

**SÖKANDE**

Janssen-Cilag Aktiebolag  
Box 7073  
192 07 Sollentuna

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-06-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

<b>Namn</b>	<b>Form</b>	<b>Styrka</b>	<b>Förp.</b>	<b>Varunr</b>	<b>AIP (SEK)</b>	<b>AUP (SEK)</b>
ZYTIGA	Tablett	250 mg	Burk, 120 tabletter	057556	26 125	26 292

## ANSÖKAN

Janssen-Cilag Aktiebolag (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
ZYTIGA	Tablett	250 mg	Burk, 120 tabletter	057556	26125

## UTREDNING I ÄRENDET

Zytiga är avsett att användas för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC):

- när behandling med hormonella läkemedel (ADT) inte har fungerat eller inte längre fungerar hos män som inte har några sjukdomssymtom eller endast milda sjukdomssymtom och som ännu inte behöver kemoterapi (prekemo)
- hos vuxna män vars sjukdom har fortskridit under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim (postkemo)

Zytiga ska användas tillsammans med prednisolon eller prednison.

Årligen diagnostiseras ungefär 9 000 nya fall av prostatacancer i Sverige, vilket motsvarar ungefär en tredjedel av all cancer som drabbar män. Cirka 90 000 patienter lever med prostatacancer. Prostatacancer är starkt åldersberoende.

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män med cirka 2 400 dödsfall årligen. Hälften av de som dör av prostatacancer är över 80 år.

Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer innebär att sjukdomen fortskridit, trots att testosteronnivån i blodet ligger på så kallad kastrationsnivå. Sjukdomen svarar således inte längre på behandling med hormonella läkemedel eller tidigare utförd kirurgi. Metastasering är vanligt, särskilt till skelettet.

Medianöverlevnaden vid skelettmetastaserad mCRPC är under två år. Vissa patienter kan vara asymtomatiska eller endast uppvisa milda symtom i början av denna tid. Patientens livskvalitet påverkas dock under största delen i hög grad av svår smärta, oro, trötthet och skelettrelaterade händelser.

I de kliniska registreringsstudierna visades att totalöverlevnaden vid användning av Zytiga+prednisolon före kemoterapi var 34,7 månader, jämfört med 30,3 månader i gruppen av patienter som enbart fick prednisolon. Tid till radiologisk progression var 16,5 månader i Zytiga+prednisolongruppen jämfört med 8,3 månader i prednisolongruppen. Motsvarande siffror för tid till insättning av kemoterapi var 25,2 månader jämfört med 16,8 månader.

Vid behandling postkemo var totala överlevnaden 15,8 månader för de som fick Zytiga+prednisolon jämfört med 11,2 månader för de som fick prednisolon.

4774/2014

Behandlingstiderna i Zytiga+prednisolongruppen var längre prekemo (13,8 månader) än postkemo (7,4 månader).

Företaget har presenterat en observationsstudie från svensk klinisk praxis. Där visades att behandlingstiden var 5,6 månader vid praktisk användning av Zytiga postkemo, vilket var kortare än de 7,4 månader som visades i den pivotala kliniska studien. I observationsstudien visades också att cirka 25 procent av patienterna inte svarade på behandlingen och därför avbröt den.

För närvarande rekommenderas användning av Zytiga av NT-rådet endast postkemo. Läkemedlet rekvireras till sjukhusen som har olika rabattavtal med företaget för användning postkemo. Idag behandlas cirka 800-1 000 patienter med Zytiga och Xtandi (beräknat utifrån försäljningsdata och genomsnittlig behandlingstid enligt studiedata).

Det ansökta priset för Zytiga är 26 292 per 30 dagar. Företaget har presenterat hälsoekonomiska modeller för båda indikationerna som ställer kostnaden mot hälsovinsten. Modellerna har patienternas livstid som tidshorisont. Därför extrapoleras effekten på progressionsfri överlevnad och total överlevnad från de två kliniska studierna.

Enligt företagets prekemomodell blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 1 040 000 kronor för prekemobehandling med Zytiga+prednisolon jämfört med enbart prednisolon. Enligt företagets postkemomodell är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 820 000 kronor i postkemoterapi för patientgruppen som före Zytiga enbart har fått ett läkemedel som kemoterapi (exempelvis docetaxel). För hela patientgruppen genererar modellen en kostnad på 915 000 kronor. I dessa resultat har TLV inkluderat en nyttovikt i progression som är lägre (0,5) än den av företaget angivna. Att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är lägre i postkemoterapi beror på att behandlingstiden är betydligt kortare. Resultaten för postkemoterapi bygger på att behandlingstiden är sex månader i genomsnitt. Om behandlingstiden är längre än vad som har visats i den svenska observationsstudien kan kostnadseffektiviteten förändras till det sämre.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:16) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris på öppenvårdsapotek ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. 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. 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. Lag (2009:373).

Enligt 9 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med TLV innan myndigheten meddelar beslut i frågor som avses i 7 § samma lag.

Enligt 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. får TLV, om det finns särskilda skäl, besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV:s beslut får även förenas med andra särskilda villkor.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter

TLV gör följande bedömning.

Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer har en hög svårighetsgrad eftersom tillståndet kraftigt påverkar patientens livskvalitet och medianöverlevnaden är mindre än 2 år. Patienter som är aktuella för postkemoindikation har generellt en högre svårighetsgrad av sjukdomen eftersom de fått behandling mot mCPRC men ändå progredierat.

Ett annat läkemedel, Xtandi, har samma indikationer som Zytiga. Vid nuvarande kunskapsläge, kan Zytiga och Xtandi i princip betraktas som två likvärdiga behandlingsalternativ. Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag som visar skillnader i effekt och säkerhet. Därtill saknas också kunskap om eventuella skillnader i klinisk praxis mellan läkemedlen, särskilt när det gäller användning prekemo.

Ur ett medicinskt perspektiv är Xtandi det mest relevanta jämförelsealternativet till Zytiga. Xtandi är dock tidigare prövat av TLV för postindikationen och bedömdes då inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Det pris som Xtandi säljs för i vården idag är inte offentligt tillgängligt.

Vid kastrationsresistent prostatacancer har taxaner (docetaxel) visats ge en förlängning av överlevnaden. Zytiga ska dock användas före eller efter docetaxel och är därför inte ett relevant jämförelsealternativ.

Mot bakgrund av detta anser TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet är så kallad aktiv expektans ("vänta och se"). Detta innebär att patienterna följs kontinuerligt och behandlas med vissa läkemedel, exempelvis ADT och prednisolon, i avvaktan på att tumörspecifik behandling mot den kastrationsresistenta sjukdomen, såsom kemoterapi, blir aktuell.

Zytiga är ett kostsamt läkemedel, 26 292 kronor per 30 dagar. Den av företaget presenterade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zytiga jämfört med bästa möjliga omvårdnad är mycket hög i båda indikationerna. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för postkemoindikationen är på en sådan nivå som TLV tidigare accepterat vid subventionsbeslut vid hög svårighetsgrad av sjukdomen. TLV anser därför att det är motiverat att Zytiga ingår i läkemedelsförmånerna vid postkemoterapi.

Följden skulle kunna bli att beslutet om subvention begränsas till postkemoindikationen. Att den redovisade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är högre för preindikationen än för postindikationen ger stöd åt den slutsatsen, liksom att svårighetsgraden av sjukdomen är högre för patienter som omfattas av postkemoindikationen. TLV bedömer dock att en begränsning som kommer att följas i praktiken är svår att utforma i detta fall.

Kostnadsnyttoanalysen är förknippad med osäkerhet, i synnerhet för prekemoindikationen. Osäkerheten gäller främst behandlingstid, en faktor som har stor betydelse för kostnadseffektiviteten av läkemedlet. Behandlingstiden vid användning prekemo är betydligt längre än vid postkemoanvändning, men det är svårt att uppskatta hur mycket längre den skulle bli i klinisk praxis.

En ytterligare osäkerhet är hur många patienter som får effekt av behandlingen med Zytiga. Enligt företagets observationsstudie var det en relativt stor andel patienter som avbröt behandlingen på grund av utebliven effekt.

Det är också osäkert hur stor användning Zytiga skulle få om båda indikationerna ingick i läkemedelsförmånerna. Enligt försäljningsdata behandlas cirka 800-1 000 patienter idag med Zytiga eller Xtandi, huvudsakligen postkemo. Det är känt att mCRPC orsakar majoriteten av dödligheten i prostatacancer (2 400 patienter per år). Eftersom mCRPC inte registreras som en separat diagnos är det dock okänt hur många män som avlider av andra orsaker men som även har mCRPC, och sålunda skulle ha varit aktuella för behandling med Zytiga. Det finns en påtaglig risk för oönskade undanträngningseffekter i hälso- och sjukvården.

Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring de stora osäkerheter som föreligger vid prekemoindikationen. Överläggningarna har rört osäkerheter vad gäller behandlingens längd för patienter och läkemedlets effekt samt de konsekvenser dessa osäkerheter får för beräkningarna av kostnadseffektiviteten. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna. Överenskommelsen innebär en riskdelning kring behandlingstid och behandlingsresultat som medför att kostnaderna för behandling som överstiger [-] månader och för behandling av patienter under de första [-] månaderna reduceras.

Därmed reduceras kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Hur stor en sådan minskning blir beror på patienternas framtida behandlingstid. För prekemoterapi är en rimlig uppskattning att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår reduceras till 700 000 kronor. För postkemoterapi kan kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår förväntas vara ännu lägre. Överenskommelsen minskar osäkerheten och möjliggör för TLV att bifalla subventionsansökan för användning både prekemo och postkemo, i stället för subvention med begränsning till postkemo, vilket är en begränsning som bedöms vara mycket svår att efterleva i praktiken.

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Zytiga ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas.

Den överenskommelse som tecknas mellan landstingen och företagen är en förutsättning för gällande subvention. TLV erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention om förutsättningarna förändras.

Uppföljning av användningen i enlighet med överenskommelsen kommer huvudsakligen att ske genom utdrag från Socialstyrelsens Läkemedelsregister. Vid behov kan utdrag även ske via landstingens lokala motsvarigheter och andra register.

## 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: förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Ellen Vinge och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Anna Mård.

Margareta Berglund Rödén

Maria Storey