

SÖKANDEAmgen AB
Box 706
169 27 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2012-03-06 till i tabellen angivet pris. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
XGEVA	Injektionsvätska, lösning	120 mg	Injektionsflaska 1 st	537305	3115,50	3225,00

2090/2011

ANSÖKAN

Amgen AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
XGEVA	Injektionsvätska, lösning	120 mg	Injektionsflaska 1 st	537305	3115,50

UTREDNING I ÄRENDET

Xgeva, med den aktiva substansen denosumab, är en human monoklonal IgG2-antikropp. Denna antikropp hämmar receptoraktivatorn RANK ligand (RANKL) på omogna benceller och hämmar därigenom dessa cellers utveckling till bennedbrytande celler (osteoklaster). RANKL är en viktig faktor för bildning, aktivering och överlevnad av osteoklaster.

Xgeva är en ny behandling till patienter vid förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer.

De vanligaste primärtumörerna vid skelettmetastaser är bröst-, prostata-, njur- och lungcancer.¹ Metastaserna förekommer främst i kotpelare, bäcken, revben, lårben och överarmsben. Smärta, hyperkalcemi, komplett och hotande fraktur, förlamning, spinal instabilitet och benmärgssuppression är de vanligaste komplikationerna vid skelettmetastaser. Skelettmetastaser ger ofta upphov till vårdkrävande skelettrelaterade händelser och omfattande morbiditet som försämrar livskvaliteten i livets slutskede.

Enligt produktresumén är rekommenderad dos av Xgeva 120 mg givet som subkutan injektion i singeldos en gång var 4:e vecka i låret, buken eller överarmen. Alla patienter ska ges kompletterande tillskott av minst 500 mg kalcium och 400 IE vitamin D, såvida inte patienten lider av hyperkalcemi.

I dag finns ett antal olika bisfosfonater på marknaden för att förebygga skelettrelaterade händelser hos patienter med skelettmetastaser.

Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer² för bröstcancer så har rekommendation 6 getts för behandling med bisfosfonater till kvinnor med kända skelettmetastaser. För prostatacancer så har man i Socialstyrelsens nationella riktlinjer gett rekommendation 8 för behandling med zoledronsyra (andra bisfosfonater) för att förebygga skelettrelaterade händelser för patienter med tumorsymtom, skelettrelaterade händelser.

¹ Vårdprogram 2009. Skelettmetastaser; Diagnostik, behandling och uppföljning i Stockholm-Gotland regionen. Onkologiskt centrum Stockholm-Gotland.

² Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal- och prostatacancer. Socialstyrelsen, 2007.

2090/2011

Enligt de nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer, som är utarbetade av SweBCG svenska bröstcancergruppen, så rekommenderas att utöver standardbehandling ge tillägg av bisfosfonater till kvinnor med skelettmetastaser.

Enligt Läke-medelsverkets experters uppfattning är bisfosfonater standardbehandling vid dessa tillstånd och att zoledronsyra betraktas som den mest effektiva bisfosfonaten. Deras uppfattning att zoledronsyra är den mest effektiva av bisfosfonaterna bygger på det faktum att zoledronsyra accepterats som jämförelsepreparat till Xgeva i prövningsprogrammet.

Xgevas effekt och säkerhet har, i jämförelse med zoledronsyra, undersökts i tre randomiserade dubbelblinda fas III studier med liknande studiedesign. Dessa studier utgjorde underlag för Xgevas godkännande. Studierna inkluderade totalt fler än 5500 patienter med olika tumörtyper. I de tre studierna behandlades patienter med bröstcancer (även män) och skelettmetastaser (n=2046), patienter med hormonrefraktär prostatacancer och skelettmetastaser (n=1901) och patienter med solida maligna tumörer (utom bröstcancer och prostatacancer) och skelettmetastaser eller multipelt myelom (n=1776).

Xgeva visade en bättre effekt än zoledronsyra att förebygga skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) i studierna vid bröstcancer och prostatacancer. I den tredje studien var Xgeva lika bra som zoledronsyra att förebygga skelettrelaterade händelser.

Företaget har i sin ansökan jämfört Xgeva mot zoledronsyra. Företaget motiverar i huvudsak valet av zoledronsyra som det mest relevanta jämförelsealternativet med att det är den mest effektiva bisfosfonaten baserat på preklinisk data och klinisk erfarenhet.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnad-nyttomodell. Läke-medelskostnaden är högre för Xgeva än för zoledronsyra. Samtidigt är administrationsformen för Xgeva mindre komplicerad än för zoledronsyra eftersom den förre administreras med en subkutan injektion och den senare som intravenös infusion. Denna skillnad är mycket relevant för kostnadsbilden.

Behandling av skelettrelaterade händelser innebär kostnader och företaget bygger sin hälsoekonomiska analys på att färre händelser innebär lägre kostnader. I syfte att skatta resursåtgång för skelettrelaterade händelser har företaget utfört en retrospektiv journalstudie av patienter med bröstcancer, prostatacancer, icke-småcellig lungcancer och multipelt myelom.

Företaget har använt EQ-5D i de kliniska studierna för att mäta patienternas nyttonivåer vid skelettrelaterade händelser. EQ-5D mättes vid baseline, dag åtta och därefter var fjärde vecka.

Modellresultaten pekar entydigt mot att Xgeva är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ i förhållande till zoledronsyra. Resultaten för samtliga tre behandlingsindikationer är likartade med viss livskvalitetsvinst och viss kostnadsbesparing vid användande av Xgeva, även om de absoluta nivåerna skiljer sig åt mellan alternativen. Företagets inlämnade analys är framförallt känslig för kostnader som har med administreringen av läke-medlen att göra.

Landstingets läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande i ärendet.

TLV har haft överläggningar med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV gör följande bedömning.

Xgeva är en ny behandling till patienter vid förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med skelettmetastaser från solida tumörer.

TLV skattar sjukdomens svårighetsgrad till måttlig med motiveringen att läkemedlet är en tilläggsbehandling i livets slutskede och att behandlingen inte påverkar progress eller överlevnad för grundsjukdomen.

TLV bedömer att zoledronsyra är det mest relevanta jämförelsealternativet. TLV konstaterar att zoledronsyra är den bisfosfonat vars indikation bäst överrensstämmer med indikationen för Xgeva och att zoledronsyra dessutom är den mest väldokumenterade bisfosfonaten för de aktuella tumörformerna. Vidare bedömer TLV att zoledronsyra förefaller vara den effektivaste av bisfosfonaterna att förebygga skelettrelaterade händelser vid bröstcancer med hänvisning till yttrande från Läkemedelsverkets experter, de nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer utarbetade av SweBCG svenska bröstcancergruppen och Cochrane-rapporten: bisfosfonater vid bröstcancer³.

TLV finner att Xgeva är effektivare än zoledronsyra på att förebygga skelettrelaterade händelser hos vuxna patienter med skelettmetastaser från solida tumörer. Administrations sättet är enklare och risken för njurpåverkan mindre än för bisfosfonater. Dock förefaller risken för käkosteonekros vara större än för bisfosfonater.

³ Pavlakis N. et al. Bisphosphonates for breast cancer (review). The Cochrane Collaboration, 2008.

2090/2011

TLV konstaterar att läkemedelskostnaden är högre för Xgeva än för zoledronsyra. TLV finner dock att det högre priset uppvägs av lägre administrationskostnader och lägre indirekta kostnader för Xgeva som gör att behandlingskostnaden som helhet är lägre för Xgeva än för zoledronsyra. Mot bakgrund härav och med hänsyn tagen till att Xgeva samtidigt är ett mer effektivt än zoledronsyra bedömer TLV att Xgeva är ett dominant behandlingsalternativ.

Sammanfattningsvis finner TLV att Xgeva uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska således bifallas.

TLV kommer emellertid att följa användningen av Xgeva och erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention i en genomgång av terapiområdet eller om TLV så anser lämpligt.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektör Stefan Lundgren, Hälso- och sjukvårdsdirektör Catarina Andersson-Forsman, f.d. Förbundsordförande Christina Bergdahl, Hälso- och sjukvårdsdirektör Mats Bojestig, Professor Per Carlsson, Docent Susanna Wallerstedt och Läkemedelschef Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinsk utredare Sophia Brodin och hälsoekonom Fredrik Nilsson. I handläggningen har även jurist Gabriella Andersson och senior medicinsk rådgivare Rune Dahlqvist deltagit.

Stefan Lundgren

Sophia Brodin