

Ordnat införande 2014 etapp 2

Datum 2014-11-21

Diarienummer RS 1378-2012

Hälso-och sjukvårdsavdelningen

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 010-441 13 63

E-post: anna.lindhe@vgregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

Ordnat införande 2014 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 2014 etapp 2. Arbetsmetod och resultat redovisas nedan. Rangordningen utgör ett underlag för PPR:s samlade förslag om ordnat införande av nya metoder och läkemedelsbehandlingar som prioriteras för särskild finansiering. Beredningsgruppen har utgjorts av Jan Carlström, Anders Larsson, Anna Lindhé (ordförande), Christian Munthe, Lars Ny, Karin Nylén, Henrik Sjövall, Ulrika Wall och Lennart Welin.

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 2014 nominera nya läkemedel och/eller indikationer till etapp 2. Kriterierna för deltagande i 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 mnkr/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

I beskrivning av berednings- och beslutsprocess för ordnat införande 2014 anges att kunskapsunderlag som är under framtagande, eller planerade att tas fram, på nationell nivå i regel kommer att inväntas innan beslut om ordnat införande fattas i VGR. Exempel på nationella underlag är förmånsbeslut för receptläkemedel eller utredningar från Klinikläkemedelsprojektet från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och rekommendationer från SKL:s grupp för Nya LäkemedelsTerapier, NLT-gruppen. Underlagen rör främst kostnadseffektivitet, dvs. nyttan i förhållande till pris för läkemedlen. Tidplanen för när dessa underlag kommer finnas tillhanda är ibland svårbedömd. Beredningsgruppen har därför i etapp 2 2014 valt att gå vidare med analys av samtliga

nomineringar som uppfyller kriterierna ovan, även om nationella underlag för närvarande saknas. PPR får i sitt samlade förslag ta ställning till om nationella underlag ska inväntas och om beslut om ordnat införande för det aktuella läkemedlet ska skjutas upp.

Totalt 15 nomineringar av läkemedel/indikationer har inkommit till etapp 2, varav 5 skjutits upp från tidigare etapper av ordnat införande. Beredningsgruppen har klassificerat dem utifrån ovanstående kriterier och förutsättningar enligt följande:

Fortsatt hantering	Läkemedel (användningsområde)
Bedöms uppfylla kriterier för att ingå i 2014 etapp 2. Fördjupad analys och rangordning utförs av beredningsgruppen	Soliris (A-HUS)*, Abraxane (pankreascancer), Nexavar (tyreoideacancer), Caprelsa (tyreoideacancer), Sutent (neuroendokrin pankreascancer), Xofigo (prostatacancer med skelettmetastaser), Zytiga (prostatacancer före kemoterapi)*, Adempas (pulmonell arteriell hypertension)*, Opsumit (kronisk lungemboli), Entyvio (ulcerös kolit och Crohns sjukdom)*, Tecfidera (MS)
Skjuts upp och får åternomineras till kommande etapp av ordnat införande	Vimizim (Morquios sjukdom/MPS IV)
Uppfyller ej kriterier för att ingå i regional process för ordnat införande	Xtandi (prostatacancer efter kemoterapi), Aubagio (MS), Esbriet (idiopatisk lungfibros)

*Nationella underlag är planerade och saknas vid tidpunkt för när beredningsgruppen ska lämna sitt förslag till PPR.

Beredningsgruppen har därmed genomfört en fördjupad analys för 11 läkemedel. Nomineringen av Entyvio avser två indikationer som analyserats var för sig. Resultat av analys, förslag till rangordning samt motivering till ovanstående hantering återfinns under respektive läkemedel på sida 5.

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, se sida 16. Följande bedömningsvariabler har använts:

- 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 gruppmedlemmar oberoende av varandra. Förslag till rangordning (grad av rekommendation för införande) har därefter fastställts av hela beredningsgruppen. Rangordningen har tre nivåer: hög = 1, medel = 2, och låg = 3. För hög prioritet krävs ett starkt vetenskapligt underlag för patientnytta.

I den samlade bedömningen har dessutom hänsyn tagits till grundläggande etiska principer och värden. De etiska aspekterna kan leda till en högre eller lägre slutlig rangordning än vad enbart evidensen eller övriga bedömningsvariabler medger. Genusperspektivet har särskilt bevakats i den etiska analysen för respektive läkemedel. I de fall etiska aspekter, innefattande människovärdesprincipen och specifikt kön, har kunnat identifieras redogörs för dessa.

Beredningsgruppen har principiellt avstått från att utreda frågan om kostnadseffektivitet eftersom TLV har till uppgift att pröva detta för receptläkemedel och genom Klinikläkemedelsprojektet även tar fram hälsoekonomiska underlag för slutenvårdsläkemedel. NLT-gruppen värderar kostnadseffektiviteten baserat på underlag från Klinikläkemedelsprojektet och ger en rekommendation till landstingen om användning. I vissa fall saknas dock hälsoekonomiska underlag vilket redovisas i analysen för respektive läkemedel. Kostnadseffektivitet har inte vägts i beredningsgruppens förslag till rangordning.

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.

Förslag

Sammanfattning av analysen 2014 etapp 2

I nedanstående tabell har de tio läkemedlen som genomgått fördjupad analys i ordnat införande 2014 etapp 2 listats enligt beredningsgruppens förslag till rangordning. Ingen ytterligare rangordning har gjorts inom respektive prioriteringsgrupp (1-3). De tillkommande årskostnaderna avser läkemedelskostnader efter avdrag av bortfallande kostnader. Siffrorna är preliminära. Erfarenheten visar att kostnaderna initialt under introduktionsperioden ofta blir lägre beroende på faktorer som patientflöde och sjukvårdsresurser. Avstämning av patientvolym och kostnader för läkemedel med rangordning 2 har genomförts mot berörda sjukhusförvaltningar.

Substans (läkemedel)	Indikation	Tillkom. årskostnad för läkem.	Rang
eculizumab (Soliris)	Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (a-HUS)	7,8 mnkr	2
nab-paklitaxel (Abraxane)	I kombination med gemcitabin vid metastaserad pankreascancer av adenocarcinomtyp	2,9 mnkr	2
sorafenib (Nexavar)	Progredierande, lokalt avancerad eller metastaserad differentierad tyreoidacancer som ej svarar på radioaktivt jod	2,2 mnkr	2
vandetanib (Caprelsa)	Symptomatisk inoperabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidacancer	2,6 mnkr	2
sunitinib (Sutent)	Pankreas-NET (neuroendokrin pankreascancer, grad 1 och 2 dvs. ej lågt differentierad (neuroendokrint carcinom)	1,1 mnkr	2
radium-223 (Xofigo)	Behandling av patienter med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser utan kända viscerala metastaser	ca 24 mnkr	2
abirateron (Zytiga)	Behandling av metastaserad kastrations- resistent prostatacancer före kemoterapi	ca 290 mnkr	2
vedolizumab (Entyvio)	Ulcerös kolit med måttlig till svår sjuk- domsaktivitet som inte svarat tillfredställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist	10,5 mnkr	2
dimetylfumarat (Tecfidera)	Skovvis förlöpande MS	12,0 mnkr	2
riociguat (Adempas)	Kronisk lungemboli (CTEPH=Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)	3,3 mnkr	3
macitentan (Opsumit)	PAH (pulmonell arteriell hypertension)	4,3 mnkr	3
vedolizumab (Entyvio)	Crohns sjukdom med måttlig till svår sjuk- domsaktivitet som inte svarat tillfredställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist.	3,5 mnkr	3

Analys av läkemedel/indikationer som föreslås ingå i ordnat införande 2014 etapp 2

I rubriken anges löpnummer för nomineringen, substans (produktnamn) och indikation. Tillkommande årskostnader i regionen avser läkemedelskostnader.

1. eculizumab (Soliris), Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (a-HUS) hos vuxna och barn

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

Effekt: Måttlig (jämfört med förväntad sjukdomsutveckling)

Risk: Måttlig

Evidens: GRADE ej tillämpligt, enbart två små fallserier

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 3,0 - 4,5 mnkr/år

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: Minst 7,8 mnkr. Antal patienter som behandlas ackumuleras. Incidensen är ca 2 per miljon invånare/år och behandlingen i regel livslång. Bortfallande kostnader kan finnas för exempelvis dialys och njurtransplantation.

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 7,8 mnkr, 2016 ca 10 mnkr (2 patienter aktuella i dagsläget)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas. Inom ramen för Klinikläkemedelsprojektet pågår ett arbete med att ta fram en hälsoekonomisk bedömning. Enligt TLV ska underlaget publiceras hösten 2014. NLT-gruppen planerar en rekommendation till landstingen när underlaget kommit. Mot bakgrund av läkemedlets pris och livslång behandling är det sannolikt att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är mycket hög.

Rangordning: 2

Kommentar: A-HUS är en mycket ovanlig och allvarlig genetisk sjukdom som kan debutera i alla åldrar. Orsaken är en spontan överaktivering av immunsystemet som leder till blodproppsbildning i småkärl, bl.a. i njuren. Upprepade plasmafereser kan hålla sjukdomen i schack, men recidiv är vanligt. Njursvikten kan leda till dialys eller njurtransplantation, men det finns stor risk att även den nya njuren drabbas av sjukdomen. Prognosen är dålig med hög dödlighet redan första året efter debut. Det vetenskapliga underlaget för behandling med eculizumab utgörs av två små okontrollerade studier (17+20 patienter). Det finns data på ca 1 års behandling där utfallet mätts som tid utan trombotiska händelser samt med surrogatmått som förändringar i blodparametrar. Effekten var tydlig; dialys och plasmaferes kunde förhindras. Det finns inga mortalitets- eller långtidsdata, men studieresultaten stärks av en kausal verkningsmekanism och av positiva livskvalitetsdata. Biverkningarna var få, men det finns risk för reboundeffekt vid avslutad behandling varför den totala risken bedöms måttlig.

Kostnaden per patient gör sannolikt att behandlingen hamnar långt ifrån den gräns för kostnadseffektivitet som TLV tillämpar. Samtidigt gäller det en mycket svår, livslång och obotlig sjukdom, där läkemedlet förefaller kunna ha betydande effekt och verksamma alternativ saknas. Detta ger starka etiska skäl att värdera varje vunnet QALY synnerligen högt och även väga in det faktum att effekten på det totala kostnadsläget är måttlig på grund av det ringa antalet patienter. Likaså finns etiska skäl att acceptera svagare evidens, då krav på ytterligare studier riskerar att allvarligt skada redan svårt drabbade individer. Såväl behovs- som solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för ett sådant resonemang.

Trots ringa vetenskapligt underlag föreslås rangordning 2 mot bakgrund av kausal verkningsmekanism och etiska aspekter.

2. nab-paklitaxel (Abraxane), I kombination med gemcitabin vid metastaserad pankreascancer av adenocarcinomtyp

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

Effekt: God (jämför med enbart gemcitabin)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 75 000 – 100 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,9 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 2,3 mnkr, 2016 2,9 mnkr (ca 30-40 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Abraxane inom ramen för Klinikläkemedelsprojektet. Kostnaden per vunnet QALY bedöms vara hög, ca 1,4 mnkr. Osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen är hög, främst på grund av oklarhet kring patienternas livskvalitet. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda Abraxane i enlighet med det avtal om prissänkning som företaget erbjudit. Detta innebär enligt NLT-gruppen att behandlingens kostnad per QALY uppnår en för landstingen acceptabel nivå.

Rangordning: 2

Kommentar: Pankreascancer är den femte största orsaken till cancerrelaterad död i Europa. Hos patienter med metastaserad sjukdom är 5-årsöverlevnaden mindre än 2%. Det finns ingen effektiv behandling men gemcitabin utgör standard. Nab-paklitaxel utgör en ny behandlingsprincip med målstyrd kemoterapi. I en öppen randomiserad studie jämfördes kombinationen nab-paklitaxel + gemcitabin med enbart gemcitabin. I studien ingick 861 patienter. Totalöverlevnaden ökade med kombinationsbehandling; 8,5 månader jämfört med 6,7 månader i kontrollarmen (median). Riskerna bedöms måttliga och i nivå med annan terapi. Studiens svagheter är att den inte var dubbelblind och att livskvalitetsdata saknas.

Slutsatsen blir att detta nya läkemedel för en utsatt grupp med få behandlingsalternativ får rangordning 2.

3. sorafenib (Nexavar), Progredierande, lokalt avancerad eller metastaserad differentierad tyreoidcancer som ej svarar på radioaktivt jod

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

Effekt: Måttlig (jämfört med placebo)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕⊕, starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 410 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,2 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 1,1 mnkr, 2016 2,2 mnkr (ca 6 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas för aktuellt användningsområde och det finns ingen information om att ett sådant underlag planeras tas fram. Nexavar ingår i läkemedelsförmånen då det sedan tidigare används vid njurcellcancer.

Rangordning: 2

Kommentar: Avancerad eller metastaserad differentierad tyreoidcancer som ej svarar på radioaktivt jod är svårbehandlad. Behandlingen är allmänt understödjande och ibland prövas kemoterapi med doxorubicin. Underlaget för införande av sorafenib stöds av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie av hög kvalitet omfattande ca 400 patienter. Effekten

jämfört med placebo var måttlig; progressionsfri överlevnad ökade med ca 5 månader från 6 till 11 månader. Någon effekt på överlevnad är ej visad. Biverkningar var vanliga och sågs hos minst 2/3 av patienterna inklusive hypokalcemi och så kallat hand-fot-syndrom. Dock vet vi från användningen av preparatet på andra indikationer att biverkningarna sällan kräver sjukhusvård. Eventuellt kan biverkningsmönstret ha avslöjat vilka patienter som fick aktiv behandling i studien.

Nyttan är begränsad och skulle i normalfallet antagligen inte motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett utsatt läge som etiskt sett motiverar att även små nytto-tillskott värderas högre än de annars skulle ha gjort. Såväl behovs- som solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för ett sådant resonemang.

Då den bevisade effekten är måttlig men biverkningarna acceptabla och goda behandlingsalternativ saknas föreslås rangordning 2.

4. vandetanib (Caprelsa), Aggressiv och symtomatisk lokalt avancerad eller generaliserad medullär tyreoideacancer

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

Effekt: God (jämfört med placebo)

Risk: Hög

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 400 000 - 500 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,6 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 0,9 mnkr, 2016 2,6 mnkr (ca 4 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Caprelsa ingår inte i läkemedelsförmånen men TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning inom ramen för Klinikläkemedelsprojektet. Kostnaden per vunnet QALY bedöms vara ungefär 1,3-1,5 mnkr vid jämförelse med bästa möjliga omvårdnad, en kostnad per QALY som anses vara hög. Osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen är hög, främst på grund av osäkerheten kring patienternas långtidsöverlevnad och livskvalitet. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda Caprelsa i enlighet med det avtal som företaget erbjudit. Avtalsförslaget innebär att den faktiska kostnaden per QALY blir lägre än i TLV:s uppskattning.

Rangordning: 2

Kommentar: För inoperabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoideacancer saknas idag behandling med god visad effekt. Tumörformen är jämfört med många andra maligna tumörsjukdomar dock relativt långsamt fortskridande med en 10-årsöverlevnad på ca 40%. Vandetanib är en ny tyrosinkinashämmare som hindrar tumörtillväxt. Det vetenskapliga underlaget utgörs av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie omfattande drygt 300 patienter. I den undergrupp i studien som motsvarar aggressiv och symtomatisk sjukdom ökade den progressionsfria överlevnaden från ca 8 månader i placeboarmen till 22 månader med vandetanib (median). Någon effekt på överlevnad är ej visad. Detta kan dock med hänsyn till det relativt långsamma naturlförloppet bero på såväl verklig avsaknad av effekt på mortalitet som att studietiden varit för kort. Biverkningar (gastrointestinala besvär, rash och hypertoni) var vanligt förekommande. 5 dödsfall sekundärt till sepsis och andningssvikt noterades. Av särskilt intresse är förlängning av QT-intervall på EKG hos ca 8 % av aktivt behandlade patienter vars kliniska implikation ännu är oklar.

Nyttan är begränsad och skulle i normalfallet antagligen inte motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett utsatt läge som etiskt sett motiverar att även små nytto-tillskott värderas högre än de annars skulle ha gjort. Såväl behovs- som solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för ett sådant resonemang.

Eftersom effekten bedöms god vid ett tillstånd där effektiva behandlingar saknas, om ännu med oklar överlevnadsvinst och frekventa biverkningar, föreslås rangordning 2.

5. sunitinib (Sutent), Pankreas-NET (neuroendokrin pankreascancer, grad 1 och 2 dvs. ej lågt differentierad (neuroendokrint carcinom)

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

Effekt: Måttlig (jämfört med placebo)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 465 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 1,1 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 0,5 mnkr, 2016 1,1 mnkr (ca 4 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas för aktuellt användningsområde och det finns ingen information om att ett sådant underlag planeras tas fram. Sutent ingår i läkemedelsförmånen då det sedan tidigare används vid njurcellcancer och gastrointestinal stromacellstumör (GIST).

Rangordning: 2

Kommentar: Neuroendokrin pankreascancer är en mer långsamt progredierande sjukdom än andra cancertyper i pankreas. Trots detta är mortaliteten hög för patienter med avancerad och/eller metastaserad sjukdom som inte är tillgänglig för kirurgi. Idag finns ingen vedertagen effektiv behandling. Sunitinib är en tyrosinkinashämmare som hindrar tumörtillväxt. Det vetenskapliga underlaget utgörs av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie omfattande 171 patienter. I studien jämfördes sunitinib med placebo som tillägg till annan understödande behandling. Den progressionsfria överlevnaden med sunitinib var 11,4 månader jämfört med 5,5 månader i kontrollarmen. Risken med behandlingen förefaller måttlig och i nivå med liknande terapier. Livskvaliteten var likartad i grupperna. Studien avbröts i förtid pga. skillnader mellan behandlingarna till sunitinibs fördel, dock innan man kunde dra slutsatser om överlevnadseffekter. Detta begränsar värdet av det vetenskapliga underlaget.

Nyttan är begränsad och skulle i normalfallet antagligen inte motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett utsatt läge som etiskt sett motiverar att även små nytto-tillskott värderas högre än de annars skulle ha gjort. Såväl behovs- som solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för ett sådant resonemang.

Den sammanvägda bedömningen motiverar rangordning 2.

6. radium-223 (Xofigo), Behandling av patienter med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettm metastaser utan kända visceral metastaser

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

Effekt: God (jämfört med placebo)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 200 000 - 250 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 24 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 12,1 mnkr, 2016 24,2 mnkr (ca 150 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Xofigo inom ramen för Klinikläkemedelsprojektet. Vid jämförelse gentemot abirateron (Zytiga) och cabazitaxel (Jevtana) visar resultaten från den hälsoekonomiska modellen att Xofigo är kostnadsbesparande (jämförbar effekt till en lägre kostnad). Vid jämförelse gentemot docetaxel bedöms kostnaden per vunnet QALY vara ungefär 3,9 miljoner kronor. Osäkerheten i resultaten är hög och beror främst på indirekta jämförelser, extrapoleringen av total överlevnad samt val av indikator för sjukdomsprogression. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att överväga behandling med Xofigo till patienter med symptomgivande metastasbörda i skelettet. Läkemedelsföretaget erbjuder landstingen ett avtal med en prisrabatt på ordinarie försäljningspris.

Rangordning: 2

Kommentar: Prostatacancer är en vanlig tumörsjukdom som man kan leva länge med även om man får metastaser i skelettet. För de patienter som inte svarar på hormonbehandling avvaktar man med ytterligare behandling till dess man får symtom som uppväger riskerna med kemoterapi (docetaxel). Vid svikt på kemoterapi finns idag ett flertal nyare behandlingsalternativ. De nya läkemedlen kan vara ett alternativ redan vid asymtomatisk/mild symtomatisk sjukdom före kemoterapi. Radium-223 är godkänt för symtomatiska skelettmetastaser utan kända metastaser i inre organ. Läkemedlet är ett radiofarmaka som söker upp aktiv benvävnad (skelettmetastaser) och avger lokal strålning. Det vetenskapliga underlaget utgörs av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie omfattande 921 patienter. Överlevnaden förlängdes från 11,3 med placebo till 14,9 månader med radium-223. Tid till första skeletthändelse ökade från 9,8 till 15,6 månader med tydlig effekt på frisatta skelettenzymer. Biverkningarna var få och milda. Det är i studien något oklart hur patienterna identifierats vilket skapar en osäkerhet kring den externa validiteten. Studieresultatens tillämpbarhet i klinisk praxis begränsas också av att det tillkommit andra behandlingsalternativ för den aktuella patientgruppen.

Preparatet medför en påtaglig nettokostnadsökning. Därmed föreligger en risk för undanträngning av andra patientgrupper. Denna risk motiverar att man under införandet utreder hur en etiskt försvarbar horisontell prioritering som härbärgerar kostnadsökningen skulle kunna se ut.

Xofigo bedöms som ett tillskott i terapiarsenalen med god tolerabilitet. I dagsläget har det tillkommit andra behandlingsalternativ och direkta jämförelser med dessa saknas. Detta föranleder rangordning 2.

8. abirateron (Zytiga), Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer före kemoterapi

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

Effekt: Måttlig (jämfört med placebo)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 325 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 290 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: ej beräknat (ca 800-1000 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Zytiga omfattas inte av läkemedelsförmånen och hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas för den aktuella indikationen.

Rangordning: 2

Kommentar: Prostatacancer är en vanlig tumörsjukdom som man kan leva länge med även om man får metastaser. För de patienter som inte svarar på hormonbehandling avvaktar man med ytterligare behandling till dess man får symtom som uppväger riskerna med kemoterapi (docetaxel). Abirateron är infört för behandling *efter* kemoterapi men är nu också godkänt för behandling vid asymtomatisk/mild symtomatisk sjukdom *före* kemoterapi. Ytterligare läkemedel väntas bli godkända på denna indikation inom kort. Patientgruppen är potentiellt mycket stor och delvis överlappande med den som kan bli aktuell för Xofigo.

Abirateron är en hormonell terapi som hämmar testosteronsyntes utanför gonaderna och därför är effektiv mot kastrationsresistent sjukdom. Det vetenskapliga underlaget utgörs av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie med drygt 1000 patienter. Studien avbröts vid en planerad interimanalys pga. klart bättre effekt i abiraterongruppen. Den progressionsfria överlevnaden var 16,5 månader jämfört med 8,3 i placebogruppen (median). Emellertid hade inte tillräckligt många dödsfall skett i studien för att man skulle kunna uttala sig om säkert positiv effekt på överlevnad. Patienter i kontrollarmen fick möjlighet att byta till aktiv behandling vilket försvårar den fortsatta värderingen av effekt på mortalitet. Studien visade positiv effekt på livskvalitet och biverkningarna var milda. Den största svagheten i studien är att båda grupperna fick prednisolon. För abirateronbehandlade krävs kortisontillskott pga. binjureeffekter medan placebogruppen inte behöver sådant tillskott. Kortison kan ge allmän symtomlindring, men är inte standardbehandling för denna patientgrupp i Sverige. Detta minskar överförbarheten av studieresultatet till klinisk praxis.

Preparatet medför en mycket stor nettokostnadsökning betingad både av ett högt läkemedelspris och en stor patientgrupp. Därmed föreligger en risk för undanträngning av andra patientgrupper. Denna risk motiverar att man under införandet utreder hur en etiskt försvarbar horisontell prioritering som härbärgerar kostnadsökningen skulle kunna se ut.

Den svårvärderade kontrollarmen bidrar närmast till att underskatta abiraterons effekter. Rangordning 2 föreslås. Tänka rutiner för hur man ska identifiera asymtomatiska patienter med metastaserad sjukdom behöver tydliggöras.

10. riociguat (Adempas), Kronisk lungemboli (CTEPH=Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

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

Effekt: Liten (jämfört med placebo)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 325 000 kr/år

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 3,3 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 2,6 mnkr, 2016 3,3 mnkr (ca 10 patienter)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas. När beredningsgruppen lämnar sitt förslag till PPR har TLV inte fattat beslut om läkemedelsförmån för Adempas.

Rangordning: 3

Kommentar: Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH, kronisk lungembolism) är ett allvarligt sjukdomstillstånd där det idag saknas väldokumenterade behandlingsalternativ med läkemedel. Ofta används PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil) ”off-label” hos de patienter som ej kan genomgå kirurgi. Riociguat är ett nytt läkemedel som förstärker produktionen av kväveoxid i lungartärerna, vilket medför en trycksänkning. Det vetenskapliga underlaget utgörs av en randomiserad dubbelblind kontrollerad studie omfattande 261 patienter under 16 veckor. En statistisk skillnad noterades på den sträcka som patienterna kan gå på sex minuter (standardtest) med en 46 m ökad gångsträcka i riociguatgruppen jämfört med placebogruppen. Vid studiens start var medelvärdet för gångsträckan ca 350 m. Förbättrad lungcirkulation och funktionsklass (WHO-grad) noterades också. Livskvalitet mättes i studien på flera sätt med viss eller ingen förbättring. Behandlingen föreföll vältolerabel. Studien har betydande svagheter; studietiden är mycket kort och den blygsamma effekten är av tveksam klinisk relevans.

Patienterna är i ett utsatt läge som etiskt sett kan motivera att även små nytto-tillskott värderas högt. Här är dock nyttan tveksam baserat på det vetenskapliga underlaget.

Riociguat visar lovande resultat med tilltalande verkningsmekanism. Nuvarande dokumentation är dock begränsad varför en mer slutgiltig bedömning kommer att kunna genomföras först när långtidsdata är tillgängliga. Rangordning 3 förslås.

11. macitentan (Opsumit), PAH (pulmonell arteriell hypertension)

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

Effekt: Måttlig (jämfört med placebo)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 327 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 4,3 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 3,4 mnkr, 2016 4,3 mnkr (ca 10-15 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Opsumit ingår i högkostnadsskyddet med begränsning enligt beslut av TLV. TLV bedömer att läkemedlet är ett kostnadseffektivt alternativ för de patienter som inte får tillräcklig effekt av behandling med sildenafil (Revatio) eller tadalafil (Adcirca).

Rangordning: 3

Kommentar: Pulmonell hypertension är ett allvarligt sjukdomstillstånd. Bakgrunden till sjukdomen är ofta okänd, men kan orsakas av exempelvis bindvävssjukdomar. Idag behandlas sjukdomen med PDE5-hämmare (sildenafil eller tadalafil), prostanoider eller endotelinhämmare (bosentan). Hos de patienter som inte har fullgod effekt av dessa läkemedel finns ett behov av tilläggsbehandling. Macitentan (Opsumit) är ett nytt läkemedel som hämmar endotelinreceptorer, vilket medför minskat tryck i lungartärerna. Det vetenskapliga underlaget består av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie med 742 patienter. Effekten av macitentan i två doser undersöktes jämfört med placebo under ca två år. Det primära utfallsmåttet (kombination av dödlighet och sjuklighet) inträffade hos 31% i macitengruppen (10 mg) jämfört med 46% i placebogruppen. Resultatet betingades i huvudsak av förbättrad sjuklighet mätt som längre gångsträcka (6 minuterstest). Dödsfallen

var få. Behandlingen föreföll vältolerabel. Det finns emellertid betydande brister i studiens kvalitet. Den största bristen är studiedesignen med placebo som jämförelse. Drygt 64% av patienterna i studien hade olika former av läkemedelsbehandling i grunden. Studien blandar därför singel- och kombinationsterapi vilket försvårar tolkningen av resultaten. Det är vidare anmärkningsvärt att man i studien inte planerade för uppföljning av patienter som avbröt studien i förtid. Då dessa var 94 till antalet blev bortfallet betydande. Man har försökt korrigera för detta i efterhand men saknar ändå vitalstatus för 30 patienter.

Patienterna är i ett utsatt läge som etiskt sett kan motivera att även små nytto-tillskott värderas högt. Här är dock nyttan tveksam baserat på det vetenskapliga underlaget.

Macitentan kan vara ett viktigt behandlingstillskott för patienter med pulmonell hypertension, men det vetenskapliga underlaget uppvisar tydliga brister vilket försvårar överbarhet till den patientgrupp som är aktuell för behandling. Adekvat utvärdering av nyttan kan därför ej göras och rangordning 3 föreslås.

12a. vedolizumab (Entyvio), Ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist.

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

Effekt: Måttlig (jämfört med placebo)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 170 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 10,5 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 4,7 mnkr, 2016 7,6 mnkr (ca 75 nya patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas. När beredningsgruppen lämnar sitt förslag till PPR har TLV inte fattat beslut om läkemedelsförmån för Entyvio.

Rangordning: 2

Kommentar: Måttlig till svår ulcerös kolit där TNF-alfa hämmare ej längre fungerar, eller inte kan användas pga. biverkningar, är idag ofta ett svårbehandlat tillstånd. Vedolizumab är en monoklonal antikropp som hämmar proteinet $\alpha 4\beta 7$ integrin, vilket anses viktigt i patofysiologin. Detta är en ny behandlingsprincip vid inflammatorisk tarmsjukdom. Läkemedlet ges intermittent som infusion. Det vetenskapliga underlaget består av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie med ca 370 individer. Studieresultaten visade att vedolizumab gav en klinisk meningsfull förbättring jämfört med placebo. I induktionsfas noterades en respons (mätt som Mayo Score) hos 47% i vedolizumabgruppen jämfört med 26% i placebogruppen. I underhållsfas, upp till ca ett år, var responsen 45 % för vedolizumab jämfört med 16% för placebo. Behandlingen förefaller vältolerabel.

Den sammanlagda bedömningen är att vedolizumab vid ulcerös kolit uppvisar en god risk-nytta profil och bedöms därför utgöra ett viktigt och nytt behandlingsalternativ. Rangordning 2 föreslås.

12b. vedolizumab (Entyvio), Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist.

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

Effekt: Liten (jämfört med placebo)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 170 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 3,5 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 1,6 mnkr, 2016 2,5 mnkr (ca 25 nya patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas. När beredningsgruppen lämnar sitt förslag till PPR har TLV inte fattat beslut om läkemedelsförmån för Entyvio.

Rangordning: 3

Kommentar: Måttlig till svår Crohns sjukdom där TNF-alfa hämmare ej längre fungerar, eller inte kan användas pga. biverkningar, är idag ofta ett svårbehandlat tillstånd.

Vedolizumab är en monoklonal antikropp som hämmar proteinet $\alpha 4\beta 7$ integrin vilket anses viktigt i patofysiologin. Detta är en ny behandlingsprincip vid inflammatorisk tarmsjukdom. Läkemedlet ges intermittent som infusion. Det vetenskapliga underlaget består av en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie med ca 370 patienter för induktionsbehandling och 460 för underhållsbehandling. Jämfört med placebo gav vedolizumab en begränsad klinisk förbättring. I induktionsfas noterades en respons (mätt som CDAI-score) på 15% för vedolizumabgruppen jämfört med 6,8% för placebo. I underhållsfas, upp till ca 1 år, var responsen 39% för vedolizumab jämfört med 22% för placebo. Biverkningsmässigt förelåg skillnader mellan vedolizumab och placebo i allvarliga händelser, speciellt en större andel svåra infektioner med vedolizumab.

Den sammanlagda bedömningen är att vedolizumab vid Crohns sjukdom uppvisar en mindre gynnsam risk-nytta profil än vid ulcerös kolit. Vedolizumabs plats i behandling av Crohns sjukdom får i nuläget anses oklar. Rangordning 3 föreslås.

13. dimetylfumarat (Tecfidera), Skovvis förloppande multipel skleros (MS)

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

Effekt: God

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 142 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 12,0 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: 2015 9,0 mnkr, 2016 12,0 mnkr (ca 200 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Tecfidera ingår i högkostnadsskyddet enligt beslut av TLV. TLV bedömer att läkemedlet är ett kostnadseffektivt alternativ för patienter med skovvis MS.

Rangordning: 2

Kommentar: MS är en allvarlig sjukdom som succesivt leder till funktionsnedsättning och behov av hjälpmedel. Sjukdomsförloppet varierar mycket mellan olika individer. I dag är injektionsbehandling med interferon och glatirameracetat första linjens standardbehandling vid skovvis MS. Tecfidera är ett nytt peroralt läkemedel med sjukdomsmodifierande effekter.

Den exakta verkningsmekanismen är oklar. Det vetenskapliga underlaget består av två dubbelblinda kontrollerade randomiserade studier med totalt ca 2 300 patienter. I bägge studierna jämfördes dimetylfumarat i två- respektive tredos, var och en mot placebo, under 2 års tid. Den ena studien innehöll dessutom en öppen arm med 360 patienter som behandlades med glatirameracetat. I båda studierna sågs en god effekt med signifikant färre MS-lesioner och en halvering av skovfrekvensen hos patienter behandlade med dimetylfumarat jämfört med placebo. Den årliga skovfrekvens var 36-40% för placebo och 17-22% för tvådos dimetylfumarat. Motsvarande siffra hos gruppen som fick öppen behandling med glatirameracetat var 29%, men studien var inte dimensionerad för en direkt jämförelse med dimetylfumarat. Dominerande biverkningar var flushattacker och gastrointestinala besvär som minskade successivt under behandlingstiden. I bägge studierna noterades viss minskning av antalet vita blodkroppar, men ingen signifikant skillnad i antalet infektioner jämfört med placebo. Det vetenskapliga underlaget begränsas av att en dubbelblind jämförande studie mot dagens förstahandsalternativ saknas. Andelen patienter inte fullföljde studien var dessutom relativt stor (ca 20%). Ca 10 % avslutade/bytte terapi men kvarstod i studien.

Dimetylfumarat är ett nytt peroralt behandlingsalternativ med en mycket lovande effekt/säkerhetsprofil vid skovvis MS. Den perorala beredningsformen (jämfört med injektionsbehandling) är en fördel för både patienter och sjukvård. Tillförande effekt jämfört med dagens standardbehandling är emellertid oklar. Rangordning 2 föreslås.

Inkomna nomineringar som ej genomgått fördjupad analys i ordnat införande 2014 etapp 2

I rubriken anges löpnummer för nomineringen, substans (produktnamn) och indikation.

7. enzalutamid (Xtandi), Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer efter kemoterapi

Ett införande av Xtandi bedöms inte medföra några betydande regionala konsekvenser och nomineringen uppfyller därmed inte kriterier för att ingå i processen för ordnat införande. 2011-2012 infördes läkemedlet abirateron (Zytiga) för behandling av den aktuella patientgruppen. Xtandi är ett alternativt läkemedel som inte bedöms medföra några tillkommande kostnader i förhållande till Zytiga. NLT- gruppen rekommenderar i november 2014 landstingen att fortsätta att använda Zytiga i enlighet med befintliga avtal med läkemedelsföretaget och att använda Xtandi som ett alternativ i enlighet med de villkor det läkemedelsföretaget presenterar i sitt avtalsförslag. Beredningsgruppen föreslår därför att ärendet hanteras som en upphandlings-/inköpsfråga. Läkemedelskommittén föreslås även ta ställning till om rekommendation om läkemedelsval för de alternativa läkemedlen ska utfärdas i VGR.

9. pirfenidon (Espriet), Idiopatisk lungfibros

Ett kriterium för att ingå i den regionala processen för ordnat införande är att nya läkemedel/indikationer ej får vara införda i rutinsjukvård i regionen. I underlaget för nominering anges att 10-20 patienter i regionen är aktuella för behandling. I läkemedelsstatistik per augusti konstateras att 13 patienter fått läkemedlet förskrivet och det senast årets kostnader uppgår till ca 1,3 mnkr. Vid beredningsgruppens avstämning med PPR den 28 oktober beslutade PPR att Espriet inte ska ingå i fortsatt beredning i etapp 2 eftersom det anses vara infört.

Esbriet har tidigare bedömts i ordnat införande, 2012 etapp 2, och fick då låg prioritet. Den nya nomineringen anger att vetenskapligt underlag har tillkommit som stärker skälen för användning. Esbriet ingår i högkostnadsskyddet med begränsning enligt beslut av TLV.

14. teriflunomid (Aubagio), Skovvis MS

Ett införande av Aubagio bedöms inte medföra några betydande regionala konsekvenser eftersom merkostnaden för ett införande understiger 1 mnkr. Aubagio uppfyller därmed inte kriterier för att ingå i den regionala processen för ordnat införande. Frågan om användning av Aubagio hänvisas till berörda expertgrupper och verksamheter.

16. elosulfas alfa (Vimizim), Morquios sjukdom/MPS IV

Analys av Vimizim i regional process för ordnat införande föreslås skjutas upp till kommande etapp. Vimizim, som godkändes 2014, är enzymsubstitutionsbehandling vid den mycket ovanliga sjukdomen mukopolysackaridos typ IVA (även kallad Morquio A syndrom). Personer med sjukdomen saknar helt, eller har inte tillräckligt med, ett specifikt enzym som bryter ner vissa ämnen i kroppen. Dessa ämnen ansamlas i vävnaderna och orsakar symtomen av sjukdomen, till exempel svårighet att gå, svårighet att andas, kortväxthet och hörselnedsättning. Ett barn är för närvarande aktuellt för behandling i VGR och i hela landet uppskattas antalet till ca 7 personer. Läkemedlet har ett mycket högt pris, flera miljoner kronor per år (för aktuell patient ca 5 mnkr/år). Behandlingen är livslång med kontinuerlig utvärdering. Regionen har vänt sig till NLT-gruppen för att få vägledning om hur landstingen ska hantera läkemedlet. En nationell rekommendation bör inväntas innan beslut om ordnat införande av Vimizim fattas i VGR.

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 ⊕