

SÖKANDE

Astellas Pharma AB
BOX 21046
200 21 Malmö

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-07-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xtandi	Kapsel, mjuk	40 mg	Blister, 112 kapslar	524257	25 000	25 167

ANSÖKAN

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

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

UTREDNING I ÄRENDET

Xtandi 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)

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 då 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 Xtandi före kemoterapi var 33,5 månader, jämfört med 31,0 månader i gruppen av patienter som fick placebo. Tid till radiografisk progression var 19,7 månader i Xtandigruppen jämfört med 5,4 månader i placebogrupper. Motsvarande siffror för tid till insättning av kemoterapi var 28,0 månader jämfört med 10,8 månader. Skillnaderna var signifikanta.

Vid behandling postkemo var totala överlevnaden 18,4 månader för de som fick Xtandi jämfört med 13,6 månader för de som fick placebo. Tid till radiografisk progression var 8,3 månader i Xtandigruppen jämfört med 2,9 månader i placebogrupper. Även dessa skillnader var signifikanta.

Behandlingstiderna för Xtandi var längre prekemo (16,6 månader) än postkemo (8,3 månader).

Företaget har gjort en indirekt jämförelse av Xtandi mot Zytiga prekemo. Resultatet visade ingen skillnad mellan läkemedlen avseende total överlevnad, men skillnader till Xtandis fördel för effektmåten tid till radiografisk progression samt tid till insättning av kemoterapi. Det var dock olika kontrollarmar i studierna.

Företaget hänvisar till en observationsstudie gjord på Zytiga i svensk klinisk praxis samt data från användning av Xtandi i Finland. Enligt företaget tyder studien och datan på kortare behandlingstid (cirka 6 månader) vid praktisk användning av läkemedlen postkemo än vad som visades i de kliniska registreringsstudierna.

TLV:s kliniska experter i ärendet har uppgett att det saknas tillräcklig kunskap om eventuell skillnad i behandlingstid mellan Xtandi och Zytiga i klinisk praxis vid behandling postkemo, och att behandlingstiderna borde vara liknande.

Det ansökta priset för Xtandi är högre än priset för Zytiga. Månadskostnaden för Xtandi är 27 320 kronor. Motsvarande kostnad för Zytiga är 26 600 kronor.

Två typer av hälsoekonomiska underlag ingår i ansökan. Företaget har gjort kostnadsminimeringsanalyser mellan Xtandi och Zytiga för de två indikationerna där lika effekt för de båda läkemedlen förutsätts. Dessutom har de gjort kostnad/effekt-analyser för pre- och postkemoterapi som ställer inkrementell kostnad mot inkrementell effekt. Jämförelsealternativen är då watchful waiting ("vänta och se") och Zytiga.

Prekemoanalyserna syftar till att utvärdera om Xtandi är kostnadseffektivt för behandling av patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som har inga eller milda symtom efter att ha progredierat på ADT men ännu inte är aktuella för cytotoxisk kemoterapi.

Kostnadsminimeringsanalysen utgår från att det inte finns någon skillnad i klinisk effekt, behandlingstid och hälsorelaterad livskvalitet mellan Xtandi och Zytiga. Skillnad i läkemedelskostnad jämförs med skillnad i monitoreringskostnad.

Kostnad/effekt-modellen är uppbyggd kring de tre vanliga tillstånden i cancermodellering; progressionsfri, progredierad och död. En tidshorisont på tio år är huvudalternativet, eftersom det fångar den återstående levnaden för de allra flesta av patienterna.

Kärnan i kostnad/effekt-modellen är tillstånden och övergångssannolikheter mellan de olika tillstånden. Läkemedelsbehandling leder till längre tid i det stabila tillståndet av sjukdomen. Övergångssannolikheter till värre tillstånd är härledda ur effektdata från läkemedlens kliniska studier och extrapolering av effektdata.

Mellan Xtandi och Zytiga är en naiv jämförelse gjord där de aktiva behandlingsarmarna från respektive studie är underlag för progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

Företaget antar att patienter som använder Xtandi har ett läkarbesök på sjukhusmottagning en gång var tredje månad. Motsvarande antagande för patienter som behandlas med Zytiga är en gång var sjätte vecka de första tre månaderna och en gång i månaden efter de tre första månaderna. Besök hos sjuksköterska på sjukhusmottagning antas ske en gång i månaden för patienter som behandlas med Xtandi. Patienter som behandlas med Zytiga antas besöka

sjuksköterska på sjukhusmottagning två gånger i månaden de första tre månaderna och därefter en gång i månaden.

Enligt företagets kostnadsminimeringsberäkning är den totala kostnaden vid 11 månaders behandlingstid är 15 000 kronor lägre med Xtandi än med Zytiga över hela behandlingsperioden.

Enligt företagets bedömning leder behandling med Xtandi till en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om 200 000 kronor jämfört med Zytiga och drygt 600 000 kronor jämfört med vänta-och-se-strategin i prekemoterapi. I analysen är prisuppgiften för Zytiga ändrad till 26 292 kronor AUP per förpackning och till 25 167 för Xtandi.

Ansökan omfattar också en hälsoekonomisk kostnad/effekt-modell för postkemobehandling där både bästa understödjande behandling och Zytiga är jämförelsealternativ samt en kostnadsminimeringsanalys jämfört med Zytiga.

Kostnadsminimeringsanalysen i postkemoterapi är mycket lik den tidigare redovisade för prekemoterapi.

Förutsättningen är att behandlingstid, tid till progression och tid till död är lika lång oavsett om patienter behandlas med Xtandi eller Zytiga.

Skillnaden i läkemedelskostnad till Xtandis nackdel vägs mot ökade monitoreringskostnader till Xtandis fördel.

Företaget antar i postkemoterapi att patienterna som använder de olika läkemedlen besöker läkare lika ofta, men att det är skillnad på provtagning hos sjuksköterska.

Enligt företagets beräkning är den totala kostnaden för behandling med Xtandi drygt 4 000 kronor lägre än vid behandling med Zytiga.

I företagets kostnad/effekt-modell för postkemobehandling är resultatet att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är 860 000 för Xtandi jämfört med bästa understödjande behandling och att Xtandi både har lägre kostnad och bättre effekt än Zytiga.

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.

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.

Läkemedlet Zytiga ingår i läkemedelsförmånerna för samma indikationer som Xtandi ansöker om subvention för och Zytiga är därför det mest relevanta jämförelsealternativet till Xtandi.

Xtandi har i kliniska studier visat signifikant bättre effekt än placebo vid båda indikationerna. Det finns inga direkt jämförande studier mellan Xtandi och Zytiga. TLV anser att Xtandi och Zytiga i princip kan betraktas som två likvärdiga behandlingsalternativ vid nuvarande kunskapsläge, eftersom det inte finns tillräckligt vetenskapligt underlag som visar skillnader i effekt och säkerhet. Indirekta jämförelser innebär ofta ett stort mått av osäkerhet och bilden kompliceras ytterligare av att det är olika kontrollarmar i studierna. TLV ser därför kostnadsminimeringsanalysen jämfört med Zytiga som det viktiga underlaget vid en bedömning av kostnadseffektiviteten.

Utifrån tillgängligt underlag är det svårt att uttala sig om skillnader i antal vårdbesök mellan produkterna i prekemoterapi. Enligt de experter som TLV har frågat är skillnaderna i uppföljningskostnader mellan Zytiga och Xtandi inte så stora som företaget gör gällande. Att patienter i prekemobehandling med Zytiga skulle behöva undersökas av specialistläkare mellan två och tre gånger så ofta som patienter som behandlas med Xtandi finns det inte stöd för. Att behandling med Xtandi innebär mindre monitoreringskostnader är ostridigt. Zytiga ges tillsammans med prednisolon medan Xtandi inte gör det och därför tillkommer blodprover och viktkontroll för Zytiga, särskilt i början av behandlingen. Kostnadsminimeringsmodellen har inte tagit hänsyn till eventuella biverkningar av prednisolonbehandling utan bara själva kostnaden för prednisolon. TLV bedömer att den totala behandlingskosten är likvärdig mellan Xtandi och Zytiga

Det finns sålunda vissa skillnader mellan läkemedlen, exempelvis avseende biverkningar. För patienter med komplicerande sjukdomar, såsom hjärtsvikt, kan behandling med prednisolon vara problematiskt. Därför finns det ett värde i att båda läkemedlen finns tillgängliga.

Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har TLV fört en dialog med både landstingen och företaget kring osäkerheter vad gäller behandlingens längd för patienter och läkemedlets effekt. Överläggningarna har resulterat i en överenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna. Överenskommelsen innebär en riskdelning kring

4852/2014

behandlingstid och behandlingsresultat som medför att kostnaderna för behandling som överstiger [-] månader och för behandling av patienter under de första [-] månaderna, reduceras.

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

Den överenskommelse som tecknas mellan landstingen och företaget 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 sidoöverenskommelsen kommer att ske genom utdrag från Socialstyrelsens läkemedelsregister eller landstingens lokala motsvarigheter eventuellt kompletterat med utdrag ur 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: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Anna Mård.

Stefan Lundgren

Maria Storey