

Datum  
2019-06-13

Vår beteckning  
2610/2018

## SÖKANDE

Astellas Pharma a/s  
Kajakvej 2, DK-2770 Kastrup, Danmark

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att Xtandi ska kvarvara i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus. Xtandi ska därför även fortsättningsvis subventioneras med begränsningen och villkoret nedan. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Xtandi	Kapsel, mjuk	40 mg	112 st.	524257	25 000

### Begränsning

Subventioneras endast för 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

### Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

2610/2018

## ANSÖKAN

Xtandi ingår sedan juli 2015 (dnr 4852/2014) i läkemedelsförmånerna. Vid en omprövning i november 2017 (dnr 2626/2017) begränsades Xtandis subvention till de då befintliga indikationerna.

Företaget har kommit in med underlag som avser utökad indikation för Xtandi som innebär behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Företaget har nu ansökt om att Xtandi, kapslar, ska subventioneras för hela dess godkända indikation till oförändrat pris.

Xtandi har utvärderats inom FINOSE. FINOSE är ett samarbete om hälsoekonomiska utvärderingar mellan tre nordiska myndigheter i Finland, Norge och Sverige: Fimea, Statens Legemiddelverk och TLV. Huvuddelen av TLV:s utredning av Xtandi bygger på vad som redovisas i den rapport som skrivits inom FINOSE. Det finns även ett nationellt underlag som huvudsakligen omfattar de delar som berör pris och subvention i Sverige. Båda underlagen publiceras på TLV:s hemsida.

## UTREDNING I ÄRENDET

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige och utgör den mest frekventa cancerrelaterade dödsorsaken bland män.

Xtandi är ett oralt läkemedel som innehåller substansen enzalutamid.

Företaget framhåller att androgendepriationsterapi (ADT) är det mest relevanta jämförelsealternativet för den nya indikationen.

Jämförelsen mot behandling med ADT utgörs av den randomiserade, direkt jämförande fas III-studien PROSPER. Studien utvärderar effekt och säkerhet av Xtandi i kombination med ADT jämfört med enbart ADT. Studien låg till grund för godkännandet av den indikation som är föremål för prövning i ärendet. Behandling med Xtandi i kombination med ADT har i denna studie visat bättre effekt än ADT avseende det primära effektmåttet metastasfri överlevnad (MFS).

Inom ramen för en tidigare ansökan för Xtandi (dnr 4852/2014) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Denna sidoöverenskommelse förlängdes i samband med en prissänkingsansökan för Xtandi (dnr 532/2017) och förfaller i sin helhet den 31 maj 2020 (dnr 1555/2019). Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Xtandi inom läkemedelsförmånerna och gör att kostnaden för användning minskar. Innehållet i sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

Företagets ansökta pris (AIP/AUP) är samma som det av TLV redan fastställda priset. Läkemedelskostnaden (fastställt AUP) för Xtandi utan hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är cirka 27 800 kronor per månad. Denna kostnad reduceras till följd av sidoöverenskommelsen. Läkemedelskostnaden för ADT uppgår till cirka 600 kronor per månad.

2610/2018

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk utvärdering som jämför behandling med Xtandi i kombination med ADT med enbart behandling med ADT. När sjukdomen går över till ett metastatiskt tillstånd antas patienter som tidigare fått Xtandi i kombination med ADT övergå till att enbart behandlas med ADT. Patienter som tidigare behandlats med enbart ADT antas då få Xtandi i kombination med ADT.

Effektdata som används i den hälsoekonomiska analysen baseras huvudsakligen på fas III-studien PROSPER. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Xtandi i kombination med ADT till cirka 700 000 kronor, utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Företaget antar i denna beräkning att patienter som behandlas med Xtandi i det icke-metastatiska skedet lever ett år längre än patienter som behandlas med Xtandi i det metastatiska skedet.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

### *I förmånslagen stadgas även följande*

8 § (första stycket) Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

2610/2018

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer att högrisk icke-metastaserad CRPC är ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, då sjukdomen leder till en för tidig död.

TLV finner inte skäl att göra en annan bedömning av subventionen för den patientgrupp för vilken Xtandi ingår i förmånerna.

TLV bedömer i likhet med företaget att det mest relevanta jämförelsealternativet är behandling med androgendeprivationsterapi (ADT), då det speglar den nuvarande användningen.

TLV ifrågasätter företagets analys, eftersom företaget antar en betydande överlevnadsvinst vid behandling med Xtandi i kombination med ADT i det icke-metastatiska skedet jämfört med behandling med enbart ADT. TLV anser att det inte är möjligt att dra den slutsatsen utifrån det kliniska underlaget.

Senast tillgängliga data för total överlevnad (OS) från den kliniska studien PROSPER, (interimanalys 2), visade en liten icke signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna mellan månad 20 och 44. Därefter visades ingen skillnad mellan Kaplan-Meier-kurvorna för behandlingsgrupperna.

En mer relevant extrapolering av överlevnad skulle vara att använda Kaplan-Meier-kurvorna från interimanalys 2 och därefter anta en överlevnad på samma nivå. En sådan modellering vore i linje med OS-data från PROSPER och EMA:s slutsats att det är okänt om Xtandi är lämpligast att behandla med i den icke-metastatiska eller metastatiska fasen.

Företaget har inte anpassat modellen så att en sådan modellering är tekniskt möjlig. Det står dock klart att en sådan analys skulle visa att antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår är betydligt färre än vad företaget beräknat.

En ytterligare svaghet med företagets hälsoekonomiska analys är att den utgår från att samtliga patienter som endast behandlas med ADT i det icke-metastatiska skedet får Xtandi i det metastatiska skedet. I studien PROSPER fick dock ingen av patienterna som behandlats med enbart ADT i det icke-metastatiska skedet behandling med Xtandi i det metastatiska skedet och inte mer än 58 procent fick läkemedlet Zytiga.

Eftersom behandlingstiden med Xtandi är betydligt längre i det icke-metastatiska skedet än i det metastatiska är behandlingskosten motsvarande högre. Utan en betydande överlevnadsvinst går det inte utifrån underlaget att dra slutsatsen att den ökade kostnaden av behandling med Xtandi vid den nya indikationen högrisk icke-metastaserad CRPC står i rimlig relation till hälsovinsten. Företaget har inte visat att en sådan överlevnadsvinst existerar.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen inte är uppfyllda för Xtandi ska ingå i läkemedelsförmånerna med utökad subvention. Xtandi ska därför kvarvara i läkemedelsförmånerna med oförändrad subventionsstatus.

2610/2018

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson och professorn Eva Swahn. Föredragande har varit seniora hälsoekonomen Stefan Odeberg. I den slutliga handläggningen har även juristen Åsa Carnefeldt Levin deltagit.

Staffan Bengtsson

Stefan Odeberg

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.