



Läkemedelsenheten

Referens

Anna Lindhé

Datum

2014-06-04

RS 1378-2012

Ordnat införande 2014 etapp 1 – 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 1. 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. 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 31 mars 2014 nominera nya läkemedel och/eller indikationer till etapp 1. 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. Ett exempel är hälsoekonomiska underlag från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), antingen i form av förmånsbeslut för receptläkemedel eller utredningar från Klinikläkemedelsprojektet. Utifrån underlag från klinikläkemedelsprojektet yttrar sig SKL:s grupp för Nya LäkemedelsTerapier, NLT-gruppen, om kostnadseffektivitet och ger en rekommendation till landstingen om användning. Tidplanen för när dessa underlag och rekommendationer kommer finnas tillhanda har beaktats i beredningsgruppens planering av utredning av läkemedel som nominerats till etapp 1 2014. Gruppen har även, efter avstämning med PPR, avstått från att analysera och

rangordna de läkemedel som utgör pilotläkemedel i det nationella projektet för Ordnat införande i samverkan (OtIS). Syftet med OtIS är att upprätta en nationell process mellan myndigheter, landsting och industri rörande ordnat införande av nya läkemedel och vissa medicintekniska produkter, som främjar jämlik vård.

Totalt 19 nomineringar av läkemedel/indikationer har inkommit till etapp 1. Beredningsgruppen har klassificerat dem utifrån ovanstående kriterier och förutsättningar enligt följande:

Fortsatt hantering	Läkemedel (användningsområde)
Bedöms uppfylla kriterier för att ingå i 2014 etapp 1. Fördjupad analys och rangordning utförs av beredningsgruppen	Glivec (GIST), Kadcylla (bröstcancer), Yervoy (malignt melanom), Inlyta (njurcancer), Avastin (ovarialcancer), Avastin (lungcancer), Xalkori (lungcancer), Plenadren (binjurebarksvikt), Jevtana (prostatacancer), Bosulif (KML)
Bedöms uppfylla kriterier för att ingå i 2014 etapp 1. Fördjupad analys och rangordning utförs inte av beredningsgruppen då läkemedlet utgör pilotläkemedel i OtIS.	Lemtrada (MS)
Analys skjuts upp i väntan på underlag	Abraxane (pankreascancer), Xofigo (prostatacancer), Xtandi (prostatacancer), Zytiga (prostatacancer), Sovaldi (Hepatit C), Soliris (a-HUS)
Uppfyller ej kriterier för att ingång i regional process för ordnat införande	Tresiba (diabetes)
Nominering hanteras av beredningsgrupp för metoder och kunskapsunderlag	Thyrogen (diagnostik tyreoideacancer)

Beredningsgruppen har därmed genomfört en fördjupad analys för tio läkemedel. 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. I juni 2013 uttalade Hälso- och sjukvårdsutskottet att vid framtida beslut om ordnat införande ska beslutsunderlaget innehålla en analys utifrån ett genusperspektiv. Detta prövades under 2013 etapp 2. En slutsats var att det tycks ogörligt att göra en sammanvägd könsfördelning för vem som gynnas av nomineringsomgångens läkemedel/metoder, men att det är möjligt att analysera i uppföljningen av det ordnade införandet. Det fanns även svårigheter att göra en genusanalys baserat på bifogad litteratur för var och en av nominering då de kliniska prövningarna inte analyserades per kön eller ålder. I beredningen av vårens etapp har därför ingen separat genusanalys genomförts men genusperspektivet har särskilt bevakats i den etiska analysen för respektive läkemedel. Det ligger i linje med det arbete som pågår på SBU för en ny mall till etisk analys där faktorer som kan påverka jämlik vård ska beaktas. I de fall etiska aspekter, innefattande människovärdesprincipen och specifikt kön, har kunnat identifieras redogörs för dessa i kommentaren för respektive läkemedel. I kommande nomineringsomgångar hanteras frågan på liknande sätt om inget talar emot detta.

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. 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 1

I nedanstående tabell har de tio läkemedlen som genomgått fördjupad analys i ordnat införande 2014 etapp 1 listats enligt beredningsgruppens förslag till rangordning. Ingen ytterligare rangordning har gjorts inom respektive prioriteringsgrupp (1-3). De tillkommande kostnaderna avser läkemedelskostnader per år 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 patientvolymer och kostnader för läkemedel med rangordning 2 har genomförts mot berörda sjukhusförvaltningar.

Substans (läkemedel)	Indikation	Tillkom. årskostnad för läkem.	Rang
imatinib (Glivec)	Gastrointestinal stromacellstumör (GIST); förlängd tid för adjuvant behandling från 12 till 36 månader.	17,0 mnkr	2
trastuzumab emtansin (Kadcyla)	HER2-positiv, avancerad, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer som tidigare fått trastuzumab och en taxan	8,4 mnkr	2
bevacizumab (Avastin)	I kombinationsterapi med karboplatin och gemcitabin vid första recidivet av platinumkänslig ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer	7,5 mnkr	2
crizotinib (Xalkori)	ALK (anaplastiskt lymfom kinas)-positiv tidigare behandlad avancerad icke-småcellig lungcancer	2,2 mnkr	2
ipilimumab (Yervoy)	Avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som inte erhållit tidigare behandling	1,8 mnkr	3
axitinib (Inlyta)	Avancerad njurcancer i andra linjen efter svikt på tidigare behandling	2,9 mnkr	3
bevacizumab (Avastin)	Första linjens behandling (induktions- och underhållsbehandling) av metastaserad icke-småcellig lungcancer utom skivepitelcancer, i tillägg till platinabaserad kemoterapi	2,4 mnkr	3
hydrokortison (Plenadren)	Binjurebarkssvikt hos vuxna	2,8 mnkr	3
cabazitaxel (Jevtana)	Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare erhållit behandling med docetaxel	1,0 mnkr	3
bosutinib (Bosulif)	Behandling av vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+ KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ	1,6 mnkr	3

Analys av läkemedel/indikationer som föreslås ingå i ordnat införande 2014 etapp 1

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

1. imatinib (Glivec), Gastrointestinal stromacellstumör (GIST); förlängd tid för adjuvant behandling från 12 till 36 månader

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

Effekt: God (jämfört med 12 månaders behandling)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 284 000 kr/år

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: ca 17,0 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 2,1 mnkr, 2015 8,5 mnkr, 2016 H1 8,5 mnkr (ca 30 nya patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas för aktuell frågeställning. Glivec omfattas av läkemedelsförmånen.

Rangordning: 2

Kommentar: Gastrointestinal stromacellstumör (GIST) är en livshotande sjukdom som uppträder i mag-, tarmkanalen. Hos 75-80% av patienterna är sjukdomen förenad med en genmutation (KIT) hos tumören. Imatinib (Glivec) är en tyrosinkinashämmare som minskar aktiviteten hos KIT. Imatinib givet som adjuvant behandling under 12 månader efter operation har visats minska risken för återfall. En aktuell studie med 400 patienter talar för att en förlängd adjuvant behandling till 36 månader väsentligt minskar risken för återfall i sjukdom ytterligare och förlänger överlevnad. Andelen patienter utan recidiv efter 5 år (recurrence free survival) var ca 66% för de som fått 36 månaders behandling jämfört med 48% för 12 månaders behandling. 5-årsöverlevanden var ca 92% för 36 månaders behandling jämfört med ca 82% för 12 månaders behandling. Säkerhet och tolerabilitet för imatinib förefaller jämförbar mellan 12 och 36 månaders behandling. Det vetenskapliga värdet av studien dras ner av öppen design och patientbortfall efter randomisering.

Den totala nettokostnadsökningen för att införa förlängd adjuvant behandling med imatinib är hög, ca 17 miljoner kronor per år. Detta innebär att det föreligger en risk för undanträngning av andra patientgrupper.

Den övergripande bedömningen är att förlängd adjuvant behandling till 36 månader med imatinib ger en tydlig behandlingsvinst. Rangordning 2 föreslås.

2. trastuzumab emtansin (Kadcyla), HER2-positiv, avancerad, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer som tidigare fått trastuzumab och en taxan

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

Effekt: Måttlig (jämfört med lapatinib + capecitabin)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 500 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 8,4 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 2,1 mnkr, 2015 5,6 mnkr, 2016 H1 4,2 mnkr (ca 20 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag har tagits fram av TLV inom ramen för Klinikläkemedelprojektet. Kostnaden per vunnen QALY för Kadcyla till listpris bedöms vara 1 393 000 kronor jämfört med lapatinib + kapecitabin och 951 000 kronor jämfört med trastuzumab + kapecitabin. Prisdiskussioner har därefter förts med företaget. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda Kadcyla vid den utvärderade indikationen enligt det avtalade pris som företaget erbjudit.

Rangordning: 2

Kommentar: Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor. Avancerad, lokalt recidiverande eller metastaserad bröstcancer är ett mycket allvarligt tillstånd. Den utvärderade indikationen för trastuzumab emtansin (Kadcyla) är monoterapi vid behandling av vuxna patienter med HER2-positiv bröstcancer som tidigare fått behandling med trastuzumab och en taxan, där sjukdomen försämras. I en öppen randomiserad kontrollerad studie, med 991 patienter, visas en måttlig förbättring jämfört med kontroll armen som fick kemoterapi. Tiden till fortsatt progress av sjukdomen, progression free survival (PFS), förlängdes från 6,4 till 9,6 månader (median). I en andra interimsanalys fann man också måttligt förlängd överlevnad från 25,1 till 30,9 månader (median). Beräknad 1-årsöverlevnad förlängdes från 78% till 85%. Biverkningarna för behandlingen är måttliga. Det vetenskapliga bevisvärdet av studien dras ner av att den är öppen, samt att patienterna i kontrollarmen får en behandling som inte är det mest relevanta jämförelsealternativet efter svenska förhållanden.

Ur ett etiskt perspektiv kan man notera att nyttan är begränsad och i normalfallet antagligen inte skulle motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett extremt utsatt läge som motiverar att även små nyttotillskott värderas högre än de annars skulle ha gjort. Såväl behovs- som solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för ett sådant resonemang.

Trastuzumab emtansin förefaller ge en behandlingsvinst, men det finns begränsningar i studiekvaliteten. Rangordning 2 föreslås.

3. ipilimumab (Yervoy), Avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som inte erhållit tidigare behandling

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

Effekt: Måttlig, (ipilimumab + dacabazin jämfört med placebo + dacarbazin)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 560 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 1,8 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 0,9 mnkr, 2015 1,8 mnkr, 2016 H1 0,9 mnkr (ca 5 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag har tagits fram av TLV inom ramen för Klinikläkemedelprojektet. I TLVs analys blev kostnaden per vunnet QALY vid jämförelse med att hälften erhöll dacarbazin (DTIC) och hälften erhöll Zelboraf, ca 540 000 kronor, vid jämförelse med DTIC, ca 940 000 kronor och vid jämförelse med Zelboraf, ca 60 000 kronor. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda ipilimumab som första linsens behandling av avancerat melanom i enlighet med det avtal man sedan tidigare ingått. Det prisavtal som landstingen har idag innebär en lägre kostnad per QALY än vad TLV kommer fram till i sin hälsoekonomiska bedömning som baseras på listpriser. Sammantaget bedömer NLT-gruppen därmed att behandlingen sannolikt är kostnadseffektiv. VGR har sedan tidigare ingått det konfidentiella prisavtal med företaget som avses.

Rangordning: 3

Kommentar: Malignt melanom är en cancerform som ökar i incidens. Vid metastaserad sjukdom är prognosen mycket dålig och läkemedelsbehandling sker idag med BRAF-hämmare (vemurafenib, dabrafenib) eller med cytostatika. Ipilimumab är sedan tidigare godkänt som andra linjens behandling i samma dos som nu nominerats för första linjen (3mg/kg). I den randomiserade kontrollerade prövning som utgör underlag för nomineringen studerades en betydligt högre dos, 10 mg/kg, som tillägg till dacarbazin. Med den högre dosen visades några månaders förlängd överlevnad, från 9,1 till 11,2 månader (median) jämfört med gruppen som enbart fick dacarbazin. Biverkningsfrekvensen var hög och dominerades av immunologiska reaktioner med leverpåverkan och magtarmsymtom. Vissa patienter föreföll ha väldigt god effekt av ipilimumab medan andra huvudsakligen drabbades av biverkningar. Stöd för effekt av den lägre dosen i monoterapi till tidigare obehandlade patienter finns endast i form av extraherade data från fas II och retrospektiva observationsstudier. Det vetenskapliga underlaget för den nominerade dosen bedöms därför vara otillräckligt.

En mindre del av patienterna kan ha tydlig nytta av preparatet, medan andra direkt skadas och för en stor grupp är det oklart om någon nytta finns. Det innebär att det är svårt att bedöma ett samlat behov, vilket ska vara vägledande enligt den etiska plattformen. Det innebär vidare att användningen kommer i konflikt med människovärdesprincipen, då denna utesluter att patienter gynnas genom åtgärder som direkt skadar andra patienter.

Mot bakgrund av bristerna i det vetenskapliga underlaget och oförutsägbarhet i nyttan för den enskilda patienten föreslås rangordning 3.

4. axitinib (Inlyta), Avancerad njurcancer i andra linjen efter svikt på tidigare behandling

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

Effekt: Liten (jämfört med sorafenib)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 306 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: ca 2,9 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 0,7 mnkr, 2015 2,2 mnkr, 2016 H1 1,5 mnkr (ca 20 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Inlyta ingår i läkemedelsförmånen. TLVs beslut motiveras med att priset för Inlyta är detsamma som för jämförelsealternativet Nexavar (sorafenib) i relevanta doser.

Rangordning: 3

Kommentar: Metastaserad njurcancer utgör ett mycket allvarligt tillstånd. Vid spridd tumörsjukdom behandlar man i första hand med till exempel sunitinib (Sutent) eller pazopanib (Votrient). Vid progress ges exempelvis sorafenib (Nexavar) som andra linjens behandling. Ökningen av effekt med axitinib jämfört med sorafenib är i den föreliggande studien liten. Man har i en randomiserad kontrollerad studie omfattande 723 patienter visat en ökning i progressionsfri överlevnad med i snitt 2 månader från 4,7 till 6,7 månader (median). Man såg likaledes en effekt i radiologiska mått med en tumöruppbromsande effekt hos 19% av patienterna jämfört med 9% i referensgruppen som fick sorafenib. Bäst effekt verkade patienter tidigare behandlade med cytokiner ha, effekten var mindre för de som tidigare fått sunitinib (ca

hälften av patienterna). Cytokiner är vanligen inte förstahandsterapi i Sverige idag. Någon effekt på total överlevnad har ej redovisats. Riskerna är måttliga med en något ökad förekomst av framför allt hypertoni, diarré och trötthet men ingen säker behandlingsrelaterad dödlighet.

Studien har betydande begränsningar avseende risken för systematiska fel och bristande överförbarhet till en svensk patientpopulation.

Ur ett etiskt perspektiv kan man notera att nyttan är begränsad och i normalfallet antagligen inte skulle motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett extremt utsatt läge som motiverar att även små nyttotillskott värderas högre än de annars skulle ha gjort. Såväl behovs- som solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för ett sådant resonemang, men det garanterar inte att nyttan i den slutliga analysen är värd kostnaden.

Då den bevisade effekten är liten och det föreligger begränsningar i evidenskvaliteten föreslås rangordning 3.

5. bevacizumab (Avastin), I kombinationsterapi med karboplatin och gemcitabin vid första recidivet av platinumkänslig ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer

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

Effekt: Måttlig (jämfört med enbart karboplatin och gemcitabin)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕⊕, starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 301 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: ca 7,5 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 1,9 mnkr, 2015 4,4 mnkr, 2016 H1 3,8 mnkr (ca 25 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas för aktuell indikation. Det har föreslagits att ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag för Avastin på aktuell indikation ska tas fram inom ramen för Klinikläkemedelsprojektet men det är oklart om det kommer genomföras.

Rangordning: 2

Kommentar: Ovarialcancer är ett mycket allvarligt tillstånd. Progress av sjukdomen medför en obeveklig ökning av betungande symtom; att fördröja dessa måste anses meningsfullt för patienter med ett första recidiv av sjukdomen. Bevacizumab (Avastin) är även godkänt i första linjens behandling av ovarialcancer. Indikation som avses i aktuell nominering är som tillägg till konventionell kemoterapi (karboplatin och gemcitabin) vid första återfall av ovarialcancer. I en kontrollerad randomiserad dubbelblind studie som inkluderade 484 patienter förlängdes tiden till fortsatt progress av sjukdomen, progression free survival (PFS) från 8,4 till 12,4 månader (median) jämfört med kemoterapi. Tillägg av bevacizumab är behäftad med fler biverkningar; dessa bedöms dock som hanterbara och jämförbara med biverkningsprofilen vid behandling av andra cancersjukdomar.

Ur ett etiskt perspektiv kan man notera att nyttan är begränsad och i normalfallet antagligen inte skulle motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett extremt utsatt läge som 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.

Det vetenskapliga underlaget är mycket starkt men frånvaron av påverkan på överlevnad innebär att effekten på sjukdomen bara kan anses måttlig. Slutsatsen blir att tilläggsbehandling med bevacizumab föreslås få rangordning 2.

6. bevacizumab (Avastin), Första linjens behandling (induktions- och underhållsbehandling) av metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utom skivepitelcancer, i tillägg till platinabaserad kemoterapi

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

Effekt: Liten (jämfört med kemoterapi med karboplatin plus paclitaxel eller gemcitabin)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 194 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: ca 2,4 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 0,6 mnkr, 2015 1,6 mnkr, 2016 H1 1,2 mnkr (ca 20 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas för aktuell indikation och planeras ej tas fram på nationell nivå.

Rangordning: 3

Kommentar: Metastaserad icke-småcellig lungcancer är ett mycket allvarligt tillstånd där flera olika kemoterapibehandlingar finns utvecklade men med begränsad effekt. Bevacizumab (Avastin) synes ha en liten effekt jämfört med nu tillgängliga behandlingar. Värderingen bygger på två randomiserade kontrollerade studier omfattande 1921 patienter samt tre metaanalyser innehållande dessa populationer samt ytterligare ca 700 patienter från två fas II-studier. Man har visat en ökning i progressionsfri överlevnad med i snitt 1 månad (median). Effekt på total överlevnad har inte visat samstämmiga resultat. I en av studierna sågs en överdödlighet i behandlingsgruppen men detta har inte replikerats i övriga studier. Riskerna är ytterligare värderade i en fas IV studie omfattande ca 2000 patienter. Biverkningarna är måttliga med en ökad förekomst av hypertoni, blod- och njurpåverkan. Studierna har framför allt begränsningar avseende överförbarhet till en vanlig klinisk population.

Nyttan är blygsam och skulle i normalfallet antagligen inte motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett extremt utsatt läge som motiverar att även små nyttotillskott värderas högre än de annars skulle ha gjort. Såväl behovs- som solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för ett sådant resonemang, men det garanterar inte att nyttan i den slutliga analysen är värd kostnaden.

Då den bevisade effekten är liten och med en oklar överlevnadsvinst föreslås rangordning 3.

7. crizotinib (Xalkori), ALK (anaplastiskt lymfom kinas)-positiv tidigare behandlad avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

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

Effekt: Måttlig (jämfört med cytostatika i form av pemetrexed och docetaxel)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 350 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 2,2 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 0,5 mnkr, 2015 1,4 mnkr, 2016 H1 1,1 mnkr (ca 6-7 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Xalkori ingår i läkemedelsförmånen med begränsning. Begränsningen innebär att läkemedlet subventioneras endast för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad NSCLC. TLVs bedömning utifrån vid beslutet tillgänglig dokumentation är att behandling med Xalkori innebär en kostnad per QALY på ca 900 000 kronor. Med hänsyn till sjukdomens mycket höga svårighetsgrad anser man dock att en så hög kostnad kan vara rimlig. Osäkerheten kring kostnadseffektiviteten bedöms emellertid vara stor och TLV har ålagt företaget att senast om två år komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys.

Rangordning: 2

Kommentar: Metastaserad icke-småcellig lungcancer är ett mycket allvarligt tillstånd där flera olika kemoterapibehandlingar finns utvecklade men med begränsad effekt. Hos en undergrupp föreligger en aktivering av genen för ett enzym benämnt anaplastiskt lymfokinas (ALK) som bedöms kunna ha en betydelse för tumörtillväxten. Crizotinib (Xalkori) är en hämmare av detta enzym. Effekten av crizotinib är i föreliggande studier måttlig men tydlig jämfört med nu tillgängliga behandlingar. Man har visat en ökning i progressionsfri överlevnad i snitt knappt 5 månader, från 3,0 till 7,7 månader (median). Vidare ses en minskning av radiologisk tumörutbredning hos ca 65% av patienterna mot 20% med vanlig cytostatika. Effekt på total överlevnad har inte visats men data är ännu inte mogna (tillräckligt många datapunkter över tillräcklig tid) varför detta är oklart. Riskerna är sannolikt måttliga med en ökad förekomst av synpåverkan och påverkan på magtarmkanalen och lever. Dock sågs inte fler allvarliga biverkningar med crizotinib. Värderingen bygger på en randomiserad kontrollerad studie omfattande 347 patienter. Studien har framför allt vissa begränsningar avseende risk för systematiska fel.

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

Den bevisade effekten är måttlig och med en oklar överlevnadsvinst, dock ses en tydlig signal om biologisk effekt. Med en måttligt stark evidens kvalitet och en sannolikt begränsad risk föreslås därför rangordning 2.

8. hydrokortison (Plenadren), Binjurebarkssvikt hos vuxna

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

Effekt: Liten (jämfört med hydrokortison i standardberedning)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 23 000 kr/år

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 2,8 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 1,4 mnkr, 2015 2,8 mnkr, 2016 H1 1,4 mnkr (ca 120 patienter)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas. Plenadren, som är en tablettbehandling, omfattas inte av läkemedelsförmånen. TLV har inte fattat beslut och ett beslut bedöms inte vara att vänta inom det närmsta året.

Rangordning: 3

Kommentar: Binjurebarkssvikt är ett allvarligt sjukdomstillstånd som är förenat med minskad kroppsegen produktion av kortikosteroider och som därför kräver substitutionsbehandling med hydrokortison. Plenadren innehåller hydrokortison i en beredning som ger en mer fysiologisk profil av S-kortisol i blod jämfört med hydrokortison givet tre gånger per dygn, vilket utgör konventionell behandling. Hos patienter med primär binjuresvikt har i kortare studier inga kliniskt signifikanta metabola fördelar kunnat konstateras med Plenadren, ej heller någon gynnsam effekt på livskvalitet. Däremot har noterats en förbättrad följsamhet och preferens för Plenadren, vilket kan förväntas vid endosförfarande. Säkerhet och tolerabilitet för Plenadren förefaller jämförbar med konventionellt administrerat hydrokortison. Värde av det vetenskapliga underlaget reduceras av begränsningar i studiekvalitet och överförbarhet.

Plenadren bedöms utifrån aktuell dokumentation inte vara förenat med väsentliga medicinska fördelar jämfört med konventionellt givet hydrokortison. Rangordning 3 föreslås.

10. cabazitaxel (Jevtana), Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare erhållit behandling med docetaxel

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

Effekt: Måttlig (jämfört med mitoxantron)

Risk: Hög

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 243 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 1,0 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 0,3 mnkr, 2015 1,0 mnkr, 2016 H1 0,5 mnkr (ca 10 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag har tagits fram av TLV inom ramen för Klinikläkemedelprojektet. Enligt TLVs bedömning är den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY 1 180 000 – 1 440 000 kronor baserat på aktuellt listpris. För patienter som initialt svarat på docetaxel men som progredierar inom 3 månader kan kostnaden per QALY antas bli lägre, ca 860 000 – 1 000 000 kronor. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att endast använda cabazitaxel för behandling av metastaserande prostatacancer till den grupp som initialt svarat på men som progredierar inom 3 månader efter den sista dosen docetaxel. Detta under förutsättning att det avtal om lägre pris som företaget erbjudit används. VGR har ingått det konfidentiella prisavtal med företaget som avses.

Rangordning: 3

Kommentar: Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer är en allvarlig sjukdom med hög dödlighet. Studien TROPIC gjordes på 755 patienter vars sjukdom progredierat under eller efter docetaxelbehandling. Behandling med cabazitaxel förlängde överlevnaden med 2,4 månader jämfört med mitoxantron, från 12,7 till 15,1 månader (median). Tiden till progress, progressionsfri överlevnad, ökade från 1,4 till 2,8 månader (median). Riskerna med cabazitaxel var dock betydande med högre frekvens av benmärgspåverkan (framförallt neutropeni, ibland livshotande), diarré, trötthet och perifer neuropati jämfört med mitoxantron. Icke cancerrelaterad dödlighet var också signifikant högre på cabazitaxel (4,9%) jämfört med mitoxantron (1,9%). TROPIC var en öppen, randomiserad studie där progress av sjukdomen bedömdes av prövarna (som alltså visste till vilken behandlingsgrupp patienten tillhörde). Det är också tveksamt om mitoxantron är det relevanta jämförelseläkemedlet vad gäller svenska förhållanden. Det finns inga data om livskvalitet men biverkningsmönstret antyder att cabazitaxel knappast var bättre än mitoxantron.

Nytan är blygsam och skulle i normalfallet antagligen inte motivera kostnaden. Samtidigt är patienterna i ett extremt utsatt läge som 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, men det garanterar inte att nyttan i den slutliga analysen är värd kostnaden.

Slutsatsen blir att behandling med cabazitaxel är av begränsat värde framförallt med hänsyn till biverkningsriskerna och att det vetenskapliga underlaget är begränsat. Rangordning 3 föreslås.

15. bosutinib (Bosulif), Behandling av vuxna patienter med Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+ KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ

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

Effekt: Måttlig

Risk: Måttlig

Evidens: Fallserie, otillräckligt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 400 000 kr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen årligen: 1,6 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad i regionen 2014 H2-2016 H1: 2014 H2 0,4 mnkr, 2015 1,2 mnkr, 2016 H1 0,8 mnkr (ca 3-5 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Bosulif ingår i läkemedelsförmånen. TLVs utredning visar på att kostnaden per behandlingsdag är lägre med Bosulif jämfört med behandlingsalternativen. Givet samma behandlingstid och effekt är behandling med Bosulif därför kostnadsbesparande. Det finns dock en betydande osäkerhet kring hur det faktiska utfallet av kostnadseffektivitet kommer att bli i klinisk vardag och TLV har ålagt företaget att 2019 komma in med en förnyad hälsoekonomisk analys.

Rangordning: 3

Kommentar: Philadelphiakromosompositiv kronisk myeloisk leukemi är att betrakta som en mycket allvarlig sjukdom. Allogen benmärgstransplantation är fortfarande den enda behandlingen som kan bota sjukdomen. På senare år har en rad läkemedel, så kallade tyrosinkinashämmare, påtagligt förbättrat utsikterna att leva längre med sjukdomen. Bosutinib (Bosulif) avses att användas vid svikt på tidigare behandling eller när andra alternativ inte är lämpliga.

Den enda studien, där 118 patienter ingick, är gjord på en blandad population av intolerans- och non-responder-patienter med stora variationer i svar mellan grupperna. Laboratoriemässigt svar på progressionsfri överlevnad, PFS, sågs hos ca 50% av patienterna efter två år. Inga överlevnadsdata presenteras. Riskerna består huvudsakligen av gastrointestiala och hematologiska biverkningar som dock får anses hanterbara. Studien är en okontrollerad fallserie. Att värdera det vetenskapliga underlaget utifrån GRADE-systemet är därför formellt inte möjligt. Om studien trots det hanteras som kohort, görs avdrag för att det är en öppen studie samt bristande precision (heterogen patientpopulation med stora skillnader i effekt mellan grupperna). Detta resulterar i otillräckligt vetenskapligt underlag enligt GRADE vilket motiverar rangordning 3.

Inkomna nomineringar som ej genomgått fördjupad analys i ordnat införande 2014 etapp 1

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

9. paklitaxel (Abraxane), Metastaserad pankreascancer av adenocarcinomttyp (i komb. med gemcitabin)

Ett hälsoekonomiskt underlag är planerat att tas fram inom ramen för Klinikläkemedelsprojektet. Underlaget bedöms bli tillgängligt tidigast i juni 2014 varefter NLT-gruppen kommer avge en rekommendation till landstingen. Analys med förslag till rangordning skjuts därmed upp då dessa underlag bör inväntas innan beslut om ordnat införande.

11. radium-223-diklorid (Xofigo), Kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser utan kända visceral metastaser

Ett hälsoekonomiskt underlag är planerat att tas fram inom ramen för Klinikläkemedelsprojektet. Underlaget bedöms bli tillgängligt i maj 2014 (publicerat 2014-05-07) varefter NLT-gruppen kommer avge en rekommendation till landstingen. Analys med förslag till rangordning skjuts därmed upp då dessa underlag bör inväntas innan beslut om ordnat införande.

12. enzalutamid (Xtandi), Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer efter kemo-terapi

Hälsoekonomiskt underlag saknas då beslut om läkemedelsförmån inte har fattats. Analys med förslag till rangordning skjuts därmed upp då detta underlag bör inväntas innan beslut om ordnat införande.

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

Hälsoekonomiskt underlag saknas då beslut om läkemedelsförmån inte har fattats. Analys med förslag till rangordning skjuts därmed upp då detta underlag bör inväntas innan beslut om ordnat införande.

14. insulin degludek (Tresiba), Diabetes mellitus hos vuxna.

Nomineringen avser införande på SÄS. En dialog har förts med Terapigrupp Diabetes om införande på samtliga enheter i regionen där motsvarande behandling sköts. Terapigruppens slutsats är att man bör avvakta med att nominera insulin degludek för ordnat införande i VGR. Detta mot bakgrund av att ytterligare underlag för den medicinska nyttan och kostnadseffektivitet bör inväntas. Ett införande av läkemedel ska medföra betydande regionala konsekvenser för att ingå det ordnade införandet på den regionala nivån. Nomineringen av insulin degludek bedöms för närvarande inte uppfylla detta kriterium. Vid regional samsyn kring introduktion i rutinsjukvård kan läkemedlet nomineras igen för ordnat införande.

16. alemtuzumab (Lemtrada), Aktiv skovvis MS hos vuxna

Nomineringen analyseras och rangordnas inte av beredningsgruppen då alemtuzumab varit pilotläkemedel i OtIS. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda och följa upp Lemtrada (alemtuzumab) i enlighet med det införande- och uppföljningsprotokoll som förmedlas till landstingen inom ramen för projekt Ordnat införande i samverkan.

17. sofosbuvir (Sovaldi), Kronisk hepatit C, genotyp 1, 2 och 3

Hälsoekonomiskt underlag saknas då beslut om läkemedelsförmån inte har fattats. Läkemedelsverket planerar att presentera uppdaterade behandlingsriktlinjer vid hepatit C i juni 2014. Nya hepatit C-läkemedel, inkluderande sofosbuvir, är utsedda som pilotläkemedel i OtIS. Ett

införande- och uppföljningsprotokoll samt en rekommendation till landstingen beräknas komma under hösten. Analys med förslag till rangordning skjuts därmed upp då ovan nämnda underlag bör inväntas innan beslut om ordnat införande. NLT-gruppen rekommenderar tillsvi- dare landstingen att avvakta med behandling med sofosbuvir till dess att det finns tillräckligt kunskapsunderlag, inklusive hälsoekonomisk värdering, för NLT-gruppen att fastställa en rekommendation. Undantaget är de patienter där den kliniska bedömningen indikerar en stor risk för bestående men om patienten inte får omedelbar behandling. Det rekommenderas även att behandlade patienter följs upp genom InfCare-registret eller motsvarande.

18. eculizumab (Soliris), Atypiskt HUS (Hemolytiskt Uremiskt Syndrom)

Ett hälsoekonomiskt underlag är planerat att tas fram inom ramen för Klinikläkemedelspro- jektet. Underlaget bedöms bli tillgängligt under hösten 2014 varefter NLT kommer avge en rekommendation till landstingen. Analys med förslag till rangordning skjuts därmed upp då detta underlag bör inväntas innan beslut om ordnat införande.

Jävsdeklaration:

Lars Ny har anmält jäv avseende Yervoy (ärende nr 3).

Henrik Sjövall har anmält jäv avseende Plenardren (ärende nr 8).

Ovanstående ledamöter har inte deltagit i framtagande av förslag avseende dessa läkemedel.

Matris för rangordning

Svårighetsgrad	Effekt av åtgärd	Risk med åtgärd	Evidensstyrka Det sammanlagda vetenskapliga underlaget
Mycket hög 1. Omedelbart livshot 2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation 3. Risk för allvarlig skada, bestående men eller mycket låg livskvalitet.	Mycket god Sjuklighet, död kan förhindras Tillståndet kan botas	Låg risk Liten risk för allvarliga biverkningar/komplikationer	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕
Hög 4. Risk för förväntad försämring, ej vidmakthållen funktion-ADL-nivå 5. Risk för betydande olägenhet, ökad sjuklighet, förlängd sjukdomsperiod, sänkt livskvalitet	God Sjukligheten påverkas mycket, överlevnaden förlängs	Måttlig risk Måttlig risk för allvarliga biverkningar / komplikationer	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕
Måttlig 6. Risk för olägenhet, skada, bestående men eller låg livskvalitet 7. Sannolik ökad risk för försämrade hälsoupplevelse eller icke optimal livskvalitet	Måttlig Sjukligheten påverkas i måttlig utsträckning	Hög risk Hög risk för allvarliga biverkningar / komplikationer Biverkningar / komplikationer som kan kräva sjukvårdsinsatser	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕
Låg 8. Möjligen ökad risk sjuklighet, försämring av funktionsnivå eller livskvalitet 9. Risk för sänkt livskvalitet enligt patientens uppfattning och vetenskap och beprövad kunskap inte motsäger detta	Liten Sjukligheten påverkas i liten utsträckning	Mycket hög risk Mycket hög risk för allvarliga biverkningar / komplikationer som påverkar livskvalitet och funktion. Biverkningar / komplikationer som ofta kväver sjukvårdsinsatser	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕