

Datum
2010-12-17Vår beteckning
419/2010**SÖKANDE**Amgen 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 18 december 2010 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Prolia	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	60 mg	Förfylld spruta inkl inj.nål med automatiskt nålskydd, 1 x 1 ml i blister	085792	2 159,80	2 250,00

Begränsningar

Prolia är subventionerat för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer där behandling med alendronsyra inte bedöms som lämplig.

Villkor

Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om de begränsningar som gäller för förskrivning med subvention.

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)
Prolia	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	60 mg	Förfylld spruta inkl inj.nål med automatiskt nålskydd, 1 x 1 ml i blister	085792	2 159,80

UTREDNING I ÄRENDET

Benskörhet (osteoporos) karakteriseras av minskad benmassa (bentäthet) och försämrad benvävnad. Benskörhet leder till ökad risk för fraktur (benbrott) och är således att betrakta som en riskfaktor för fraktur snarare än en sjukdom. Benskörhetsrelaterade frakturer kan drabba de flesta kroppsdelar men vanliga frakturer är kotkropps- (vertebral), handleds-, överarms-, och höftfraktur. Frakturer i ben utanför kotpelaren kallas gemensamt för icke-vertebrala.

Prolia är ett läkemedel för behandling av patienter med osteoporos. Det tas som injektion en gång var sjätte månad. Prolia har en annan och ny verkningsmekanism, jämfört med tidigare godkända läkemedel för behandling av osteoporos.

Den aktiva substansen i Prolia, denosumab, är en monoklonal antikropp. En monoklonal antikropp är en antikropp (en typ av protein) som har utformats för att känna igen och binda till en särskild struktur (ett så kallat antigen) i kroppen. Prolia har utformats för att binda till ett antigen som kallas RANKL. RANKL medverkar till att aktivera osteoklasterna, de celler i kroppen som deltar i nedbrytningen av benvävnad. Genom att Prolia binder till och blockerar RANKL hämmas bildningen av och aktiviteten hos osteoklasterna. Detta leder till minskad benförlust och bibehållen benstyrka, vilket gör att risken för frakturer minskar.

Syftet med behandlingen av osteoporos har med tiden förändrats från förebyggande av osteoporos som sådan till förebyggande av frakturer, det vill säga utveckling av manifest osteoporos.

Enligt WHO's definition¹ baserad på bentäthet föreligger benskörhet när bentätheten är -2,5 standardavvikelse eller mer under medelvärdet för friska unga kvinnor (T-score <-2,5). Vid låg bentäthet löper man en högre risk för att få frakturer men risken för frakturer är också beroende av andra faktorer. Behovet av läkemedelsbehandling bör baseras på en sammanvägd riskvärdering och inte uteslutande på bentäthetsmätningar. Ju fler riskfaktorer som föreligger, desto starkare är indikationen för behandling. Förstahandsval vid behandling av osteoporos är bisfosfonater, såsom alendronsyra, i kombination med kalcium och D-vitamin.

¹ Definition gäller postmenopausala kvinnor och vid mätning med röntgenmetoden dual energy X-ray absorptiometry (DXA) i höft eller rygg.

419/2010

Följsamheten till behandling med alendronsyra är låg – färre än hälften av personerna fullföljer behandlingen, enligt de preliminära riktlinjerna för rörelseorganens sjukdomar från Socialstyrelsen.

Prolia har jämförts med placebo (overksam behandling) i två huvudstudier som omfattade sammanlagt drygt 8 000 kvinnor med osteoporos som passerat klimakteriet. I den första studien var huvudmålet på effekt antalet kvinnor som under tre år drabbades av nya ryggradsfrakturer. I denna studie tittade man också på antalet kvinnor som drabbades av frakturer på andra ställen av kroppen, bland annat i höften. I den andra studien fick kvinnorna behandling för bröstcancer och bedömdes löpa hög risk för frakturer. Huvudmålet på effekt var förändringen i bentäthet (ett mått på hur starka benen är) i ländryggen (ryggens nedre del) efter ett års behandling.

Prolia var effektivare än placebo när det gällde att minska antalet frakturer hos kvinnor med osteoporos som passerat klimakteriet. Efter tre års behandling var det två procent av kvinnorna som fick Prolia som hade drabbats av en ny ryggradsfraktur jämfört med sju procent av kvinnorna som fick placebo. Prolia var också effektivare när det gällde att minska antalet kvinnor som drabbades av nya frakturer på andra ställen av kroppen, bland annat i höften. Kvinnor med bröstcancer som fick Prolia hade också högre bentäthet i nedre delen av ryggen efter ett års behandling.

Prolia har inte jämförts direkt med alendronsyra i någon studie när det gäller förebyggande av frakturer, däremot finns det jämförande studier där man mätt bentätheten. I en population patienter med postmenopausal osteoporos sågs behandlingsresultat jämförbara med de bästa som hittills visats för bisfosfonater, enligt Läkemedelsverket.

I företagets hälsoekonomiska analyser används veckobehandling med alendronsyra, risedronsyra respektive placebo som jämförelsealternativ till behandling med Prolia. I den hälsoekonomiska analysen uppvisar Prolia fördelar avseende fraktur reducerande effekt och följsamhet jämfört med alendronsyra.

Behandlingskostnaden för Prolia är 4 500 kronor per år. Motsvarande kostnad för generisk alendronsyra veckotablett är 248 kronor per år.

Kostnadseffektiviteten för läkemedlet varierar beroende på vilka antaganden som används i den hälsoekonomiska modellen. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) varierar mellan ca 400 000-500 000 kronor vid behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med en T-score på -2,5.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Prolia ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Prolia uppvisar god frakturhinderande effekt i nivå med andra alternativa preparat. Preparatet ges som injektion 2 ggr per år vilket i jämförelse med peroral bifosfonatbehandling kan ha fördelar för compliance och därmed bättre behandlingseffekt vilket kan motivera ett högre pris. Jämförande studier med

419/2010

injektionspreparat som zoledronsyra med motsvarande compliancefördelar redovisas inte. Preparatets högre pris jämfört med peroral behandling kan vara motiverat vid behandling där sådana preparat inte tolereras. Total årlig behandlingkostnad kan beräknas vara densamma som för andra injektionspreparat som zoledronsyra.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående att Prolia kan omfattas av läkemedelsförmånerna vid sökta indikationer med begränsning att preparatet ska anses som ett 2:a handspreparat där perorala preparat är förstahandsalternativ.

TLV har haft överläggning med företaget.

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.

Prolia används för att behandla osteoporos hos kvinnor efter klimakteriet med ökad risk för frakturer. Prolia minskar risken för ryggradsfrakturer och frakturer på andra ställen på kroppen, inklusive höften. Kvinnor med bröstcancer som fick Prolia hade också högre bentäthet i nedre delen av ryggen efter ett års behandling. Prolia har inte jämförts direkt med alendronsyra när det gäller att förebygga frakturer, däremot finns det jämförande studier där man mätt bentätheten. I en population patienter med postmenopausal osteoporos sågs behandlingsresultat jämförbara med de bästa som hittills visats för bisfosfonater.

Prolia har en annan och ny verkningsmekanism, jämfört med tidigare godkända läkemedel för behandling av osteoporos. Prolia är en antikropp som binder till och blockerar bildningen av och aktiviteten hos osteoklaster. Detta leder till minskad benförlust och bibehållen benstyrka, vilket gör att risken för frakturer minskar.

Behandling med alendronsyra har en låg följsamhet (mindre än 50 procent). Företaget anför att Prolia har en högre följsamhet. Prolia kan vara ett alternativ för de patienter som har en dålig följsamhet till alendronsyra.

I den hälsoekonomiska analysen uppvisar Prolia fördelar avseende fraktur reducerande effekt och följsamhet jämfört med alendronsyra. Prolia har visat bättre effekt genom minskad benförlust och bibehållen benstyrka jämfört med alendronsyra. Behandlingskostnaden för Prolia är väsentligt högre än för alendronsyra. Kostnadseffektiviteten för läkemedlet varierar beroende på vilka antaganden som görs i modellen. Med rimliga antaganden om den fraktur reducerande effekten för Prolia och alendronsyra visar företagets modell att för de

419/2010

patienter för vilka alendronsyra är ett relevant jämförelsealternativ uppgår kostnaden per vunnen QALY till mellan ca 400 000-500 000 kronor vid behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

TLV gör följande bedömning.

Benskörhet kan orsaka betydande lidande för de patienter som drabbas av frakturer och andra komplikationer, varför behandling av tillståndet får bedömas som angelägen.

Osteoporos med hög frakturrisik behandlas i första hand med alendronsyra. TLV anser att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är relativt hög för Prolia jämfört med alendronsyra. Följsamheten till alendronsyra är emellertid låg, vilket kan motivera behandlingsalternativ med annorlunda egenskaper. Prolia har en ny verkningsmekanism och en annorlunda doseringsregim jämfört med alendronsyra. Företaget har gjort sannolikt att Prolia har en högre följsamhet. För behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer där behandling med alendronsyra inte bedöms som lämplig anser TLV att Prolia är kostnadseffektivt. TLV finner således att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för dessa kvinnor.

Företaget har inte skickat in hälsoekonomiskt underlag gällande män så denna fråga har inte utretts och subventionering för män kan därför inte heller beviljas.

Kansliet bedömer sammanfattningsvis att Prolia uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset. Det får bedömas kostnadseffektivt att behandla patienter med osteoporos enligt begränsningstexten nedan.

Prolia är subventionerat för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer där behandling med alendronsyra inte bedöms som lämplig.

Beslutet ska även förenas med ett villkor om att företaget i all sin marknadsföring ska informera om den gällande begränsningen för förskrivning med subvention.

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 Pia Öijen, Professor Per Carlsson, Professor Rune Dahlqvist, Chef för

419/2010

hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Ingrid Tredal och juristen Mikael Hedberg.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén