

SÖKANDE

Janssen-Cilag Aktiebolag
Box 4042
169 04 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-06-15 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
ZYTIGA	Filmdragerad tablett	500 mg	Blistert, 56 tabletter	491237	24 015,60	24 542,16

Begränsningar

Subventioneras endast tillsammans med prednison eller prednisolon för behandling av:

- 1) nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), när docetaxel inte är lämpligt,
- 2) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad,
- 3) mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxel-baserad kemoterapiregim.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

430/2018

ANSÖKAN

Janssen-Cilag AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Zytiga, filmdragerad tablett ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige och utgör den mest frekventa cancerrelaterade dödsorsaken bland män.

Zytiga är ett oralt läkemedel som innehåller substansen abirateronacetat. Zytiga ingår i förmånerna sedan juni 2015 (dnr 4774/2014). I november 2017 (dnr 2624/2017) begränsades Zytigas subvention till de då befintliga indikationerna. Begränsningstexten löd enligt följande:

Subventioneras endast tillsammans med prednison eller prednisolon för:

- 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad.
- 2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.

Den aktuella ansökan avser en utökad indikation för Zytiga som innebär användning i tidigare skede av sjukdomen då tumören ännu inte är kastrationsresistent. Den utökade indikationen gäller användning tillsammans med prednisolon eller prednison för:

”behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).”

De jämförelsealternativ som företaget anger för den nya indikationen är dels behandling med ADT, dels behandling med docetaxel i kombination med ADT (docetaxel-ADT).

Det medicinska underlaget i ärendet består av både direkta och indirekta jämförelser. Jämförelsen mot behandling med ADT utgörs av den randomiserade, direkt jämförande fas III-studien LATITUDE. Studien utvärderar effekt och säkerhet av Zytiga i kombination med prednison och ADT (Zytiga-P-ADT) jämfört med enbart ADT och låg till grund för godkännandet av den indikation av Zytiga som är föremål för prövning i detta ärende. Behandling med Zytiga-P-ADT har i denna studie visat bättre effekt än ADT i den aktuella patientpopulationen.

Jämförelsen mellan Zytiga-P-ADT och docetaxel-ADT är indirekt. Underlaget för den relativa effektskillnaden består både av en oberoende metaanalys och en av företaget genomförd metaanalys. Ingen av analyserna visade på någon statistiskt säkerställd effektskillnad avseende totalöverlevnad (OS) mellan Zytiga-P-ADT och docetaxel-ADT. Progressionsfri överlevnad (PFS) kunde inte redovisas i den oberoende metaanalysen. I företagets metaanalys fanns det ingen statistiskt säkerställd skillnad i PFS mellan terapierna i den patientpopulation som var mest jämförbar med LATITUDE:s.

430/2018

Ytterligare en jämförelse mellan Zytiga-P-ADT och docetaxel-P-ADT har presenterats i ärendet. Denna jämförelse genomfördes inom ramen för den multiarmade studien STAMPEDE som tack vare sin design möjliggjorde direkt randomiserade jämförande data mellan Zytiga-P-ADT och docetaxel-P-ADT. Patientpopulationen i STAMPEDE är dock betydligt bredare än LATITUDE:s, då både icke-metastaserade och metastaserade patienter inkluderades i studien. Ytterligare en skillnad mellan LATITUDE och STAMPEDE är att STAMPEDE inte rapporterade resultat för subgruppen med högrisk eller högvolum metastatisk sjukdom. Jämförelsen i STAMPEDE visade ingen evidens för någon effektskillnad avseende OS. Den mest relevanta analysen av PFS (metastaserad PFS) visade inte heller på någon statistiskt signifikant effektfördel för Zytiga-P-ADT över docetaxel-P-ADT i subgruppen med metastatisk prostatacancer.

I samband med tidigare ansökan avseende Zytiga (dnr 531/2017) tecknade företaget och landstingen en sidoöverenskommelse som tillförts även detta ärende och utgör en del av beslutsunderlaget. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Zytiga inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2017 till den 31 maj 2019. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Zytiga till landstingen.

Läkemedelskostnaden (AUP) för Zytiga exklusive sidoöverenskommelsen är cirka 26 700 kronor per månad. Denna kostnad reduceras till följd av sidoöverenskommelsen. Läkemedelskostnaden för ADT och docetaxel uppgår till cirka 600 respektive 740 kronor per månad. Det tillkommer en administreringskostnad som i företagets analys uppgår till cirka 600 och 1 500 kronor per månad för ADT respektive docetaxel. Även med hänsyn tagen till både sidoöverenskommelsen och administreringskostnaderna för ADT och docetaxel är Zytiga-P-ADT flera gånger dyrare än docetaxel-ADT.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell som jämför Zytiga-P-ADT mot ADT respektive docetaxel-ADT med avseende på kostnader och effekter. I samtliga analyser inkluderas innehållet i sidoöverenskommelsen, vilket innebär att kostnaden för användning av Zytiga inom läkemedelsförmånerna minskar.

PFS och OS är de viktigaste effektmåtten som tillämpas i den hälsoekonomiska analysen. Dessa baseras på Zytigas pivotala studie LATITUDE i den direkta jämförelsen mot ADT och på företagets indirekta nätverksmetaanalys i jämförelsen mot docetaxel-ADT. Data över hälsorelaterad livskvalitet i olika hälsostadier baseras övervägande på LATITUDE.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Zytiga-P-ADT till cirka 470 000 kronor jämfört med ADT och cirka 710 000 kronor jämfört med docetaxel-ADT.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

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

fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 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 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

8 § (första stycket) Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att svårighetsgraden för den utvärderade indikationen, högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC), är mycket hög eftersom tillståndet är förknippat med nedsatt livskvalitet och kraftigt förkortad förväntad livslängd.

TLV bedömer i enighet med företaget att behandling med ADT och docetaxel-ADT är relevanta jämförelsealternativ för Zytiga i den aktuella indikationen. Båda behandlingarna rekommenderas av det svenska Vårdprogrammet för prostatacancer.

TLV bedömer baserat på studien LATITUDE att Zytiga i kombination med prednisolon och ADT har visat på god effekt jämfört med behandling med enbart ADT.

Avseende den relativa effekten mellan Zytiga-P-ADT och docetaxel-ADT bedömer TLV att det inte går att säkerställa att det föreligger någon effektskillnad till fördel för Zytiga-P-ADT jämfört med docetaxel-ADT. TLV grundar sin bedömning dels på de skillnader i studieupplägg och -population som fanns mellan studien LATITUDE och de studier där effekten av docetaxel i hormonkänslig prostatacancer utvärderades (docetaxelstudier), dels på resultaten av de metaanalyser som utvärderade den relativa effekten mellan de båda behandlingsregimerna.

Det fanns betydande skillnader av prognostisk betydelse i baslinjefaktorer mellan LATITUDE och docetaxelstudierna. Den utvärderade indikationen för Zytiga avser patienter som är

430/2018

nydiagnostiserade, har högrisk metastaser (definierade enligt studien LATITUDE) och är hormonkänsliga. Patientpopulationerna i docetaxelstudierna skiljer sig avseende viktiga faktorer såsom inklusion av patienter med metastatisk sjukdom, metastaseringsgrad (högvolum sjukdom är sjukdomsgraden som är närmast definitionen av högrisk i LATITUDE) och andel nydiagnostiserade.

Ingen av metaanalyserna kunde visa någon statistiskt signifikant skillnad i OS mellan behandlingsregimerna. Företagets metaanalys visade ingen statistisk signifikant fördel för Zytiga-P-ADT över docetaxel-ADT avseende PFS för den subgrupp av patienter i docetaxelstudierna som var mest jämförbar med LATITUDE-patienterna, det vill säga patienter med högvolum metastaser. Den oberoende metaanalysen kunde på grund av heterogen data inte redovisa någon relativ effektskillnad för PFS.

TLV bedömer att den direkt randomiserade jämförelsen STAMPEDE är relevant i denna utvärdering trots dess bredare patientpopulation. TLV bedömer att behandlingen av nydiagnostiserad mHSPC i Sverige inte kommer avgöras endast beroende av hur väl patienterna stämmer in på de kriterier som var definierade för högrisk metastatisk sjukdom i studien LATITUDE. Denna analys uppvisade dock inte heller någon statistisk signifikant skillnad avseende vare sig OS eller metastatisk PFS i den relevanta patientgruppen med metastaserad prostatacancer.

Baserat på det befintliga underlaget bedömer TLV att det finns evidens för effektfördel för Zytiga-P-ADT jämfört med ADT vid nydiagnostiserad mHSPC. Däremot har företaget inte visat någon effektskillnad för Zytiga-P-ADT jämfört med docetaxel-ADT för den utvärderade indikationen. Mot denna bakgrund valde TLV att inte räkna på någon effektfördel för Zytiga-P-ADT jämfört med docetaxel-ADT.

Eftersom Zytiga-P-ADT har en högre kostnad än docetaxel-ADT, men inte bättre effekt, kan kostnaden för Zytiga-P-ADT inte anses vara rimlig jämfört med docetaxel-ADT.

I sin analys där Zytiga-P-ADT jämförs mot ADT har TLV på grund av rådande osäkerheter kring extrapolering av överlevnadskurvorna valt att inte presentera ett enskilt grundscenario. TLV har i beräkningarna gjort det konservativa antagandet att sannolikheten att avlida är lika stor i båda behandlingsarmarna efter fem år från behandlingsstart. Att detta är ett konservativt antagande beror främst på att cirka 20 procent av patienterna i den hälsoekonomiska modellen fortfarande behandlas med Zytiga vid den tidpunkten. Med detta konservativa antagande beräknas antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår till mellan 0,81 och 1,28 beroende på val av extrapoleringsfördelning. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen är den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zytiga-P-ADT jämfört med enbart ADT i intervallet 500 000 – 820 000 kronor.

TLV bedömer att kostnaden för Zytiga-P-ADT är rimlig i förhållande till nyttan jämfört med behandling med enbart ADT, men inte jämfört med docetaxel-ADT. TLV bedömer emellertid att det kan finnas en patientgrupp där behandling med docetaxel inte är lämplig. Mot denna bakgrund beslutar TLV att subventionen för Zytiga i den nya indikationen begränsas till patienter för vilka behandling med docetaxel inte är lämplig.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de

430/2018

begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med angivna begränsningar och villkor.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, tidigare medicinske rådgivaren Stefan Back, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, universitetslektorn Martin Henriksson och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Sara Emrooz och hälsoekonomen Ina Schäffner. I den slutliga handläggningen har även seniora hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Anna Mård deltagit.

Staffan Bengtsson

Sara Emrooz

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.