandet av de båda läkemedlen (se etapp 1 2019). Keytruda har varit föremål för en nationell upphandling och VGR har tecknat avtal med företaget. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

**Berörd förvaltning:** SU

**Kostnadseffektivitet:** NT-rådets bedömning är Keytruda kan betraktas som kostnadseffektivt vid aktuell indikation, baserat på bedömning av den relativa effekten och säkerheten av behandlingen i förhållande till Opdivo, TLVs utvärdering av Opdivo vid samma indikation och de upphandlade priserna.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen är att Opdivo eller Keytruda bör införas som ett behandlingsalternativ för adjuvant behandling av melanom

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Nomineringen stödjer sig på rapporten från 1 dubbelblind studie, kallad EORTC 1325 eller Keynote-054, där patienter som genomgått radikal resektion av melanom i stadium III (enligt 2009 års klassificering av AJCC) randomiserades till 1 års behandling med antingen pembrolizumab (n=514) eller placebo (n=505). I en analys av data fram till en medianuppföljningstid på 15,1 månader skattades chansen att överleva 12 månader utan återfall till 75,4% med pembrolizumab och 61,0% med placebo. Motsvarande siffror för 18 månader var 71,5 % mot 53,2 %. Hasardkvoten för återfallsfri överlevnad beräknades till 0,57 (98,4% KI mellan 0,43 och 0,74). Liknande skillnader hittades för subgrupperna med olika tumöruttryck av PD-L1, men skattningarna för patienter med PD-L1-negativa tumörer är osäkra. Överlevnadsdata föreligger än så länge inte. Biverkningarna av pembrolizumab som rapporterades i Keynote-54 liknade de som tidigare sågs i studier bland patienter i senare sjukdomsstadier. Även ett dödligt fall av myosit uppmärksammades. Behandlingsrelaterade biverkningar oavsett grad angavs som orsak till terapiavbrott hos 13,0% av patienterna (1,6% bland placebobehandlade).

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

- **Tafinlar + Mekinist (dabrafenib + trametinib).**

RAF- och MEK-kinashämmare

*Beredningsgruppens analys av studieunderlaget gjordes i etapp 1 2019*

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Adjuvant behandling av vuxna patienter med melanom, stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion. Patienter som ej kan erhålla immunterapi på grund av kontraindikationer.

**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 6 patienter bedöms bli aktuella för behandling per år

**Kostnader:** Tillkommande årskostnad efter återbäring beräknas till ■■■ mkr. I samband med introduktion av Mekinist för behandling av melanom genomfördes trepartsöverläggningar mellan TLV, landstingen och företaget. VGR har tecknat avtal med företaget. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

**Berörd förvaltning:** Sahlgrenska Universitetssjukhuset

**Kostnadseffektivitet:** TLV har i en översyn av förmånen för Mekinist bedömt att kostnaden för behandlingen är rimlig i förhållande till nyttan. Tafinlar och Mekinist ingår läkemedelsförmånen.

**Nationellt ordnat införande:** Behandlingen omfattas inte av nationell samverkan.

**Rangordning:** 2

**Beredningsgruppens kommentar:** Bedömningen stöder sig på data från den dubbelblinda studien COMBI-AD, där patienter i den nominerade populationen (men oavsett eventuell kontraindikation mot immunterapi) randomiserades till 12-månaders behandling med antingen dabrafenib plus trametinib (N=438) eller matchande placebotabletter (N=432). En första rapport utifrån data fram till en medianuppföljning på 2,8 år skattade chansen att under 3 år överleva utan progression till 58 % med kombinationsbehandlingen och till 39 % med placebo. Som punktskattning på 3-års-överlevnad angavs 86 % respektive 77 %, vilket utgjorde en, med liten marginal, icke-signifikant skillnad. I en senare analys av samma studie, utförd efter en medianuppföljningstid på 3,7 och 3,5 år i de två armarna, skattades chansen att under 4 år

förbli vid liv och utan återfall till 54 % respektive 38 %. Man såg också gynnsamma effekter med avseende på fjärrmetastaseringen. I subgruppen patienter med tumörer i stadium IIIa, som utgjorde mindre än 20 % av studiedeltagarna, var resultaten i samma storleksordning.

- **Qarziba (dinutuximab beta)**

Antikropp riktad mot GD2 på tumörcellerna (immunterapi vid cancer)

*Beredningsgruppens analys av studieunderlaget gjordes i etapp 1 2018.*

**Nominerad indikation / patientgrupp:**

1. Barn >12 månader med högrisk-neuroblastom, som behandlas enligt aktuellt internationellt behandlingsprotokoll mot högrisk-neuroblastom och genomgått induktionsbehandling med cytostatika med minst partiell respons och därefter högdos cytostatikabehandling med autolog stamcellstransplantation.
2. Barn med relaps av eller refraktärt neuroblastom och stabilt sjukdomstillstånd efter annan lämplig behandling

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

**Effekt:** God avseende indikation 1 och måttlig avseende indikation 2

**Risk:** Måttlig

**Evidens:** ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag för indikation 1  
⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag för indikation 2

**Antal patienter:** 1-2 patienter per år

**Kostnader:** 1-4 mkr per patient, det vill säga tillkommande kostnader på totalt 1-8 mkr per år.

**Berörd förvaltning:** SU

**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas. Behandlingen har nominerats till NT-rådet som i början av 2019 beslutat att Qarziba inte ska omfattas av nationell samverkan. Hälsoekonomiskt underlag från TLV är därmed inte att vänta.

**Rangordning:** 2 avseende indikation 1 och 3 avseende indikation 2

**Kommentar:** Dinutuximab är ett läkemedel som orsakar besvärliga biverkningar hos en relativt stor andel av behandlade patienter (exempelvis smärtor, infektioner, neutropeni, kapillärbläckage, lågt blodtryck, syrebrist, och överkänslighetsreaktioner). Denna risk för nedsatt livskvalitet under behandlingen får värderas gentemot en ökad chans att bromsa eller bota grundsjukdomen neuroblastom. Studien NCT00026312, som randomiserade 226 patienter med tillstånd motsvarande indikation 1, uppskattade att chansen att uppnå två års överlevnad efter avslutad stamcellstransplantation är 86% med dinutuximab och 75% utan. Tillgänglig rapport saknar redovisning om maskering i studien. En icke-

randomiserad uppföljningsstudie tyder på att en liknande skillnad i överlevnad, gentemot alternativa befintliga terapier, skulle kunna förväntas även på drygt 10 års sikt (dock på en lägre absolut överlevnadsnivå).

Avseende indikation 2 finns data från studien NCT01767194 med sammanlagt 35 patienter, som följdes under en mediantid på ca 15 månader. Behandlingsjämförelsen var dinutuximab mot temsirolimus (mot bakgrundsbehandling med irinotekan och temozolomid i båda studiearmar). Överlevnadsvinsten som observerades var dock svårtolkad, inte minst på grund av kraftigt bortfall och andra metodiska svagheter i studien. Data avseende sjukdomsburda eller livskvalitet under behandlingen föreligger varken för indikation 1 eller 2.

*Etiska aspekter:* Patientgruppens begränsade storlek gör att det handlar om en sällsynt sjukdomsliknande situation, där lägre kostnadseffektivitet och evidensgrad ofta tolereras.

Nyttan är måttlig samtidigt som patienterna är i ett extremt utsatt läge och riskerar svåra biverkningar. Mindre nytto-tillskott kan samtidigt värderas högre än de annars skulle ha gjort i en eventuell horisontell prioritering gentemot andra behandlingar.

- **Yescarta (axikabtagencicel)**  
CAR-T-cellbehandling riktad mot proteinet CD19

*Berekningsgruppens analys av studieunderlaget gjordes i etapp 1 2019.*

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Diffust storcelligt B-cellslymfom och primärt mediastinalt B-cellslymfom (vuxna från 18 års ålder)

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

**Effekt:** Ej bedömbart

**Risk:** Hög

**Evidens:** ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** Ca 10 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling på indikationen lymfom (Yescarta + Kymriah)

**Kostnader:** Priset för läkemedlet är ca 3,5 mkr per patient (listpris), d v s ca 35 mkr för 10 patienter för indikationen lymfom. Dialog har inletts med företaget inom ramen för den nationella samverkan om läkemedel. Utöver läkemedelskostnaden tillkommer kostnader för stamcellslab, aferes etc. (ca 40 tkr/patient) samt fasta kostnader för nya vårdplatser och personal.

**Berörd förvaltning:** SU

**Kostnadseffektivitet:** TLV har tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag som underlag för bedömning av kostnadseffektiviteten. Osäkerheten i resultaten är mycket hög. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Yescarta ligger i ett spann mellan ungefär 1 000 000 och 1 400 000 kronor.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen beräknas komma under våren/sommaren 2019.

### **Rangordning: 3**

**Beredningsgruppens kommentar:** Axikabtagenciloleucel representerar en ny, lovande behandlingsprincip, CAR-T, för vilken det dock i nuläget saknas data från kontrollerade studier. Sammantaget är tillgänglig dokumentation otillräcklig för att motivera ett införande i klinisk rutin. Det är med dagens kunskap svårt att bedöma vilket kliniskt mervärdet som CAR-T slutligen skapar i praktisk sjukvård, hur riskerna för patienten ska hanteras och hur de omfattande stödfunktionerna som CAR-T förutsätter ska etableras, samordnas och finansieras i VGR.

*Etiska aspekter:* Införande innebär en påtaglig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Alternativkostnaden i form av den verksamhet som måste bortfalla för att ge utrymme för kostnadsökningen måste därför motiveras i relation till behandlingens påvisade nytta. Vid finansiering bör krav ställas på verksamheten att redovisa hur risken hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande sannolikt innebär att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut.

- **Kymriah (tisagenlecleucel)**  
CAR-T-cellbehandling riktad mot proteinet CD19

*Beredningsgruppens analys av studieunderlaget gjordes i etapp 1 2019.*

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Diffust storcelligt B-cellslymfom (vuxna från 18 års ålder)

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

**Effekt:** Ej bedömbär

**Risk:** Hög

**Evidens:** ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** Ca 10 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling på indikationen lymfom (Yescarta + Kymriah)

**Kostnader:** Priset för läkemedlet är ca 3,3 mkr per patient (listpris). Se bedömning av kostnader för Yescarta ovan.

**Berörd förvaltning:** SU



**Kostnadseffektivitet:** Hälsoekonomiskt underlag saknas men är under framtagande inom ramen för TLVs klinikläkemedelsuppdrag.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen beräknas komma under våren/sommaren 2019.

**Rangordning: 3**

**Beredningsgruppens kommentar:** Se kommentaren ovan, avseende axikabtagenciloleucel. Evidensläget är likvärdigt för tisagenlesleucel.

*Etiska aspekter:* Se kommentar ovan för Yescarta.

- **Kymriah (tisagenlecleucel)**  
CAR-T-cellbehandling riktad mot proteinet CD19

*Beredningsgruppens analys av studieunderlaget gjordes i etapp 1 2019.*

**Nominerad indikation / patientgrupp:** Pre-B cell akut lymfatisk leukemi, ALL (barn och vuxna upp till 25 år)

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

**Effekt:** Ej bedömbär

**Risk:** Hög

**Evidens:** ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

**Antal patienter:** 4-5 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling på indikationen ALL (ca 2 vuxna och 2-5 barn)

**Kostnader:** Priset för läkemedlet är ca 3,3 mkr per patient (listpris), d v s ca 15 mkr för 5 patienter för indikationen ALL. Se bedömning av kostnader för Yescarta ovan.

**Berörd förvaltning:** SU

**Kostnadseffektivitet:** TLV har den 3 maj 2019 publicerat ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. Osäkerheten i underlaget bedöms vara mycket hög. TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Kymriah ligger i ett spann mellan 500 000 kronor och 1,1 miljoner kronor i jämförelse med en kombination av cellgifter med målsättningen att patienten ska kunna genomgå en allogen stamcellstransplantation.

**Nationellt ordnat införande:** Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen beräknas komma under våren/sommaren 2019.

**Rangordning: 3**

**Beredningsgruppens kommentar:** Se kommentaren ovan, avseende axikabtagenciloleucel. Evidensläget är likvärdigt för tisagenlesleucel.

*Etiska aspekter:* Se kommentar ovan för Yescarta.

## 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 försämrad 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>