

Datum
2012-05-30**Vår beteckning**
3122/2011**SÖKANDE**Janssen-Cilag AB
Box 7073
192 07 SOLLENTUNA**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV avslår ansökan om att Zytiga, tablett ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
ZYTIGA	Tablett	250 mg	120 tablett(er)	057556	29 947,81	30 115,00

UTREDNING I ÄRENDET

Prostatacancer är Sveriges vanligaste cancerform. Tumören är känslig för manligt könshormon, testosteron.

Zytiga är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapi.

Den aktiva substansen i Zytiga är abirateronacetat. Substansen blockerar ett enzym, CYP17 (17 α -hydroxylas/C17,20-lyas) vilket leder till att testosteron inte kan produceras i testikel-, binjure- och prostatatumörvävnad.

Den rekommenderade dosen är 1000 mg, dvs. 4 tabletter á 250 mg, en gång dagligen. Zytiga ska ges tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon.

Zytiga är studerat i kombination med prednisolon/prednison för behandling av patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. I registreringsstudien inkluderades 1195 patienter som tidigare genomgått en eller två kemoterapibehandlingar (inkl. docetaxel-behandlingar).

Patienterna randomiserades till Zytiga 1000 mg, 4 tabletter á 250 mg en gång dagligen, plus 5 mg prednisolon två gånger dagligen eller placebo plus 5 mg prednisolon 2 gånger dagligen. Randomiseringen stratifierades bland annat med avseende på patienternas funktionsstatus, upplevd smärta, antal tidigare kemoterapier och PSA värde (prostata-specifikt antigen). Zytiga gavs i cykler om 28 dagar. Studien var randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad.

Studiens primära effektmått var total överlevnad. Med total överlevnad avsågs tiden från randomisering fram till död oavsett orsak. I en analys som genomfördes efter att 552 dödsfall iakttagits hade 42 procent i Zytiga-gruppen och 55 procent i placebo-gruppen avlidit. Ett statistiskt signifikant högre medianvärde för total överlevnad sågs i Zytiga-gruppen jämfört med placebo-gruppen. Medianerna i total överlevnad var 14,8 månader för Zytiga och 10,9 månader för placebo. Zytiga uppvisade även en signifikant riskkvot för mortalitet på 0,65 (hazard ratio) jämfört med placebo-gruppen.

En uppdaterad analys visade total överlevnad i median 15,8 månader i Zytiga-gruppen och 11,2 månader i placebo-gruppen (signifikant riskkvot 0,74).

Även studiens sekundära effektmått som PSA progression, radiologisk progressionsfri överlevnad och totalt PSA var statistiskt signifikanta till Zytigas fördel.

Företaget har jämfört kostnadseffektiviteten för Zytiga dels mot cabazitaxel och dels mot ingen behandling alls, det vill säga endast symtomlindrande behandling med prednisolon/prednison.

För att utvärdera kostnadseffektiviteten har företaget lämnat in en hälsoekonomisk modell baserad på resultaten för en subgrupp i registreringsstudien. Subgruppen bestod av patienter som inte genomgått mer än en föregående kemoterapi. Jämfört med ingen behandling alls medför Zytiga längre överlevnad, bättre livskvalitet och högre kostnader. De två viktigaste faktorerna i företagets hälsoekonomiska modell är längden på behandlingen och beräknad ökad livslängd.

Längden på behandlingen påverkar de sammanlagda kostnaderna i hög grad och har därför en relativt stor inverkan på kostnadseffektiviteten. Att behandla med Zytiga kostar 1 000 kronor per dag och patient. I modellen har företaget räknat med att man avbryter behandling med Zytiga vid progression enligt protokollet i registreringsstudien.

Grundscenariot i företagets hälsoekonomiska modell beräknar förlängd överlevnad till fem månader. Zytiga medför utöver det en höjd hälsorelaterad livskvalitet på 0,045 gentemot behandling med endast prednisolon/prednison, enligt estimat från registreringsstudien. Den beräknade behandlingsvinsten är 0,38 kvalitetsjusterade levnadsår, baserat på en uppskattad förlängd överlevnad på fem månader för patienter som behandlas med Zytiga.

Företagets grundscenariot i modellen ger en uppskattad kostnad per QALY (kvalitetsjusterat levnadsår) på 1 135 000 kronor.

TLV har haft överläggning med företaget.

På överläggningen lämnade företaget in nya uppgifter om tänkt behandlingstid i svensk klinisk praxis. Uppgifter om hur länge patienter behandlas med Zytiga hämtades från en fransk studie publicerad som poster och från en pågående uppföljning av behandlade patienter på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Företaget hade även samlat in namnunderskrifter gällande utsättningskriterier från processledare vid de sex svenska regionala cancercentra. Dessa kompletterades senare med skriftliga behandlingsrutiner från en del sjukvårdsregioner och en del enskilda landsting.

Med det som grund anförde företaget att längden på behandlingen i praxis skulle vara kortare än vad man tidigare räknat med och lämnade även in en hälsoekonomisk modell baserat på en kortare behandlingstid.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

Zytiga är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapi.

Företaget har jämfört kostnadseffektiviteten för Zytiga dels mot cabazitaxel och dels mot endast symtomlindrande behandling med prednisolon/prednison. Endast en mindre andel av den beräknade patientpopulationen behandlas med cabazitaxel i dagsläget. Cabazitaxel har heller inte prövats av TLV och därmed är det inte utrett om det är ett kostnadseffektivt läkemedel. TLV bedömer därför att det mest relevanta jämförelsealternativet endast är symtomlindrande behandling med prednisolon/prednison.

Kombinationsbehandling med Zytiga och låg dos prednisolon/prednison har i registreringsstudien visat förlängd total överlevnad med 3,9 månader i median jämfört med placebo i kombination med prednisolon/prednison. Studien visar en signifikant riskkvot för mortalitet på 0,65 mellan Zytiga och placebo. Det beräknade medelvärdet för ökad överlevnad är i huvudanalysen 5,3 månader när överlevnadsdata från studien extrapoleras över tid.

Företagets analys med ett resultat på en ökad kostnad med 1 135 000 kronor per QALY för Zytiga grundas på att det finns strikta rutiner för utsättning av läkemedlet vid progression även för patienter med initial respons. En kostnad på 1 135 000 kronor per QALY ligger över vad TLV kunnat acceptera som kostnadseffektivt.

Företaget har räknat med att man avbryter behandling med Zytiga vid progression i enlighet med registreringsstudien. TLV bedömer det som osannolikt att läkemedlet sätts ut så snart sjukdomen progredierat för de patienter som initialt svarat på behandlingen. Enbart två månaders förlängd behandling ger en kostnadseffektivitetskvot på 1 268 000 kronor per QALY och TLV bedömer att det är det mest troliga resultatet vid full subvention.

Eftersom utfallet i hög utsträckning är känsligt för behandlingens längd påverkar osäkerheten enligt TLV:s bedömning i huvudsak kostnaden per QALY uppåt.

Zytiga är ett läkemedel som ger en positiv effekt på överlevnad och patienternas hälso-relaterade livskvalitet. Trots att metastaserad kastrationsresistent prostatacancer är en sjukdom

3122/2011

med en hög svårighetsgrad anser TLV att behandling med Zytiga inte är kostnadseffektiv till det ansökta priset. Vid en samlad bedömning finner TLV därmed att Zytiga inte uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

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 nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Hälso- och sjukvårdsdirektör Catarina Andersson Forsman (ordförande), läkemedelschef Stefan Back, hälso- och sjukvårdsdirektör Mats Bojestig, vice förbundsordförande David Magnusson, landstingsdirektör Gunnar Persson och docent Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinsk utredare Gunilla Eriksson och hälsoekonom Jonathan Lind Martinsson. I handläggningen har även deltagit jurist Johanna Mörnefält, medicinsk utredare Laila Straubergs och senior medicinsk rådgivare Rune Dahlqvist.

Catarina Andersson Forsman

Gunilla Eriksson