

**SÖKANDE**

Ferring Läkemedel AB  
Box 4041  
203 11 Malmö

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Firmagon, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

## ANSÖKAN

Ferring Läkemedel AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
FIRMAGON	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	80 mg	80 mg	040239	1 230,00
FIRMAGON	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	120 mg	240 mg	040251	2 238,50

## UTREDNING I ÄRENDET

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män. Prostatacancer celler är beroende av testosteron för tillväxt och spridning, därför går behandling av avancerad hormonberoende prostatacancer ut på att avlägsna manligt könshormon från blodet och/eller att blockera hormonernas effekt på prostatakörteln.

Som standard i Sverige behandlas hormonberoende prostatacancer med substanser som liknar gonadotropinfrisättande hormon, GnRH-agonister. Genom överstimulering av GnRH-receptorer hämmas den naturliga frisättningen av GnRH vilket leder till att kastrationsnivåer av testosteron uppnås efter ungefär fyra veckor. I början av behandlingen med GnRH-agonist sker en övergående ökning av testosteronnivåerna, detta kallas flare. Eftersom flare kan stimulera tumörens tillväxt och dessutom leda till svår smärta är det i det nationella vårdprogrammet för prostatacancer,<sup>1</sup> för primär hormonell behandling vid fjärrmetastaser, rekommenderat att kombinera GnRH-agonister med antiandrogen, som flareprofylax, under behandlingens fyra första veckor. I de nationella riktlinjerna för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård från Socialstyrelsen framkommer att för patienter med symtom av skelettmetastaser har GnRH-agonist kombinerat med flareskydd prioritet 3. GnRH-agonister finns som injektionsvätska eller som implantat och administreras av vårdpersonal, varje, varannan, var tredje, var sjätte, eller var tolfte månad.

Firmagon innehåller den aktiva substansen degarelix som verkar som en GnRH-antagonist. Firmagon har en direkt testosteronsänkande effekt och orsakar inte flare. I det nationella vårdprogrammet för prostatacancer rekommenderas patienter med svåra smärtor, obstruktion av de övre urinvägarna eller neurologiska symtom att i första hand behandlas med kirurgisk kastration eller med GnRH-antagonist. I Socialstyrelsens riktlinjer framkommer inte något om GnRH-antagonister. Firmagon administreras initialt som engångsdos (2 × 120 mg) och sedan en gång per månad (80 mg), subkutant. Injektionen ges av sjuksköterska eller läkare.

<sup>1</sup>[http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%c3%a5rdprogram/NatVP\\_Prostatacancer\\_v.1.0\\_20140415\\_final.pdf](http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%c3%a5rdprogram/NatVP_Prostatacancer_v.1.0_20140415_final.pdf)

I registreringsstudien<sup>2</sup> jämfördes två olika doser av degarelix (*Firmagon*) med GnRH-analogen leuprorelin. Resultatet visade att degarelix var minst lika effektivt som leuprorelin på att hålla kastrationsnivåer av testosteron under ett års tid. Studien var oblandad och elva procent av patienterna som behandlades med leuprorelin fick flareskydd. Effekten på reduktion av prostataspecifikt antigen (PSA) inträdde snabbare i patientgruppen som fick Firmagon. Dock var det ingen skillnad mellan gruppen som fick Firmagon jämfört med gruppen som fick leuprorelin tillsammans med flareprofylax. Andelen patienter som upplevde PSA-misslyckande var lika i alla grupper liksom den rapporterade livskvaliteten.

I en efterföljande analys av registreringsstudien<sup>3</sup> konkluderas att det inte var någon skillnad mellan grupperna i sannolikheten för överlevnad. Resultaten tyder även på att PSA-misslyckande inträffar nästan enbart hos patienter med metastaserande prostatacancer eller höga värden av PSA vid baslinjen och att denna grupp av patienter hade lägre sannolikhet att uppleva PSA-misslyckande efter behandling med Firmagon. Denna sannolikhet var dock inte statistiskt signifikant efter justering av sjukdomstillstånd och nivåer av PSA vid baslinjen.

I en extensionsstudie av registreringsstudien<sup>4</sup>, designad för att visa effekt och säkerhet av långtidsbehandling av Firmagon, bibehölls de undertryckta nivåerna av testosteron och PSA på samma sätt som i registreringsstudien. Patienter som fått leuprorelinbehandling i registreringsstudien fick byta till behandling med Firmagon eller degarelix 160 mg (högre dos än Firmagon). Hasardkvoten för PSA-progressionsfri överlevnad minskade i grupperna som tidigare fått leuprorelin och i gruppen med höga nivåer av PSA vid baslinjen. Dock var studien okontrollerad och endast de patienter som fått leuprorelin i registreringsstudien bytte behandling.

I en analys<sup>5</sup> har resultat från fem olika studier poolats, i vilka Firmagon, degarelix 240/160 mg respektive en tremånaders depotberedning av degarelix jämförs med GnRH-agonisterna leuprorelin eller goserelin. Effektmåtten i studierna har också varit olika. Tre av de ingående studierna följdes upp efter tre månader och två av studierna efter tolv månader. Alla studier var oblandade och de flesta patienter som behandlades med GnRH-agonist fick inte flareskydd initialt. Enligt analysen hade patienterna som behandlades med Firmagon fördelar avseende sjukdomsprogression, överlevnad, biverkningar från leder, muskuloskeletala biverkningar och biverkningar från urinvägarna. Dock var det ingen skillnad avseende muskuloskeletala biverkningar och biverkningar från urinvägarna i tremånadersstudierna där alla patienter som

---

<sup>2</sup> Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, Jensen J-K, Olesen TK, Schröder FH, The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer, *BJU Int* 2008 102:1531-8

<sup>3</sup> Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Crawford E D, Moul J, Jensen J-K, Kold Olesen T, Persson B-E, Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics, *Eur Urol*. 2010 May;57(5):836-42.

<sup>4</sup> Crawford et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol*. 2011 Sep;186(3):889-97 2011 Sep;186(3):889-97

<sup>5</sup> Klotz, L et al. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Degarelix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists. *Eur Urol*(2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.63>

behandlats med GnRH-agonist även fått flareskydd initialt. Författarna spekulerar att dessa skillnader kan bero på att alla i GnRH-agonistgruppen i tremånadersstudierna har fått flareprofylax, eller att patienterna i tremånadersstudierna inte har haft lika svår sjukdom vid baslinjen.

I en annan analys<sup>6</sup> har resultat från ovan nämnda studier poolats med en studie där en intermitterant behandlingsregim av Firmagon studerats. Avsikten med analysen var att undersöka påverkan på kardiovaskulär sjuklighet eller död efter behandling med Firmagon respektive GnRH-agonist. I de studier som ingår i analysen registrerades kardiovaskulär sjuklighet som oönskade effekter och var inte ett förspecificerat effektmått. Enligt analysen hade de patienter som behandlats med Firmagon en lägre risk att drabbas av en kardiovaskulär händelse eller död jämfört med de patienter som behandlats med GnRH-agonist. Författarna menar också att resultaten ska tolkas som hypotesgenererande på grund av att det är en post-hocanalys.

För att undersöka relevansen av resultaten från de poolade analyserna för svensk klinisk praxis har TLV har inhämtat utlåtande från experter. TLV har även bett om experternas syn på om frånvaro av flareprofylax kan påverka utfallet för patienterna som fått behandling med GnRH-agonist och hur användningen av flareprofylax ser ut i Sverige. Enligt experterna ger inte ett års uppföljning av totalöverlevnad tillräckligt stöd för att rekommendera Firmagon. Experterna påpekar också att en stor andel av patienterna i analyserna var i ett stadium av sjukdomen då de inte skulle ha fått behandling med GnRH-agonist eller antagonist, enligt ett modernt synsätt att behandla prostatacancer. Analyserna ger därför inte en acceptabel anledning att rekommendera Firmagon före något annat preparat. På frågan om frånvaro av flareprofylax kan ha haft betydelse för utfallet svarar experterna att det inte går att besvara eftersom det inte framkommer vilka grupper som har fått, respektive inte fått, flareprofylax. Vidare anser de att flareprofylax inte spelar någon roll för patienter med cancer i tidigt stadium, men det kan ha betydelse för dem med avancerad cancer. Experterna menar också att de män som får GnRH-agonister ska få flareprofylax en vecka innan första injektionen och sedan ytterligare tre veckor.

Även företaget har hämtat in ett expertutlåtande där experterna understryker att det inte finns någon evidens för att flareprofylax har långtidseffekter utöver det kortvariga skyddet mot flaresymtom. Enligt experterna finns det heller ingen väl etablerad klinisk praxis kring användningen av flareprofylax i Sverige.

Firmagon kostar 1300 kronor per månad förutom den första månaden. Den första månaden kostar Firmagon 2300 kronor. Leuprorelin Sandoz kostar drygt 800 kronor per månad. Firmagon administreras en gång per månad, medan leuprorelin beroende på beredning administreras varje, var tredje eller var sjätte månad. Administreringskostnaderna är alltså högre för Firmagon. Flareskydd tas endast i inledningen av leuprorelinbehandlingen till en försumbar kostnad.

---

<sup>6</sup> Albertsen PC, et al. Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist. *Eur Urol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.032>

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell där Firmagon jämförs med en tremånadersberedning av leuprorelin (Eligard 22,5 mg) med tillägg av bicalutamid. Modellen är mycket lik en publicerad, företagssponsrad kostnadseffektivitetsstudie<sup>7</sup>.

Modellen estimerar olika risker för patienter som använder Firmagon eller Leuprorelin att progrediera från första linjens behandling till monitorering inför andra linjens behandling samt olika sannolikhet att få muskuloskeletala och kardiovaskulära biverkningar. Vinster i form av nytta och minskade kostnader uppkommer i modellen genom att patienters progression till värre stadier fördröjs.

Patienterna som är med i analysen har hormonresponsiv prostatacancer och är i genomsnitt 69 år. Åldern är hämtad från prostatacancerregistret.

Utifrån femårig data över andelen patienter som hade progredierat vid användning med Firmagon har företaget estimerat fem olika parametriska funktioner. Den funktion som hade bäst statistisk passform användes för att estimerar progression för patienter som använder Firmagon både under den tid som det finns data för och under hela modellens förlopp.

Hasardkvoten för PSA-misslyckande under den ettåriga studien mellan patienterna som fick leuprorelin och de som fick Firmagon används för att estimerar progressionskurvan för leuprorelin. De antar att de icke-statistiskt signifikanta punktskattningarna från den ettåriga studien är tillämpbara under hela modellens längd, vilket kontinuerligt skapar en större andel som progredierar vid användning med leuprorelin jämfört med Firmagon.

Patientens fortsatta progression i behandlingstrappan efter PSA-misslyckande baseras på genomsnittlig tid som patienterna står på dessa behandlingssteg enligt olika källor. European Association of Urology redovisar genomsnittlig duration för antiandrogena tillägg, för docetaxelbehandling och för period av avvaktan mellan behandling med antiandrogena tillägg och med docetaxel. Den genomsnittliga tiden på abirateronbehandling kommer från den utvärdering av abirateron som NICE gjorde. Antagande om längden av period av passiv monitorering innan antiandrogent tillägg ges och hur lång perioden av palliativ vård är bygger på uppskattningar från svenska kliniska experter.

Risker för muskuloskeletala och kardiovaskulära biverkningar har extrapolerats med hjälp av poolade ettåriga data från sex olika studier där Firmagon jämförs med GnRH-agonister.

Minskad mortalitet sker i Firmagonarmen på två sätt. Dels finns det en direkt effekt i samband med minskad kardiovaskulär dödlighet, dels en indirekt effekt till följd av att patienterna som använder Firmagon progredierar långsammare.

Modellens nyttovikter för de nio tillstånden i modellen är 20 år gamla internationella data. De är hämtade från en publicerad kostnadseffektanalys i vilken en översikt av litteraturen gjordes<sup>8</sup>. Företaget har låtit svenska kliniska experter validera nyttovikterna.

---

<sup>7</sup> Hatoum HT et al Cost-effectiveness analysis comparing degarelix with leuprolide in hormonal therapy for patients with locally advanced prostate cancer. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2013;13(2):261-70

Ytterligare reduktioner görs om patienterna drabbas av ryggmärgskompression, muskuloskeletal och kardiovaskulära händelser.

Enligt företagets modell vinner patienterna hela 1,57 kvalitetsjusterade levnadsår på att behandlas med Firmagon istället för med leuprorelin och initialt flareskydd. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår blir, enligt modellen 80 000 kronor. Även när vi enbart betraktar en effekt i taget så utfaller modellens resultat som låga i de flesta fall.

Nyttovikter enligt den svenska tariffen skulle med all sannolikhet leda till ännu större qaly-vinster och därmed bättre resultat i företagets kalkyler.

TLV har haft överläggningar med företaget.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

Firmagon används för behandling av avancerad hormonberoende prostatacancer. Firmagon är en GnRH-antagonist som ger en direkt sänkning av testosteronnivåerna. Det mest relevanta jämförelsealternativet är leuprorelin med initial flareprofylax.

I registreringsstudien har Firmagon visats vara minst lika effektivt som leuprorelin med avseende på att behålla kastrationsnivåer av testosteron under ett år. European Medicines Agency (EMA) skriver i utredningsrapporten att den kliniska fördelen av Firmagon är att flare undviks och att flareprofylax inte behövs. Firmagon kan därför vara speciellt användbar när en snabb reduktion av testosteronnivåerna är viktigt. EMA skriver också att den kliniska

---

<sup>8</sup> Bayoumi AM et al Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. Journal of the National Cancer Institute 2000;92(21):1731-9

fördelen jämfört med leuprorelin och initialt flareskydd i början av behandlingen inte har visats.

Utöver registreringsstudien har företaget bifogat en extra analys av registreringsstudien, två okontrollerade extensionsstudier som tar vid efter registreringsstudien och sträcker sig upp till fem år och två publikationer där fem respektive sex studier där degarelix studerats med GnRH-agonisterna leuprorelin eller goserelin som kontroll. Från de poolade analyserna drar företaget slutsatsen att degarelix (*Firmagon*) har fördelar jämfört med GnRH-agonister med avseende på en rad effektmått som analyserats post hoc. Poolade analyser har generellt en lägre evidensgrad än direkt jämförande studier och författarna uppger att resultaten ska ses som hypotesgenererande. Med anledningen av de osäkerheter som studierna innehåller är frågan huruvida det verkligen föreligger några skillnader mellan degarelix och GnRH-agonister.

Av ovan redovisade expertutlåtanden som TLV har inhämtat framkommer att publikationerna inte ger en acceptabel anledning att rekommendera degarelix (*Firmagon*) före något annat preparat.

Firmagon kostar cirka 500 kronor mer i månaden än Leuprorelin. Under första månaden är skillnaden ännu större. Det är troligen inte en hög kostnad om det finns en påtaglig effektskillnad på PSA-misslyckande samt muskuloskeletal och kardiovaskulära händelser mellan läkemedlen.

TLV bedömer med bakgrund av ovanstående att företaget inte med tillräcklig tillförlitlighet visat att behandling med Firmagon jämfört med behandling med leuprorelin med initialt flareskydd har de fördelar som företaget framhåller. Firmagon bedöms därför inte vara ett kostnadseffektivt alternativ till nuvarande pris.

Kravet på kostnadseffektivitet i relation till både människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen förändrar inte denna bedömning. Den grupp patienter som behandlas för avancerad hormonberoende prostatacancer är visserligen svårt sjuka. Inom förmånssystemet finns emellertid behandlingsalternativ som enligt en av TLV:s experter ger god effekt, vilket medför att patienterna inte kommer att stå utan fullgod behandling.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att företaget inte har visat att kostnaden för Firmagon är rimlig ur medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. TLV anser därför att förutsättningarna i 15 § 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. Nämnden sänder

överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden 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), förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och läkemedelschefen Karin Landenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Anna Lampa. I handläggningen har även hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Katarina Berglund deltagit.

Stefan Lundgren

Anna Lampa