

TLV

2016 -11- 28

Dnr... 1880/2014:41

KLAGANDE

Ferring Läkemedel Aktiebolag, 556499-5073

Ombud:

Advokat Helén Waxberg
Mannheimer Swartling Advokatbyrå AB
Box 1711
111 87 Stockholm

MOTPART

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 22520
104 22 Stockholm

ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Förvaltningsrätten i Stockholms dom den 13 maj 2015 i mål nr 11777-14,
se bilaga A

SAKEN

Läkemedelsförmåner

KAMMARRÄTTENS AVGÖRANDE

Kammarrätten avslår överklagandet.

YRKANDEN M.M.

Ferring Läkemedel Aktiebolag (bolaget) yrkar att Firmagon, pulver och vätska till injektionsvätska lösning 80 mg jämte 120 mg, ska inkluderas i läkemedelsförmånerna. Till stöd för sin talan åberopar bolaget vad det anfört i förvaltningsrätten samt tillägger bl.a. följande.

Det är ostridigt mellan parterna att det ankommer på bolaget att göra sannolikt att kriterierna enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. Det finns inget krav enligt lagen eller praxis på att endast signifikant fastställda studieresultat kan användas. Inte heller finns något krav på att endast resultat från prospektiva studier eller i övrigt endast en viss typ av studier kan användas för den sannolikhetsbedömning som ska göras. Det ska således göras en sammanvägd bedömning av den vetenskapliga dokumentation bolaget åberopat jämfört med de invändningar Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har gjort.

I tillägg till tidigare åberopad vetenskaplig bevisning åberopas ett expertutlåtande daterat den 16 juni 2015 från fem professorer, vilka är Sveriges ledande experter på behandling av prostatacancer. I expertutlåtandet bekräftas att behandling med Firmagon ger såväl snabbare sänkning av testosteronnivåerna som längre PSA-progressionsfri överlevnad och total överlevnad (Tombal et al. 2013, Klotz et al. 2014, Albertsen et al. 2014, Crawford et al. 2011, Iversen et al. 2009 och Miller et al. 2013). Vidare fastställs att randomiserade studier visar att Firmagon ger signifikant färre biverkningar än leuprorelin. Detta gäller även svårare biverkningar som hjärt-kärlbiverkningar (Tombal et al. 2013, Albertsen et al. 2014 och Russel et al. 2015), led- och muskelrelaterade besvär (Miller et al. 2013 och Klotz et al. 2014) samt biverkningar i de nedre urinvägarna (Klotz et al. 2014, Miller et al. 2013, Mason et al. 2013 och Axcrona et al. 2012). Utlåtandet pekar vidare på att nya studier visar att prostatacancersjuka patienter med tidigare hjärt-kärlsjukdom som behandlas med Firmagon har

signifikant lägre risk för död, stroke och hjärtinfarkt jämfört med de som behandlas med leuprorelin (Tombal et al. 2013, Albertsen et al. 2014, Russel et al. 2015 och Albertsen et al. 2015). Det anförs även att ny forskning visar att behandling med leuprorelin kan destabilisera åderförkalkningsplack, vilket leder till att risken för ruptur ökar (Hopmans SN et al. 2014 och Knutsson et al. 2015).

Vidare åberopas en studie av Iversen et al. 2016 som visar att Firmagon har bättre effekt på PSA PFS än leuprorelin med flareskydd. Dessutom åberopas en stor prospektiv studie (Liping Xie et al.) vari framgår att gruppen som fick Firmagon hade statistiskt signifikant högre överlevnad utan att sjukdomen förändrats efter ett år.

TLV har endast framfört allmänt hållna och vetenskapligt obestyrkta invändningar, vilka i flera avseenden präglas av missuppfattningar och bristfällig kunskap avseende terapiområdet. Detta gäller såväl de yttranden TLV åberopat under skriftväxlingen i förvaltningsrätten som det åberopade utlåtandet från Läkemedelsverket.

Vad gäller de invändningar TLV riktat mot studierna Klotz et al. 2014 och Albertsen et al. 2014 bestrids att det skulle föreligga brister i inrapporterad data. Studierna är randomiserade regulatoriska pivotala studier som är validerade, granskade och publicerade i ansedda tidsskrifter. Det är korrekt att ursprungsdata i vissa av de åberopade studierna kommer från Klotz et al. 2014 och Albertsen et al. 2014. Det som är av vikt är emellertid att studierna har haft olika utgångspunkter för vad som skulle bedömas retrospektivt och att samtliga studier entydigt pekar på fördelar för Firmagon jämfört med leuprorelin.

Den information som Läkemedelsverket synes ha fått tillgång till från TLV som underlag för sitt utlåtande är endast en begränsad del av den bevisning bolaget åberopat. Det är särskilt anmärkningsvärt att

Läkemedelsverket inte tycks ha fått tillgång till expertutlåtandet som getts in till kammarrätten.

Läkemedelsverket anger under rubriken Klotz et al. att studierna behöver vara designade för PSA-fri överlevnad för att några kliniska slutsatser ska kunna dras. PSA är en prospektivt planerad objektiv sekundär laboratorie-endpoint där olika studier visar samma resultat i en prospektivt planerad analys. De poolade analyserna styrker resultaten från enskilda studier, dvs. att Firmagon har effektfördelar jämfört med leuprorelin. Under rubriken Albertsen et al. gör Läkemedelsverket gällande att man inte finner någon säkerställd skillnad i total överlevnad mellan behandlingsgrupperna. I studien redovisas dock tydligt att risken för död och allvarlig hjärt-kärlhändelse är 56 procent lägre i gruppen som fick Firmagon. Den end-point som undersökts är alltså allvarlig hjärt-kärlhändelse och död tillsammans. I den diskussion Läkemedelsverket för i utlåtandet påstås bl.a. att man i kliniska studier inte har visat att det finns en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar vid GnRH-analog behandling. Studierna Albertsen, Klotz, Russel och Iversen visar dock alla på ökade risker för hjärt-kärlsjukdom vid behandling med GnRH-agonister.

Sammanfattningsvis har bolaget genom återopad bevisning gjort sannolikt att Firmagon har bättre effekt och mindre allvarliga biverkningar än leuprorelin med initialt flareskydd. Nämnade effektfördelar och de mindre allvarliga biverkningarna föreligger både på kort och lång sikt. Ingen studie tyder på motsatsen.

TLV anser att överklagandet ska avslås. Till stöd för sin inställning återopar TLV vad verket tidigare har anfört samt tillägger bl.a. följande.

Bolagets medicinska underlag kan inte läggas till grund för subvention. Sakfrågan i målet är att bolaget inte har visat att Firmagon motiverar ett högre pris än det mest relevanta jämförelsealternativet leuprorelin med

flareskydd. Artiklarna som bolaget har hänvisat till antyder visserligen en viss fördel för degarelix (Firmagon), men de innehåller brister i validiteten på inrapporterad data. Bolaget har därmed inte med tillräcklig tillförlitlighet visat att behandling med Firmagon jämfört med behandling med jämförelsealternativet har de fördelar bolaget framhåller. Denna bedömning stöds av TLV:s anlitade experter samt av Läkemedelsverket.

Till stöd för sin talan har bolaget bl.a. hänvisat till Klotz et al. 2014 och Albertsen et al. 2014. Dessa studier är de mest relevanta och betydelsefulla studier som bolaget kommit in med under handläggningen av subventionsansökan. Författarna till Klotz et al. 2014 uppger själva att studien har brister. De anser att uppföljningstiden på ett år samt det låga antalet dödsfall begränsar styrkan i slutsatserna om långtidseffekter i den poolade analysen. Författarna till Albertsen et al. 2014 skriver att resultaten endast ska tolkas som hypotesgenererande, eftersom analysen gjorts i efterhand.

Ett utlåtande har inhämtats från Läkemedelsverket den 15 februari 2016 avseende relevansen av nämnda studier. Läkemedelsverket pekar på brister med studierna som medför att man inte kan dra slutsatsen att behandling med degarelix (Firmagon) skulle utgöra en fördel jämfört med GnRH-agonister.

Vad gäller Klotz et al. 2014 yttrar Läkemedelsverket att data i analysen bygger på resultat från studier som inte har PSA-fri överlevnad som primärt utfallsmått. För att kunna dra några kliniska slutsatser behöver studierna vara designade för PSA-fri överlevnad. Dessutom finns det oklarheter i hur flareskydd har hanterats i de ingående studierna. Vidare anförs att muskuloskeletala besvär i artikeln definieras som ryggvärk, smärta från extremiteter, muskelvärk, skelettsmärta, muskuloskeletal smärta och smärta i nacke. Dessa symtom är alla generella och svårdefinierade i kontexten av prostatacancer. Utan möjlighet till närmare granskning av den kliniska

relevansen av dessa symtom och möjligheten att granska vilka symtom som uteslutits kan inte någon slutsats dras angående relevanta skillnader mellan behandling med GnRH-antagonist och analog behandling. En av studierna som inkluderats i analysen har IPSS som primärt utfallsmått. Den studien avslutades i förtid pga. bristande rekrytering och resultatet tyder på non-inferiority. Man kan således inte dra någon slutsats angående relevanta skillnader i urinvägsrelaterade händelser mellan behandling med GnRH-antagonist och analog behandling.

Vad gäller studien Albertsen et al. 2014 yttrar Läkemedelsverket att de studier som inkluderats i den poolade analysen var designade för att studera prostatavolymer, PSA-utfall vid intermittent behandling och testosteronutfall. Data för kardiovaskulär sjukdom inhämtades retrospektivt. Detta bidrar till, som författarna till analysen själva konstaterar, att fynden ska ses som hypotesgenererande och måste konfirmeras med prospektiva studier. Inga kliniska slutsatser kan därmed dras i nuläget.

Förutom Klotz et al. 2014 och Albertsen et al. 2014 har bolaget hänvisat till ytterligare studier. Tombal et al. 2013, Miller et al. 2013, Mason et al. 2013 och Axcrona et al. 2012 innehåller alla samma data som använts i Klotz et al. 2014 och Albertsen et al. 2014. Inget av det åberopade materialet har sådan vetenskaplig tyngd att det visar att Firmagon har ett mervärde i förhållande till leuprorelin med flareskydd och därför motiverar ett högre pris inom läkemedelsförmånerna.

SKÄLEN FÖR KAMMARRÄTTENS AVGÖRANDE

Den rättsliga regleringen m.m.

Enligt 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. i dess lydelse från och med den 1 januari 2016 ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna om 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 (p. 1). Dessutom krävs att 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 (p. 2).

Bedömningen av om ett läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna ska göras med beaktande av människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt de prioriteringsriktlinjer för hälso- och sjukvården som riksdagen ställt sig bakom. I ljuset av dessa utgångspunkter bör en bedömning göras i varje enskilt fall rörande ett läkemedels kostnadseffektivitet och marginalnytta. Av detta följer att ett nytt läkemedel som är förknippat med högre kostnader än likvärdig befintlig terapi i allmänhet inte bör ingå i förmånerna. Vid ställningstagandet om ett nytt läkemedel innebär en högre kostnad i förhållande till befintlig terapi ska bedömas om kostnaden står i rimlig proportion till den uppnådda hälsovinsten (prop. 2001/02:63 s. 28, s. 46-47 och s. 92).

Enligt 8 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. åligger det sökanden att visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda.

Kammarrättens bedömning

Frågan i målet är om bolaget har visat att villkoren för subvention är uppfyllda. Kammarrätten anser i likhet med förvaltningsrätten att bolaget har att göra sannolikt att Firmagon ska inkluderas i läkemedelsförmånerna.

Kammarrätten har inledningsvis att ta ställning till om Firmagon tillför något nytt till terapiarsenalen för avancerad hormonberoende prostatacancer eller om det finns jämförbara behandlingsalternativ. Behandlingen av

sjukdomen går ut på att avlägsna manligt könshormon från blodet för att blockera hormonernas effekt på prostatakörteln genom antingen kirurgisk eller medicinsk kastration. Trots att behandlingsalternativen skiljer sig åt visar utredningen i målet att Firmagon har effekt avseende medicinsk kastration som är likvärdig med redan befintlig terapi med GnRH-analog (leuprorelin) och initialt flareskydd. Den fortsatta jämförelsen av läkemedlets kostnadseffektivitet och marginalnytta bör därför ske i förhållande till denna behandling.

Utredningen ger stöd för att Firmagon har en direkt testosteronsänkande effekt och att detta leder till vissa fördelar för patienterna. De hälsovinster som uppnås genom dessa fördelar motiverar dock enligt kammarrätten inte i sig Firmagons högre pris och kan därför inte ensamt utgöra grund för att inkludera Firmagon i läkemedelsförmånerna. Härutöver krävs att bolaget kan visa på ytterligare hälsovinster med Firmagon i förhållande till jämförelsealternativet.

Bolaget har åberopat ett flertal studier till stöd för att Firmagon har bättre effekt och mindre allvarliga biverkningar än leuprorelin med initialt flareskydd. Av de aktuella studierna är det enligt kammarrätten Albertsen et al. 2014 och Klotz et al. 2014 som är de mest relevanta vid bedömningen av om Firmagon ska inkluderas i läkemedelsförmånerna.

Bolaget har åberopat studien Albertsen et al. 2014 till stöd för att Firmagon halverar risken för kardiovaskulära biverkningar för män med tidigare känd hjärt-kärlsjukdom jämfört med leuprorelin. Vidare visar studien enligt bolaget att Firmagon har effektfördelar jämfört med leuprorelin. Ett expertutlåtande som är daterat den 16 juni 2015 ger stöd för bolagets inställning.

Kammarrätten konstaterar att författarna till den aktuella studien har angett att resultaten får ses som hypotesgenererande, eftersom analysen är post

hoc. Den oblindade studiedesignen nämns som en brist liksom att kardiovaskulära händelser rapporterats som en biverkan och inte studerades som effektmått. Författarna menar att randomiserade kliniska prövningar behövs för att validera resultatet av analysen.

Kammarrätten anser inte att det som anges i expertutlåtandet vederlägger de brister som framkommit avseende studien. Vidare bekräftas bristerna av såväl TLV:s expertutlåtanden under handläggningen av subventionsansökan som av Läkemedelsverkets yttrande i kammarrätten. Mot denna bakgrund får studiens resultat anses ha ett begränsat bevisvärde.

Studien Klotz et al. 2014 har återopats av bolaget till stöd för att den starka tendens på PSA-progressionsfri överlevnad till Firmagons fördel jämfört med leuprorelin som förelåg enligt tidigare studier nu är statistiskt säkerställd. Vidare visar studien enligt bolaget att det föreligger statistisk signifikans även för den absoluta parametern total överlevnad samt att signifikant fördel är visad i fråga om svåra biverkningar.

Enligt kammarrätten uppvisar även denna studie brister. Författarna till studien nämner själva att uppföljningstiden på ett år samt det låga antalet dödsfall begränsar styrkan i slutsatserna om långtidseffekter. Författarna påpekar också att det var skillnad mellan antalet inträffade biverkningar av muskuloskeletal karaktär och biverkningar från urinvägarna i studierna som följdes upp efter tre månader i förhållande till studierna som följdes upp efter tolv månader. Det var endast i studierna med uppföljning efter tolv månader som någon signifikant skillnad mellan grupperna syntes. Författarna anger att dessa skillnader kan bero på att alla patienter i studierna som följdes upp efter tre månader använde antiandrogen (flareskydd).

Trots nämnda brister ger bolagets argumentation samt det expertutlåtande som givits in i kammarrätten visst stöd för att studiens resultat ändå skulle


kunna vara tillförlitligt. Kammarrätten konstaterar emellertid att TLV har inhämtat utlåtande från två experter under handläggningen av subventionsansökan samt låtit Läkemedelsverket uttala sig om studien. Enligt utlåtandena innehåller studien brister som gör att man inte kan dra de slutsatser om Firmagons fördelar som bolaget har gjort. Kammarrätten ansär att de påtalade bristerna påverkar resultatens tillförlitlighet.

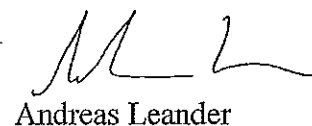
Bolaget har åberopat flera andra studier för att visa på Firmagons fördelar. TLV har anfört att studierna innehåller brister och osäkerheter. Bolaget har bemött vad TLV anfört. Enligt kammarrätten går det dock inte att bortse från det huvudsakliga innehållet i de invändningar som TLV har riktat mot studierna. Studiernas resultat ska därför beaktas med försiktighet vid bevisvärderingen i målet.

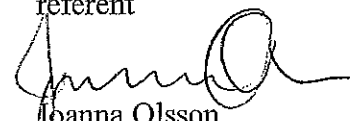
Med hänsyn till vad som anförts ovan och till de brister som alltjämt finns i de studier bolaget gett in, finner kammarrätten att bolaget inte har visat att Firmagon har de fördelar i förhållande till jämförelsealternativet som bolaget gjort gällande. Bolaget har därför inte gjort sannolikt att Firmagon ska inkluderas i läkemedelsförmånerna. Överklagandet ska därmed avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se bilaga B (formulär 1).


Catharina Brége
kammarrättsråd
ordförande


Patricia Schömer
kammarrättsråd


Andreas Leander
tf. kammarrättsassessor
referent


Hanna Olsson
föredragande