

Ordnat införande 2015 etapp 1

Datum 2015-05-22

Diarienummer HS24-2015

Koncernstab Hälso- och sjukvård

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 010-441 13 63

E-post: anna.lindhe@vgregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

Ordnat införande 2015 etapp 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 2015 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, Henrik Sjövall, Ulrika Wall, Susanna Wallerstedt 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 15 mars 2015 nominera nya läkemedel och/eller indikationer till etapp 1. Kriterierna för att ingå i den regionala processen för ordnat införande har varit följande:

- Endast **godkända** läkemedel/indikationer kan ingå
- Nya läkemedel/indikationer får **ej vara införda i rutinsjukvård** i regionen
- Ett införande av det nya läkemedlet/indikationen medför **betydande regionala konsekvenser** för patientströmmar, vårdstruktur eller vårdens omfattning. En merkostnad för regionen som helhet på >1 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

Den 1 januari 2015 trädde landstingens nya samverkansmodell för läkemedel i kraft. Samverkan innebär bland annat ett nationellt arbete med ordnat införande för vissa läkemedel. Syftet är att åstadkomma en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel, för alla patienter, i hela landet. En gemensam rådsfunktion, NT-rådet (Nya Terapier) har uppdraget att avge rekommendationer till landstingen om förhållningssätt till nya läkemedelsterapier. NT-rådet ersätter den tidigare NLT-gruppen.

Det är ännu inte klart hur den regionala processen för ordnat införande ska förhålla sig till den nya nationella processen. Beredningsgruppens uppdrag behöver därför förtydligas. I denna

etapp har beredningsgruppen inte granskat de läkemedel som ingår i nationellt ordnat införande. I den nationella processen saknas emellertid en värdering av den vetenskapliga dokumentationen enligt GRADE, vilket utgör grunden för den regionala fördelningen av resurser. Beredningsgruppen ser också svårigheter att förhålla sig till läkemedel vid sällsynta sjukdomar som på sikt kan bli aktuella för solidarisk finansiering. Behovet av en ny behandling kan vara stort i dessa fall, inte minst när behandlingen är kausal. GRADE-värderingen passar dock inte denna typ av sjukdomar eftersom det sällan finns randomiserade och/eller kontrollerade studier. Det är också angeläget att man får tillgång till samma behandling oavsett var i landet man bor.

I beskrivningen av berednings- och beslutsprocessen för ordnat införande i Västra Götalandsregionen (VGR) 2015 anges att nationella kunskapsunderlag som regel inväntas innan beslut fattas. Underlag avseende kostnadseffektivitet tas fram av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Vid förmånsansökan värderar dessutom TLV om kostnaden för det nya läkemedlet är rimlig i förhållande till den nytta det tillför jämfört med befintliga behandlingsalternativ. NT-rådet gör motsvarande värdering för kliniskläkemedel. För de nominerade läkemedel där dessa nationella underlag fanns eller beräknades bli tillgängliga under beredningsperioden har en fördjupad analys och rangordning utförts.

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 18). 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. 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 om rangordning har hänsyn tagits till grundläggande etiska principer (människovärdes- respektive och behovs- och solidaritetsprincipen). Även genusperspektivet har beaktats. Ingen hänsyn har tagits till kostnads- och effektivitetsprincipen. Resultat av analys, förslag till rangordning samt motivering återfinns under respektive läkemedel (sid 5-15). För vissa läkemedel har en fördjupad etisk analys gjorts och slutsats återfinns i dessa fall under särskild underrubrik.

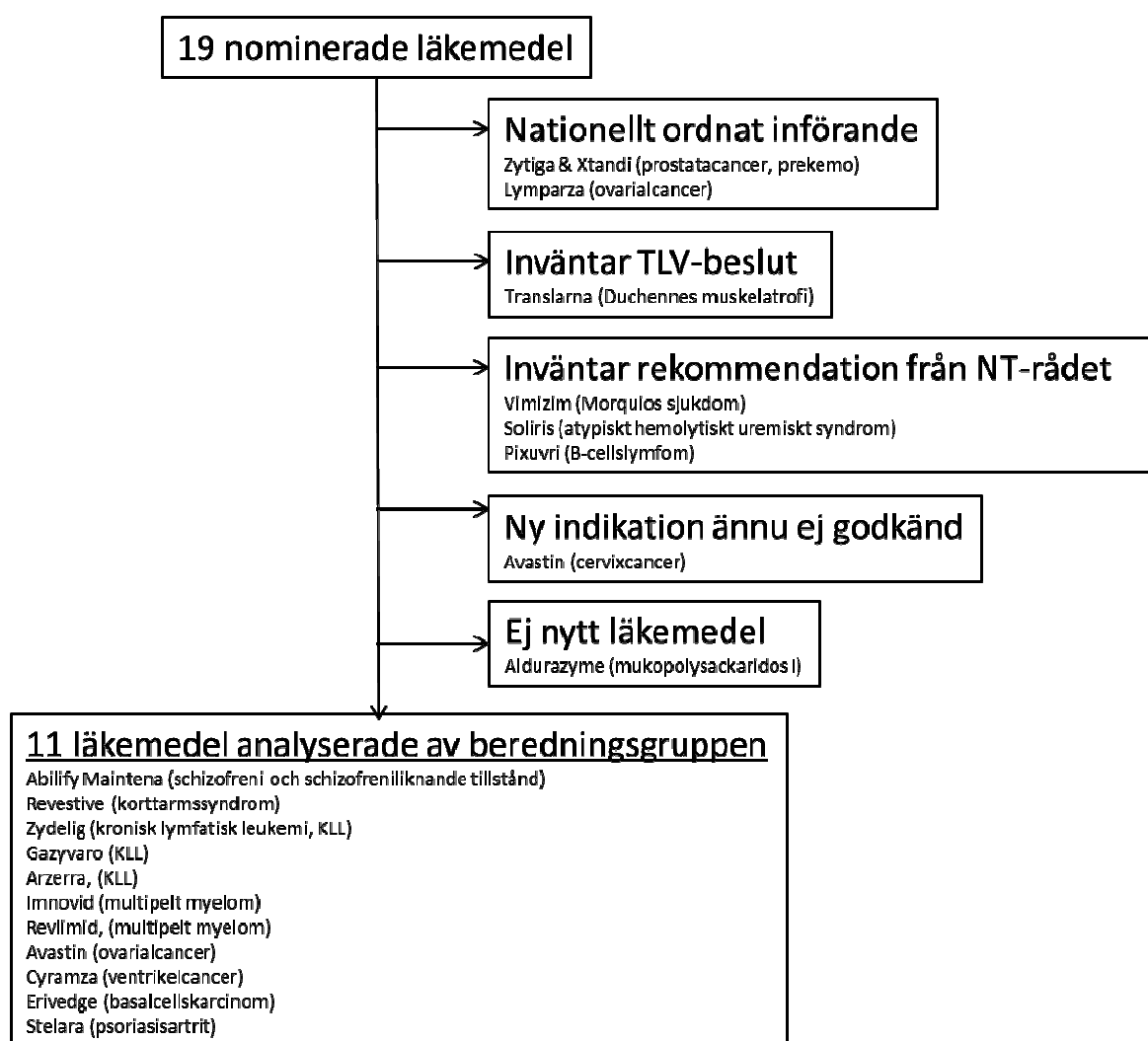
Uppföljning

Vid introduktion av en ny läkemedelsbehandling i rutinsjukvård är det viktigt med uppföljning av både effekt och säkerhet. Verksamheter som avropar introduktionsfinansiering skall åläggas att delta i en sådan uppföljning och dokumentera användningen på ett sådant sätt att en utvärdering kan ske.

Etapp 1, 2015

Nominerade läkemedel

Till etapp 1 2015 inkom 19 nomineringar av nya läkemedel/indikationer. Totalt 11 ärenden bedömdes uppfylla kriterierna för fördjupad analys och rangordning (se flödesschema).



I etappen har beredningsgruppen även uppdaterat texten (men inte GRADE) för Soliris vid aHUS (atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom), där fördjupad analys gjordes hösten 2014.

Beredningsgruppens analys

Sammanfattning

I nedanstående tabell summeras de 11 läkemedel som genomgått fördjupad analys i årets ordnat införande vad gäller indikation, uppskattad tillkommande årskostnad (läkemedelskostnader minus bortfallande kostnader) samt beredningsgruppens rangordning. Ett preparat rankades på den högsta nivån (Zydelig), fem preparat på medelnivån (Abilify Maintena, Imnovid, Avastin, Cyramza, Stelara), och fem preparat på lägsta nivån (Revestive, Gazyvaro, Arzerra, Revlimid, Erivedge). Det preparat som utvärderades under etapp 2, 2014 fick rangordning 2 (Soliris).

Avstämning av patientvolym och kostnader för läkemedel med rangordning 1-2 har genomförts mot berörda sjukhusförvaltningar. Erfarenheten visar att kostnaderna initialt under introduktionsperioden ofta blir lägre än uppskattat. Detta kan bland annat bero på patientflöde och personaltillgång.

Läkemedel	Substans	Indikation	Merkostnad (kr/år)	Rangordning
Abilify Maintena	aripiprazol	Schizofreni	7 700 000	2
Revestive	teduglutid	Korttarmsyndrom	11 200 000	3
Stelara	ustekimumab	Psoriasisartrit	2 000 000	2
Zydelig	idelalisib	KLL	4 600 000	1
Gazyvaro	obinituzumab	KLL	2 700 000	3
Arzerra	ofatumumab	KLL	3 400 000	3
Imnovid	pomalidomid	Multipelt myelom	2 400 000	2
Revlimid	lenalidomid	Multipelt myelom	6 200 000	3
Avastin	bevacizumab	Ovarialcancer	2 600 000	2-3
Cyramza	ramicirumab	Ventrikelcancer	2 500 000	2
Erivedge	vismodegib	Basalscellscancer	7 000 000	3
<i>Från 2014, etapp 2:</i>				
Soliris	eculizumab	aHUS	11 000 000	2

aHUS = atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom, KLL = kronisk lymfatisk leukemi

Analys av enskilda läkemedel/indikationer

ABILIFY MAINTENA (ARIPIPRAZOL)

Nominerad indikation: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd där långverkande injektionsbehandling (LAI) med aripiprazol bedöms behövas

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

Effekt: God (likvärdig med peroral behandling, se nedan)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 40 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 7,7 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 1,9 mnkr, 2016 5,8 mnkr, H1 2017 3,9 mnkr (ca 400 patienter/år)

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

Föreslagen rangordning: 2

Kommentar: Schizofreni är en kronisk invalidiserande sjukdom där antipsykotiska läkemedel utgör en del av behandlingen. Aripiprazol tillhör andra generationens antipsykotika (SGA) som generellt har gynnsammare biverkningsprofil än äldre läkemedel. Aripiprazol omnämns i såväl SBU:s utvärdering (2012), Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2013) som i Socialstyrelsens Nationella riktlinjer (2014). I behandlingsrekommendationerna anges aripiprazol som ett förstahandsalternativ vid schizofreni (i likhet med olanzapin och risperidon). Abilify Maintena är en långverkande injektionsbehandling (LAI) av aripiprazol, det vill säga en ny beredningsform.

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie med 662 patienter visar att LAI aripiprazol 400 mg en gång per månad inte är sämre än peroral behandling. 7,1% jämfört med 7,8% av patienterna fick hotande återfall under 26 veckors behandling (primärt effektmått). Studien är en non-inferiority-studie och LAI aripiprazol har inga med rimlig visshet bevisade behandlingsfördelar jämfört med peroral behandling. Trots detta har vi bedömt effekten som god. Skälet är att den nominerade patientgruppen omfattar patienter med dålig följsamhet till peroral behandling och i Socialstyrelsens riktlinjer finns ett visst, men ej entydigt, stöd att LAI generellt är bättre än peroral behandling avseende följsamhet och återfall. Fler patienter med LAI aripiprazol fick extrapyramidala biverkningar, 22% jämfört med 12%.

Studien bedöms ha mindre kvalitetsbrister avseende bortfallsredovisning och överförbarhet.

REVESTIVE (TEDUGLUTID)

Nominerad indikation: Korttarmssyndrom

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

Effekt: Måttlig (jämfört med placebo)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 2,2 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 11,2 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 2,8 mnkr, 2016 8,4 mnkr, H1 2017 5,6 mnkr (ca 5 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: I TLVs hälsoekonomiska underlag redovisas inte kostnaden per QALY eftersom livskvalitetsvinst inte visats i studierna. NT-rådet rekommenderar landstingen att avvakta med behandling med Revestive.

Föreslagen rangordning: 3

Kommentar: Korttarmsyndrom avser ett tillstånd där man opererat bort en stor del av tunntarmen, oavsett orsak. Detta gör att patienten blir beroende av daglig parenteral (intravenös) vätske- och näringsförsörjning. Teduglutid stimulerar tillväxt av kvarvarande tunntarmsslemhinna. Därmed ökar kapaciteten att ta upp vätska och näringsämnen via tarmen.

Dokumentationen utgörs av två randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier med sammanlagt 169 patienter med en uppföljningstid på 24 veckor. Gemensamt effektmått (och primärt effektmått i den ena studien) var andelen patienter som minskade sin parenterala väsketillförsel med minst 20% (responder). Den första studien visade 46% responders i teduglutidgruppen jämfört med 6% i kontrollgruppen, men primärt effektmått var en annan respons-score som inte uppnåddes. Motsvarande siffror i den andra studien var 63% jämfört med 30% (primärt effektmått här). I den första studien kunde tre teduglutid-behandlade patienter helt avsluta den parenterala behandlingen. I öppna förlängningsstudier, redovisade i form av postrar, rapporteras att totalt 16 av 86 patienter har kunnat avsluta parenteral behandling vid uppföljning efter 42 månader. Detta utfallsmått speglar sannolikt patientnyttan på ett bättre sätt. När data publicerats med peer-review-förfarande, kan vår bedömning komma att omprövas. Gastrointestinala biverkningar är relativt vanliga (15-25%). En farhåga är att den tillväxtstimulerande effekten på längre sikt skulle kunna leda till tumöruppkomst.

Båda studierna bedöms ha betydande brister i intern och extern kvalitet. Till exempel användes självrapporterade tillförda volymer som primärt utfallsmått. Patientmaterialet är dessutom heterogent och bortfallet ej adekvat redovisat.

Etiska aspekter: Den påvisade nyttan för patienterna är än så länge begränsad. Trots att tillståndet har en hög svårighetsgrad, innebär den höga kostnaden därför förhållandevis låg angelägenhetsgrad vid horisontell prioritering, dels i förhållande till andra tillstånd av samma eller högre svårighetsgrad, dels i förhållande till andra behandlingar med tydligare nyttoprofil.

STELARA (USTEKINUMAB)

Nominerad indikation: Aktiv psoriasisartrit hos vuxna när svaret på tidigare sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) har varit otillräckligt, monoterapi eller i kombination med methotrexat

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

Effekt: God (jämfört med placebo som tillägg till övrig terapi)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 165 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,0 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 0,5 mnkr, 2016 1,5 mnkr, H1 2017 1,0 mnkr (ca 28 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas för aktuell indikation. Stelara ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånen.

Föreslagen rangordning: 2

Kommentar: Psoriasis är en kronisk sjukdom där vissa patienter drabbas av ledmanifestationer; psoriasisartrit. Standardbehandling är idag antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Vid hög sjukdomsaktivitet och bristfällig effekt erbjuds patienterna TNF-blockerare. Ustekinumab, en monoklonal antikropp mot interleukin 12 och 23, erbjuder en ny verkningsmekanism vid progress på tidigare terapi. Särskilt interleukin 23 tros ha betydelse för psoriatisk inflammation. Stelara har sedan tidigare hudindikationen plack-psoriasis.

I två dubbelblinda randomiserade kontrollerade studier med totalt 927 patienter jämfördes två olika doser av ustekinumab med placebo. Behandlingsarmen visade signifikant bättre resultat än placeboarmen när det gäller det primära utfallsmåttet ACR20 (20% förbättring i kriterier fastställda av American College of Rheumatology). Efter 24 veckor hade 50% (90 mg) och 42% (45 mg) uppnått ACR20 med ustekinumab jämfört med 23% i placeboarmen. I den andra studien var motsvarande resultat respektive 44% (45/90 mg) jämfört med 20%. Det fanns också signifikanta skillnader på ett flertal sekundära utfallsmått där sjukdomsaktiviteten skattats på olika sätt. Den positiva effekten kvarstod efter 52 veckors uppföljning. Fynden stöds av en signifikant minskad radiologisk progression efter ett år, 92% jämfört med 84%.

Studierna har vissa brister framför allt när det gäller extern validitet. Den allvarligaste är att studien inte jämför mot aktuell standardbehandling för dessa patienter, det vill säga TNF-hämmare. Enligt riktlinjer framtagna av Svensk reumatologisk förening utgör dessa läkemedel förstahandsalternativ vid utebliven effekt på NSAID och/eller DMARDs. Därmed tycks rimligt att ustekinumab reserveras för patienter som inte svarat på en eller flera TNF-blockerare eller som av biverkningsskäl inte kan använda dessa preparat. TNF-erfarna patienter hade visserligen något sämre effekt än TNF-naiva i studierna, men detta kan förklaras med svårare sjukdom. Ustekinumab utgör ytterligare ett behandlingsalternativ för denna grupp.

ZYDELIG (IDELALISIB)

Nominerad indikation: Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna som fått minst en tidigare behandling eller som första linjens behandling vid 17p-deletion eller muterad TP53 hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunoterapi, i kombination med Mabthera
Sjukdomens svårighetsgrad: Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation)

Effekt: God (jämfört med placebo som tillägg till rituximab)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕⊕, starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 420 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 4,6 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 1,2 mnkr, 2016 3,5 mnkr, H1 2017 2,3 mnkr (10-12 patienter/år)

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

Föreslagen rangordning: 1

Kommentar: Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en blodcancer med varierande sjukdomsförlopp. Vissa patienter har inget behandlingsbehov medan andra har en aggressiv symtomgivande sjukdom med hög dödlighet. Många patienter är äldre (medianåldern vid diagnos är 70 år) och har annan sjuklighet vilket begränsar behandlingsmöjligheterna.

Idelalisib hämmar PI3Kdelta, vilket leder till apoptos och hämmad proliferation av B-celler. Läkemedlet utgör en ny behandlingsprincip vid KLL.

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 220 patienter visade signifikant bättre resultat för idelalisib på primärt utfallsmått (PFS; progressionsfri överlevnad). Samtliga patienter behandlades också med rituximab. Studien avbröts i förtid efter en prespecifierad interimanalys som visade en påtaglig positiv effekt av idelalisib. Medianvärdet för PFS hade då ännu inte uppnåtts för kombinationsbehandlingen medan PFS med enbart rituximab var 5,5 månader. Hazard ratio för progression eller död i idelalisib-gruppen var 0,15 ($p < 0,001$). I linje med observationer för PFS noterades en förlängd överlevnad (sekundärt utfallsmått); 92% jämfört med 80% vid 12 månader. Biverkningarna förefaller lindriga, men långtidsdata saknas.

Studiens interna och externa validitet bedöms som hög.

GAZYVARO (OBINUTUZUMAB)

Nominerad indikation: Tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna med ko-morbiditeter, i kombination med Leukeran (klorambucil)

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

Effekt: Måttlig (jämfört med rituximab)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 250 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,7 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 0,7 mnkr, 2016 2,1 mnkr, H1 2017 1,4 mnkr (10-12 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: I TLVs hälsoekonomiska underlag redovisas en kostnad per QALY på cirka 250 000 kronor. NLT-gruppen rekommenderar landstingen att använda Gazyvaro vid den nominerade indikationen.

Föreslagen rangordning: 3

Kommentar: Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en blodcancer med varierande sjukdomsförlopp. Många patienter är äldre och har annan sjuklighet, vilket begränsar behandlingsmöjligheterna. Obinutuzumab hämmar CD20-receptorn, i likhet med det befintliga behandlingsalternativet rituximab.

En öppen randomiserad studie på 781 patienter jämförde effekten av obinutuzumab med rituximab respektive ingen behandling hos patienter som behandlades med klorambucil. Utifrån nationella riktlinjer bedöms rituximab vara det mest relevant behandlingsalternativet. Den primära effektvariabeln, PFS (median) bedömd av prövaren, var bättre hos patienter som fått obinutuzumab; 29 jämfört med 15 månader. I en analys av överlevnad upp till 36 månader noterades ingen signifikant skillnad mellan grupperna, även om det fanns en trend till effekt. Den tillförda nyttan av obinutuzumab bedöms i nuläget därför som oklar. Biverkningar relaterade till obinutuzumab bedöms som lindriga.

Studien bedöms ha brister i intern validitet. I en öppen studie kan till exempel prävarbedömd PFS bli missvisande. Mängden antikroppar var också större för dem som fick obinutuzumab jämfört med dem som fick rituximab.

Etiska aspekter: Nyttan är oklar och skulle i normalfallet antagligen inte ses som vägande. Samtidigt är sjukdomens svårighetsgrad mycket hög, vilket kan motivera att oklara effekter kan värderas högre än de annars skulle ha gjort. Behovs- och solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för att detta resonemang förs in vid horisontell prioritering gentemot andra behandlingar.

ARZERRA (OFATUMUMAB)

Nominerad indikation: Tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna som inte är lämpade för fludarabinbaserad behandling eller för behandling med bendamustin, i kombination med Leukeran (klorambucil)

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

Effekt: Liten (jämfört med klorambucil)

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 340 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 3,4 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 0,9 mnkr, 2016 2,6 mnkr, H1 2017 1,7 mnkr (ca 10 patienter/år)

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

Föreslagen rangordning: 3

Kommentar: Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en blodcancer med varierande sjukdomsförlopp. Många patienter är äldre och har annan sjuklighet. Detta begränsar behandlingsmöjligheterna. Ofatumumab hämmar CD20-receptorn, i likhet med det befintliga behandlingsalternativet rituximab.

En öppen randomiserad studie på 447 patienter jämförde effekten av ofatumumab + klorambucil med enbart klorambucil. Den primära effektvariabeln, PFS bedömd av oberoende kommitté, var bättre hos patienter som fått ofatumumab; 22 jämfört med 13 månader (median). När det gäller överlevnad sågs ingen skillnad mellan grupperna; efter tre år hade 15% respektive 17% av patienterna avlidit. Den tillförda nyttan av ofatumumab bedöms därför i nuläget därför som oklar. Biverkningar relaterade till ofatumumab bedöms som lindriga.

Studien bedöms ha brister framför allt i extern validitet. Jämförelsearmen behandlas endast med klorambucil och inte idag tillgänglig kombination med rituximab och klorambucil. Vidare blir effekten på PFS svårvärderad när man inte kan se någon motsvarande trend till förlängd överlevnad.

Etiska aspekter: Nyttan är oklar, framför allt då den ökad progressionsfria överlevnaden inte tycks vara korrelerad till förlängd överlevnad, och skulle i normalfallet antagligen inte ses som vägande. Samtidigt är sjukdomens svårighetsgrad mycket hög, vilket kan motivera att även oklara effekter värderas högre än de annars skulle ha gjort. Behovs- och solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för att detta resonemang förs in vid horisontell prioritering gentemot andra behandlingar.

IMNOVID (POMALIDOMID)

Nominerad indikation: Recidiverande och refraktärt multipelt myelom hos vuxna som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både lenalidomid och bortezomib, i kombination med dexametason

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

Effekt: God (jämför med högdos dexametason)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 900 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,4 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 1,2 mnkr, 2016 2,4 mnkr, H1 2017 1,2 mnkr (5-10 patienter/år)

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

Föreslagen rangordning: 2

Kommentar: Multipelt myelom är en cancerform utgående från benmärgen. Sjukdomen manifesterar sig främst med bendestruktion och skelettsmärter. Det finns flera olika behandlingsregimer beroende på sjukdomsfas. Pomalidomid är ett immunmodulerande läkemedel som inducerar celledöd i myelom och som dessutom hämmar tillväxt av tumörceller resistenta mot lenalidomid (som vanligen prövats tidigare). Pomalidomid har liten effekt i monoterapi, men i kombination med dexametason fås synergistiska effekter. Denna nominering avser tredje linjens (eller senare) behandling. I denna undergrupp av mycket svårt sjuka patienter är medianöverlevnaden 9 månader.

En öppen randomiserad kontrollerad studie på 455 patienter jämförde effekten av pomalidomid + lågdos dexametason (n=302) med högdos dexametason (n=153). Patienterna hade i genomsnitt genomgått fem tidigare behandlingar. PFS var längre hos patienter som fått pomalidomid; 4,0 månader jämfört med 1,9 i kontrollgruppen (median). Även för medianöverlevnad visades signifikant fördel för pomalidomid; 12,7 månader jämfört med 8,1, trots en hög grad av cross-over till pomalidomid vid progress i kontrollarmen. Neutropeni och febril neutropeni var vanligare i behandlingsarmen; 51% jämfört med 21% respektive 10% jämfört med <1%. Pneumonier var något vanligare; 15% jämfört med 11%. Allvarligare neuropati var ovanligt, <1% i båda grupperna.

Studien bedöms ha mindre kvalitetsbrister avseende intern och extern validitet. Dels är studien öppen med ett delvis subjektivt utfallsmått (PFS), dels exkluderades många patienter före randomisering, till exempel utifrån labvärden som inte motsvarar kontraindikationer.

Etiska aspekter: Sjukdomen har en mycket hög svårighetsgrad och det saknas behandlingsalternativ för dessa patienter. Detta motiverar att även effekter av denna storleksordning värderas högre än de annars skulle ha gjort. Behovs- och solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för att detta resonemang förs in vid horisontell prioritering gentemot andra behandlingar.

REVLIMID (LENALIDOMID)

Nominerad indikation: Nydiagnostiserat multipelt myelom, i kombination med dexametason hos patienter som inte är kandidater för stamcellstransplantation

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

Effekt: Liten (jämfört med melfalan + prednison + talidomid = MPT)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 670 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 6,2 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 1,6 mnkr, 2016 4,7 mnkr, H1 2017 3,1 mnkr (ca 12 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas för aktuell indikation. Revlimid ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånen.

Föreslagen rangordning: 3

Kommentar: Multipelt myelom är en cancerform utgående från benmärgen. Sjukdomen manifesterar sig främst med bendestruktion och skelettsmärter. Medianöverlevnaden är 5-6 år eftersom sjukdomen ofta progredierar trots behandling. Standardbehandling är högdos med någon av flera möjliga regimer, följt av stamcellstransplantation. Den aktuella nomineringen avser emellertid patienter som *inte* är kandidater för transplantation, oftast för att de är gamla och sköra. Idag behandlas denna grupp vanligen med en kombination av tre läkemedel, varav ett är prednison (P). De andra kan vara melfalan (M), talidomid (T) eller bortezomib (V). MPT och VMP är vanligast i Sverige. MPT ges i 6-veckorscykler där gällande FASS-text för talidomid ger en begränsning till max 12 cykler (totalt 72 veckor). Lenalidomid (L) är en analog till talidomid, men saknar dess neurologiska biverkningar. Verkningsmekanismen liknar den för pomalidomid (se ovan) med immunmodulerande och tumörhämmande egenskaper.

En öppen randomiserad kontrollerad studie med 1623 patienter jämförde effekten i tre behandlingsarmar:

- lenalidomid + lågdos dexametason (Ld) till progression, dvs obegränsad tid
- lenalidomid + lågdos dexametason (Ld18) under maximalt 72 veckor
- melfalan + högdos prednison + talidomid (MPT) under maximalt 72 veckor

PFS var längre för Ld (median 25,5 månader) jämfört med Ld18 (20,7) och MPT (21,2). Även en interimanalys av överlevnad efter 4 år visade fördel för Ld; 59% jämfört med 56% respektive 51%. Vid 72 veckor var emellertid PFS och överlevnad i princip identiska. Infektioner var vanligare för Ld (29%) jämfört med Ld18 (22%) och MPT (17%). Perifer neuropati och annan hematologisk cancer var mindre vanligt hos lenalidomidbehandlade; 1% jämfört med 9% respektive 0,4% jämfört med 2%.

Studien bedöms ha vissa brister i intern validitet eftersom den är öppen med ett delvis subjektivt utfallsmått (PFS). Dock har PFS bedömts av en oberoende kommitté. Dessutom finns oklarheter angående extern validitet eftersom man inte redovisar vilka patienter som exkluderades före randomisering. Beredningsgruppen har vidare diskuterat studiedesignens kvalitet mot bakgrund av att klinisk praxis kan vara att fortsätta med MPT eller enbart talidomid. Det finns dock inga officiella riktlinjer som beskriver sådan praxis och EMA har bedömt jämförelsen med MPT som relevant. Det vetenskapliga underlaget klassificeras därför som måttligt starkt. Det finns senare studier som jämfört kontinuerlig behandling med talidomid och lenalidomid och som visar likartad effekt på PFS och överlevnad, men fler biverkningar på talidomid. Dessa studier föreligger ännu bara i abstractform, men stöder bedömningen att kontinuerlig behandling med lenalidomid tillför liten nytta jämfört med tillgängliga regimer. Därför föreslås rangordning 3.

AVASTIN (BEVACIZUMAB)

Nominerad indikation: Tilläggsbehandling av platinaresistent recidiverande ovarialcancer

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

Effekt: Måttlig (jämfört med ingen behandling, samtliga fick kemoterapi enligt provarens val)

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 175 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,6 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 0,6 mnkr, 2016 2,2 mnkr, H1 2017 1,3 mnkr (ca 15 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas för aktuell indikation och planeras inte tas fram. TLV har tidigare tagit fram hälsoekonomiskt underlag för annan indikation inom gynekologisk cancer. I det fallet har NLT-gruppen bedömt att kostnaden för Avastin är rimlig i förhållande till nytta.

Rangordning: 2-3

Kommentar: Nomineringen avser behandling med antikroppar mot VEGF (vascular endothelial growth factor) i tillägg till cytostatika för patienter med platinumresistent ovarialcancer. Detta är en patientgrupp med mycket dålig prognos; medianöverlevnad är 12 månader.

En öppen randomiserad kontrollerad studie med 361 patienter jämförde effekten av bevacizumab och kemoterapi med endast kemoterapi. En måttlig statistiskt signifikant effekt på progressionsfri överlevnad noterades; 6,7 jämfört med 3,4 månader. Inga signifikanta effekter sågs på överlevnad och i studien fanns inga långtidsöverlevare. Biverkningarna bedöms som måttliga med tanke på patientgruppens sammansättning.

Studien bedöms ha kvalitetsbrister eftersom den är öppen och bortfallet är stort. Den öppna designen kan ha haft betydelse dels för utfallet på det delvis subjektiva utfallsmåttet (PFS), dels för den tidpunkt då man valt att avbryta behandlingen med kemoterapi vilket skiljer sig mellan grupperna. Studien bedöms också ha brister avseende redovisning av bortfall före randomisering. Detta är viktig information eftersom studien hade strikta exklusionskriterier för att undvika den allvarliga biverkningen gastrointestinal perforation.

Etiska aspekter: Nyttan är oklar och skulle i normalfallet antagligen inte ses som vägande. Samtidigt är sjukdomens svårighetsgrad mycket hög, vilket kan motivera att oklara effekter kan värderas högre än de annars skulle ha gjort, särskilt som platinakänsliga ovarialtumörer tidigare prioriterats för introduktionsfinansiering för liknande effektstorlek, dock med större vetenskaplig styrka. Behovs- och solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för att detta resonemang förs in vid horisontell prioritering.

CYRAMZA (RAMUCIRUMAB)

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

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 175 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 2,5 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 0,6 mnkr, 2016 1,8 mnkr, H1 2017 1,2 mnkr (12-16 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget, men planeras inom ramen för TLVs klinikläkemedelsuppdrag. NT-rådet avser att komma med en rekommendation till landstingen.

Föreslagen rangordning: 2

Kommentar: Cancer i magsäcken är den fjärde vanligaste maligna sjukdomen och den näst vanligaste orsaken till död i cancersjukdom i världen. Behovet av bra behandling vid recidiverande sjukdom är stort. Ramucirumab är en monoklonal antikropp som inaktiverar en tillväxtfaktorreceptor.

Två dubbelblinda randomiserade kontrollerade studier jämförde ramucirumab med placebo hos patienter med/utan paklitaxel på sammanlagt 1020 patienter. Ramucirumab gav signifikant bättre överlevnad såväl i monoterapi (5,2 månader jämfört med 3,8) som i kombination med paklitaxel (9,6 månader jämfört med 7,4 månader). Trots detta bedöms effekten som måttlig, eftersom överlevnadskurvorna är separerade framför allt under första året i kombinationsstudien (det vill säga den studie som har den bästa överlevnaden; 1-års överlevnad cirka 30%).

Studierna är generellt välgjorda, men det föreligger vissa brister i validiteten. Kontrollgruppen förefaller vara något sjukare än behandlingsgruppen. Dessutom var en tredjedel av patienterna i kombinationsstudien asiater vilket kan påverka resultaten. Cancer i magsäcken är vanligare i asiatisk population som tycks få sin diagnos tidigare och mer intensiv behandling, även efter studiebehandlingen med ramucirumab. Detta påverkar överförbarheten av resultaten till svenska förhållanden.

Etiska aspekter: Vid etisk analys kan man konstatera att även om ökningen av överlevnad inte är så stor måste nyttan av en begränsad överlevnad, med osäker livskvalitet till följd av biverkningsrisk, sättas i relation till den mycket höga svårighetsgraden för sjukdomen. Detta motiverar att effekter av denna storleksordning värderas högre än de annars skulle ha gjort. Behovs- och solidaritetsprincipen i den etiska plattformen talar för att detta resonemang förs in vid horisontell prioritering gentemot andra behandlingar.

ERIVEDGE (VISMODEGIB)

Nominerad indikation: Metastaserande basalcellscancer eller lokalt avancerad basalcellscancer som inte är lämplig för behandling med kirurgi eller strålning

Analys har gjorts separat för

- a) Metastaserande basalcellscancer
- b) Lokalt avancerad basalcellscancer som inte är lämpad för behandling med kirurgi eller strålning.

Sjukdomens svårighetsgrad: a) Mycket hög (2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation, b) Mycket hög (3. Risk för allvarlig skada, bestående men mycket låg livskvalitet)

Effekt: a) Liten; b) måttlig

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag, ej bedömbart enligt GRADE

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 580 000 kr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 7,0 mnkr

Beräknad tillkommande kostnad vid introduktion: H2 2015 1,7 mnkr, 2016 5,2 mnkr, H1 2017 3,5 mnkr (10-15 patienter/år)

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Erivedge är för hög i förhållande till nyttan. Preparatet ingår därför inte i läkemedelsförmånen. Läkemedelsföretaget har efter TLVs beslut inkommit med förslag till avtal med landstingen där preparatet fås till en reducerad kostnad. NLT-gruppen bedömer att prisnivån då blir acceptabel och rekommenderar en tidsbegränsad användning fram till ny bedömning inom 3 år.

Föreslagen rangordning: 3

Kommentar: Basalcellscancer (basaliom) är den vanligaste cancerformen i huden. Merparten excideras utan svårighet, men ett fåtal kräver rekonstruktiv kirurgi eller strålbehandling. Tumörer som varken lämpar sig för strålning eller kirurgi är mycket ovanliga. Detsamma gäller metastaserande basaliom. Vismodegib är en så kallad hedgehog-hämmare, vilket innebär en ny verkningsmekanism vid behandling av basaliom. Hedgehog-signalering är av betydelse för celltillväxt/vävnadsreparation och är muterad till ökad aktivitet i tumörceller. Signaleringskaskaden är mycket viktig under fosterutvecklingen och läkemedlet är därmed teratogent.

Den vetenskapliga dokumentation som ligger bakom godkännandet av vismodegib består av fallserier: 33 patienter med metastaserande och 63 patienter med lokalt avancerad basalcellscancer. Primärt utfallsmått var andelen patienten som svarade på behandlingen, bedömt av oberoende granskare. Vid metastaserande sjukdom såg man ett objektivi partiellt svar hos 30%. Vid lokalt avancerad sjukdom såg man en objektiv svarsfrekvens på 43%. Komplet respons sågs hos 21%, det vill säga ingen kvarvarande basalcellscancer i biopsi. Behandlingen tycks vara behäftad med biverkningar, framför allt muskelkramper (68%), håravfall (63%), smakförändringar (51%), vikt nedgång (46%) och trötthet (36%). Olika former av cancer har rapporterats i studien, till exempel skivepitelcancer. Det finns en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie som är gjord på patienter med basalcellscancer. Hos denna patientgrupp ses en mer påtaglig effekt med minskat antal nya lesioner. Ett år efter sista inklusion hade dock 54% slutat med behandlingen på grund av biverkningar. Biverkningarna förefaller förvisso reversibla, men tumörerna verkar återkomma efter att hedgehog-hämningen upphört. Således behöver behandlingen troligen vara kronisk, åtminstone i denna patientgrupp och/eller om det finns slumrande tumörceller kvar.

Det vetenskapliga underlag bedöms som otillräckligt eftersom randomiserad kontrollerad studie saknas på den patientgrupp som avses.

Från Etapp 2, 2014 (uppdaterad kommentar, ej uppdaterad GRADE/rangordning:

SOLIRIS (ECULIZUMAB)

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

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 11 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: H 2 2015 5,6 mnkr, 2016 11,1 mnkr
H1 2017 5,6 (2-3 patienter aktuella i dagsläget)

Kostnadseffektivitet: Hösten 2014 publicerade TLV ett hälsoekonomiskt underlag framtaget inom klinikläkemedelsprojektet. TLV uppskattar att kostnaden per QALY kan variera mellan cirka 9 och 21 miljoner kr. Kostnaderna överstiger alltså vida det som TLV vanligen anser rimligt i förhållande till nyttan. Osäkerheten i TLVs uppskattning är mycket hög och beror främst på hur mycket patienternas livskvalitet förbättras. I slutet av maj 2015 planerar NT-gruppen att komma med en rekommendation till landstingen om Soliris vid a-HUS.

Föreslagen 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.

Analys av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE gjordes av beredningsgruppen hösten 2014. 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. Resultaten visar att behovet av dialys respektive plasmaferes minskade. 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.

Etiska aspekter: Trots ringa vetenskapligt underlag föreslås rangordning 2 mot bakgrund av kausal verkningsmekanism och behovs- och solidaritetsprincipen.

Inkomna nomineringar som ej genomgått fördjupad analys i ordnat införande 2015 etapp 1

ZYTIGA (ABIRATERON) OCH XTANDI (ENZALUTAMID)

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

Kommentar: Zytiga vid aktuell indikation har sedan tidigare etapper nominerats till regionens process för ordnat införande. Beredningsgruppen gjorde en analys i samband med etapp 2 2014, men beslut sköts upp i väntan på hälsoekonomiskt underlag. Både Zytiga och Xtandi vid aktuell indikation är utvalda för nationell samverkan för ordnat införande. Ett gemensamt införande- och uppföljningsprotokoll är nu under framtagande. Beslut om läkemedlen ska omfattas av högkostnadsskyddet saknas ännu. När TLV fattat beslut och NT-rådet kommit med en rekommendation till landstingen kan regionen ta fram förslag till beslut om införande. Beredningsgruppen har därför skjutit upp kompletterande analyser. Vi har noterat att i remissversion av nationellt införandeprotokoll saknas en strukturerad värdering av det vetenskapliga underlaget.

LYNPARZA (OLAPARIB)

Nominerad indikation: Ovarialcancer, patienter som svarat (partiellt eller komplett remission) på platinuminnehållande kemoterapi för sent återfall (>6 månader efter avslutad behandling) av BRCA-muterad (germline eller somatisk) höggradig serös ovarialcancer.

Kommentar: Beredningsgruppen har inte haft i uppdrag att genomföra fördjupad analys för pilotläkemedel inom projektet för nationellt ordnat införande i samverkan, OTIS. Underlag för ställningstagande i regionens process för ordnat införande har beretts separat, se införande- och uppföljningsprotokoll samt konsekvensbeskrivning för VGR.

TRANSLARNA (ATALUREN)

Nominerad indikation: Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofingenen, hos rörliga patienter 5 år och äldre

Kommentar: Duchennes muskeldystrofi är en X-kromosombunden sjukdom som nästan bara förekommer hos pojkar/män och har en uppskattad prevalens på 3/100 000 individer (6/100 000 män). Sjukdomen medför en fortskridande muskelsvaghet. Behandling med ataluren avser att få sjukdomen att progrediera långsammare och t.ex. behålla gångfunktion längre. Årskostnaden för behandling av en patient beräknas till 3-4 mnkr.

NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från att använda ataluren i avvaktan på att företaget ansökt om att omfattas av läkemedelsförmånerna och TLV fattat beslut om detta. Vid beslut om förmån eller positiv rekommendation från NT-rådet kan ataluren åter nomineras för utvärdering i regionens process för ordnat införande.

VIMIZIM (ELOSULFAS ALFA)

Nominerad indikation: Morquios sjukdom / MPS IV

Kommentar: Morquios sjukdom (MPS IV) är en sällsynt ärftlig ämnesomsättningssjukdom som tillhör gruppen mukopolysackaridoser (MPS-sjukdomar). Brist på olika enzymer leder till att det ämne som normalt bryts ner av enzymet ansamlas i kroppen och skadar olika organ. Symptomen av Morquios sjukdom domineras av påverkan på skelett och komplikationer från nervsystemet. Årskostnaden för behandling av aktuell patient beräknas till ca 5 mnkr.

Rekommendation från NT-rådet har inkommit under utredningstiden. NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från att använda elosulfas alfa på grund av en mycket

hög behandlingskostnad i relation till nyttan. Läkemedlet har därför inte utretts i regionens process för ordnat införande.

PIXUVRI (PIXANTRON)

Nominerad indikation: Storcelligt B-cellslymfom, DLBCL, recidiv 3-4:e linje

Kommentar: I samband med godkännande var Läkemedelsverkets bedömning att Pixuvri kan utgöra ett värdefullt tillskott vid behandlingen av högmaligna lymfom i behandlingslinje tre eller senare. Godkännandet är dock villkorat i avvaktan på ytterligare studier. Hälsoekonomiskt underlag saknas men planeras tas fram av TLV. Analys i regionens process för ordnat införande skjuts upp i väntan på detta underlag. Vid rekommendation från NT-rådet kan pixantron åter nomineras för utvärdering i regionens process för ordnat införande.

AVASTIN (BEVACIZUMAB)

Nominerad indikation: Cervixcancer, patienter med kvarvarande, återkommande eller primärt metastaserad livmoderhalscancer (cervixcancer)

Kommentar: Indikationen var inte godkänd vid nominering och underlag från EMA (EPAR avseende aktuell indikation) saknas per 2015-05-13. Avastin vid cervixcancer bedöms därmed för närvarande inte uppfylla kriterierna för att ingå i den regionala processen för ordnat införande. Indikationen kan nomineras igen när underlag finns.

ALDURAZYME (LARONIDAS)

Nominerad indikation: MPS I (mukopolysackaridos I)

Kommentar: MPS I är en sällsynt ärftlig ämnesomsättningssjukdom och leder till skador på flera organ. Aldurazyme godkändes 2003 för behandling av MPS I och ingår i läkemedelsförmånen. Då aldurazyme inte är nytt uppfyller det inte kriterier för att ingå i regionens process för ordnat införande. Beredningsgruppen föreslår att aldurazyme prövas för regional solidarisk finansiering för läkemedel som är extremt dyra per patient.

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 ⊕