

SÖKANDE

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
DK-2300 Köpenhamn, Danmark

Företrädare: Johanna Svensson

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 20 november 2021 ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare två användningsområden, med de subventionsbegränsningar som framgår nedan och till oförändrat pris.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xtandi	Filmdragerad tablett	40 mg	112 st.	118153	25 000,00	25 546,25

Begränsningar

Subventioneras för behandling av 1) icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

Villkor

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

ANSÖKAN M. M.

Xtandi ingår sedan juli 2015 (dnr 4852/2014) i läkemedelsförmånerna. Vid en omprövning i november 2017 (dnr 2626/2017) begränsades Xtandis subvention till de då befintliga indikationerna 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat 2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Härefter har Xtandi godkänts för ytterligare två användningsområden; i november 2018 för behandling av icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom och i maj 2021 för behandling av metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

Astellas Pharma a/s (företaget) har ansökt om utökad subvention för dessa nya användningsområden.

UTREDNING I ÄRENDET

Xtandi är avsett för behandling av 1) icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), 3) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat och 4) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Xtandi innehåller den aktiva substansen enzalutamid, vilket är en oralt administrerad androgenreceptorhämmare.

Icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

Företaget anför att behandling med Erleada (apalutamid) respektive Nubeqa (darolutamid) i kombination med ADT, utgör de mest relevanta jämförelsealternativen till behandling med Xtandi (enzalutamid) i kombination med ADT vid nmCRPC. Erleada och Nubeqa ingår i förmånerna för denna indikation sedan maj 2021 (dnr 3664/2020 respektive dnr 2858/2020).

Den kliniska fas III-studien PROSPER utvärderar effekt och säkerhet för behandling med enzalutamid, jämfört med placebo, som tillägg till ADT vid nmCRPC hos patienter som bedöms löpa hög risk för nära förestående metastaserad sjukdom. Studiedata visar en statistiskt signifikant effekt för metastasfri överlevnad (MFS) och total överlevnad (OS) till fördel för behandling med enzalutamid plus ADT jämfört med enbart ADT.

Företaget har även inkommit med en Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA). För effektmåtten MFS och OS ställs resultaten från PROSPER i indirekt jämförelse med resultaten från de kliniska fas III-studierna SPARTAN (apalutamid plus ADT jämfört med placebo plus ADT) och ARAMIS (darolutamid plus ADT jämfört med placebo plus ADT). Resultaten visar inga statistiskt signifikanta skillnader för enzalutamid jämfört med apalutamid respektive darolutamid avseende progression eller risk för död.

1939/2021

Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)

Företaget anför att behandling med Erleada utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med Xtandi vid mHSPC. Erleada ingår i förmånerna för denna indikation sedan maj 2021 (dnr 3664/2020).

Effekt och säkerhet för behandling med enzalutamid plus ADT har utvärderats i fas III-studien ARCHES, där jämförelsearmen utgörs av placebo plus ADT och fas III-studien ENZAMET, där jämförelsearmen utgörs av en icke-steroid antiandrogen plus ADT. Primärt effektmått i ARCHES var progressionsfri överlevnad (PFS). Skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant med en hazardkvot (HR) på 0,39. Primärt effektmått i ENZAMET var total överlevnad (OS) och skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt signifikant. Fyrtiofem procent av patienterna i ENZAMET fick även docetaxel. HR för OS skattades till 0,67 i hela studiepopulationen (ITT) och till 0,53 i subgruppen patienter som inte samtidigt fick docetaxel.

Företaget har bifogat en indirekt nätverksmetaanalys (NMA) där enzalutamid jämförs mot apalutamid (Erleada), abirateron (Zytiga), docetaxel, radioterapi och icke-steroida antiandrogener. Baserat på den indirekta jämförelsen var det ingen signifikant skillnad avseende risk för progression eller död beroende på om patienter fick enzalutamid eller apalutamid.

Hälsoekonomiskt underlag

Inom ramen för en tidigare ansökan för Xtandi (dnr 4852/2014) tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Denna sidoöverenskommelse har förlängts i omgångar och förfaller i sin helhet den 31 maj 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Xtandi till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Sidoöverenskommelser har även tecknats för Erleada (dnr 3664/2020) och Nubeqa (dnr 2858/2020). Återbäringsnivåerna i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras detta ärende. TLV kan därför inte jämföra de faktiska behandlingarkostnaderna för de tre läkemedlen.

Företaget har i stället inkommit med hälsoekonomiska modeller där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för kombinationsbehandlingen Xtandi plus ADT jämförs med ADT för respektive indikation.

SKÅLEN FÖR BESLUTET**Tillämpliga bestämmelser m.m.**

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

1939/2021

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att både icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) där patienten löper en hög risk att utveckla metastaserad sjukdom och metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) är tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Merparten av patienterna med högrisk-nmCRPC progredierar inom en kort tidsperiod till metastaserat tillstånd. Detta är i sin tur ett fortskridande tillstånd som saknar bot och leder till en förkortad livslängd. mHSPC innebär en mycket stor påverkan på livskvalitet och livslängd.

Icke metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC)

Vid högrisk-nmCRPC bedömer TLV, liksom företaget, att relevant jämförelsealternativ till Xtandi är behandling med Erleada respektive Nubeqa. Detta då både Erleada och Nubeqa är godkända för denna indikation och ingår i läkemedelsförmånerna.

Företaget har tidigare ansökt om subvention för högrisk-nmCRPC (dnr 2610/2018). Till stöd för ansökan låg en tidigare publikation av PROSPER. TLV avslog ansökan då data för total överlevnad (OS) vid denna tidpunkt var omogen och det därmed inte gick att avgöra om kostnaden stod i rimlig relation till hälsovinsten. Till stöd för denna ansökan ligger resultat från en senare dataanalys av PROSPER, där studiedata visar en kliniskt relevant effekt för total överlevnad (OS), även på längre sikt. TLV bedömer att de osäkerheter som fanns vid tidigare utvärdering angående effekt för total överlevnad inte längre föreligger.

Baserat på indirekta jämförelser samt övrigt kliniskt underlag, bedömer TLV det som rimligt att betrakta effekt och säkerhet för enzalutamid (Xtandi) som jämförbar med den för apalutamid (Erleada) respektive darolutamid (Nubeqa) vid hög-risk nmCRPC.

1939/2021

TLV:s hälsoekonomiska analys baseras på bedömningen att effekten för Xtandi är jämförbar med den för Erleada respektive Nubeqa för nmCRPC. I aktuell analys har TLV därför justerat företagets hälsoekonomiska modell för att erhålla en QALY-vinst i samma storleksordning som i utredningen av Erleada (0,61) respektive i utredningen av Nubeqa (0,69). Vissa antaganden gällande övriga vårdkostnader har också justerats. Justeringarna medför att skillnaden i vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) huvudsakligen beror på skillnader i kostnader och inte skillnad i effekt.

I utvärderingen av Erleada uppskattades kostnaden per QALY till 360 000 kronor, med beaktande av sidoöverenskommelsen för Erleada. I utvärderingen av Nubeqa uppskattades kostnaden per QALY till 430 000 kronor, med beaktande av sidoöverenskommelsen för Nubeqa.

I TLV:s analys gällande indikationen nmCRPC, och med hänsyn till befintlig sidoöverenskommelse, uppgår kostnaden per QALY för Xtandi till cirka 520 000 kr när QALY-vinsten motsvarar den som tidigare uppskattats i analysen av Erleada (0,61) och till cirka 480 000 kr då QALY-vinsten motsvarar vad som uppskattades i analysen av Nubeqa (0,69).

Xtandi, Erleada och Nubeqa är tänkta att ges fram till metastasering. I analysen av Xtandi används metastasfri överlevnad (MFS) som en proxy för tid på behandling. Med anledning av detta jämför TLV mot de känslighetsanalyser där MFS användes som proxy för tid på behandling även för Nubeqa respektive Erleada. I TLV:s känslighetsanalys av Erleada där MFS användes som proxy för tid på behandling ökade kostnaden per QALY till 430 000 kronor. I TLV:s känslighetsanalys av Nubeqa där MFS användes som proxy för tid på behandling ökade kostnaden per QALY till 720 000 kronor.

Metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)

Vid mHSPC bedömer TLV, liksom företaget, att relevant jämförelsealternativ till Xtandi är behandling med Erleada (apalutamid). Detta då TLV år 2021 bedömde Erleada som kostnadseffektivt i jämförelse med då befintliga behandlingsalternativ vid mHSPC.

TLV bedömer att behandling med enzalutamid plus ADT, jämfört med enbart ADT, resulterar i en statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängning av både radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad samt total överlevnad.

Baserat på den indirekta jämförelse företaget bifogat bedömer TLV det som rimligt att betrakta effekten av enzalutamid (Xtandi) som jämförbar med den för apalutamid (Erleada) vid mHSPC.

TLV:s hälsoekonomiska analys utgår därför från antagandet om att effekten av Xtandi plus ADT är jämförbar med effekten av Erleada plus ADT vid mHSPC. För att erhålla en QALY-vinst i nivå med vad som erhöles i utvärderingen av Erleada har OS för Xtandi plus ADT skattats med en konstant HR i förhållande till ADT. Den HR som använts utgår från hela ITT-populationen i ENZAMET-studien, det vill säga inkluderar även patienter som samtidigt fick docetaxel. I ENZAMET var HR för OS bättre i subgruppen patienter som inte samtidigt fick docetaxel, QALY-vinsten relativt ADT skulle alltså bli högre om man i stället utgick endast från subgruppen som inte samtidigt fick docetaxel. Vissa vårdkostnader har också justerats för att efterlikna antaganden som gjordes i utvärderingen av Erleada.

I utvärderingen av Erleada uppskattades kostnaden per QALY för Erleada plus ADT jämfört med ADT till 640 000 kronor med beaktande av sidoöverenskommelsen för Erleada.

1939/2021

Kostnaden per QALY för Erleada bedömdes vara i nivå med vad som tidigare uppskattats för Zytiga vid motsvarande indikation där kostnaden per QALY för Zytiga plus ADT jämfört med ADT uppskattades ligga mellan 500 000 och 820 000 kronor med beaktande av sidoöverenskommelsen för Zytiga (dnr 430/2018).

I TLV:s nuvarande grundscenario vid indikationen mHSPC uppskattas en kostnad per QALY på 580 000 kronor med beaktande av sidoöverenskommelsen.

Sammantagen bedömning

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per QALY för Xtandi vid nmCRPC och mHSPC inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Eftersom Xtandi kan bli aktuell som behandling för nya indikationer bedömer TLV att det finns anledning att förena beslutet om subvention med en begränsning till de godkända indikationerna.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Xtandi subventioneras för behandling av 1) icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

Xtandi ingår sedan tidigare (dnr 2626/2017) i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention för behandling av 1) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat, 2) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Genom detta beslut är Xtandis subvention förenat med följande sammanlagda begränsning. Subventioneras endast för behandling av 1) icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), 3) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat, 4) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

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

Se nedan hur man överklagar.

1939/2021

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars. överläkaren Maria Strandberg och läkemedelschefen Maria Landgren. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren och hälsoekonomen Anja Wikström. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Emma Norrefalk och juristen Elin Borg deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Anja Wikström

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.