

Ordnat införande 2019 etapp 1

Datum 2019-01-25

Koncernstab Hälso- och sjukvård

Handläggare: Anna Lindhé

Telefon: 0703-93 08 37

E-post: anna.lindhe@vregion.se

Till Program- och prioriteringsrådet

Ordnat införande 2019 etapp 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 2019 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.

Beskrivning av beredningsprocess**Nomineringsförfarande och kvalificeringskriterier**

Medicinska sektorsråd, regionala terapigrupper, primärvårds- och sjukhusförvaltningar samt regionala processgrupper inom cancerområdet har uppmanats att senast den 15 november 2018 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 **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" (Hälso- och sjukvårdsstyrelsen, 2017-11-29, §322).

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

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

Beredningsgruppens sammansättning

- Anna Lindhé (ordförande), Koncernstab Hälso- och sjukvård, apotekare
- Anders Larsson, Södra Älvsborgssjukhus, överläkare/med dr, specialist i neurologi och smärtlindring
- Björn Andreasson, överläkare/docent, Hematologen, Specialist medicin, NU-sjukvården
- 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
- Kristina Bengtsson Boström, Närhälsan FoU primärvård, distriktsläkare, docent i allmänmedicin

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 21). 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 undanträngning av andra patientgrupper samt tillämpningen av behovsprincipen vid begränsad effekt av läkemedlet vid mycket svår sjukdom. För mer information se separat etisk analys.

I rangordningen har ingen hänsyn tagits till kostnadseffektivitetsprincipen. I PPRs samlade förslag bör TLVs respektive NT-rådets bedömning av betalningsviljan vägas in. Resultat av analys, förslag till rangordning samt motivering återfinns under respektive läkemedel (sid 6-19).

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, 2019

Nominerade läkemedel

Till etapp 1 2019 inkom 18 nomineringar av nya läkemedel/indikationer. Tio av dessa nomineringar avser läkemedel som omfattas av nationell samverkan för ordnat införande.

Fem läkemedel bedömdes inte uppfylla kriterierna för att ingå etapp 1 2019, se sida 19.

Beredningsgruppens analys

Sammanfattning

I nedanstående tabell summeras rangordning för de 13 läkemedel/indikationer som genomgått fördjupad analys.

Den uppskattade merkostnaden (det nya läkemedlets kostnader minus bortfallande läkemedelskostnader) avser årskostnad när behandlingen är fullt introducerad. Kostnadsberäkningarna är preliminära. Erfarenheten visar att kostnaderna initialt under introduktionsperioden ofta blir lägre än uppskattat. Detta kan bland annat bero på svåröversäglbara förändringar i patientflöde och personaltillgång. Flera av läkemedlen omfattas av avtal med läkemedelsföretag där en viss kostnadsåterbäring fås i efterhand. Läkemedelskostnaden är i dessa fall konfidentiell enligt avtal.

Läkemedel (substans)	Indikation / användningsområde	Mer-kostnad (mkr/år)	Rang-ordning	Nationell samverkan ordn. inf.
Imfinzi (durvalumab)	Icke småcellig lungcancer (NSCLC) stadium III	■	2	Ja
Keytruda (pembrolizumab)	Första linjens beh. av metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp, i kombination med kemoterapi	■	2	Ja
Opdivo (nivolumab)	Adjuvant malignt melanom	■	2	Ja
Tafinlar + Mekinist (dabrafenib+trametinib)	Adjuvant malignt melanom	■	2	Nej
Perjeta (pertuzumab)	Adjuvant behandling bröstcancer	■	3	Ja
Zytiga (abirateron)	Prostatacancer, nydiagnosticerad högrisk metastaserad hormonkänslig, när docetaxel inte är lämpligt.	■	2	Ja
Qarziba (dinutuximab beta)	Högrisk neuroblastom	1-8	2 resp.3 (se sid 12)	Nej (se sid 12)
Yescarta (axikabtagenciloleucel)	Diffust storcelligt B- cellslymfom och primärt mediastinalt B-cellslymfom	35	3	Ja
Kymriah (tisagenlecleucel)	Diffust storcelligt B- cellslymfom		3	Ja
Kymriah (tisagenlecleucel)	Pre-B cell akut lymfatisk leukemi	15	3	Ja
Xeljanz (tofacitinib)	Ulcerös kolit	■	2	Nej
Praluent (alirokumab)	Sekundärprevention efter hjärtinfarkt vid LDL över 4 mmol/l	**	2	Ja
Xarelto (rivaroxaban)	Perifer artärsjukdom	7,8	2	Nej

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

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

Analys av enskilda läkemedel / indikationer

- **Imfinzi (durvalumab)**
PD-L1-hämmare (immunterapi vid cancer)

Nominerad indikation / patientgrupp: Icke småcellig lungcancer (NSCLC) stadium III som är positiva för PDL1 (uttryck > 1%) och som har behandlats med kombinerad radiokemoterapi och är utan progress vid första utvärdering

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 45 patienter per år

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

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS.

Kostnadseffektivitet: TLV har inom sitt klinikläkemedelsuppdrag tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag för bedömning av kostnadseffektiviteten. NT-rådets bedömning är att Imfinzi kan betraktas som kostnadseffektivt.

Nationellt ordnat införande: Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen är att Imfinzi kan användas för behandling av lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer med ett PDL1-uttryck på ≥ 1 % som inte progredierat efter genomgången radiokemoterapi.

Rangordning: 2

Beredningsgruppens kommentar: Bedömningen grundar sig på resultat från en randomiserad, dubbelblind studie, PACIFIC, där patienter i den aktuella populationen fick återkommande intravenösa doser av antingen durvalumab (N=473) eller placebo (N=236). Mediantiden till sjukdomsprogression med dessa behandlingsalternativ skattades till 16,8 respektive 5,6 månader. Uppföljningstiden var för kort för att kunna uttala sig om hur mycket patienternas överlevnad förlängs genom användning av durvalumab, men 2-års-överlevnad beräknades öka från 56 till 66%.

Etiska aspekter: Införande innebär en påtaglig risk för undanträngning av andra patientgrupper. Relationen mellan den verksamhet som måste bortfalla för att ge utrymme för kostnadsökningen måste därför motiveras i relation till behandlingens påvisade nytta. Vid finansiering bör krav ställas på verksamheten att redovisa hur risken hanteras utifrån den etiska plattformen för prioriteringar. Beslutsfattare bör uppmärksammas på att

införande sannolikt innebär att budgeterade medel inte räcker för planerad verksamhet när introduktionsfinansieringen löpt ut.

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

Nominerad indikation / patientgrupp: I kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK

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 80 patienter per år

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

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS.

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

Nationellt ordnat införande: Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen är Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed kan användas i första linjen till vuxna patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp och PD-L1-uttryck < 50% i gott allmäntillstånd.

Rangordning: 2

Beredningsgruppens kommentar: I den dubbelblinda, randomiserade studien KEYNOTE-189 behandlades patienter från den aktuella populationen med antingen placebo (N=206) eller pembrolizumab (N=410) var 3:e vecka under upp till 2 år, som tillägg till pemetrexed och platinabaserad kemoterapi. Efter att hälften av studiedeltagarna hade följts under minst 10,5 månader skattades 1-års-överlevnaden till 69,2% med pembrolizumab och 49,4% med placebo. Effekten var statistiskt signifikant för alla nivåer av PDL1-uttryck, men vi noterar att effekten är lägre hos patienter med lågt (<1%) uttryck.

För patienter med ett PDL1-uttryck $\geq 50\%$ är det för närvarande oklart om det föreligger någon ytterligare tilläggseffekt av kombinationen jämfört med Keytruda i monoterapi varför monoterapi med Keytruda kvarstår som ett alternativ för denna grupp.

I KEYNOTE-189 inkluderades enbart patienter med funktionsstatus PS 0 och 1. Rekommendationen om införande av pembrolizumab även vid PS 2 förutsätter därför att särskilt vikt läggs på bedömning av den enskilda patientens möjlighet att få nytta av behandlingen på basen av tillgänglig evidens.

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

- **Opdivo (nivolumab)**

PD1-hämmare (immunterapi vid cancer)

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

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: 50-60 patienter per år bedöms vara aktuella för behandling.

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

Berörd förvaltning: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Kostnadseffektivitet: TLV har tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. NT-rådets bedömning är Opdivo kan betraktas som kostnadseffektivt vid aktuell indikation, baserat på TLVs utvärdering och de upphandlade priserna.

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

Rangordning: 2

Beredningsgruppens kommentar: Bedömningen grundar i första hand på resultaten från CheckMate 238, som är en dubbelblind, randomiserad studie på patienter som genomgått radikal resektion av melanom i stadium IIIb, IIIc eller IV. Deltagarna behandlades upp till ett år med antingen nivolumab eller ipilimumab (N=453 i båda armarna). I en första analys, utförd efter en minsta uppföljningstid på 18 månader, skattades återfallsfri överlevnad efter 12 månader till 70,5% med nivolumab och till 60,8% med ipilimumab. Behandlingsrelaterade misstänkta biverkningar av grad 3 eller 4 rapporterades av 14,4% av patienterna i nivolumab-gruppen och 45,9% i ipilimumab-gruppen och angavs som orsak till terapiavbrott hos 9,7% respektive 42,6% av patienterna. Än så länge föreligger inga överlevnadsdata. I studien utgörs jämförelsearmen av aktiv behandling med ipilimumab vilket inte används i Sverige. Ipilimumab har tidigare visats vara överlägsen placebo (NCT02388906) på den aktuella indikationen, och det finns preliminära data som tyder på att effekten på återfallsrisken minskar i avtagande ordning med nivolumab, ipilimumab och placebo.

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

- **Tafinlar + Mekinist (dabrafinib + trametinib)**
RAF- och MEK-kinashämmare

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

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

Effekt: Måttlig

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: Ca 6 patienter bedöms bli aktuella för behandling per år

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

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomisk bedömning från TLV saknas och den aktuella indikationen omfattas inte av läkemedelsförmånen för Mekinist.

Nationellt ordnat införande: Nej

Rangordning: 2

Beredningsgruppens kommentar: Bedömningen stöder sig på data från den dubbelblinda studien COMBI-AD, där patienter i den nominerade populationen (men oavsett eventuell kontraindikation mot immunterapi) randomiserades till 12-månaders behandling med antingen dabrafenib plus trametinib (N=438) eller matchande placebotabletter (N=432). En första rapport utifrån data fram till en medianuppföljning på 2,8 år skattade chansen att under 3 år överleva utan progression till 58 % med kombinationsbehandlingen och till 39 % med placebo. Som punktskattning på 3-års-överlevnad angavs 86 % respektive 77 %, vilket utgjorde en, med liten marginal, icke-signifikant skillnad. I en senare analys av samma studie, utförd efter en medianuppföljningstid på 3,7 och 3,5 år i de två armarna, skattades chansen att under 4 år förbli vid liv och utan återfall till 54 % respektive 38 %. Man såg också gynnsamma effekter med avseende på fjärrmetastaseringen. I subgruppen patienter med tumörer i stadium IIIa, som utgjorde mindre än 20 % av studiedeltagarna, var resultaten i samma storleksordning.

TLVs förmånsbeslut bör inväntas innan beslut om ordnat införande fattas i VGR.

- **Perjeta (pertuzumab)**

Antikropp, blockerar sammansättning av HER2 med andra HER-receptorer.

Nominerad indikation / patientgrupp: I kombination med trastuzumab och kemoterapi som adjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall. Enligt produktresumén definieras hög risk för återfall som närvaro av lymfkörtelpositiv (N+) eller hormonreceptornegativ (HR-) sjukdom.

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

Effekt: Liten

Risk: Hög

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: Ca 30 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling.

Kostnader: De tillkommande årskostnaderna beräknas till ■■■ mkr.
Läkemedelskostnaden för Perjeta är konfidentiell enligt avtal

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS.

Kostnadseffektivitet: TLV har tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. NT-rådets bedömning är att kostnaden inte är rimlig i relation till nyttan för den aktuella indikationen.

Nationellt ordnat införande: Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen är att inte använda Perjeta som adjuvant behandling vid HER-2-positiv tidig bröstcancer.

Rangordning: 3

Beredningsgruppens kommentar: Data från den i sammanhanget mest relevanta studien, APHINITY, indikerar att pertuzumab minskar 3-års återfallsrisken i den nominerade målgruppen med knappt 1 % (punktskattning). Detta betyder att det förväntade antal förhindrade återfall vid behandling av samtliga 30 i VGR nominerade patienter är väsentligen noll. Inga data tyder på en möjlig livsförlängande effekt av pertuzumab eller någon förbättring av patienternas livskvalitet.

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

- **Zytiga (abirateron)**
Hormonbehandling vid prostatacancer

Nominerad indikation / patientgrupp: Nydiagnosticerad högrisk metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgendeprivationsterapi (ADT), när docetaxel inte är lämpligt.

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 80 nya patienter per år bedöms bli aktuella för behandling. När behandlingen är fullt införd uppskattas 160 patienter stå på behandling.

Kostnader: De tillkommande årskostnaderna beräknas till ■■■ mkr. I samband med förmånsbeslut för Zytiga har trepartsöverläggningar genomförts mellan TLV, landstingen och företaget. VGR har tecknat avtal om återbäring med läkemedelsföretaget. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS.

Kostnadseffektivitet: TLV har bedömt att kostnaden för Zytiga är rimlig i förhållande till nyttan när docetaxel inte är lämpligt som behandling, och beslutat att läkemedlet ska ingå i förmånen med denna begränsning.

Nationellt ordnat införande: Ja. NT-rådets rekommendation till landstingen är att använda Zytiga i enlighet med gällande förmånsbeslut från TLV.

Rangordning: 2

Beredningsgruppens kommentar: Den i det aktuella sammanhanget mest relevanta studien är LATITUDE, en dubbelblind, randomiserad undersökning, i vilken 1199 patienter med nydiagnostiserad metastaserad kastrationskänslig prostatacancer randomiserades till antingen androgendprivation (ADT) plus abirateron och prednison eller enbart ADT. Utifrån data som samlats in fram till en medianuppföljning på 30,4 månader, när 406 patienter hade avlidit, beräknades hasardkvoten avseende total mortalitet till 0,62. Mediantiden till radiologisk progression eller död var 33,0 månader med och 14,8 månader utan abirateron. Även resultat med avseende på andra sekundära utfall, inklusive mått på symtombörda, indikerade en tydlig nytta med att kombinera abirateron och ADT, jämfört med enbart ADT. Vi noterar att patientgruppen som inte tolererar docetaxel ingår i studien men inte är särredovisad.

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

- **Qarziba (dinutuximab beta).** Analysen gjordes i etapp 1 2018. Antikropp riktad mot GD2 på tumörcellerna (immunterapi vid cancer)

Nominerad indikation / patientgrupp:

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

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

Effekt: God avseende indikation 1 och måttlig avseende indikation 2

Risk: Måttlig

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

Antal patienter: 1-2 patienter per år

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

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas. Behandlingen har nominerats till NT-rådet för ställningstagande till eventuell nationell samverkan.

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 särsläkemedelsliknande situation, där lägre kostnadseffektivitet och evidensgrad ofta tolereras.

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

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

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

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

Effekt: Ej bedömbär

Risk: Hög

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

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

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

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

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

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

Rangordning: 3

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

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

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

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

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

Effekt: Ej bedömbär

Risk: Hög

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

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

Kostnader: Se bedömning av kostnader för Yescarta ovan.

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt underlag från TLV saknas.

Nationellt ordnat införande: Ja.

Rangordning: 3

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

Etiska aspekter: Se kommentar ovan för Yescarta.

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

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

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

Effekt: Ej bedömbär

Risk: Hög

Evidens: ⊕, otillräckligt vetenskapligt underlag

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

Kostnader: Priset för läkemedlet är ca 3,5 mkr per patient (listpris), d v s ca 15 mkr för 10 patienter för indikationen ALL. Se bedömning av kostnader för Yescarta ovan.

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska Universitetssjukhuset

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

Nationellt ordnat införande: Ja.

Rangordning: 3

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

Etiska aspekter: Se kommentar ovan för Yescarta.

- **Xeljanz (tofacitinib)**

JAK-hämmare

Nominerad indikation / patientgrupp: Ulcerös kolit, sista linjens läkemedel, efter behandlingssvikt på TNF-hämmare och vedolizumab (Entyvio), innan operation.

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

Effekt: Måttlig

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, Måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: 50 patienter per år bedöms bli aktuella för behandling. Initialt fler, 100 patienter.

Kostnader: De tillkommande årskostnaderna beräknas till ■■■ mkr. I samband med förmånsbeslut har en sidoöverenskommelse träffats mellan landstingen och företaget. VGR har tecknat avtal om återbäring med läkemedelsföretaget. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

Berörda förvaltningar: Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS, SKAS och Kungälv's sjukhus

Kostnadseffektivitet: TLV har utvärderat kostnadseffektiviteten och beslutat att Xeljanz ska omfattas av läkemedelsförmånerna vid ulcerös kolit.

Nationellt ordnat införande: Nej

Rangordning: 2

Beredningsgruppens kommentar: I bedömningen togs hänsyn till data från fyra randomiserade studier: NCT00787202, OCTAVE Induction 1 och 2 samt OCTAVE SUSTAIN. I studierna OCTAVE Induction 1 och 2, som båda var dubbelblinda, inkluderades 598 respektive 541 patienter med aktiv ulcerös kolit trots intensiv behandling; något fler än 50% av deltagarna hade gått igenom misslyckade terapiförsök med TNF-hämmare. Fyra av fem patienter randomiserades till att få 20 mg tofacitinib dagligen, medan resten fick placebo. Efter 8 veckors behandling hade 18,5% (Induction 1) respektive 16,6% (Induction 2) av tofacitinib-behandlade gått i remission, vilket kan jämföras med 8,2% respektive 3,6% av placebo-behandlade. Resultat från OCTAVE SUSTAIN, som inkluderade 593 patienter vars sjukdom hade svarat på en 8 veckors induktionsbehandling, pekar på att cirka 41 % av dessa responders kan förväntas vara kvar i remission under sammanlagt ett år, om behandlingen fortsätter med 10 mg tofacitinib dagligen, jämfört med 11 % när tofacitinib byts mot placebo. Studierapporterna diskuterar även risken för hudcancer, hyperlipidemier, kardiovaskulära händelser och avvikelser i laboratorievärden. Än så länge råder osäkerhet avseende frekvens, grad och relevans hos dessa och andra misstänkta biverkningar.

- **Praluent (alirocumab)**

PCSK9-hämmare, antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet

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

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

Effekt: Måttlig

Risk: Måttlig

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

Antal patienter: 280 (avser Praluent och Repatha)

Kostnader: Det konkurrerande läkemedlet Repatha omfattas enligt tidigare beslut om ordnat införande av introduktionsfinansiering till och med juni 2020. Att införa Praluent som ett alternativt läkemedel skulle inte innebära några merkostnader förutsatt att det mest kostnadseffektiva läkemedlet av de två alternativen används. I samband med förmånsbeslut har sidoöverenskommelser träffats mellan landstingen och läkemedelsföretageten. VGR har tecknat avtal om återbäring med företagen. Läkemedelskostnaden är konfidentiell enligt avtal.

Berörd förvaltning: Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS

Kostnadseffektivitet: Praluent ingår i läkemedelsförmånen med begränsning och den nominerade indikationen/patientgruppen omfattas av förmånen.

Nationellt ordnat införande: Ja.

Rangordning: 2

Beredningsgruppens kommentar: Effekten av alirocumab på risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, slaganfall eller kärlkramp som kräver sjukhusvård studerades i ODYSSEY OUTCOMES, en randomiserad, dubbelblind prövning. Deltagarna i denna studie hade gått igenom ett akut kranskärlssyndrom under året före inkluderingen och hade trots optimerad statinbehandling åtminstone måttligt förhöjda kolesterolvärden, motsvarande en LDL-kolesterol-plasmakoncentration på minst 1,8 mmol/l. Pågående behandling kompletterades med antingen subkutant alirocumab varannan vecka eller placebo (N=9462 i båda armarna), med målsättningen att sänka LDL-värdet under 1,3 mmol/l. Hasardkvoten med avseende på den primära målhändelsen skattades till 0,85, och 4-års risken beräknades minska från 14,5% med alirocumab till 12,5% med placebo (punkttestimat). Det sågs en tendens till en bättre effekt hos patienter med höga LDL-utgångsvärden. Detta ligger i linje med en allmän erfarenhet att patienter med högre risk ofta har bättre nytta av preventiva åtgärder och motiverar slutsatsen att resultaten från ODYSSEY OUTCOMES kan överföras till den nominerade patientgruppen.

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

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

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

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

Effekt: Måttlig

Risk: Låg

Evidens: ⊕⊕⊕, måttligt starkt vetenskapligt underlag

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

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

Berörd förvaltning: Sahlgrenska, NU-sjukvården, SÄS och SKAS

Kostnadseffektivitet: Hälsoekonomiskt bedömning från TLV för aktuell indikation saknas men indikationen ingår i läkemedelsförmånerna.

Nationellt ordnat införande: Nej

Rangordning: 2

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

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

Inkomna nomineringar som inte uppfyller kriterier för att ingå i ordnat införande etapp 1 2019 alternativt som skjuts upp

- **Keytruda (pembrolizumab)**

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

Kommentar: Vid tidpunkt för nominering var Keytruda inte godkänt för användning på den aktuella indikationen. Nomineringen uppfyller därmed inte kriterierna för att ingå i etapp 1 2019. Läkemedlet kan nomineras igen till kommande etapp när indikationen är godkänd.

- **Victoza (liraglutid)**
GLP1-analog

Nominerad indikation / patientgrupp: Typ 2 diabetes med etablerad hjärtsjukdom där SGLT-2-hämmare inte är användbart på grund av biverkningar eller kontraindikation.

Kommentar: Nomineringen bedöms inte uppfylla kriterier för att ingå i ordnat införande processen eftersom behandlingen redan är införd i befintliga behandlingsrekommendationer. I REKlistan 2018 anges att Victoza är lämpligt som behandling vid diabetes typ 2 och etablerad hjärt-kärlsjukdom.

- **Saxenda (liraglutid)**

Nominerad indikation / patientgrupp: Grav fetma (ca 100 patienter som behandlas vid Regionalt Obesitascentrum i VGR vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset)

Kommentar: Ordnat införande-processen avser att prioritera läkemedel för införande i rutinsjukvård i regionen. Eftersom Saxenda inte omfattas av läkemedelsförmånen i dagsläget finns inte förutsättningar för ett införande i rutinsjukvård. Saxenda har tidigare utvärderats av beredningsgruppen, i etapp 2 2016, och fick då rangordning 3.

- **Natpar (paratyroideahormon, PTH (1-84))**

Nominerad indikation / patientgrupp: Patienter med hypoparatyroidism, såväl medfödd som postoperativ.

Kommentar: Eftersom Natpar inte omfattas av läkemedelsförmånen i dagsläget finns inte förutsättningar för ett införande i rutinsjukvård. Natpar har tidigare utvärderats av beredningsgruppen, i etapp 2 2018, och fick då rangordning 3.

- **Angusta (misoprostol)**

Nominerad indikation / patientgrupp: Kvinnor med behov av induktion (igångsättning) av förlossning med medikamentell metod, till exempel på grund av tillväxthämmat barn, preeklampsi, diabetes mellitus, tvillinggraviditet eller psykisk ohälsa

Kommentar: Substansen misoprostol används sedan tidigare "off label" vid den aktuella indikationen. Eftersom behandlingen inte är ny uppfyller nomineringen inte kriterierna för att utvärderas. Frågan får hanteras utanför ordnat införande-processen. Ett införande av Angusta "on label" innebär vissa praktiska fördelar men även en merkostnad på ca 1,5 mkr.

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 försämrad 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>