

Ordnat införande 2018 etapp 2

Datum 2018-05-07

Koncernstab Hälso- och sjukvård

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 0703-93 08 37

E-post: anna.lindhe@vregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

Ordnat införande 2018 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 2018 etapp 2. Arbetsmetod och resultat redovisas nedan. Rangordningen utgör ett underlag för PPRs samlade förslag om ordnat införande av nya metoder och läkemedelsbehandlingar som prioriteras för särskild finansiering.

Beskrivning av beredningsprocess**Nomineringsförfarande och kvalificeringskriterier**

Medicinska sektorsråd, regionala terapigrupper, primärvårds- och sjukhusförvaltningar samt regionala processgrupper inom cancerområdet har uppmanats att senast den 15 mars 2018 nominera nya läkemedel och/eller indikationer till etapp 2. Kriterierna för att ingå i den regionala processen för ordnat införande har varit följande:

- Endast **godkända** läkemedel/indikationer kan ingå
- Nya läkemedel/indikationer får **inte vara införda i rutinsjukvård** i regionen
- Ett införande av det nya läkemedlet/indikationen medför **betydande regionala konsekvenser** för patientströmmar, vårdstruktur eller vårdens omfattning. En merkostnad för regionen som helhet på >1 mkr/år är ett riktmärke för betydande konsekvens.
- Det ska finnas ett **vetenskapligt kunskapsunderlag** för att läkemedlet/indikationen ska ingå i prioriteringsarbetet
- **Jävsdeklaration** ska lämnas in av den som är ansvarig för nomineringen

Beräkning av merkostnad görs normalt sett endast baserat på läkemedelskostnader.

Den 1 januari 2015 trädde landstingens samverkansmodell för läkemedel i kraft. En gemensam rådsfunktion, NT-rådet (Nya Terapier) har uppdraget att avge rekommendationer till landstingen om förhållningssätt till nya läkemedelsterapier. Hur den regionala processen för ordnat införande ska förhålla sig till den nationella har utretts inom uppdrag för att utveckla ordnat införandeprocessen i Västra Götalandsregionen (VGR), "Ordnat införande 3.0" (HS 2016-00744).

Underlag avseende kostnadseffektivitet tas fram på nationell nivå av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Vid förmånsansökan värderar dessutom TLV om kostnaden för det nya läkemedlet är rimlig i förhållande till den nytta det tillför jämfört med befintliga behandlingsalternativ. NT-rådet gör motsvarande värdering för klinikläkemedel.

I beskrivningen av berednings- och beslutsprocessen för ordnat införande anges att nationella kunskapsunderlag som regel inväntas innan beslut fattas. För de nominerade läkemedel där nationella underlag finns eller beräknats bli tillgängliga under beredningsperioden har en fördjupad analys och rangordning utförts av beredningsgruppen.

Beredningsgruppens sammansättning

- Anna Lindhé (ordförande), Koncernstab Hälso- och sjukvård, apotekare
- Andreas Hallqvist, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare/med dr, specialist i onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- Anders Larsson, Södra Älvsborgssjukhus, överläkare/med dr, specialist i neurologi och smärtlindring
- Christian Munthe, Göteborgs Universitet, professor i praktisk filosofi
- Henrik Sjövall, Sahlgrenska Akademin, överläkare/professor, specialist i internmedicin och medicinsk gastroenterologi
- Holger Kraiczi, Klinisk farmakologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset, överläkare och docent i klinisk farmakologi

Utarbetande av rangordnat förslag

Beredningsgruppen har arbetat utifrån den rangordningsmodell som beskrivs i uppdraget från PPR. De underlag som inkom vid nomineringen har legat till grund för den fördjupade analysen. Vid behov har kompletterande frågor ställts till ansvarig för nomineringen. I den systematiska bedömningen har tidigare fastställd matris använts (sid 16). Följande variabler har bedömts:

- Sjukdomens svårighetsgrad
- Effekt av åtgärd
- Risker med behandlingen
- Evidensstyrka – det sammanlagda vetenskapliga underlaget enligt GRADE, ett internationellt utarbetat system där evidensstyrkan graderas i fyra nivåer

Genomgång av det vetenskapliga underlaget samt förslag till rangordning har utförts av minst två utredare oberoende av varandra. För att undvika potentiellt jäv till följd av att man i sin dagliga verksamhet arbetar med en viss patientgrupp, har fördelningen av ärenden gjorts utifrån att man ska bedöma läkemedel för andra patientgrupper än de egna. Förslag till rangordning (grad av rekommendation för införande) har därefter fastställts av hela beredningsgruppen i konsensus. Rangordningen har tre nivåer: hög = 1, medel = 2, och låg = 3. För hög prioritet krävs hög svårighetsgrad på den sjukdomen som ska behandlas, ett starkt vetenskapligt underlag för patientnytta och en gynnsam effekt/risk-balans. Sedvanliga krav på vetenskaplig evidens kan göras mindre rigorösa om sjukdomen i fråga är sällsynt och svår.

I den samlade bedömningen av rangordning har hänsyn tagits till grundläggande etiska principer (människovärdes- respektive och behovs- och solidaritetsprincipen). En fördjupad etikgranskning har gjorts för ett urval av läkemedlen. I denna etapp belyses risk för konflikt

med människovärdesprincipen, undanträngningseffekt utifrån tillkommande kostnader, värderingen av läkemedel vid mycket ovanliga tillstånd samt läkemedel med liten effekt vid mycket svår sjukdom. Till detta tillkommer oklarheter om hur läkemedlet ska prioriteras utifrån stor variation i patientgruppens behov och en fråga om särskilda ansvarsförhållanden av kontextuell karaktär (för mer information se bifogad etisk analys).

I rangordningen har ingen hänsyn tagits till kostnadseffektivitetsprincipen. I PPRs samlade förslag bör TLVs respektive NT-rådets bedömning av betalningsviljan vägas in. Resultat av analys, förslag till rangordning samt motivering återfinns under respektive läkemedel (sid 5-15).

Uppföljning

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

Etapp 2, 2018

Nominerade läkemedel

Till etapp 2 2018 inkom 19 nomineringar av nya läkemedel/indikationer. Åtta av dessa rör läkemedel som omfattas av nationell samverkan för ordnat införande.

Tre nomineringar bedömdes inte vara aktuella för fördjupad analys i etapp 2 2018. Det gäller Xarelto vid perifer kärlsjukdom, Praluent vid hyperlipidemi samt Ibrance i kombination med fulvestrant (se motivering sid 15). Därmed har 16 läkemedel/indikationer analyserats och rangordnats av beredningsgruppen.

Beredningsgruppens analys

Sammanfattning

I nedanstående tabell summeras rangordning för de 16 läkemedel/indikationer som genomgått fördjupad analys. För två ärenden har beredningsgruppen gett olika rangordning till olika undergrupper/behandlingsregimer som anges i nomineringen. Elva läkemedel/indikationer rankas på medelnivån (2) och sju läkemedel/indikationer på lägsta nivån (3). Vid tidpunkt för när beredningsgruppen ska lämna sin analys till PPR saknas nationella underlag, förmånsbeslut från TLV och/eller rekommendation från NT-rådet, för Wakix, Orkambi, Natpar, Dupixent, Fasenra och Luthatera. Dessa underlag bör inväntas och vägas in i PPRs samlade förslag.

Den uppskattade merkostnaden (det nya läkemedlets kostnader minus bortfallande läkemedelskostnader) avser årskostnad när behandlingen är fullt introducerad. Kostnadsberäkningarna är preliminära. Erfarenheten visar att kostnaderna initialt under introduktionsperioden ofta blir lägre än uppskattat. Detta kan bland annat bero på svårförutsägbara förändringar i patientflöde och personaltillgång. I redovisningen anges kostnadsberäkningar utifrån listpris, det vill säga att hänsyn inte tagits till eventuell återbäring

i efterhand genom avtal med läkemedelsföretag. Kostnaden enligt avtal är nästa alltid konfidentiell.

Läkemedel (substans)	Indikation	Mer-kostnad (mkr/år)	Rang-ordning	Nationell samverkan ordn. inf.
nusinersen (Spinraza)	SMA, spinal muskelatrofi	■*	2	Ja
pitolisant (Wakix)	narkolepsi	2,9?	3	Ja
brivaracetam (Briviact)	epilepsi	8,5	3	Nej
lumakaftor + ivakaftor (Orkambi)	cystisk fibros	■	3	Ja
karglumiksyra (Carbaglu)	propionsyrami med hyperammonemi 1. akutbehandling 2. långtidsbehandling	1,2	2 3	Nej
paratyroidea-hormon, PTH (1-84) (Natpar)	hypoparatyroidism	14,9	3	Nej
dupilumab (Dupixent)	medelsvår/svår atopisk dermatit	ca 30?	2	Ja
guselkumab (Tremfya)	psoriasis	**	2	Nej
brodalumab (Kyntheum)	psoriasis	**	2	Nej
benralizumab (Fasenra)	svår eosinofil astma	**	2	Ja
cabozantinib (Cabometyx)	njurcellscancer i 2:a behandlingslinjen	■*	2	Nej
177Lu oxodotreotid (Lutathera)	neuroendokrina tumörer	8,0	2	Ja
dinutuximab beta (Qarziba)	högrisk neuroblastom hos barn 1. beh. protokoll, ASCT 2. relaps, refraktärt	1-4	2 3	Nej
daratumumab (Darzalex)	multipelt myelom, monoterapi	20,8*	3	Ja
lenalidomid (Revlimid)	multipelt myelom, underhållsbehandling	■*	2	Nej
midostaurin (Rydapt)	akut myeloisk leukemi	2,5	2	Nej

*Avtal om återbäring i efterhand finns. Beräkningarna är baserade på listpris.

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

Analys av enskilda läkemedel/indikationer

SPINRAZA (NUSINERSEN)

Nominerad indikation: Spinal muskelatrofi (SMA) som orsakas av avsaknad av SMN1 gener samt intakta kopior av SMN2 gener (2-4) på kromosom 5. Nomineringen avser patienter som rekommenderas för behandling enligt NT-rådets rekommendation.

Sjukdomens svårighetsgrad: Hög till mycket hög beroende på grad/typ.

(Hög 4. Risk för förväntad försämring, ej vidmakthållen funktion-ADL-nivå, mycket hög 2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation)

Effekt: God till måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: Hittills 2 patienter. 2 nya patienter per år, när fullt infört 20-30 patienter.

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 4,8 mkr första året, därefter 2,4 mkr årligen (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca ■■■ mkr när fullt infört (listpris).

Tillkommande kostnader för vård utöver läkemedelskostnaden tillkommer.

Kostnadseffektivitet: TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är acceptabel i förhållande till nyttan för behandling av vissa patienter som bedöms ha störst nytta av behandlingen. Patientgruppen och rutiner för bedömning anges i NT-rådets rekommendation. En förutsättning är att det nationellt framtagna avtalet om prisreduktion tecknas med företaget.

Rangordning: 2

Kommentar: På grund av en speciell nervcellsdefekt tappar patienter med SMA tidigt i livet nästan all muskelfunktion (inklusive förmåga att andas). Dödligheten är mycket hög men varierar beroende på sjukdomens specifika genetiska orsak. SMA som upptäcks under första levnadshalvåret har sämst prognos. Nusinersen förväntas utifrån farmakologiska resonemang bromsa nervcellernas nedbrytning och på så vis skjuta upp sjukdomsförloppet, men belägg för att denna effekt kan ge långfristig överlevnad av åtminstone en del av de drabbade har inte presenterats än. I den mest informativa studien, ENDEAR, inkluderades 122 barn med diagnos SMA under första levnadshalvåret och följdes under upp till 1 år. Studien visade en tydlig positiv effekt av nusinersen på utvecklingen av barnens neurologiska funktion. Emellertid dog 39 % av barnen i nusinersen-gruppen eller blev beroende av assisterad ventilation. I placebogruppen var motsvarande siffra 68 %. Det pågår en öppen utvidgning av ENDEAR, som följer de överlevande barnens fortsatta utveckling. I en andra randomiserade studie, CHERISH, där barn med symtomdebut vid 6 till 20 månaders ålder inkluderades, sågs också en tydlig neurologisk funktionsförbättring men överlevnad eller tid till att barnet behövde ventilationsstöd utvärderades inte. Generellt sett finns det indikationer på att framtida behandlingsresultat med nusinersen kan förbättras, om behandlingen påbörjas tidigt efter symtomdebut. Hittills rapporterade biverkningar är obetydliga i relation till sjukdomens svårighetsgrad.

Etiska aspekter: Införande innebär en tydlig och hög risk för undanträngning av andra patientgrupper. Detta motiverar krav på verksamheten att redovisa hur denna risk hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande kan innebära att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut.

Behovet av behandlingen kan variera avsevärt mellan olika delar av patientpopulationen, vilket skapar osäkerhet kring bedömningen i en horisontell prioritering. Samtidigt hanteras denna osäkerhet delvis genom ett upplägg med individuella bedömningar.

BRIVACT (BRIVARACETAM)

Nominerad indikation: Fokala (partiella) epileptiska anfall trots behandling med annat antiepileptikum (tilläggsbehandling).

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Antal patienter: 500 när fullt infört, ca 80 nya patienter per år.

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 17 tkr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 8,5 mkr

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Brivact är rimlig i förhållande till nyttan för patienter för vilka levetiracetam inte är lämpligt och som provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. Läkemedlet ingår i förmånen med begränsning.

Rangordning: 3

Kommentar: I dagens läge erbjuds individualiserad tilläggsbehandling med ett eller flera antiepileptiska läkemedel till patienter i den nominerade målgruppen. Alla genomförda studier jämför däremot brivaracetam med placebo. Dessa kan inte påvisa någon extra nytta av brivaracetam utöver befintliga terapialternativ.

ORKAMBI (LUMAKAFTOR/IVAKAFTOR)

Nominerad indikation: Patienter med cystisk fibros (CF) från 6 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

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

Effekt: Liten

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag

Antal patienter: I dagsläget ca 60 patienter

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 1,6 mnkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca ■ mnkr (listpris)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget. Förmånsbeslut från TLV och rekommendation från NT-rådet bör inväntas.

Rangordning: 3

Kommentar: De randomiserade studier som genomförts för att undersöka eventuell klinisk nytta av kombinationen lumakaftor/ivakaftor följde patienterna med CF över en tid på 24 veckor. Denna tid bedöms vara för kort för att tillåta slutsatser med avseende på ett sjukdomsförlopp som sträcker sig över flera decennier. Huvudfokus låg på patienternas lungfunktion, där statistiskt signifikanta, men relativt små, effekter rapporteras. Vissa förbättringar beskrivs med avseende på hur ofta patienterna försämras akut och hur mycket antibiotika de behöver över tid. Dessutom ses en viss positiv effekt på viktutveckling. Den längsta genomförda studien sträckte sig över 96 veckor men var i praktiken okontrollerad och behäftad med andra metodiska svagheter, såsom mycket stora avhopp. Sammanfattningsvis

ges inga belägg för att de begränsade positiva lungfunktionseffekterna som sågs under korttidsstudierna kan omsättas i kliniskt viktiga utfallsmått över en längre tid.

Etiska aspekter: Införande innebär en tydlig och hög risk för undanträngning av andra patientgrupper. Detta motiverar krav på verksamheten att redovisa hur denna risk hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande kan innebära att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut. Effekten av behandlingen är varierande och även osäkert på andra vis, vilket skapar oklarhet kring behovet av behandlingen och hur den ska bedömas i en horisontell prioritering. Detta hanteras i viss mån av den föreslagna individuella uppföljningen.

CARBAGLU (KARGLUMIKSYRA)

Nominerad indikation: Propionsyrami med hyperammonemi

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

Effekt: God avseende akutbehandling, okänd avseende underhållsbehandling

Risk: Låg

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

Antal patienter: 1

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 1,2 mnkr (avser underhållsbehandling)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: 1,2 mnkr (avser underhållsbehandling)

Kostnadseffektivitet: Läkemedlet ingår i läkemedelsförmånen men hälsoekonomiskt underlag från TLV för beslutet saknas.

Rangordning: 2 avseende akutbehandling, 3 avseende underhållsbehandling

Kommentar: Sjukdomen som nomineringen avser är mycket sällsynt, vilket försvårar framtagandet av hållbara data med avseende på karglumiksyras kliniska nytta. Utifrån farmakologiska överväganden samt fallbeskrivningar bedöms att användningen av karglumiksyra kan motverka ammoniumförgiftningar vid akuta försämringar av sjukdomen, till exempel i samband med en infektion. Det är också rimligt att anta att denna effekt i nödsituation kan rädda liv och förhindra allvarliga bestående skador. Däremot saknas dokumentation som talar för att underhållsbehandling med karglumiksyra medför ett gynnsamt förhållande mellan nytta och risk.

Etiska aspekter: Patientgruppens ringa storlek gör att det handlar om en sär-läkemedelsliknande situation, där lägre kostnadseffektivitet och evidensgrad ofta tolereras. Bedömningen av nyttans värde i en horisontell prioritering bör beakta att behandlingen rör ett tillstånd som ingår i ett det nationella nyföddhetscreening-programmet.

NATPAR (PARATYROIDEAHORMON, PTH (1-84))

Nominerad indikation: Hypoparatyroidism

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

Effekt: Liten

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: Idag ca 10 patienter, när fullt infört 20 patienter

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 750 tkr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: 14,9 mnkr

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget. Förmånsbeslut från TLV bör inväntas.

Rangordning: 3

Kommentar: Sjukdomens svårighetsgrad bedöms som måttlig. Dagens standardbehandling av patienter med hypoparatyroidism, där man tillför extra kalcium och vitamin D, är ibland svår att stabilisera vilket innebär svängande kalciumkoncentrationer. Detta kan i sin tur kan leda till symtom och minskad livskvalitet. Enligt rapporten från studien REPLACE medför farmakologisk substitution av parathormon i detta läge en ungefär 50 % chans att patienten kan halvera sitt intag av kalcium och vitamin D och ändå upprätthålla tillräckligt höga kalciumnivåer i kroppen. I samma undersökning skattades även förändringar i patienternas livskvalitet under behandlingen med parathormon, men någon kliniskt relevant fördel gentemot placebo kunde inte fastställas.

DUPIXENT (DUPILUMAB)

Nominerad indikation: Medel-/svår atopisk dermatit där konventionell behandling (lokala steroider (TCS), ljusbehandling, och/eller peroral behandling med glukokortikoider, methotrexat, cyklosporiner, azathioprin, mykofenolsyra) ej haft effekt eller ej kunnat användas av medicinska skäl (intolerans eller kontraindikation till insättning)

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

Effekt: God

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: ca 80 nya patienter/år

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 174 tkr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: 30 mnkr efter tre år.

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget. Förmånsbeslut från TLV och rekommendation från NT-rådet bör inväntas.

Rangordning: 2

Kommentar: Dupilumabs effekt stöds av tre placebokontrollerade randomiserade studier, två med sammanlagt 1379 patienter som följdes under 16 veckor, när de annars fick enbart fuktbevarande behandling (SOLO 1 & 2) samt en studie med 740 patienter som följdes under 52 veckor, när topikal steroid/kalcineurinhämmare gavs som basbehandling (Liberty ad Chronos). Fullständig eller näst intill fullständig regress av eksem sågs hos ca 37% jämfört med 10 % (SOLO 1 & 2) respektive 39% jämfört med 12 % av patienterna (Liberty ad Chronos). Även andra effektmått som klåda, sömn, humör och livskvalitet förbättrades. Riskerna tedde sig kliniskt hanterbara.

TREMFYA (GUSELKUMAB)

Nominerad indikation: Psoriasis som kräver biologiska läkemedel för acceptabel behandlingseffekt och som inte svarat på eller inte tolererat TNF-alpha-hämmare och/eller IL-12/IL-23-hämmare och/eller IL-17-hämmare

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: 130, avser Cosentyx + Taltz + Tremfya + Kyntheum

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: Första året 150 tkr, därefter 140 tkr/år

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: -

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Tremfya är rimlig i förhållande till nyttan för patienter som behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Läkemedlet ingår i förmånen med begränsning.

Rangordning: 2

Kommentar: Bedömningen baseras på resultat från tre studier bland patienter med medelsvår eller svår psoriasis. Studierna VOYAGE 1 och 2 visar att guselkumab kan ha bättre effekt på hudförändringar än TNF-hämmaren adalimumab, medan studien NAVIGATE visar att byte till guselkumab är i genomsnitt bättre än fortsatt behandling med ustekinumab, om tidigare försök med ustekinumab haft otillräcklig effekt.

Utifrån aktuellt tillgänglig information är den sammanlagda bedömningen att guselkumab ger liknande kliniska vinster som sekukinumab (Cosentyx) eller ixekizumab (Taltz), två nya läkemedel som tidigare beviljats ordnat införande för aktuell målgrupp.

Introduktionsfinansiering avsatt för sekukinumab eller ixekizumab föreslås därför även kunna användas för guselkumab och löpa till och med juni 2019.

KYNTHEUM (BRODALUMAB)

Nominerad indikation: Psoriasis som kräver biologiska läkemedel för acceptabel behandlingseffekt och som inte svarat på eller inte tolererat TNF-alpha-hämmare och/eller IL-12/IL-23-hämmare.

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: 130, avser Cosentyx + Taltz + Tremfya + Kyntheum

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: Första året 150 tkr, därefter 144 tkr/år

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: -

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Kyntheum är rimlig i förhållande till nyttan för patienter som behandlats med TNF-hämmare eller där detta inte är lämpligt.

Läkemedlet ingår i förmånen med begränsning.

Rangordning: 2

Kommentar: Bedömningen baseras på resultat från tre studier bland patienter med medelsvår eller svår psoriasis. Studierna AMAGINE 1, 2 och 3 visar att behandling med brodalumab i den nominerade dosen har bättre effekt på hudförändringar än placebo eller ustekinumab.

Utifrån aktuellt tillgänglig information verkar brodalumab ge liknande kliniska vinster som sekukinumab eller ixekizumab, två nya läkemedel som tidigare beviljats ordnat införande för aktuell målgrupp. Introduktionsfinansiering avsatt för sekukinumab eller ixekizumab föreslås därför även kunna användas för brodalumab och löpa till och med juni 2019.

FASENRA (BENRALIZUMAB)

Nominerad indikation: Tilläggsterapi vid svår eosinofil astma av huvudsakligen icke-allergisk typ som inte kan kontrolleras med hög dos inhalede steroider och bronkdilaterande behandling. Patienter på steg 5 i astmabehandlingstrappan som är okontrollerade trots

omfattande medicinering och/eller har behov av underhållsbehandling med höga per orala steroiddoser med risk för allvarliga långsiktiga steroidbiverkningar.

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: ca 100 patienter när fullt infört, avser Nucala + Cinquaero + Fasenra

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 154 tkr första året, därefter 132 tkr/år (listpris).

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: -

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget. Förmånsbeslut från TLV och rekommendation från NT-rådet bör inväntas.

Rangordning: 2

Kommentar: Benralizumab har nominerats för liknande målgrupp som två andra läkemedel, mepolizumab och reslizumab, som sedan tidigare beviljats introduktionsfinansiering. Den huvudsakliga dokumentationen av benralizumabs effekt utgörs av tre placebokontrollerade randomiserade studier (SIROCCO, CALIMA och ZONDA), som visar att benralizumab, givet i den föreslagna dosen till patienter med svår eosinofil astma, förbättrar ett flertal indikatorer på sjukdomsbördan och minskar behovet av orala steroider. Den sammanlagda bedömningen utifrån tillgängliga data är att benralizumab ger liknande klinisk nytta som mepolizumab (Nucala) och reslizumab (Cinquaero). Introduktionsfinansieringen som är avsatt för mepolizumab och reslizumab sträcker sig till och med juni 2019 och föreslås kunna användas även för benralizumab.

CABOMETYX (CABOZANTINIB)

Nominerad indikation: Metastaserad njurcellscancer i 2:a behandlingslinje (framförallt intermediärrisk samt dålig prognosgrupp samt patienter som har kontraindikationer för att erhålla nivolumab)

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

Effekt: Måttlig

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: ca 20 patienter

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 640 tkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ■■■ mnkr

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Cabometyx är rimlig i förhållande till nyttan och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen. I samband med förmånsbeslutet har trepartsöverläggningar mellan TLV, företaget och landstingen resulterat i sidoöverenskommelse om riskdelning för att minska osäkerheten kring kostnaderna. VGR har tecknat avtal med läkemedelsföretaget.

Rangordning: 2

Kommentar: Den aktuella nomineringen avser främst andra linjens behandling av patienter med metastaserad njurcellscancer för vilka nivolumab är olämplig, dels på grund av dålig prognos och dels på grund av kontraindikationer mot nivolumab. Dessa patienter utgör en subpopulation i studien METEOR som inkluderade 658 randomiserade patienter. METEOR har metodologiska begränsningar men indikerar att cabozantinib bland annat kan förlänga medianöverlevnaden gentemot everolimus (punktskattningar 21,4 respektive 16,5 månader).

Biverkningarna av cabozantinib kan vara påfrestande, men en utvärdering av antalet terapiavbrott och livskvalitet i METEOR visade ingen skillnad gentemot everolimus.

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

QARZIBA (DINUTUXIMAB BETA)

Nominerad indikation:

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

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

Effekt: God avseende indikation 1 och måttlig avseende indikation 2

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag för indikation 1

⊕⊕, begränsat vetenskapligt underlag för indikation 2

Antal patienter: 1-2 patienter per år

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 1-4 mnkr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: 1-8 mnkr

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas. Behandlingen föreslås nomineras till NT-rådet.

Rangordning: 2 avseende indikation 1 och 3 avseende indikation 2

Kommentar: Dinutuximab är ett läkemedel som orsakar besvärliga biverkningar hos en relativt stor andel av behandlade patienter (exempelvis smärtor, infektioner, neutropeni, kapillärläckage, lågt blodtryck, syrebrist, och överkänslighetsreaktioner). Denna risk för nedsatt livskvalitet under behandlingen får värderas gentemot en ökad chans att bromsa eller bota grundsjukdomen neuroblastom. Studien NCT00026312, som randomiserade 226 patienter med tillstånd motsvarande indikation 1, uppskattade att chansen att uppnå två års överlevnad efter avslutad stamcellstransplantation är 86 % med dinutuximab och 75 % utan. Tillgänglig rapport saknar redovisning om maskering i studien. En icke-randomiserad uppföljningsstudie tyder på att en liknande skillnad i överlevnad, gentemot alternativa befintliga terapier, skulle kunna förväntas även på drygt 10 års sikt (dock på en lägre absolut överlevnadsnivå).

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

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

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

DARZALEX (DARATUMUMAB)

Nominerad indikation: Recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

Antal patienter: ca 28 patienter

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 740 tkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 20,8 mnkr (listpris)

Kostnadseffektivitet: TLV har tagit fram ett underlag för bedömning av kostnads-effektiviteten. NT-rådet har bedömt att kostnaden är acceptabel i förhållande till nyttan vid den aktuella indikationen. En förutsättning är att det nationellt framtagna avtalet om prisreduktion tecknas med företaget.

Rangordning: 3

Kommentar: För den här nominerade målgruppen är daratumumab i EU godkänt som monoterapi. Den aktuella indikationen undersöks enbart i studierna NCT01985126 (SIRIUS) och NCT00574288. Ingen av dessa två studier innehöll en kontrollgrupp, vilket innebär att de inte tillåter några slutsatser om daratumumabs tilläggsnytta utöver befintlig behandling för målpopulationen.

REVLIMID (LENALIDOMID)

Nominerad indikation: Multipelt myelom, aktuella för behandling med högdos melfalan och standard risk cytogenetik

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

Effekt: Måttlig

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: 30-40 patienter

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 540 tkr (listpris)

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ■ mnkr (listpris)

Kostnadseffektivitet: Revlimid ingår i läkemedelsförmånen för samtliga godkända indikationer. Ett avtal om återbäring i efterhand har även tecknats med företaget.

Rangordning: 2

Kommentar: Bedömningen grundar sig på data från tre randomiserade studier. I studien NCT00430365 (IFM) randomiserades 307 patienter vardera till underhållsbehandling med lenalidomid respektive placebo. Progressionsfri medianöverlevnad skattades till 41 respektive 23 månader, medan överlevnaden var lika högt (kring 75 % över 4 år) med båda behandlingarna. I en annan studie, NCT00114101, som inkluderade 460 patienter, skattades progressionsfri medianöverlevnad till 46 respektive 27 månader för underhållsbehandling med lenalidomid respektive placebo. Överlevnadskurvorna över 7 år var i just denna studie

signifikant skilda, men storleken på effekten var modest. Även data från en tredje studie, NCT00551928, indikerar att underhållsbehandling med lenalidomid i den nominerade patientgruppen förbättrar progressionsfri men inte total överlevnad. Bedömningen att lenalidomid kan ha nytta för patienten görs trots att det ökar risken för sekundära tumörer och andra biverkningar, som hudutslag och blodförändringar.

Etiska aspekter: Införande innebär en möjlig och måttlig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Detta kan motivera krav på verksamheten att redovisa hur denna risk hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att införande kan innebära att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut.

RYDAPT (MIDOSTAURIN)

Nominerad indikation: Akut Myeloisk Leukemi (AML) under 60-70 år med FLT3-ITD- eller FLT3-TKD-mutation. Behandling under induktions- och konsolideringsfas.

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

Effekt: God

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: ca 10 patienter per år

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: 250 tkr

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: 2,5 mnkr

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Rydapt är rimlig i förhållande till nyttan och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen.

Rangordning: 2

Kommentar: Nomineringen avser enbart induktions- och konsolideringsbehandling av patienter med akut myeloisk leukemi och FLT3-ITD- eller FLT3-TKD-mutation. Bedömning av klinisk tilläggsnytta gentemot standardkemoterapi grundar sig på data från en enda randomiserad studie, RATIFY, där 717 patienter fick tillägg av antingen midostaurin eller placebo under hela induktions-, konsoliderings- och underhållsfasen. Skillnaden i behandlingsdurationen mellan studien (upp till 65 veckor) och avsedd användning av midostaurin i Sverige (cirka 20 veckor) minskar RATIFYs evidensvärde, speciellt med avseende på totalöverlevnad, som var studiens primära målvariabel.

En annan källa till osäkerhet i evidensen är att överlevnaden i RATIFY var tydligt ökad bland män (N = 174+145, skattad hazardkvot 0,54) men inte alls bland kvinnor (N = 186+212, hazardkvot 1,01) som behandlades med midostaurin i RATIFY. Tillverkaren erbjuder ingen plausibel förklaring för detta. Skillnaden kan vara orsakad av artefakt eller en genuin men hittills oupptäckt biologisk effekt.

Väljer man eventfri överlevnad som värderingskriterium, så försvinner könsskillnaden i RATIFY (skattad hazardkvot 0,81 för kvinnor och 0,79 för män). Görs dessutom ett antagande om att eventfri överlevnad är mindre beroende av underhållsbehandlingen än vad totalöverlevnad är, så kan man konkludera att midostaurin ger en tilläggseffekt: eventfri medianöverlevnad i RATIFY skattades till 8,2 månader med midostaurin och 3,0 månader med placebo.

Eftersom biverkningarna av midostaurin verkar vara hanterbara och acceptabla mot bakgrunden av sjukdomens allvar, är bedömningen att midostaurin trots de beskrivna osäkerheterna skulle kunna introduceras för induktions- och konsolideringsbehandling.

Etiska aspekter: Med nominerad indikation riskerar införande av behandlingen att på flera sätt strida mot människovärdesprincipen, samtidigt som behovet av behandlingen är tveksam. Det vetenskapliga underlaget indikerar att kvinnor som erbjuds behandlingen inte får någon överlevnadseffekt. Indikationen bör gälla oavsett kronologisk ålder med kontraindikationer formulerade i kliniskt relevanta termer.

Inkomna nomineringar som har utretts av beredningsgruppen i tidigare etapper och där bedömningen kvarstår

WAKIX (PITOLISANT)

Nominerad indikation: Narkolepsi med eller utan kataplexi

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

Effekt: Liten

Risk: Måttlig/låg

Evidens: ⊕⊕ begränsat vetenskapligt underlag

Antal patienter: ca 115 patienter när fullt infört

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: Ej prissatt, ca 30-40 tkr/år (uppskattat baserat på priser i Tyskland och England.). Enligt FASS tillhandahålls Wakix för närvarande inte i Sverige.

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: Ej prissatt. Prel uppskattas merkostnaden till >1 mkr.

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag saknas i dagsläget. Förmånsbeslut från TLV och rekommendation från NT-rådet bör inväntas.

Rangordning: 3

Kommentar: Bedömningen grundar sig på data från tre randomiserade kontrollerade studier, Harmony I (90 patienter), Harmony Ibis (180 patienter, opublicerad) och Harmony CTP (106 patienter). Varken Harmony I eller Harmony Ibis har kunnat visa förbättrad vakenhet (Epworth sleepiness scale) i jämförelse med modafinil, som är den enda bland ett flertal tillgängliga standardbehandlingar med vilken pitolisant jämfördes. I Harmony Ibis sågs dessutom ett fler kataplexier än med placebo. Harmony CTP inkluderade enbart patienter med minst 3 kataplexier per vecka, och man observerade en minskning från 9,15 till 2,27 kataplexier per vecka med pitolisant. Denna förändring skiljde sig signifikant från den som sågs i placebogruppen (från 7,31 till 4,52). Säkerheten med pitolisant är ofullständigt belyst, inte minst på grund av brist på långtidsdata.

LUTATHERA (LUTETIUM (177LU) OXODOTREOTID)

Nominerad indikation: Vuxna patienter med icke resektabla/metastaserade neuroendokrina väldifferentierade (G1-G2), somatostatinreceptorpositiva tumörer med gastrenteropankreatiskt ursprung, som progredierar efter behandling med somatostatinreceptoranalog.

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

Effekt: God

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕ måttligt starkt vetenskapligt underlag

Läkemedelskostnad per årsbehandling/patient: ca 770 tkr (listpris). Enligt FASS tillhandahålls Lutathera för närvarande inte i Sverige.

Beräknad tillkommande årskostnad i regionen: ca 7 mkr (listpris)

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag är under framtagande hos TLV för ställningstagande i NT-rådet. NT-rådets rekommendation bör inväntas.

Rangordning: 2

Kommentar: Effekter av ¹⁷⁷Lu-oxodotreotid i den nominerade populationen undersöktes i studien NETTER-1. Den aktiva behandlingen i NETTER-1 bestod av 7,4 GBq radioaktivitet (som tillfördes genom fyra intravenösa infusioner av ¹⁷⁷Lu) plus fortsatt oktreotid (30 mg var fjärde vecka) och jämfördes med enbart oktreotid (60 mg var fjärde vecka). Progressionsfri överlevnad efter 20 månader var 65,2% bland 116 patienter i ¹⁷⁷Lu-gruppen (14 dödsfall) och 10,8% bland 113 patienter i kontrollgruppen (26 dödsfall). Biverkningar och oönskade händelser, bland annat benmärgshämning, illamående, kräkningar, diarré och trötthet iaktogs oftare bland aktivt behandlade patienter, men data som beskriver livskvaliteten under eller efter behandlingen verkar inte finnas. Även långtidsriskerna är för närvarande ofullständigt belysta.

Inkomna nomineringar som inte uppfyller kriterier för att ingå i ordnat införande 2018 etapp 2 alternativt skjuts upp

XARELTO (RIVAROXABAN)

Nominerad indikation: Perifer artärsjukdom

Kommentar: Indikationen är inte formellt godkänd. Ny nominering kan göras när indikationen är godkänd.

PRALUENT (ALIROKUMAB)

Nominerad indikation: Patienter som behandlas (sekundärprevention) efter hjärtinfarkt, och som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.

Kommentar: Den data som refereras till i nomineringen avseende risken för kardiovaskulära händelser (Odyssey Outcomes Trial) är ännu inte publicerade som tidskriftsgranskad rapport. Ny nominering kan göras när artikel är publicerad.

IBRANCE (PALBOCIKLIB)

Nominerad indikation: Hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant. Denna ansökan gäller kombinationen med fulvestrant.

Kommentar: Den nominerade indikationen bedöms redan ingå i ordnat införande med introduktionsfinansiering. Ibrance har tidigare utvärderats i processen för ordnat införande etapp 2 2017 och omfattas av introduktionsfinansiering från november 2017 till och med 2019. Vid tidpunkt för beslutet var subventionen begränsad till kombinationsbehandling med aromatashämmare men i början av 2018 beslutade TLV om generell subvention, det vill säga att även kombinationsbehandling med fulvestrant anses kostnadseffektivt. Denna användningen bedöms därmed även omfattas av introduktionsfinansiering enligt beslut om ordnat införande etapp 2 2017.

Matris för rangordning

Svårighetsgrad	Effekt av åtgärd	Risk med åtgärd	Evidensstyrka Det sammanlagda vetenskapliga underlaget
<p>Mycket hög</p> <p>1. Omedelbart livshot 2. Risk för mycket allvarlig skada, för tidig död, betydande invaliditet, outhärdlig situation 3. Risk för allvarlig skada, bestående men eller mycket låg livskvalitet.</p>	<p>Mycket god</p> <p>Sjuklighet, död kan förhindras Tillståndet kan botas</p>	<p>Låg risk</p> <p>Liten risk för allvarliga biverkningar/komplikationer</p>	<p>Starkt vetenskapligt underlag</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>Det är osannolikt att framtida forskning kan ändra vår tilltro till den uppskattade effekten</p>
<p>Hög</p> <p>4. Risk för förväntad försämring, ej vidmakthållen funktion-ADL-nivå 5. Risk för betydande olägenhet, ökad sjuklighet, förlängd sjukdomsperiod, sänkt livskvalitet</p>	<p>God</p> <p>Sjukligheten påverkas mycket, överlevnaden förlängs</p>	<p>Måttlig risk</p> <p>Måttlig risk för allvarliga biverkningar / komplikationer</p>	<p>Måttligt starkt vetenskapligt underlag</p> <p>⊕⊕⊕</p> <p>Det är sannolikt att framtida forskning kan ha en betydelsefull inverkan på vår tilltro till den uppskattade effekten och eventuellt förändra den uppskattade effekten</p>
<p>Måttlig</p> <p>6. Risk för olägenhet, skada, bestående men eller låg livskvalitet 7. Sannolik ökad risk för försämrade hälsoupplevelse eller icke optimal livskvalitet</p>	<p>Måttlig</p> <p>Sjukligheten påverkas i måttlig utsträckning</p>	<p>Hög risk</p> <p>Hög risk för allvarliga biverkningar / komplikationer Biverkningar / komplikationer som kan kräva sjukvårdsinsatser</p>	<p>Begränsat vetenskapligt underlag</p> <p>⊕⊕</p> <p>Det är mycket sannolikt att framtida forskning påverkar vår tilltro till den uppskattade effekten och att den sannolikt kommer att förändras</p>
<p>Låg</p> <p>8. Möjligen ökad risk sjuklighet, försämring av funktionsnivå eller livskvalitet 9. Risk för sänkt livskvalitet enligt patientens uppfattning och vetenskap och beprövad kunskap inte motsäger detta</p>	<p>Liten</p> <p>Sjukligheten påverkas i liten utsträckning</p>	<p>Mycket hög risk</p> <p>Mycket hög risk för allvarliga biverkningar / komplikationer som påverkar livskvalitet och funktion. Biverkningar / komplikationer som ofta kväver sjukvårdsinsatser</p>	<p>Otillräckligt vetenskapligt underlag</p> <p>⊕</p> <p>De uppskattade effekterna är mycket osäkra</p>