

**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 även för behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer från och med 5 juni 2012 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP. Tidigare begränsningar och villkor ska fortsatt gälla.

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 benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer.

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

Prolia är sedan december 2010 subventionerat med följande *begränsning* ” Prolia är subventionerat för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som löper ökad risk för frakturer där behandling med alendronsyra inte bedöms som lämplig.” och följande *villkor* ”Företaget ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om de begränsningar som gäller för förskrivning med subvention.”

Nu ansöker företaget om subvention även för ”behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer”.

Antihormonell behandling är en väletablerad behandlingsmetod som minskar risken för progress av prostatacancer genom att minska cirkulerande nivåer av manligt könshormon, testosteron. Antihormonell behandling medför dock benförlust vilket visar sig som sjunkande bentäthet och resulterar i ökad frakturrisik. Denna risk ökar ju längre tid patienten behandlats.

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. Denosumab 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 denosumab 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.

Prolia tas som injektion en gång var sjätte månad.

För närvarande finns ingen annan godkänd behandling vid benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer. Den aktuella patientgruppen behandlas inte idag, enligt företaget. Företaget har jämfört Prolia mot ingen behandling.

Studie 20040138 var huvudstudien för denna indikation. I denna studie ingick 1 468 män (i åldern 48-97 år, medianålder 75 år) med icke metastaserande prostatacancer som randomiserades 1:1 till att få antingen 60 mg denosumab som subkutan injektion var sjätte månad i 36 månader eller motsvarande placeboinjektioner.

Studiepatienterna stratifierades med avseende på ålder ( $< 70$  år vs  $\geq 70$  år) och duration av antihormonell terapi vid studiestart ( $\leq 6$  mån vs  $> 6$  mån), 24 procent av männen hade vid studiestart haft antihormonell behandling under upp till sex månader och övriga hade behandlats längre tid.

För att ingå i studien skulle man ha ökad frakturrisik (definierad som  $> 70$  år, eller  $< 70$  år med BMD T-score<sup>1</sup> i ländryggen, hela höften eller lårbenshalsen  $< -1,0$  eller en historia med en osteoporotisk fraktur). Genomsnittlig T-score i ländryggen var vid studiestart  $-0,5$  och i total höft  $-0,9$ . Endast 15 procent av deltagarna hade osteoporos i något mätställe. Alla män fick dagligt tillskott av kalcium (minst 1 000 mg) och vitamin D (minst 400 IE).

Det primära effektmåttet var procentuell förändring i ländryggsbentäthet under de första 24 månaderna. Sekundära effektmått var bland annat procentuell förändring av bentäthet i lårbenshals och höft från studiestart till 24 månader samt från studiestart till 36 månader samt incidensen av frakturer i någon lokalisering respektive av ny kotfraktur under 36 månader.

Denosumab ökade signifikant den procentuella förändringen i ländryggsbentäthet från studiestart till månad 24 (primärt effektmått) i alla subgrupper avseende BMI<sup>2</sup>, ålder och duration av antihormonell behandling. Incidensen nya kotfrakturer (sekundärt effektmått) minskade med 62 procent i den denosumab behandlade gruppen efter 36 månader, jämfört med placebo. Även incidensen höftfrakturer och lårbenshalsfrakturer efter 24 och 36 månaders behandling var signifikant lägre i den denosumab behandlade gruppen. Bortfallet av patienter i studien var 36 procent bland denosumab behandlade patienter, 39 procent bland placebobehandlade.

I grundscenariot i företagets hälsoekonomiska analys uppgår kostnaden per QALY till drygt 500 000 kronor, vid antagande om effekt endast avseende kotfrakturer, och till cirka 265 000 kronor vid antagande om effekt även på andra typer av frakturer.

Enligt Nationella Prostatacancerregistrets statistik har antalet män som diagnosticeras kraftigt ökat, och uppgick år 2009 till drygt 10 400 fall. Ökningen beror enligt registret främst på att fler män genomgår testning för att i tidigt skede upptäcka eventuell prostatacancer. Ökningen är också störst hos dem med lågrisktumörer (icke-metastaserade). I takt med att fler testas och diagnostiseras tidigare än förr har medelåldern för tidpunkt för diagnos sjunkit. Enligt Socialstyrelsens statistik är såväl median- som medelålder för diagnosticering kring 69 år. Antihormonell behandling sätts oftast in direkt vid diagnos och bennedbrytning/benförlust uppkommer enligt uppgift från företaget relativt snabbt därefter, inom ett halvår till ett år efter påbörjad behandling, hos de patienter som drabbas.

I den studie som ligger till grund för godkännandet är medelåldern hos patienterna 75,4 år. Sett till hela studiepopulationen är; 93%  $> 65$  år, 83%  $> 70$  år och 57% är över 75 år.

---

<sup>1</sup> Ett mått på bentäthet

<sup>2</sup> Body Mass Index (ett mått på förhållandet mellan vikt och längd)

Om man i den hälsoekonomiska analysen utgår från 70 år, då ålder i sig blir en riskfaktor, i stället för 75,4 år, ökar kostnaden per QALY till cirka 530 000 kronor vid effekt på enbart kotfrakturer, och drygt 327 000 kronor vid antagande om effekt på alla typer av frakturer.

I den hälsoekonomiska modellen utgår företaget från en behandlingstid på tre år; eftersom behandlingen i studien pågick under tre år. Det finns emellertid inte några riktlinjer eller liknande som säger att man inte kan/ska fortsätta behandlingen efter tre år om man kvarstår på antihormonellbehandling (ADT). Behandlingstiden för ADT varierar, enligt företaget, som hänvisar till en nyligen utkommen artikel i Läkartidningen. Där skattas mediantiden till cirka fyra år, men den kan vara upp till ett årtionde eller mer.

Kostnaden per QALY påverkas i viss grad vid förändrade antaganden om behandlingstid. Vid en ökning av behandlingstiden från tre till fyra år ökar kostnaden per QALY till 520 000 kronor i företagets grundscenari (vid effekt enbart på kotfrakturer). Vid ett antagande om effekt enbart på kotfrakturer och en ålder på 70 år, ökar kostnaden vid fyra års behandlingstid till cirka 585 000 kronor per QALY.

Som med alla frakturpreventiva behandlingar ökar kostnadseffektiviteten med ålder eftersom frakturrisken då ökar generellt sett. Det är ovanligt att unga personer i 40-50 årsåldern behandlas med benskörhetsläkemedel. De unga patienter som kan bli aktuella för behandling med läkemedlet förväntas ha andra samtidigt riskfaktorer som ökar frakturrisken. Beaktas ytterligare riskfaktorer minskar kostnaden per QALY.

## 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.

TLV gör följande bedömning.

I den studie som ligger till grund för den godkända indikationen definierade man ökad frakturrisik som ålder > 70 år, eller < 70 år med BMD T-score i ländryggen, hela höften eller lårbenshalsen < -1,0 eller en historia med en osteoporotisk fraktur.

Baserat på denna studie blev den godkända indikationen ”Behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer. Hos män med antihormonell behandling mot prostatacancer minskar Prolia signifikant risken för vertebrala frakturer.”

Flera faktorer ska vara uppfyllda för att en patient ska vara aktuell för behandling med Prolia inom den godkända indikationen. Det är inte alla män med benförlust på grund av antihormonell behandling vid prostatacancer som har en ökad risk för frakturer.

Risikfaktor för ålder uppnås redan vid 70 år. Enligt Socialstyrelsen finns en betydande andel patienter som är yngre än 70 år som diagnosticeras med prostatacancer. För att uppfylla den godkända indikationen utgår TLV från att de patienter som är under 70 år löper ökad risk för frakturer.

I grundscenariot i företagens hälsoekonomiska analys uppgår kostnaden per QALY till drygt 500 000 kronor, vid antagande om effekt endast avseende kotfrakturer och till cirka 265 000 kronor vid antagande om effekt även på andra typer av frakturer.

Den hälsoekonomiska modellen påverkas i stor utsträckning av vilka antaganden som görs om patientpopulationens åldersstruktur, behandlingstidens längd och vilka typer av frakturer som beaktas. En yngre patientpopulation, längre behandlingstid och beaktande av effekt enbart på kotfrakturer, inte andra typer av frakturer, ger ökade kostnader per QALY.

Företaget har gjort en rad känslighetsanalyser och variationen i utfall avseende kostnad per QALY är stor beroende på vilka antaganden som görs avseende de faktorer som nämns ovan; från i företagens grundscenariot cirka 265 000 kronor med effekt på alla typer av frakturer och en behandlingstid om tre år till cirka 585 000 kronor med en yngre patient population och om endast effekter på kotfrakturer beaktas och behandlingstiden antas vara fyra år.

TLVs bedömning är att det är rimligt att utgå från de effektdata på frakturer som uppnår statistisk signifikans; kotfrakturer. Det finns även indikationer på att behandlingstiden kan vara något längre än i grundscenariot och att det mot bakgrund Socialstyrelsens statistik kan finnas skäl att anta den svenska patientpopulationen kan vara något yngre än medelåldern i studien. Ålder > 70 år är i sig definierad som ökad frakturrisik. Osäkerheten kring behandlingstidens längd är relativt stor. Kostnaden per QALY är mot bakgrund av detta sannolikt högre än i företagens grundscenariot.

Bedömningen är att kostnaden per QALY sannolikt ligger mellan 500 000 och 600 000 kronor, vilket är en relativt hög kostnad, dock rimlig vid beaktande av sjukdomens svårighetsgrad och avsaknad av annan behandling.

Sammanfattningsvis finner TLV att vid behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer uppfyller Prolia förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska således bifallas.

TLV kommer emellertid att följa användningen av Prolia hos män och erinrar om verkets möjlighet att ompröva frågan om subvention om TLV så anser lämpligt.

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

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

## 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: Hälso- och sjukvårdsdirektör Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, hälso- och sjukvårdsdirektör Mats Bojestig, vice förbundsordförande David Magnusson, t.f. landstingsdirektör Gunnar Persson och docent Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinsk utredare Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Anna Svensson och juristen Mikael Hedberg.

Catarina Andersson Forsman

Fredrika Rydén