

**SÖKANDE**

Astellas Pharma A/S  
Kajakvej 2  
2770 Kastrup, DENMARK

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

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

## ANSÖKAN

Astellas Pharma A/S (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	112 kapslar	524257	27951,30

## UTREDNING I ÄRENDET

### Sjukdomen prostatacancer

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige hos män. Årligen diagnostiseras ungefär 9000 nya fall i Sverige vilket motsvarar ungefär en tredjedel av all cancer som drabbar män.<sup>1</sup> Ungefär 80 % av de män som får prostatacancer är över 70 år. Det finns fyra starka riskfaktorer för prostatacancer: hög ålder, ärftlighet för sjukdomen samt geografisk och etnisk tillhörighet.<sup>2</sup> Cirka 2500 patienter behandlas för skelettmetastaserad kastrationsresistent prostatacancer varje år.<sup>1</sup>

Det finns olika stadier av prostatacancer och sjukdomen utvecklas oftast långsamt. I det första stadiet växer tumören enbart inuti själva prostatakörteln. Detta stadium benämns tidig eller lokaliserad prostatacancer och i det skedet kan sjukdomen fortfarande botas. I senare stadier växer tumören även utanför körteln och kan sprida sig till lymfkörtlar och andra organ, vanligen skelettet. När väl tumören lämnat prostatans kapsel så är den inte längre möjlig att bota. Behandlingsalternativ och prognos beror bland annat på cancerstadiet samt patientens ålder och allmänna hälsa.

Vid diagnos och uppföljning av prostatacancer mäts serum-PSA (prostata-specifikt antigen). Det finns ett samband mellan PSA-värdet och hur utbredd prostatacancer är; ju högre värde, desto större risk för spridning. Ett PSA-prov kompletteras med rektalpalpation, ultraljud och vävnadsprov från prostatan.

Gleasonskalan är ett sätt att gradera prostatacancerens växtsätt med hjälp av cellernas mikroskopiska utseende i biopsin. Ju mer olik canceren är normal prostatavävnad, desto allvarligare är canceren.<sup>3</sup> Ett lägre värde betyder att cellerna liknar vanliga prostataceller och ett högre värde anger större olikhet med vanliga celler. Gleasonskalan är graderad från 1-5.

ECOG<sup>4</sup> (Eastern Cooperative Oncology Group) är en skala där patienternas funktionsstatus skattas. Skalan graderas från 0-5 där 0 betyder full daglig aktivitet och 5 är död. BPI-SF<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, och ändtarmscancervård 2014, Socialstyrelsen

<sup>2</sup> Information Läkemedelsverket 6-7:2003.

<sup>3</sup> Cancerfonden, <http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Cancersjukdomar/Prostatacancer/>, hämtat 140422

<sup>4</sup> ECOG Performance Status, [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html), hämtat 140429

<sup>5</sup> Brief Pain Inventory-Short Form, översatt till Svenska,

<http://www.regionhalland.se/PageFiles/24446/Sm%C3%A4rtformul%C3%A4r%20BPI-SF%20-%202%20SVENSKA%20.pdf>, hämtat 140429

(Brief Pain Inventory-Short Form) är ett smärtformulär med nio frågor där patienten får bedöma smärtintensiteten och hur smärtan påverkar det dagliga livet samt sömnen. 0-3 på skalan är frånvarande av smärta och 4-10 på skalan är närvarande av smärta.

## **Xtandi**

Xtandi är indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

### **Dosering/administrering**

Den rekommenderade dosen är 160 mg, det vill säga 4 kapslar á 40 mg dagligen som en peroral engångsdos. Kapslarna ska sväljas hela med vatten och kan tas med eller utan mat.

### **Verkningsmekanism**

Enzalutamid är den aktiva substansen i Xtandi och verkar genom att blockera aktiviteten av testosteron och andra androgener. Den androgena receptorn inuti prostatacancer cellen blockeras på tre olika nivåer:

1. Blockerar bindningen av testosteron till androgenreceptorn
2. Hämmar translokation till cellkärnan
3. Hämmar bindningen av androgena receptorn till DNA vilket leder till minskad tumörtillväxt och cellproliferation

Prostatacancern behöver testosteron och andra androgener för att överleva och växa. Genom att dessa hormoner blockeras saktar enzalutamid ner tillväxten av prostatacancern.

I juni 2013 godkände den europeiska godkännande myndigheten (EMA) Xtandi.

## **Behandlingsrekommendationer**

Enligt Socialstyrelsen senaste riktlinjer<sup>6</sup> kan hälso- och sjukvården erbjuda docetaxel som palliativ behandling till personer med skelettmestaserad kastrationsresistent prostatacancer. Xtandi (enzalutamid) kan erbjudas efter cytostatikabehandling, prioritetsgrad 6. Avgörande för denna rekommendation är att tillståndets svårighetsgrad är mycket stor samt att åtgärderna ger måttlig till stor effekt i form av förlängd överlevnad till en måttlig till mycket hög kostnad per effekt. Zytiga (abirateron) kan erbjudas före eller efter cytostatikabehandling som palliativ behandling, prioritetsgrad 7 respektive 6. Även radium-223 (Xofigo) samt cabazitaxel (Jevtana) kan erbjudas som andra linjens palliativa behandling, prioritetsgrad 7 respektive 8.

Varken Zytiga (abirateron i form av tabletter), Xofigo (radium-223 i form av injektionsvätska) eller Jevtana (cabazitaxel i form av infusionsvätska) ingår idag i förmånerna.

---

<sup>6</sup> Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, och ändtarmscancervård 2014, Socialstyrelsen

## Jämförelsealternativ

Företaget har anfört att behandling med Zytiga (abirateron) är huvudalternativet att jämföra Xtandi (enzalutamid) med. Zytiga är indicerat för samma patientgrupp som Xtandi och administreras oralt. Ur ett medicinskt perspektiv är Zytiga det mest relevanta jämförelsealternativet och enligt företaget/experten/försäljningsstatistik används läkemedlet i klinisk praxis. Zytiga är dock prövat av TLV i april 2012 och bedömdes inte vara ett kostnadseffektivt alternativ<sup>7</sup>. Det pris som Zytiga säljs för i vården idag är för TLV okänt. Läkemedlen Jevtana (cabazitaxel) och Xofigo (radium-223) ingår inte heller i förmånerna och även för dessa läkemedel är priset okänt för TLV. TLV har därför valt att jämföra Xtandi med bästa möjliga omvårdnad (BSC), vilket innebär behandling endast med symtomlindrande prednisolon/prednison.

## Klinisk dokumentation

Läkemedlets kliniska effekt ställt mot jämförelsealternativet har dokumenterats i följande studie:

**Tabell 1. Pivotal studie**

Studie	Randomiserad	Dubbel-blind	Jämförelse	Antal patienter	Offentliggjord
AFFIRM	Ja	Ja	MDV3100 vs placebo	800 MDV3100 399 placebo	Scher <i>et al.</i> , 2012 <sup>8</sup>

MDV3100 = Xtandi

Till studien inkluderades 1199 personer med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare fått minst en docetaxelbehandling och som använde en GnRH-analog eller hade genomgått orkidektomi. Studien var dubbelblindad och patienterna randomiserades 2:1 till 160 mg (4 kapslar á 40 mg) enzalutamid (n=800) eller placebokapslar (n=399). Bästa möjliga omvårdnad (BSC) i AFFIRM-studien bestod av smärtstillande läkemedel, bisfosfonater, hormonbehandling samt kortikosteroider och var tillåtet i båda grupperna. Det var tillåtet men inget krav att ta prednisolon eller motsvarande i Xtandigruppen och maximal tillåten dos var 10 mg. Vid studiestarten tog 51 % av patienterna bisfosfonater. Urvalet var stratifierat med avseende på ECOG poäng samt uppmätt BPI-SF poäng. Den längsta uppföljningstiden var 24 månader och medianuppföljningstiden var 14,4 månader vid en interimsanalys som genomfördes efter 520 dödsfall. Medianuppföljningstiden för hela studien var 15 månader. Medianåldern på deltagarna i studien var 69 år (41-92 år). Av samtliga deltagare hade 91,5 % en funktionsstatuspoäng på ECOG skalan som var 0 eller 1 och 8,5 % hade en ECOG poäng som var 2 på skalan. Nästan samtliga (91,2 %) som inkluderades i studien hade benmetastaser och 25,6 % hade även metastaser i lunga eller lever.

Studiens primära effektmått var total överlevnad. Med total överlevnad avsågs tiden från randomisering fram till död oavsett orsak. Behandlingen fortsatte fram till dokumenterad och

<sup>7</sup> Beslut dnr. 3122/2011

<sup>8</sup> Scher et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 2012

konfirmerad sjukdomsprogression (definierad som en bekräftad radiografisk progression eller förekomst av en skelettrelaterad händelse, SRE), oacceptabel toxicitet, initiering av en ny antineoplastisk behandling eller tillbakadragande från studien.

I en analys som genomfördes efter 520 dödsfall hade 39 % (n=308) i Xtandigruppen och 53 % (n=212) i placebogruppen avlidit. En statistiskt signifikant förbättring av medianen av total överlevnad sågs i Xtandigruppen jämfört med placebogruppen, 18,4 respektive 13,6 månader (HR= 0,63; 95 % KI[0,53 - 0,75] p<0,001). Hos patienter som randomiserats till Xtandi var medianöverlevnaden 4,8 månader längre än hos de som randomiserats till placebokapslar.

Baserat på studieresultaten vid interimanalysen rekommenderades att patienter som randomiserats till placebokapslar skulle erbjudas aktiv behandling. Studien hölls blindad tills 576 patienter hade avlidit och studien avslutades därefter.

Vid studiens slut hade [--] % (n=[----]) avlidit i Xtandigruppen och [--]% (n=[----]) i placebogruppen (HR=[----]; 95 % KI[-----] p<0,001). Medianöverlevnaden hade vid den tidpunkten [-----] månader ([---] månader för Xtandigruppen och [---]månader för placebogruppen).

**Tabell 2. Resultat primärt utfallsmått i AFFIRM-studien**

	<b>Xtandi (n=)</b>	<b>Placebo (n=)</b>
<b>Primär överlevnadsanalys</b>		
Dödsfall %	39 (308)	53 (212)
Medianöverlevnad månader	18,4	13,6
p-värde	<0.0001	
Risikkvot	0,63 (95 % KI: 0,53, 0,75)	
<b>Uppdaterad överlevnadsanalys</b>		
Dödsfall %	[-----]	[-----]
Medianöverlevnad månader	[---]	[---]
Risikkvot	[-----]	

Studiens sekundära effektmått var bland annat tid till PSA-progression, radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS), tid till SRE (skelettrelaterad händelse), FACT-P (livskvalitetmått), PSA-respons samt graden av smärtlindring.

PSA-progression utvärderades först under eller efter vecka 13. PSA-progression skulle därefter bekräftas på nytt efter ytterligare tre veckor för att progression skulle anses vara visad. De patienter som inte visade tecken på PSA-progression vid dessa kontroller censurerades. Mediantid till PSA-progression var 5,3 månader längre för de patienter som behandlades med Xtandi, 8,3 månader för Xtandigruppen jämfört med 3 månader för placebogruppen (HR=0,248; 95 % KI:[0,204, 0,303], p<0,0001).

Radiografisk progressionsfri överlevnad mättes som tiden fram till död eller progression i mjukdelsvävnad eller ben. För att utvärdera radiografisk progressionsfri överlevnad kontrollerade prövaren mjukdelsvävnad och uppkomst av två eller fler sjukliga förändringar i

ben genom bescanning. Analysen innefattade [----] dödsfall utan dokumenterad progression och [----] dokumenterade progressionshändelser, av dessa var [---] % mjukdelsprogression, [---] % sjukliga förändringar i ben och [---] % var försämringar i både mjukdelsvävnad och ben. Tid till radiografisk progression var 8,3 månader för Xtandigruppen och 2,9 månader för placebogrupper. Xtandi förlängde därmed tiden till radiografisk progression med 5,4 månader jämfört med placebo (HR=0,404; 95 % KI: [0,35, 0,466],  $p<0,0001$ ).

En skelettrelaterad händelse (SRE) definierades som strålbehandling eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad, patologisk benfraktur, ryggradskompression eller förändring av antineoplastisk behandling för att behandla skelettsmärta. Mediantid till första skelettrelaterad händelse var 16,7 månader för Xtandigruppen och 13,3 månader för placebogrupper. Tid till konstaterad SRE i enzalutmidgruppen förlängdes därmed med 3,4 månader jämfört med de som tillhörde placebogrupper (HR=0,688, KI: [0,566, 0,835],  $p<0,0001$ ).

FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) består av ett frågeformulär. I Xtandigruppen angav 43,2 % en ökning av livskvalitén, motsvarande siffra för placebogrupper var 18,3 %. Skillnaden var statistiskt signifikant.

En större andel patienter i Xtandigruppen erhöll en sänkning av PSA-värdet med minst 50 % jämfört med baslinjen. PSA-responsen var därmed högre i Xtandigruppen, 54 % jämfört med 1,5 % i placebogrupper ( $p<0,0001$ ).

Graden av smärtlindring definierades som en sänkning av BPI-SF med två enheter, en sänkning av medelpoäng av upplevd smärta med minst 30 % från baslinjen eller en minskning av smärtlindrande läkemedel med minst 30 %. Skillnaden mellan Xtandigruppen och placebogrupper var statistiskt signifikant till fördel för Xtandi.

Progressionsfri överlevnad är ett vanligt utfallsmått vid cancerstudier men definitionen kan variera mellan olika försök och indikationer. I AFFIRM-studien studerades rPFS för att mäta progressionen. Företaget har dock i sin ansökan framfört att utfallsmåttet inte på bästa sätt motsvarar den kliniska definitionen av progression. Enligt företaget avbryts inte en behandling endast baserat på ett symtom på progression. Behandlingsavbrott enligt TTD definieras som sjukdomsprogression (radiografisk progression eller SRE-händelse) dokumenterad och konfirmerad av prövaren och precis innan nytt terapival. Behandlingsavbrott enligt denna definition kan även bero på biverkning. Behandlingsavbrott enligt definitionen TTD har av arbetsgruppen stämts av med två av TLV anlitate externa experter. De anlitate experterna har inte haft några invändningar gällande TTD som mått på progression.

Modifierad progressionsfri överlevnad (mPFS) är ett annat sätt att definiera progressionsfri överlevnad. Företaget definierar denna som tiden till radiografisk progression, första konstaterade SRE eller död oberoende ordningsföljd.

## **Biverkningar**

I studien samlades biverkningsdata in upp till 30 dagar efter patientens sista dos. Incidensen av rapporterade biverkningar för svårighetsgrad 3 eller högre var färre i Xtandigruppen, 45,3 % jämfört med 53,1 % i placebogruppen. I Xtandigruppen var mediantid till första rapporterade biverkning i denna klass 12,6 månader jämfört med 4,2 månader i placebogruppen. De vanligaste rapporterade biverkningarna i Xtandigruppen var värmevallningar och huvudvärk. Andra biverkningar som rapporterades var bland annat neutropeni, hallucinationer, oro, kognitiv påverkan, hypertension, torr hud, klåda, frakturer och fallolyckor.

I studien rapporterades att 6 patienter (0,8 %) i Xtandigruppen fick krampanfall efter behandling med daglig dos av Xtandi. I placebogruppen rapporterades ingen sådan händelse. Patienter som hade en ökad risk för krampanfall var i studien exkluderade. Företaget ålades att i SPC:n informera om risken för krampanfall samt följa upp detta i en säkerhetsstudie.

Sammanfattningsvis anses säkerhetsprofilen acceptabel och generellt hanterbara enligt EMA:s bedömning.

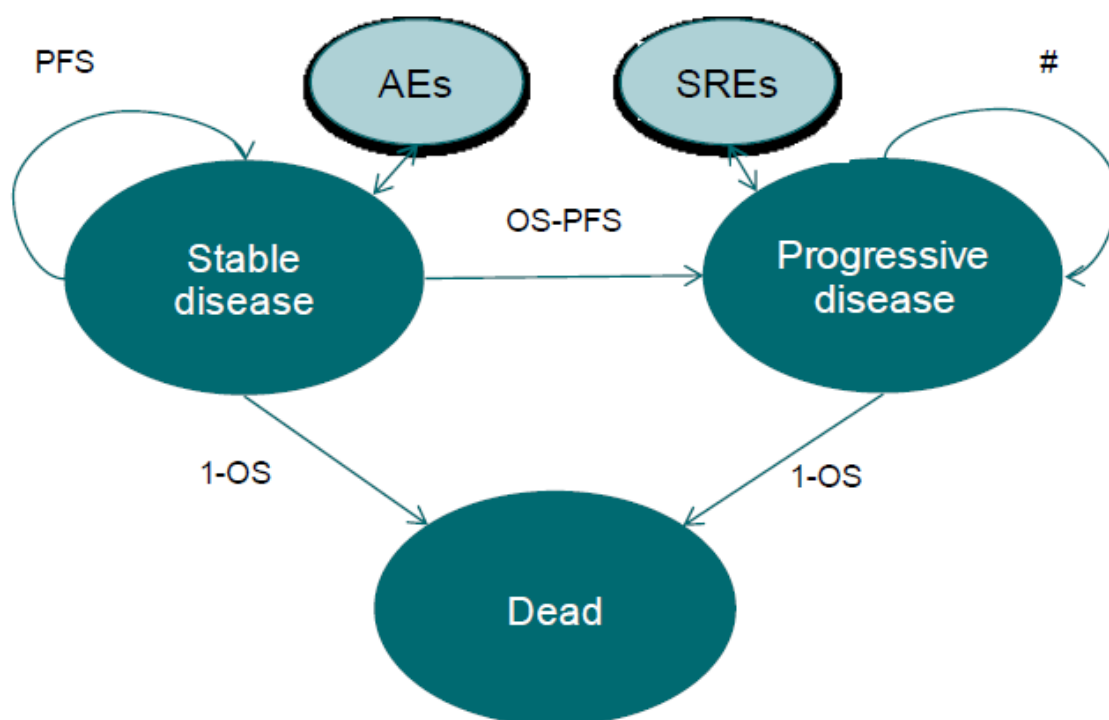
## **Hälsoekonomisk utredning**

### **Företagets hälsoekonomiska modell**

Företaget har utvärderat kostnaden i förhållande till nyttan av Xtandi för den aktuella indikationen i en hälsoekonomisk Markovmodell. Som jämförelsealternativ används behandling med endast symtomlindrande behandling (BSC). Företaget har även inkluderat Zytiga i modellen. Av tidigare beskrivna skäl har vi dock i detta ärende inte inkluderat Zytiga som ett jämförelsealternativ.

Modellen har tre tillstånd som patienten kan befinna sig i: stabil sjukdom, progredierad sjukdom och död.

Figur 1. Modellstruktur



Abbreviations: OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; AEs: Serious Adverse Events; SREs: Skeletal Related Events

Inledningsvis är patienterna i det stabila tillståndet. I varje period finns det en sannolikhet att avlida och en sannolikhet att progrediera. Den är olika beroende på om patienten använder aktiv behandling (Xtandi) eller BSC.

När patienten är under behandling finns en sannolikhet att uppleva biverkningar. Under progressionen finns en sannolikhet att drabbas av skelettrelaterade händelser.

Tillstånden stabil sjukdom och progredierad sjukdom medför olika kostnader och nyttovikter. Biverkningar och skelettrelaterade händelser innebär ytterligare kostnader och sänkningar av den hälsorelaterade livskvaliteten.

Tidshorisonten i modellen är tio år. En cykel i modellen är 3 veckor lång.

Företaget har tilldelat patienterna i modellen liknande karaktäristika som i den kliniska studien.

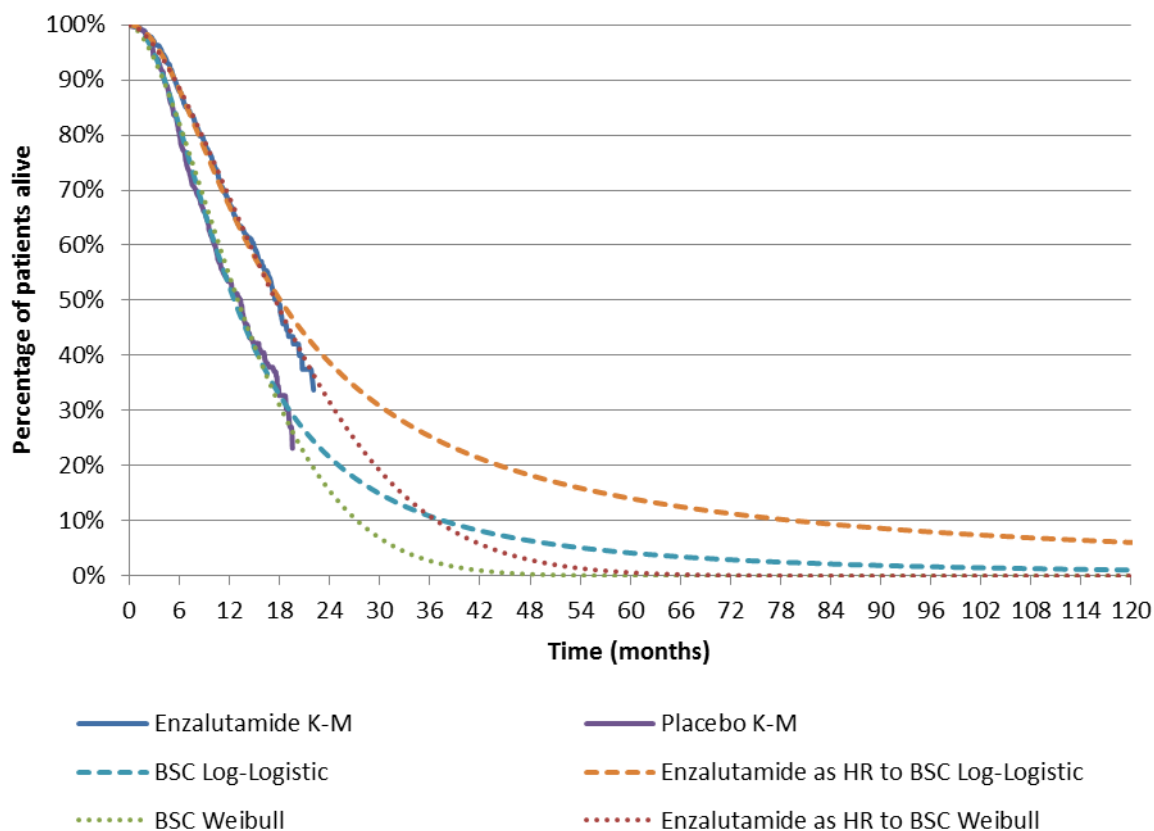


### Modellerad överlevnad och progression

Resultaten från studien AFFIRM används som patienternas sannolikhet att avlida. Företaget har använt parametriska statistiska funktioner för att extrapolera överlevnadsdata från AFFIRM i 10 år.

Företaget har utgått från den statistiska funktion som bäst avspeglar mortaliteten i placebokurvan under hela studietiden enligt gängse metoder (AIC, BIC). Denna kurva extrapoleras sedan över hela modellens tidshorisont. Eftersom hasardkvoten för Xtandi jämfört med placebo vad avser överlevnad uppfyllde proportionalitet modellerades överlevnaden med Xtandi som proportionellt högre över tid jämfört med placebo. Den log-logistiska funktionen ger den kurva som stämmer bäst överens med data från AFFIRM i placeboarmen. Företaget använder den i sitt base-case (se figur 2). I modellen gör företaget känslighetsanalys med Weibullfunktionen. Om placebokurvan antas följa en Weibullfördelning är överlevnaden kortare i placeboarmen och som ett resultat av proportionalitetsantagandet även i Xtandiarmen. Den inkrementella överlevnaden är betydligt mindre med Weibullfördelningen.

**Figur 2. Överlevnad (OS) i AFFIRM och extrapolering av överlevnaden i modellen med log-logistisk funktion respektive Weibullfunktion.**



Den extrapolerade överlevnadsdatan omvandlas till övergångssannolikheter till det fatala markovtillståndet. Sannolikheten att avlida är densamma i tillstånden stabil och progredierad sjukdom.

I företagets modellering är inte hänsyn tagen till att patienter i placeboarmen fick byta till Xtandi efter 13 månader. Hasardkvoten för total överlevnad hade i princip samma värde vid 18 månader som vid 13 månader.

I den hälsoekonomiska modellen definieras en patient som progredierad när behandling med Xtandi har avbrutits (time to treatment discontinuation, TTD). Avbrott skedde i studien till följd av radiografisk progression, en skelettrelaterad händelse under behandling eller en allvarlig biverkan som innebar att patienten avbröt behandlingen.

Även för progressionsfri överlevnad använder företaget den log-logistiska funktionen för att den ger bäst passform för placeboarmen. Den funktionen ger även bäst passform för den aktiva armen.

### Hälsorelaterad livskvalitet

I AFFIRM användes både EQ-5D och det sjukdomsspecifika FACT-P som instrument för att mäta livskvalitet. EQ-5D-data samlades endast in i en del av länderna och omfattande drygt en fjärdedel av patienterna. Företaget använder EQ-5D som huvudalternativ för nyttovikterna. I en känslighetsanalys använder företaget uppgifterna från FACT-P som är omvandlat till EQ-5D genom en regressionsanalys.

I det progredierade stadiet samlades det inte in några livskvalitetsdata i AFFIRM. Företaget använder istället en uppgift från en studie<sup>9</sup> som gjordes med EQ-5D hos alla män med prostatacancer i Östergötlands län. Minskningen av den hälsorelaterade livskvaliteten vid progrediering var 0,085. Den siffran baseras på skillnaden i den hälsorelaterade livskvaliteten patienterna uppgav 8-16 månader och 0-8 månader före de avled. Under den första perioden var nyttovikten cirka 0,59 och under den andra perioden cirka 0,5.

Som en känslighetsanalys extrapolerades trenden i livskvalitetsdata i AFFIRM från det stabila stadiet för dels patienter som hade progredierat, dels patienter som inte hade progredierat. Den genomsnittliga skillnaden i livskvalitet mellan nyss nämnda grupper var [-----].

Utöver att Xtandi leder till en senare progression och mortalitet ingår en nyttovinst av Xtandibehandling i sig som har sin grund i den smärtlindring som erhålls med behandlingen.

Hälsobeskrivningarna i EQ-5D är omvandlade till nyttovikter genom den algoritm där den brittiska allmänheten värderade de olika beskrivningarna<sup>10</sup>. Den nya svenska algoritmen<sup>11</sup> ger

<sup>9</sup> Sandblom G et al. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. Mar 22 2004;90(6):1163-1168.

<sup>10</sup> Dolan, P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care* 1997;35(11):1095-1108

<sup>11</sup> Burström, K et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Qual Life Res*. 2013 Aug

högre nyttovärd i det stabila skedet, vilket är en fördel i kalkylen när läkemedel har en livsförlängande effekt.

**Tabell 3. Viktiga nyttovärdier och nyttoförändringar i modellen**

	Brittisk värdering av EQ-5D	Svensk värdering av EQ-5D
Nyttovärd vid stabil sjukdom	[-----]	[-----]
Nyttominskning vid progredierad sjukdom	[-----]	[-----]
Nyttovinst genom direkt behandlingsfördel med Xtandi till följd av minskad smärta	[-----]	[-----]

Företaget har även inkluderat minskningen av den hälsorelaterade livskvaliteten i samband med allvarliga biverkningar av läkemedlet och liknande händelser i placeboarmen. Nyttovärden av biverkningar är sammanställda från litteraturen. Hur länge nyttoförlusten av biverkningar varar är hämtat från den rapport som har sammanställts av den expertgrupp som NICE har tillsatt för att utvärdera Xtandi. Modelleringen av biverkningar påverkar endast resultaten i mycket liten utsträckning.

I företagets modell ingår också nyttoförluster för skelettrelaterade händelser utöver den nyttoförlust som drabbar patienten vid progression. Nyttovärdena kommer från AFFIRM och varierar mellan en minskning med 0,05 eller 0,1 beroende på typ av händelse. Varaktigheten av nyttoförlusten är satt till en månad. Även skelettrelaterade händelser påverkar kostnadseffektiviteten i mycket liten utsträckning.

### **Kostnader**

Med det ansökta priset är läkemedelskostnaden per månad ca 30 500 kronor för behandling med Xtandi.

Företaget antar att man avbryter behandlingen vid progression. Modellen genererar därmed inga kostnader för Xtandi i progredierat stadium bortsett från att kostnaden för läkemedlet räknas för hela den treveckorsperiod under vilken patienten progredierade.

Företaget antar att hälften av patienterna får prednisolon, både bland de som får Xtandi och de som får BSC. Det bygger på användningen i AFFIRM. Företaget antar att patienten gör ett läkarbesök var tolfte vecka. Både kostnader för prednisolon och monitoreringskostnader är initialt lika höga för alla patienterna. Men eftersom patienterna som använder Xtandi lever längre blir monitoreringskostnaderna högre för dem.

Kostnader i livets slutskede ingår också. På grund av att modellens tidshorisont är lång påverkas dessa kostnader i lika hög utsträckning i båda behandlingsarmarna. Eftersom dessa kostnader infaller tidigare för patienterna i placeboarmen blir det ändå en liten skillnad på grund av diskontering.

## Resultat

Enligt företagets grundscenario lever patienterna i genomsnitt [---] månader längre om de har använt Xtandi jämfört med BSC. Företaget har estimerat en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (se nedanstående tabell).

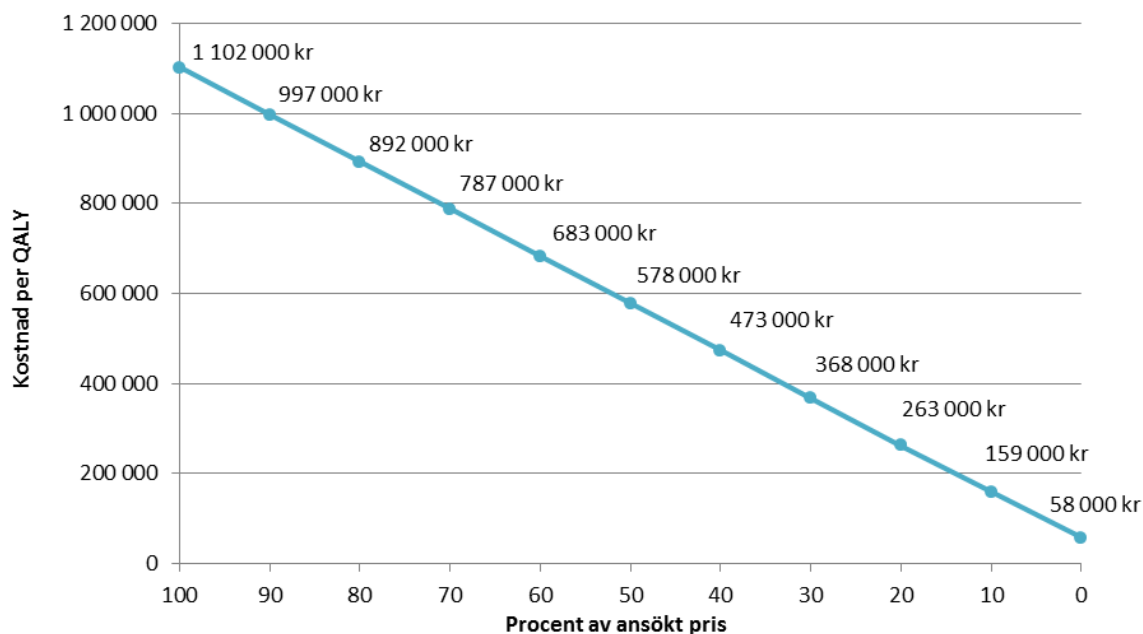
Vid antagande om att överlevnaden under den period som det inte finns data för följer en Weibullfördelning istället för en log-logistisk fördelning leder modellen till att patienter som använder Xtandi lever [---] månader längre jämfört med BSC. Det påverkar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till det sämre för Xtandi jämfört med företagets basscenario.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår varierar inte alltför mycket beroende på om den engelska eller svenska värderingen av nyttovikter används. Att använda svenska patienters värdering av EQ-5D-tillstånd i stället för värdering gjord av den brittiska allmänheten skulle minska kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Det sistnämnda beror på att den svenska studien generellt sett inte värderar sjukdomstillstånd lika lågt som den brittiska. När en läkemedelsbehandling innebär att patienten lever längre i ett sjukdomstillstånd "vinner" patienten därmed fler kvalitetsjusterade levnadsår med den svenska värderingen. Så är fallet här.

**Tabell 4. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår med olika antaganden**

		Brittisk värdering av EQ-5D	Svensk värdering av EQ-5D
1	Företagets basscenario	698 000	614 000
2	Överlevnad extrapolerad med Weibullfunktion	1 102 000	1 051 000
3	Scenario 2 och ingen direkt behandlingsvinst av Xtandi	1 322 000	1 142 000

Nedanstående diagram utgår från det scenario i vilket kostnaden per qaly blir 1 102 000 kronor med det ansökta priset. Syftet med diagrammet är att tjäna som en illustration över hur kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår förändras när läkemedelspriset förändras. En brant lutning innebär att kostnadseffektiviteten påverkas mycket av läkemedlets pris. Så är fallet här eftersom läkemedelskostnaden är en så stor del av den totala kostnaden.

**Figur 3. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår i ett scenario vid olika prisnivåer**

### IHEs analys

Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Socialstyrelsen inom ramen för de aktuella nationella riktlinjerna för cancervård<sup>12</sup> utfört en hälsoekonomisk analys av Xtandi.

Även IHE använder de publicerade överlevnadskurvorna från AFFIRM med data över 18 månader. Därefter extrapolerar de överlevnaden genom att anta en konstant risk baserat på överlevnaden under de föregående 12 månaderna. Jämfört med modelleringarna enligt Weibullfördelningen i företagets modell är överlevnaden betydligt längre i IHE:s modell.

IHEs nyttovikter utgår för det stabila tillståndet från en svensk normalbefolkning i relevant ålder<sup>13</sup> med justering för biverkningar<sup>14</sup> bland cancerpatienter. Värdet för den nyttovikten blir 0,74. För det progredierade tillståndet använder de den tidigare nämnda studien av Sandblom et al, vilket leder till nyttovikten 0,6. Någon nyttovinster på grund av en direkt behandlingsfördel med Xtandi till följd av minskad smärta ingår inte i IHEs modell.

<sup>12</sup> Socialstyrelsen. Hälsoekonomiskt underlag – nationella riktlinjer för prostatacancer 2014, sid. 52-56 <http://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/nr-cancer-halsoekonomiskt-underlag-prostatacancer.pdf>

<sup>13</sup> Burström K & Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002

<sup>14</sup> Nafees B et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008;6:84

I IHEs modell ingår utöver läkemedelskostnaden kostnaden för behandling av biverkningar och kostnader för behandling i livets slutskede.

I IHEs modell blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 893 000 kronor. Den totala läkemedelskostnaden är lägre i IHEs modell jämfört med den modellering som företaget har gjort med Weibullfunktionen. Övriga vårdkostnader är lägre för patienterna som använder Xtandi i IHEs modell medan de är högre för patienterna som använder Xtandi i företagets modell. Antalet inkrementella kvalitetsjusterade levnadsår är högre i IHEs modell. Därav ser vi skillnader i resultatet jämfört med företagets modell.

## 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.

Av 8 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren för subvention är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs.

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.

Xtandi är indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som hög för de patienter som omfattas av den ovan nämnda indikationen.

Företaget har anfört att behandling med Zytiga (abirateron) är huvudalternativet att jämföra Xtandi (enzalutamid) med. Zytiga är indicerat för samma patientgrupp som Xtandi och administreras i likhet med Xtandi oralt. TLV har tidigare bedömt att Zytiga inte är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ (dnr 3122/2011). Även om Zytiga har en användning i klinisk praxis ingår läkemedlet således inte i förmånssystemet. Därutöver sker användningen av läkemedlet i vården till ett pris som TLV inte känner till.

Läkemedlen Jevtana (cabazitaxel) och Xofigo (radium-223) ingår inte heller i förmånerna och även användningen av dessa sker till ett pris som är okänt för TLV. Mot denna bakgrund bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet för Xtandi är bästa möjliga omvårdnad (BSC), vilket innebär behandling endast med symtomlindrande prednisolon/prednison.

TLV bedömer att osäkerheten om klinisk effekt för läkemedlet Xtandi är låg.

Företagets hälsoekonomiska modell är som allra mest känsligt för vilka antaganden som görs om skillnader i effekt mellan läkemedlen vad avser överlevnad utöver den period som det finns data för. Extrapolering enligt den log-logistiska fördelningen innebär ett antagande om en betydligt längre överlevnad för patienterna än extrapolering enligt Weibullfördelningen. Den log-logistiska fördelningen stämmer bäst överens med överlevnadsdata som finns i AFFIRM. Att en statistisk funktion stämmer överens med överlevnadsdata under den kliniska prövningen betyder emellertid inte att den är en korrekt prognos om framtiden. Viktigt att beakta är erfarenheter från studier eller kliniska erfarenheter. I den pågående prövningen av Xtandi i England, som görs av NICE, konstaterar kliniska experter att Weibullfördelningen bättre motsvarar verkligheten än den log-logistiska. Även de två svenska experterna som TLV har varit i kontakt med anser att Weibullfördelningen bäst motsvarar den långsiktiga överlevnaden i placeboarmen. Det kan motiveras med en 2½-årig internationell klinisk studie som undersökte effekten av Jevtana på överlevnaden bland patienter med kastrationsresistent metastaserande prostatacancer som hade progredierat efter docetaxel<sup>15</sup>. I den studien jämfördes Jevtana med mitoxantron. Mitoxantron är inte känt för att ha någon positiv effekt på överlevnaden. Patienternas överlevnad i mitoxantronarmen i den studien liknar den som erhålls i placeboarmen i företagets hälsoekonomiska modell om modelleringen av överlevnaden görs enligt Weibullfördelningen.

De två statistiska funktionerna är flexibla. Skillnaden mellan dem under den period som det finns data för är mycket liten. Däremot ger de mycket olika resultat under den extrapolerade perioden. Att den ena ger något bättre statistisk passform under studieperioden är därför ett svagt argument jämfört med den externa validiteten under den period som det inte finns data för.

Till detta ska sägas att inom den kliniska studiens ram ger en visuell inspektion en bättre statistisk passform för den aktiva behandlingsarmen om Weibullfördelningen används. Detta ska dock ej överdrivas eftersom det endast är i slutet av Kaplan-Meier-kurvan som Weibullfördelningen ger en tydligt bättre passform än den log-logistiska för Xtandiarmen.

TLV anser alltså att Weibullfördelningen av flera skäl förefaller vara mer relevant än den log-logistiska fördelningen för att extrapolera överlevnad.

Enligt företaget har de möjligen gjort en underskattning av den inkrementella överlevnaden genom att ingen statistisk justering gjordes med anledning av att patienterna i placeboarmen

---

<sup>15</sup> De Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54

fick byta till aktiv behandling efter 13 månader. TLV anser emellertid inte att det går att bedöma om detta har någon betydelse för resultaten. Om analysen i stället hade utgått från 13-månadersdata så hade hasardkvoten för total överlevnad mellan behandlingsarmarna varit lika hög som vid 18 månader.

Vad gäller data över TTD är de inte publicerade eller granskade av någon myndighet. Men om en annan definition på progression, såsom modifierad radiografisk progression, används ändras inte resultaten väsentligt.

I placeboarmen har nästan alla patienter progredierat inom ramen för studiens uppföljningstid. Det är därför relevant att använda den statistiska funktion som har bäst passform. De olika funktionerna ger liknande resultat.

Företagets modellresultat är känsligt för nyttovikten i stabilt stadium. Ju högre nyttovikt desto bättre kostnadseffektivitet. I den svenska nyttoviktsstudie (Sandblom et al), från vilken företaget hämtar uppgifter om hälsorelaterad livskvalitet i progredierat tillstånd, var den hälsorelaterade livskvaliteten för patienterna 12-16 månader före de hade avlidit 0,58. Om den nyttovikten används för det stabila stadiet ökar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår påtagligt.

Patienterna i stabilt stadium (både i Xtandiarmen och placeboarmen) har dock lägre nyttovikt i AFFIRM jämfört med motsvarande pivotala studier för Zytiga och Jevtana men högre än i motsvarande studie för Xofigo. Enligt opublicerade EQ-5D-data från Karolinska sjukhuset, där 33 patienter som skulle starta behandling med Zytiga angav sitt hälsotillstånd, var den genomsnittliga hälsorelaterade livskvaliteten 0,73.

Sammantaget kan den uppmätta livskvaliteten i den kliniska studien vara en relevant skattning av den hälsorelaterade livskvaliteten i det stabila stadiet av sjukdomen.

I viss mån blir det en dubbelräkning att inkludera både en direkt nyttovinster av Xtandibehandling till följd av mindre smärta under behandlingen och en minskning av den hälsorelaterade livskvaliteten till följd av olika smärttillstånd som oftare inträffar i BSC-armen än i Xtandiarmen. Visserligen sker det bara avdrag till följd av de olika smärttillstånden om de är allvarliga, vilket eliminerar en del dubbelräkning. Den expertgrupp som NICE tillsatte för att utvärdera Xtandi anser att man konservativt bör utesluta den direkta nyttovinster. Trots svårigheterna med att ta ställning till om det är lämpligt att inkludera den effekten eller inte, har TLV valt att i grundscenariot inkludera den.

En förpackning Xtandi räcker i fyra veckor och eftersom modellen tillåter som mest tre veckors svinn kan produktkostnaden vara något underskattad. Detta bedöms dock vara av liten omfattning.

Det kan övervägas om patienter fortsätter med behandling efter progression till följd av eventuella fördelar med Xtandi även efter progression, vilket skulle leda till högre kostnader. De experter som TLV tillfrågat menar att det nu finns en medvetenhet om att behandlingen



inte bör fortsätta efter progression, vilket innebär att läkemedelskostnaden inte torde vara underskattad.

TLV anser att extrapolering av överlevnad i företagets modell är mest trovärdig modellerad med en Weibullfunktion. TLV kan inte fästa samma vikt vid de resultat som är framtagna med IHE:s modell eller med företagets modell när den log-logistiska funktionen används.

Mer osäkert är i vilken utsträckning den direkta nyttovinsten för Xtandi ska inkluderas. Oavsett vilket blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, enligt företagets modell med relevant extrapolering, mycket hög.

När företaget använder de traditionella brittiska värderingarna av hälsotillstånd uppmätta med EQ-5D hamnar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår på åtminstone 1 100 000 kronor vid det mest relevanta antagandet om extrapolerad överlevnad. Med de nya svenska värderingarna blir kostnaden något lägre. Detta inkluderar den direkta nyttovinsten av att använda Xtandi.

Det är värt att observera att kostnaden för ökad överlevnad, det vill säga skillnaden mellan produktion och konsumtion inte relaterad till behandlingen eller sjukdomen under den förlängda livslängden, inte ingår i tabellen ovan. Som ett resultat av TLV:s pågående överväganden kring tillämpningen av den etiska plattformen gör TLV bedömningen att dessa kostnader inte bör ingå i beslutsunderlaget.

Sammanfattningsvis finner TLV att företaget till det ansökta priset inte har visat att behandling med Xtandi är kostnadseffektiv jämfört med BSC vid behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. Företaget har således inte visat att kostnaden för Xtandi är rimlig ur ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. Beaktande av människovärdesprincipen samt behovs- och solidaritetsprincipen kan inte föranleda annan bedömning. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda. 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 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), medicinska rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, hälsoekonomen Ingemar Eckerlund, docenten Susanna Wallerstedt samt fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinske utredaren Åsa Tormod och hälsoekonomen Stefan Odeberg. I handläggningen har även juristen Lena

Telerud, medicinske utredaren Laila Straubergs och hälsoekonomen Jonathan Lind  
Martinsson deltagit.

Stefan Lundgren

Åsa Tormod