

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Meriofert (menotropin)

Utvärderade indikationer

För induktion av ägglossning hos kvinnor med utebliven menstruation eller ägglossning som inte har svarat på behandling med klomifencitrat.

För induktion av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning, till exempel in vitro fertilisering (IVF-behandling).

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Meriofert
Aktiv substans	Höggradigt renat menotropin
ATC-kod	G03GA02
Beredningsform	Pulver i flaska och vätska i förfylld spruta
Företag	IBSA Farmaceutici Italia Srl
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-07-30
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Infertilitet
Relevant jämförelsealternativ	Menopur (menotropin)
Antal patienter i Sverige	Enligt Statistikdatabas behandlades 4 898 patienter med menopausgonadotropin (ATC-kod G03GA02) i Sverige 2021.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP)
Terapiområdets omsättning per år (menopausgonadotropin)	58 miljoner kronor AUP (under 2021) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Meriofert	75 IE + 1 ml	Pulver i flaska och vätska i förfylld spruta, 1st	154,03	201,90
Meriofert	150 IE + 1 ml	Pulver i flaska och vätska i förfylld spruta, 1st	325,96	378,73
Meriofert	150 IE + 1 ml	Pulver i flaska och vätska i förfylld spruta, 10 st	3 260,19	3 371,64

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Meike Paschen (medicinsk utredare), Martin Moberg (samordnare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska expert: Torbjörn Bergh, docent och läkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 408/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

¹ Förskrivning på recept för ATC-kod G03GA02

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.

Villkorstext

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

- Meriofert, pulver och vätska till injektionsvätska är avsett för två användningsområden: (1) ägglossningsinduktion hos kvinnor med utebliven menstruation eller ägglossning som inte har svarat på behandling med klomifencitrat och (2) kontrollerad överstimulering av äggstockarna i samband IVF.
- Den aktiva substansen i Meriofert är höggradigt renat menotropin vilket innehåller follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH).
- Företaget har kommit in med två randomiserade kontrollerade kliniska studier som jämför effekt och säkerhet av behandling med Meriofert respektive Menopur vid äggstocksstimulering i samband med IVF.
- TLV genomförde år 2012 en omprövning där samtliga FSH-preparat inom förmånerna bedömdes ha likvärdig klinisk effekt (dnr 2876/2012). I samma omprövning bedömde TLV även att läkemedelsbehandling som sker utan medicinsk orsak inte bör finansieras med allmänna medel. TLV införde därför en begränsning för alla FSH-preparat innebärandes att dessa läkemedel inte subventioneras vid äggfrysning av sociala skäl. TLV finner i nu aktuellt ärende ingen anledning att göra en annan bedömning.
- TLV bedömer att läkemedlet FSH-preparatet Menopur är relevant jämförelsealternativ till Meriofert. Detta eftersom det rekommenderas för samma användning som Meriofert och är det jämförelsealternativ med lägst genomsnittlig kostnad per behandlingscykel och dag.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse för Meriofert i jämförelse med Menopur i styrkan 75 IE, 600 IE och 1200 IE. Företaget jämför läkemedelskostnaden per internationell enhet (IE), genomsnittlig behandlingscykel och dag för vardera indikation och varje tillgänglig förpackning av respektive läkemedel. Företaget inkluderar inte kostnader för kassation i sin kostnadsjämförelse.
- Av produktresumén för Meriofert framgår att överbliven vätska kasseras. Av produktresumén för Menopur framgår att en färdigblandad injektionsflaska är till för flera dagars behandling.
- TLV bedömer att företaget kostnadsjämförelse inte tar hänsyn till att hela de förfyllda sprutorna av Meriofert förbrukas varje enskild behandlingsdag eftersom överbliven vätska av Meriofert, enligt produktresumén, kasseras.
- TLV bedömer, i enlighet med TLV:s praxis (se exempelvis Xarelto dnr. 2172/2021), att kostnader för kassation ska inkluderas i kostnadsjämförelsen.
- TLV:s kostnadsjämförelse baseras på en genomsnittlig daglig dosering och behandlingstid för respektive indikation eftersom produktresumén innehåller ett spann av

flertal möjliga doseringar och behandlingscykler. TLV räknar på att hela de förfyllda sprutorna av Meriofert förbrukas vid varje enskild behandlingsdag.

- Baserat på den genomsnittliga kostnaden per behandlingscykel och dag bedöms kostnaden för Meriofert vara i nivå med kostnaden för Menopur.
- 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. Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Ofrivillig barnlöshet.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling.....	4
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
2	Hälsoekonomi.....	10
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
2.2	Budgetpåverkan.....	14
3	Regler och praxis.....	15
3.1	Den etiska plattformen.....	15
3.2	Författningstext m.m.	15
4	Sammanvägning.....	15
5	Referenser.....	17
	Bilagor.....	18
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	18

1 Medicinskt underlag

1.1 Ofrivillig barnlöshet

Hos heterosexuella par innebär ofrivillig barnlöshet att de har försökt få till en befruktning i minst ett år utan att kvinnan blivit gravid. Idag drabbas mellan 10-15 procent av alla heterosexuella par av ofrivillig barnlöshet [1]. Ofrivillig barnlöshet kan även bero på att förutsättningarna att bli gravid inte finns, exempelvis om kvinnan är ensamstående eller lever i ett samkönat par.

Ofrivillig barnlöshet kan vara en följd av utebliven ägglossning, även kallat anovulation. Grovt delas gruppen med utebliven ägglossning in i tre kategorier beroende på bakomliggande orsak: (1) hypothalamisk-hypofysär rubbning, (2) hypothalamisk-hypofysär-ovariell dysfunktion (polycystiskt ovarieellt syndrom, PCOS) och (3) prematur ovarieell insufficiens (POI). Kvinnor i grupp 1 har ofta låga nivåer av gonadotropin och östrogen, ibland på grund av för låg kroppsvikt eller för hög träningsnivå. Kvinnor i grupp 2 har oftare en för hög kroppsvikt på grund av för hög aktivitet av testosteron. De med BMI över 30 bör instrueras att gå ner i vikt eftersom detta ökar chansen att bli gravid och i vissa fall kan inducera spontan ägglossning. Hos både grupp 1 och 2 kan ägglossning stimuleras med hormonbehandling. Grupp 3 har däremot dålig prognos att bli gravida och in vitro fertilisering (IVF) misslyckas ofta på grund av få folliklar. För dessa kvinnor kan äggdonation vara ett alternativ. [2]

Det finns flera olika medicinska tekniker som kan hjälpa en kvinna att bli gravid, exempelvis insemination eller IVF, även kallat provrörsbefruktning.

Vid IVF tas ägg ut från kvinnans äggstockar och befruktas av spermier i laboratoriet. Vid "standard-IVF" blandas ägg och spermier i en odlingskål i laboratoriet där spermier simmar till ägget, medan vid intracytoplasmisk spermieinjektion (ICSI) injiceras spermier i ägget. Om inte annat anges används termen IVF nedan för att omfatta båda metoderna [3].

I de flesta fall är syftet med IVF-behandlingen att kvinnan ska bli gravid i samma behandlingsomgång, en så kallad färsk behandlingscykel. Men behandlingen kan också göras för att utvinna ägg till donation eller för att frysa ägg eller embryon i fertilitetsbevarande syfte.

I genomsnitt blir 22 procent av kvinnorna gravida per startad IVF-behandling. Kvinnans ålder är den viktigaste faktorn för hur stor sannolikheten är att bli gravid, och sannolikheten är störst vid den första behandlingen, omkring 30 procent för kvinnor upp till 38 år [1].

För att stimulera utvecklingen av ett flertal äggblåsor (folliklar) och äggets mognad inför att äggen ska plockas ut används olika typer av gonadotropiner. Gonadotropinerna består hos människan av två grupper: Koriongonadotropin (hcG) och gonadotropiner som bildas i hypofysen. Koriongonadotropin är ett glykoprotein som bildas under graviditeten i placenta. Gonadotropiner som bildas i hypofysen är: Follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH), menotropiner samt prolaktin.

Hur väl kvinnan svarar på FSH-stimulering varierar mellan olika individer, bland annat på grund av ålder och hur stor äggstocksreserven är. AMH (anti-Müllerskt hormon) är ett ämne som mäts i blod och visar ett mått på äggstocksreserven [1]. Det används för att prognosticera hur många ägg som kommer att mogna vid en IVF-stimulering. Utifrån detta kan läkaren anpassa dosen av FSH som kvinnan ges.

Vid bildning av för många ägg vid äggstocksstimulering riskerar kvinnan en biverkning som kallas ovarieellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Kvinnans svar på stimuleringen följs un-

der tiden kvinnan behandlas och om för många äggblåsor bildas kan behandlingen behöva avbrytas. Äggen kan då i de flesta fall befruktas och frysas till ett senare försök. Mild OHSS kan ge buksmärta och illamående och har rapporterats i upp till en tredjedel av alla behandlingscykler. Måttlig till svår OHSS kan ge vätskeansamlingar i kroppen och uppsvälld buk och har rapporterats förekomma i tre till åtta procent av fallen. Allvarliga fall är sällsynta men kan i värsta fall leda till stroke och hjärtinfarkt som kräver sjukhusvård.

Cirka 20 000 IVF-behandlingar inkluderande behandlingar med färska eller frysta embryon genomförs per år [1].

1.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Meriofert är höggradigt renat menotropin. Varje injektionsflaska innehåller frystorkat pulver med 75 IE (eller 150 IE) human, follikelstimulerande hormonaktivitet (FSH) och 75 IE (eller 150 IE) human, luteiniserande hormonaktivitet (LH). Humant menopausgonadotropin (hMG) extraheras från urin från postmenopausala kvinnor. Humant koriongonadotropin (hCG), extraherat från urin hos gravida kvinnor, läggs till för att bidra till den fullständiga LH-aktiviteten.

Läkemedlet godkändes i februari 2021 i en nationell, decentraliserad eller ömsesidig procedur (referensland Italien).

1.2.1 Indikation

Ägglossningsinduktion: För induktion av ägglossning hos kvinnor med utebliven menstruation eller ägglossning som inte har svarat på behandling med klomifencitrat.

Kontrollerad överstimulering av äggstockarna (COH) i samband med assisterad befruktning (ART): induktion av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning, till exempel in IVF-behandling.

1.2.2 Verkningsmekanism

FSH-komponenten i menotropinet inducerar i äggstockarna en ökning av antalet växande folliklar och stimulerar deras utveckling. Under inflytande av LH-komponenten ökar det follikelstimulerande hormonet östradiolbildningen i granulosa-cellerna, genom att aromatisera androgener som härrör från tekaceller.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandlingen med Meriofert ska inledas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling mot infertilitetsproblem.

Meriofert är avsett för subkutan och intramuskulär injektion. Subkutana injektioner kan tas av patienten själv förutsatt att anvisningar och rekommendationer av läkaren följs strikt.

Det föreligger stora inter- och intraindividuell variationer i hur äggstockarna svarar på exogena gonadotropiner. Det är därför omöjligt att ställa upp ett enhetligt doseringsschema. Doseringen ska därför anpassas individuellt, beroende på hur äggstockarna svarar. För detta krävs kontroller med ultraljud och eventuellt även monitorering av östrogen.

Kvinnor med utebliven ägglossning

Syftet med en behandling med Meriofert är utveckling av en enskild, mogen follikel från vilken en ägglossning kan ske ifrån när humant koriongonadotropin (hCG) administrerats.

Meriofert kan ges som daglig injektion. För patienter som menstruerar ska behandlingen påbörjas inom menstruationens första sju dagar.

En behandlingsregim som ofta används för att ett adekvat men ej för kraftigt svar ska uppnås, är inledning med 75–150 IE FSH per dag, vilket vid behov kan ökas med 37,5 IE, helst i 7- eller 14-dagarsintervall, upp till högst 75 IE.

Den högsta dagliga dosen hMG Meriofert ska inte överstiga 225 IE.

Behandlingen ska anpassas efter den enskilda patientens svar, vilket bedöms genom en ultraljudsundersökning av follikelstorleken och/eller en kontroll av östrogenhalten.

Den dagliga dosen ska sedan bibehållas fram till den pre-ovulatoriska fasen har uppnåtts. Vanligtvis räcker det med 7–14 dagars behandling för att uppnå denna fas.

Därefter avslutas administreringen av Meriofert och ägglossningen kan induceras genom administrering av hCG.

Om antalet folliklar som svarar på behandlingen är för stort eller om östrogenhalten ökar för snabbt, dvs. om östrogenhalten fördubblas två eller tre dagar i rad, ska dagsdosen sänkas. Folliklar som är över 14 mm kan leda till graviditet, vilket innebär att flera, över 14 mm stora folliklar under den preovulatoriska fasen utgör en risk för flerbörd. För att undvika flerbörd ska behandlingen med hCG i sådana fall inte genomföras och graviditet undvikas. Patienten ska använda preventivmedel i form av barriärmetod eller avstå från samlag tills nästa menstruation. Behandlingen i nästföljande behandlingscykel ska återupptas med lägre dos än den i föregående cykel.

Om en patient inte har svarat adekvat efter fyra veckors behandling ska behandlingscykeln avbrytas och patienten få börja om med en inledande dos som är högre än den i föregående cykel.

När väl det idealiska behandlingssvaret har uppnåtts ska en engångsdos med 5 000–10 000 IE hCG administreras, 24–48 timmar efter den sista injektionen av Meriofert.

Patienten rekommenderas att ha samlag samma dag som injektionen med hCG ges samt på följande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som inom ramen för assisterad befruktning genomgår stimulering för induktion av multipel follikelutveckling

Nedreglering av hypofysaktiviteten för att undertrycka LH-toppen och bibehålla basala nivåer av LH, görs idag vanligen genom administrering av en GnRH-agonist² (gonadotrophin releasing hormone agonist) eller en GnRH-antagonist³ (gonadotrophin releasing hormone antagonist).

I ett ofta använt protokoll, inleds administreringen av Meriofert ungefär två veckor efter påbörjad agonistbehandling. Båda behandlingarna fortgår sedan tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Till exempel efter två veckors nedreglering av hypofysaktiviteten med en agonist, administreras Meriofert, 150–225 IE under fem till sju dagar. Därefter anpassas dosen efter patientens äggstockssvar.

I ett annat protokoll för kontrollerad överstimulering av äggstockarna, ingår daglig administrering av Meriofert, 150–225 IE med inledning på cykeldag två eller tre. Behandlingen fortgår tills tillräcklig follikelutveckling har uppnåtts, vilket bedöms genom monitorering av östrogen

² En typ av medicin som påverkar gonadotropiner (grupp peptidhormoner som stimulerar könskörtelfunktionen) och könshormoner.

³ En klass av läkemedel som motverkar den gonadotropinfrisättande hormonreceptorn (GnRH-receptorn) och därmed verkan av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

i serum och/eller en ultraljudsundersökning. Dosen justeras efter hur patienten svarar på behandlingen men överskrider vanligtvis inte 450 IE om dagen. Adekvat follikelutveckling uppnås i genomsnitt runt behandlingsdag tio (5–20 dagar).

När ett optimalt behandlingssvar har uppnåtts administreras en injektion med hCG, 5 000–10 000 IE, 24–48 timmar efter den sista injektionen med Meriofert, för induktion av den slutliga follikelmognaden.

Äggen tas ut 34–35 timmar senare.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Utebliven ägglossning, anovulation

Svensk förening för gynekologi och obstetrik (SFOG) arbetsgruppen för ofrivillig barnlöshet har sammanställt behandlingsråd för anovulatorisk infertilitet [4]. Gruppen med anovulatorisk infertilitet delas in i två grupper som kan behandlas farmakologiskt. En grupp har låga nivåer av gonadotropin och östrogen och en grupp har polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).

För gruppen med låga nivåer av gonadotropin och östrogen sker ägglossningsstimulering med lågdosinjektioner med hMG, med FSH i kombination med LH-tillägg eller med GnRH-pump. Författarna skriver att enligt klinisk erfarenhet är risken högre i denna grupp för att rekrytera mer än en dominant follikel varför doshöjningar bör ske med största försiktighet.

Gruppen med PCOS beskrivs vara överlägset störst bland kvinnor med anovulatorisk infertilitet. Förstahandsbehandling i denna grupp har enligt författarna länge varit klomifencitrat men är nu aromatashämmare (Letrozol off-label). Lågdos gonadotropinstimulering med antingen FSH eller hMG rekommenderas som andrahandsbehandling om inte AH lyckats inducera ovulation trots doshöjning till dubbel eller trippeldos.

IVF bör tillgripas om sex månader med ovulationsinduktion inte gett upphov till en graviditet eller tidigare om patienten inte svarat på ovulationinducerande behandlingar,

Hormonstimulering vid assisterad befruktning

SFOG har beskrivit behandlingsråd för hormonstimulering i samband med IVF [5]. Vid IVF är målet med hormonstimuleringen att erhålla flera mogna oocyter att fertilisera och därefter välja det/de embryon som bedöms ha störst potential att implantera för återföring och samtidigt erhålla maximalt antal embryon för infrysning. För denna stimulering används gonadotropiner – vanligen högrenade urinderiverade preparat hMG eller rekombinanta FSH-preparat. För att förhindra för tidig luteinisering samt spontan ovulation ges samtidigt även GnRH-analog. Då adekvat mogna folliklar erhållits framkallas ovulationsinduktion med hCG-injektion alternativt genom triggerdos med GnRH-agonist, beroende på vilket GnRH-preparat som använts i tidigare skede.

Region Stockholm anger på "Kloka listan" för 2022 att follitropin alfa i form av Gonal-f och Bemfola samt menotropin i form av läkemedlet Menopur är lämpliga behandlingar för ovulationsstimulering med gonadotropiner [6].

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att relevant jämförelsealternativ till Meriofert är Menopur. Företaget menar att Meriofert är non-inferior till Menopur, det vill säga att Meriofert har lika bra eller bättre effekt än Menopur.

TLV:s diskussion

Meriofert, som innehåller den aktiva substansen menotropin, är en injektionsbehandling som används för behandling av kvinnlig infertilitet. Enligt "Kloka listan" för 2022 är follitropin alfa i form av Gonal-f och Bemfola samt menotropin i form av läkemedlet Menopur lämpliga behandlingar för ovulationsstimulering med gonadotropiner [6].

TLV genomförde 2013 en omprövning där samtliga FSH-preparat inom förmånerna bedömdes ha likvärdig klinisk effekt (dnr 2876/2012). Både Gonal-f och Menopur ingick i denna omprövning. TLV konstaterade även att en kostnadsjämförelse mellan dessa bör utgöras av en jämförelse av kostnaden per internationell enhet (IE) då doseringen i klinisk praxis är individuell och varierar över ett stort spann.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att Menopur och Gonal-f utgör relevanta jämförelsealternativ. Detta eftersom de rekommenderas för samma användning som Ketosteril. Läkemedelskostnaderna för dessa läkemedel varierar mellan olika doseringar. Det läkemedel som medför lägst läkemedelskostnad utgör jämförelsealternativ för respektive dosering.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Alvigi et al. 2013	Prospektiv, 1:1 randomiserad, utvärderarblindad, kontrollerad	Menopur	N=157 Infertila kvinnor 18–37 år som skulle genomgå överstimulering av äggstockar inför IVF	Jämförbart antal hämtade oocyter hos patienter behandlade med Merional-HB jämfört med Menopur. Jämförbar biverkningsprofil.
Lockwood et al. 2017	Prospektiv, utvärderarblindad, 1:1 randomiserad, kontrollerad, parallellgrupp, multi-center, non-inferiority studie	Menopur	N=270 Kvinnor 18–39 år; som skulle genomgå överstimulering av äggstockar inför IVF	Inga statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna rapporterades för embryonkvalitet, fertiliseringshastighet, implantationsfrekvens, pågående graviditetsfrekvens och levande födsel.

Alvigi et al. (2013) [7]

Metod

Detta var en prospektiv, randomiserad, utredaren-blindad, kontrollerad studie med non-inferior design som genomfördes i Italien (tre sjukhus) mellan åren 2006 och 2008. Den utvärderade den kliniska effekten och tolerabiliteten av ett högrenat humant, menopausalt gonadotropin (hMG)-preparat (Merional-HG) när det administreras till patienter som genomgår kontrollerad ovariestimulering (COS) för provrörsbefruktning (IVF) inskriven på sjukhusavdelningar.

Studien inkluderade kvinnor med indikation för IVF/intracytoplasmatiske spermieinjektion (ICSI)-behandling. De inklusionskriterierna var ålder mellan 18 och 37 år, Body Mass Index (BMI) mellan 18 och 28 kg/m², mindre än tre tidigare avslutade IVF-cykler, basal FSH-nivå mindre än 10 IE/L och normal livmoderhåla.

Exklusionskriterierna var primärt fel i ovariet eller dålig respons; polycystiskt ovariesyndrom (PCOS), enligt Rotterdamkriterier⁴; en eller flera ovariecystor >10 mm; hydrosalpinx⁵; stadium III eller IV endometriosis⁶; onormal blödning av obestämt ursprung och hyperprolaktinemi⁷.

Deltagarna randomiserades med hjälp av en dator i förhållande 1:1. Interventionsgruppen fick Merional-HG och kontrollgruppen fick Menopur (menotropin).

I båda grupperna upprätthölls en startdos av hMG på 225 IE under de första 4–5 dagarna. Därefter skedde hMG-dosjusteringar beroende på äggstockssvaret övervakat med hjälp av serum östradiol⁸ (E2)-nivåer och ultraljudsmätning. Daglig administrering av gonadotropin fortsatte till åtminstone två folliklar större än 16 mm i diameter observerades på transvaginalt ultraljud och serum E2-nivåer var lämpliga för totalen antal folliklar under utveckling, men inte mer än 18 dagar. Patienter som uppfyllde dessa kriterier fick en dos av 10 000 IE humant koriongonadotropin⁹ (hCG), subkutan. Oocyter och partners spermier samlades in 34–36 timmar efter hCG-administrering, varefter oocyterna artificiellt befruktad med eller utan ICSI. Embryoöverföring utfördes två till tre dagar efter oocytsamling. Lutealfas¹⁰ stöd utfördes med användning av progesteron administreras intramuskulärt med en dos om 100 mg/dag i tre dagar efter oocytuttag och sedan med en dos om 50 mg/dag i minst ytterligare elva dagar eller fram till mens. Femton dagar efter oocytuppsamling utförde patienten en graviditetstest (serum-hCG-mätning). Gravida patienter uppföljdes 35 ± 7 dagar efter embryoöverföring.

Det primära utfallsmåttet var det totala antalet vunna oocyter.

De sekundära effektmåtten var bland annat:

- Den dagliga och totala dosen av hMG (IE och injektionsflaskor).
- Stimuleringslängden (från stimulering till hCG-injektion).
- Serum-E2-koncentrationer på dagen för hCG-injektion.
- Antalet folliklar 416 mm på dagen hCG-injektion.
- Antalet mogna oocyter (grad III – metafase II (MII)) och av inseminerade oocyter.
- Den kliniska graviditetsfrekvensen (per stimulerad cykel, per oocyt hämtning och per embryoöverföring).

Resultat

Totalt 157 kvinnor rekryterades på tre centra i Italien. Av dessa randomiserades 78 till interventionsgruppen och 79 till kontrollgruppen. Demografiska och infertilitetshistoriska parametrar var jämförbara i grupperna.

Tolv kvinnor (6 per grupp) påbörjade inte eller avbröt gonadotropinbehandlingen på grund av cystutveckling (en i interventionsgruppen), risk för OHSS (ovariellt hyperstimulerings-

⁴ Vanligaste hormonella rubbningen hos kvinnor i fertil ålder och beror på ökad aktivitet av testosteron. Två av följande tre kriterier krävs för diagnosen PCOS enligt Rotterdam-kriterierna: 1) Glesa menstruationer eller utebliven menstruation. 2) Hyperandrogenism antingen biokemisk (testosteron/SHBG-kvot över 0,05) eller klinisk som till exempel hirsutism. 3) Polycystiska ovarier på ultraljud.

⁵ En hydrosalpinx är ett tillstånd som uppstår när en äggledare blockeras och fylls med serös eller klar vätska nära äggstocken.

⁶ Det finns flera olika förslag till stadiindelning. En av de hittills vanligast förekommande är den som föreslagits av American Society for Reproductive medicine (ASRM), som delar in stadierna i fyra nivåer: I (minimal), II (mild), III (måttlig) och IV (svår) endometriosis.

⁷ Hyperprolaktinemi innebär att prolaktinvärdet i blodet är högre än angivet referensvärde. Prolaktin är ett hormon som bland annat stimulerar mjölkproduktion i samband med graviditet.

⁸ Östradiol är ett steroidhormon och det viktigaste av östrogenerna.

⁹ Ett hormon som produceras av moderkakan som bildas när en befruktning och efterföljande implantation i livmodern har skett.

¹⁰ Andra fasen i menstruationscykeln.

syndrom) (fem i interventionsgruppen och två i kontrollgruppen), dåligt ovariesvar (tre i kontrollgruppen) och för frivilligt val (en i kontrollgruppen). Därför 72 patienter i interventionsgruppen och 73 i kontrollgruppen genomgick oocythämtning.

Det genomsnittliga antalet insamlade oocyter hos alla patienter som genomgick uthämtning var likvärdig i interventions- och i kontrollgruppen ($8,8 \pm 3,9$ respektive $8,4 \pm 3,8$, $p=0,54$).

Hos patienterna som behandlades med Merional-HG observerades en högre förekomst av mogna oocyter (78,3% mot 71,4%, $p=0,005$) och en minskad mängd gonadotropiner administrerades per cykel (2556 ± 636 IE mot 2969 ± 8505 IE; $p < 0,001$).

Befruktning, klyvningstakt, implantationshastigheter och antalet positiva beta-humant koriongonadotropin (hCG; graviditet) tester och den kliniska graviditetsfrekvensen var jämförbara i de två grupperna. Båda behandlingarna tolererades väl.

Slutsatsen i studien är att resultaten stöder effektiviteten och säkerheten av Merional-HG administrerat subkutant för assisterad reproduktionsteknik.

Lockwood et al. (2017) [8]

Metod

Lockwood et al. var en prospektiv, kontrollerade, randomiserade, multicenter, non-inferiority-studie som jämförde effekt och säkerhet av två hMG-preparat (Menopur- Ferring och Meriofert- IBSA Institut Biochimique SA) för äggstocksstimulering i samband med IVF.

Studien inkluderade kvinnor mellan 18 och 39 år med en BMI som var 30 kg/m^2 eller mindre. De hade mindre än tre tidigare avslutade ART-cykler, en baslinje (dag 2–3) på FSH mindre än 10 IE/L och östradiol mindre än 80 pg/ml samt en normal livmoderhåla som visats på nyligen genomförd hysteroskopi, sonohysterogram eller hysterosalpingogram.

Uteslutningskriterier inkluderade primär ovariesvikt eller dåliga responders (definierad som att ha färre än tre oocyter hämtade i en tidigare cykel eller med ett pre-ägglossningsöstradiolserumkoncentration $<500 \text{ pg/ml}$), polycystiskt ovariesyndrom, en eller båda äggstockarna otillgängliga för oocythämtning, ovariecystor större än 10 mm , stadium III eller IV endometrios, obehandlad hydrosalpinx, obehandlad sköldkörtelsjukdom, binjuresjukdom, allvarligt nedsatt njurfunktion och/eller leverdysfunktion och neoplasier. Alla patienter som var screenade men exkluderade när de uppfyllde ett av dessa uteslutningskriterier.

Innan hMG-administration genomgick patienterna ett standard nedregleringsprotokoll för att förhindra endogen gonadotropinproduktion med användning av en kommersiellt tillgänglig GnRHagonist. Efter bekräftelse av nedreglering randomiserades patienterna till antingen behandling med Meriofert eller Menopur. De instruerades om självadministration och försågs med den tilldelade medicinen, med den första dosen inställd på 150 IE för patienter i åldern 35 år eller yngre, eller 225 IE för patienter äldre än 35 år och påbörjade 0–3 dagar efter bekräftelse av nedreglering. Administrering av GnRH-agonist fortsatte tills HCG-administrering. Ovariellt svar på stimulering utvärderades genom transvaginala ultraljudsskanningar och östradiolserummätningar.

Daglig administrering av gonadotropin fortsatte till åtminstone två folliklar hade en medeldiameter större än 16 mm , serumöstradiolnivåer större än 400 pg/ml (eller 1500 pmol/l), eller båda. Med start på behandlingsdag 5–7 justerades hMG-dosen efter äggstocksrespons, men utrullning var inte tillåten. Luteinisering och oocytmognad uppnåddes genom injektion av 10000 IE av kommersiellt tillgängligt humant HCG och en lägre HCG-dos i fall med en ökad risk för OHSS (maximal östradiol på dagen för HCG $>3500 \text{ pg/ml}$).

Oocyter och partner/donatorspermier samlades in 34–36 timmar efter HCG administrering. Oocyter befruktades in vitro (IVF) med eller utan intracytoplasmatisk spermieinjektion.

Det primära utfallsmåttet var det totala antalet vunna oocyter 34–36 timmar efter HCG-administrering. Gränsen för non-inferiority förbestämde till om det lägre spannet för 95 %-konfidenstervall för skillnaden mellan Meriofert och komparatorn var större än -2,1 oocyter.

De sekundära effektmått var implantationsfrekvens och graviditetsutfallsparametrar

Resultat

Totalt 270 patienter som genomgick IVF randomiserades till två grupper: Meriofert (n = 135) eller Menopur (n = 135). ITT-populationen inkluderade alla 270 patienter, av vilka 259 fortsatte till oocythämtning och 240 till embryoöverföring. Per-protokoll populationen inkluderade 126 patienter i Meriofert-gruppen och 129 i Menopur grupp. De två behandlingsgrupperna var välmatchade med hänsyn till demografiska och baslinjekaraktistika.

Både i ITT- samt i PP- populationen hämtades fler oocyter hos kvinnor stimulerade med Meriofert än hos de som stimulerades med Menopur (ITT: Meriofert = 11.6 ± 6.6 ; Menopur = 9.7 ± 5.9 ; $p = 0,012$ // PP: Meriofert = 12.3 ± 6.2 ; Menopur = $10,1 \pm 5,7$ [95% KI för skillnaden: +0,68 till +3,61]). Meriofert visades därför uppfylla kriterierna för non-inferiority.

Multipel regressionsanalys visade att studiecenter och BMI, men inte patientens ålder, korrelerade med antalet uttagna oocyter ($P = 0,009$ och $P = 0,025$, för centrum respektive BMI).

Inga statistiskt signifikanta skillnader mellan Meriofert och Menopur sågs för implantationsfrekvens och graviditetsutfallsparametrar, inklusive positiv serumgraviditetstestfrekvens, pågående graviditetsfrekvens, förlossning och levande födsel.

Biverkningar

Nedanstående text är i sin helhet hämtad från produktresumén:

Den mest relevanta biverkningen som uppkommit i kliniska studier med Meriofert, är överstimulering av äggstockarna (OHSS) som har varit dosrelaterad och i allmänhet av lätt intensitet samt med lätt äggstocksförstoring och obehagskänsla eller smärta i buken. Endast i ett fall har OHSS givit symptom av svår intensitet. De vanligaste biverkningarna av Meriofert var huvudvärk och uppspänd buk samt illamående, uttalad trötthet, yrsel och smärta vid injektionsstället.

TLV:s diskussion

Utvärderingsrapporten (Public assessment report) bedömde den kliniska effekten enligt nedan:

För klinisk effekt har resultaten från tre studier presenterats. Två prospektiva, randomiserade fas III-studier som syftade till att Meriofert är non-inferior med Menopur (Ferring) hos kvinnor som genomgår kontrollerad ovarieell hyperstimulering (COH) i ett program för assisterad reproduktionsteknologi (ART). En enda stödjande prospektiv randomiserad studie som syftar till att bedöma effektivitet och tolerabilitet av subkutan kontra intramuskulär administrering av Merional och används också för att stödja både subkutan och intramuskulär administrering av Meriofert. Detta anses motiverat eftersom menotropin är en väletablerad känd substans och data har tillhandahållits som visar att det inte finns några signifikanta fysikalisk-kemiska/biokemiska skillnader mellan produkterna som skulle kunna hindra överföring av resultaten till Meriofert.

Ur statistisk synvinkel visar båda fas III-studierna att Meriofert inte är sämre än Menopur när det gäller det primära utfallsmåttet, skillnader i antal uttagna oocyter. För det kliniska resultatet, skillnader i antal uttagna oocyter, antal graviditeter, effekterna av Menopur och Meriofert verkar vara jämförbara. Ytterligare statistiska analyser har presenterats som fastställer att

Meriofert är terapeutiskt ekvivalent med Menopur vid 95 % konfidensintervall, med användning av ekvivalensmarginaler på -3 till +5 hämtade oocyter, begränsar prioritet som fastställts för sådana produkter av CHMP.

Inga formella kliniska studier har utförts med Meriofert för att stödja indikationen "Induktion av ägglossning hos anovulatoriska kvinnor". Indikationen stöds i stället av information från litteratur och en ingående diskussion om relevansen av var och en av de presenterade litteraturartiklarna har presenterats. Den presenterade litteraturen stöder denna indikation. Sammantaget har sökanden tillhandahållit data för att stödja att Meriofert inte skiljer sig från det aktiva jämförelsemedel Menopur på något sätt som kan leda till skillnader i effekt mellan de två produkterna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Meriofert och Menopur har jämförbar effekt vid induktion av ägglossning hos kvinnor med utebliven menstruation eller ägglossning samt vid kontrollerad ovariell hyperstimulering i ett program för assisterad reproduktionsteknologi.

Randomiserade kontrollerade studier har visat att Meriofert inte är sämre än Menopur avseende antalet uttagna oocyter hos kvinnor som genomgår kontrollerad ovariell hyperstimulering i ett program för assisterad reproduktionsteknologi.

Antagandet om jämförbar effekt mellan Meriofert och Menopur vid induktion av ägglossning hos kvinnor med utebliven menstruation eller ägglossning bedöms ha stöd litteraturen.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse för Meriofert i jämförelse med Menopur.

Ansökt pris för Meriofert är 201,90 kronor AUP för en förpackning om 1-styck 75 IE, 378,73 kronor AUP för en förpackning om 1-styck 150 IE och 3 371,64 kronor AUP för en förpackning om 10-styck 150 IE.

I Tabell 2 presenteras företagets kostnadsjämförelse för Meriofert i jämförelse med Menopur. Företaget baserar jämförelsen på kostnad per internationell enhet (IE) för varje tillgänglig förpackning av respektive läkemedel.

Företaget redovisar även läkemedelskostnaden per behandlingscykel och dag för respektive indikation och läkemedel. Meriofert och Menopur har samma indikation och samma rekommenderade dosering. Indikationerna har dock olika rekommenderade doseringar vilket leder till att kostnaden per behandlingscykel är i genomsnitt lägre för patienter som behandlas för indikation ett (ägglossningsinduktion) jämfört med indikation två (kontrollerad överstimulering av äggstockarna i samband med assisterad befruktning).

Företaget anger att den totala genomsnittliga doseringen per behandlingscykel för indikation två är 2 500 IE för både Meriofert och Menopur. Företaget baserar detta på ett genomsnitt av den totala doseringen som rapporterats i tre kliniska studier [7-9]. Genomsnittlig behandlingstid rapporterades i två av studierna [7, 8] och uppgår i genomsnitt till 11,1 dagar.

Det finns inga studier på läkemedelsanvändning hos patienter som behandlas för indikation ett. Företaget argumenterar för att läkemedelsanvändningen borde vara lägre för patienter inom denna indikation eftersom en lägre startdos rekommenderas och den maximala rekommenderade dagliga dosen är lägre i jämförelse med maximal dos för indikation två. Företaget antar därför att den genomsnittliga dosen för indikation ett är 150 IE per patient och dag för både Meriofert and Menopur, då startdosen rekommenderas vara 75 IE och bör inte överskrida 225 IE¹¹. Företaget antar att den genomsnittliga behandlingscykeln uppgår till 10,5 dagar (generellt 7–14 dagar enligt produktresumén för Meriofert) vilket ger en total genomsnittlig dosering på 1 575 IE per behandlingscykel.

I nedan Tabell 2 presenteras företagets kostnadsjämförelse. Enligt företaget visar denna att behandlingstiden per cykel (och dag) är liknande för Meriofert och Menopur. Meriofert har en lägre kostnad per cykel för båda förpackningarna 150 IE (1-pack och 10-pack) jämfört med samtliga förpackningar av Menopur. Kostnaden per cykel för den minsta förpackningen av Meriofert (1-pack 75 IE) är lägre än den minsta förpackningen av Menopur (75 IE x5) och den största förpackningen av Menopur (1200 IE x1) men är något högre än de två andra förpackningarna av Menopur (75 IE x10 och 600 IE x1).

Tabell 2. Företagets kostnadsjämförelse, SEK.

Läkemedel	Styrka och frp storlek	AUP/frp (SEK)	AUP/IE (SEK)	Läkemedelskostnad/cykel (per dag) Indikation 1	Läkemedelskostnad/cykel (per dag) Indikation 2
Meriofert	75 IE 1+1	201,90 kr	2,69 kr	4 239,90 kr (403,80 kr)	6 729,66 kr (602,28 kr)
	150 IE 1+1	378,73 kr	2,52 kr	3 976,67 kr (378,73 kr)	6 311,85 kr (568,64 kr)
	150 IE 10+10	3 371,64 kr	2,25 kr	3 540,22 kr (337,16 kr)	5 619,12 kr (506,23 kr)
Menopur	75 IE x5	1 027,11 kr	2,74 kr	4 313,86 kr (410,84 kr)	6 847,06 kr (616,85 kr)
	75 IE x10	2 007,98 kr	2,68 kr	4 216,76 kr (401,60 kr)	6 692,93 kr (602,97 kr)
	600 IE x1	1 559,00 kr	2,60 kr	4 092,38 kr (389,75 kr)	6 495,51 kr (585,18 kr)
	1200 IE x1	3 270,47 kr	2,73 kr	4 292,49 kr (408,81 kr)	6 813,14 kr (613,80 kr)

¹¹ (225+75) /2= 150 IE)

TLV:s diskussion

TLV noterar att det i produktresumén för Meriofert anges att överbliven injektionsvätska kasseras. Detta skiljer sig från produktresumén för Menopur där det anges att en färdigblandad injektionsflaska är till för flera dagars behandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget kostnadsjämförelse inte tar hänsyn till att hela de förfyllda sprutorna av Meriofert förbrukas varje enskild behandlingsdag eftersom överbliven injektionsvätska av Meriofert, enligt produktresumén, kasseras.

TLV bedömer, i enlighet med TLV:s praxis (se exempelvis Xarelto dnr. 2172/2021), att kostnader för kassation ska inkluderas i kostnadsjämförelsen.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering

I produktresumén för Meriofert anges att det föreligger stora inter- och intraindividuell variationer i hur äggstockarna svarar på exogena gonadotropiner. Det är därför omöjligt att ställa upp ett enhetligt doseringsschema. Doseringen ska därför anpassas individuellt, beroende på hur äggstockarna svarar. För detta krävs kontroller med ultraljud och eventuellt även monitorering av östrogen.

För indikation ett (ägglossningsinduktion) anges det i produktresumén att en behandlingsregim som ofta är inledning med 75–150 IE per dag, vilket vid behov kan ökas med 37,5 IE, helst i 7- eller 14-dagarsintervall, upp till högst 75 IE. Maximal daglig dos är 225 IE. Den dagliga dosen ska sedan bibehållas fram till den pre-ovalutoriska fasen har uppnåtts. Vanligtvis räcker det med 7–14 dagars behandling för att uppnå denna fas.

För indikation två (kontrollerad överstimulering av äggstockarna) anges att behandling inleds med 150–225 IE per dag och inte överskrider 450 IE per dag. Adekvat behandling uppnås efter 5–20 dagar.

Företaget har tillhandahållit ett doseringsblad för Meriofert där det framgår att det finns fyra möjliga doseringar med flaskan 75 IE: 30 IE, 37,5 IE, 52,5 IE och 75 IE. Med en flaska 150 IE finns fem möjliga doseringar: 90 IE, 105 IE, 120 IE, 135 IE och 150 IE.

Enligt produktresumén för jämförelsealternativet Menopur doseras detta läkemedel på samma sätt som Meriofert. Menopur administreras med injektionsspruta med möjlighet att dosjustera med intervall på 37,5 IE.

2.1.2 TLV:s kostnadsjämförelse

I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs kostnaden för Meriofert med kostnaden för Menopur i styrkorna 600 IE och 1200 IE eftersom Menopur i styrkan 75 IE inte tillhandahålls i Sverige. Menopur är även det jämförelsealternativ med lägst kostnad per behandlingscykel och dag.

TLV:s kostnadsjämförelser utgår som regel från att kostnaden (läkemedelskostnad inklusive kassationskostnad) per dag eller behandlingscykel för två läkemedel jämförs. I fallet med Meriofert noterar TLV att det åtminstone finns åtta möjliga doseringar¹². För indikation ett finns dessutom åtta möjliga behandlingscykler (7–14 dagar) och för indikation två 16 möjliga behandlingscykler (5–20 dagar).

TLV har därför valt att basera sin kostnadsjämförelse på en genomsnittlig daglig dosering och behandlingslängd. TLV räknar på att hela de förfyllda sprutorna av Meriofert förbrukas vid

¹² 75 IE, 112,5 IE, 150 IE, 187,5 IE, 225 IE, 300 IE, 375 IE och 450 IE.

varje enskild behandlingsdag och inkluderar kostnader för kassation som uppkommer när hela förpackningar (av Meriofert 10-pack 150 IE och Menopur 600 IE respektive 1200 IE) inte förbrukats under en behandlingscykel.

Företaget har angett att den genomsnittliga behandlingens längd är 11,1 dagar för indikation två men finner inga studier som utvärderar läkemedelsanvändning för indikation ett. Vidare anger företaget att den totala genomsnittliga doseringen för indikation två uppgår till 2500 IE och antar att den totala genomsnittliga doseringen för indikation ett uppgår till 1 575 IE.

Mot bakgrund av att TLV antar att genomsnittlig behandlingens längd är 11 dagar och att företaget anger att den totala genomsnittliga doseringen för indikation två uppgår till 2500 IE antar TLV en daglig genomsnittlig daglig dosering på 225 IE per patient för indikation två.

Mot bakgrund av att TLV antar att genomsnittlig behandlingens längd är 11 dagar och att företaget anger att den totala genomsnittliga doseringen för indikation ett uppgår till 1 575 IE antar TLV en daglig genomsnittlig daglig dosering på 150 IE per patient för indikation ett.

I Tabell 3 presenteras läkemedelskostnaden per dag och kostnaden (läkemedelskostnad inklusive kassationskostnad) per behandlingscykel och dag för indikation ett.

Den dagliga doseringen på 150 IE kan nås genom att kombinera två förpackningar Meriofert 75 IE, alternativt använda en förpackning Meriofert 150 IE. För en behandlingscykel på elva dagar krävs därmed 22 förpackningar Meriofert 75 IE, alternativt elva förpackningar Meriofert 150 IE.

Av jämförelsealternativet Menopur krävs, för elva behandlingsdagar, tre förpackningar 600 IE, alternativt två förpackningar 1200 IE eller en kombination av en styck vardera förpackning

Kostnaden per dag är lägst för Meriofert 75 IE (403,80 kronor). Även Meriofert 1-pack 150 IE har en lägre kostnad per dag (378,73 kronor) i jämförelse med Menopur 600 IE (446,30 kronor).

Meriofert 10-pack 150 IE har en högre kostnad per dag (613,03 kronor) än Menopur 600 IE eftersom två 10-pack Meriofert 150 IE måste användas vid en behandlingens längd på 11 dagar (nio doser kasseras). Om patienten i stället kombinerar ett 10-pack och ett 1-pack 150 IE under behandlingens cykeln är kostnaden för Meriofert per dag lägre än för Menopur även vid en kombination av Menopur 1-pack 600 IE och 1-pack 1200 IE (390,94 kronor jämfört med 446,08 kronor).

Tabell 3. TLV:s kostnadsjämförelse, indikation ett, SEK.

Läkemedel	Styrka och frp storlek	AUP/frp (SEK)	Läkemedelskostnad/dag Indikation 1 (SEK)	Kostnad/cykel (per dag) Indikation 1
Meriofert	(2x) 75 IE 1st	201,90 kr	403,80 kr	4 441,80 kr (403,80 kr)
	150 IE 1st	378,73 kr	378,73 kr	4 166,03 kr (378,73 kr)
	150 IE 10 st	3 371,64 kr	337,16 kr	6 743,28 kr (613,03 kr)
	Kombination (1x) 150 IE 1st och (1x) 150 IE 10 st	-	-	3 750,37 kr (390,94 kr)
Menopur	600 IE x1	1 559,00 kr	409,11 kr	4 909,29 kr (446,30 kr)
	1200 IE x1	3 270,47 kr	408,81 kr	6 540,94 kr (594,63 kr)
	Kombination (1x) 600 IE 1st + (1x) 1200 IE 1st	-	-	4 906,90 kr (446,08 kr)

I Tabell 4 presenteras läkemedelskostnaden per dag och kostnaden (läkemedelskostnad inklusive kassationskostnad) per behandlingscykel och dag för indikation två.

Den dagliga doseringen på 225 IE kan nås genom att kombinera tre förpackningar Meriofert 75 IE, alternativt kombinera en förpackning Meriofert 75 IE och en förpackning 150 IE. För en behandlingscykel på elva dagar krävs därmed 33 förpackningar Meriofert 75 IE, alternativt elva förpackningar Meriofert 150 IE och elva förpackningar Meriofert 75 IE.

Av jämförelsealternativet Menopur krävs, för elva behandlingsdagar, fem förpackningar 600 IE alternativt tre förpackningar 1200 IE eller en kombination av en förpackning 600 IE och två förpackningar 1200 IE.

Kostnaden per dag är lägst för Meriofert 1-pack 150 IE i kombination med en förpackning 75 IE (580,63 kronor). Även vid användning av tre förpackningar Meriofert 75 IE är kostnaden per dag lägre (605,70 kronor) i jämförelse med Menopur 600 IE (743,83 kronor).

Kostnaden per dag för en förpackning Meriofert 10-pack 150 IE i kombination med en förpackning 75 IE är högre (814,93 kronor) i jämförelse med Menopur 600 IE (743,83 kronor) eftersom två 10-pack Meriofert 150 IE måste användas vid en behandlingstid på elva dagar (nio doser kasseras). Däremot, om patienten i stället kombinerar ett 10-pack och ett 1-pack 150 IE samt elva förpackningar av 75 IE är kostnaden för Meriofert per dag (542,84 kronor) lägre även vid en kombination av en förpackning Menopur 600 IE och två förpackningar 1200 IE (743,40 kronor).

Tabell 4. TLV:s kostnadsjämförelse, indikation två, SEK.

Läkemedel	Styrka och frp storlek	AUP/frp (SEK)	Läkemedelskostnad/dag Indikation 2 (SEK)	Kostnad/cykel (per dag) Indikation 2
Meriofert	(3x) 75 IE 1st	201,90 kr	605,70 kr	6 662,70 kr (605,70 kr)
	150 IE 1st + 75 IE 1st	378,73 kr	580,63 kr	6 386,93 kr (580,63 kr)
	150 IE 10st + 75 IE 1st	3 371,64 kr	539,06 kr	8 964,18 kr (814,93 kr)
	Kombination (1x) 150 IE 1st och (1x) 150 IE 10 st och (11x) 75 IE 1st	-	-	5 971,27 kr (542,84 kr)
Menopur	600 IE 1st	1 559,00 kr	616,66 kr	8 812,15 kr (743,83 kr)
	1200 IE 1st	3 270,47 kr	613,21 kr	9 811,41 kr (891,95 kr)
	Kombination (1x) 600 IE 1st + (2x) 1200 IE 1st	-	-	8 177,37 kr (743,40 kr)

TLV:s diskussion

TLV anser att det finns en osäkerhet i att i detta fall utgå från en kostnadsjämförelse baserad på en genomsnittlig behandlingstid och genomsnittlig daglig dosering. Meriofert 10-pack 150 IE medför kassationskostnader vid en behandlingstid som inte uppgår till exakt tio eller tjugo dagar. Det är rimligt att anta att en andel patienter kommer att förskrivas två 10-pack vid en behandlingstid på mellan 11–19 dagar eller ett 10-pack vid en behandlingstid på 5–9 dagar vilket medför kassationskostnader och i vissa fall en högre kostnad per behandlingscykel och dag än jämförelsealternativet Menopur. Detta medför en osäkerhet i kostnadsjämförelsen eftersom det inte går att fastställa vilka förpackningar som kommer att förskrivas till patienten.

Eftersom det enligt företagets doseringsblad för Meriofert inte är möjligt att dosera en mellandosering på 112,5 IE med enbart en förpackning 150 IE föreligger även en osäkerhet i att patienten kommer att kombinera två förpackningar 75 IE för att nå denna dosering. Detta skulle innebära en högre kostnad för Meriofert i jämförelse med Menopur för vissa behandlingstider. TLV:s kliniska expert har uttalat sig om att exakt dosering inte är av väsentlig betydelse, särskilt vid doseringar över 75 IE. Dessutom menar experten att små variationer i dosering säkerligen ändå uppstår när patienten själv blandar till och tar injektionen (pulver i injektionsvätska). TLV anser därför att det är rimligt att en större andel av patientpopulationen kommer att dosera mellandoser med enbart en förpackning 150 IE.

TLV:s bedömning: Baserat på den genomsnittliga kostnaden per behandlingscykel och dag bedöms kostnaden för Meriofert vara i nivå med kostnaden för Menopur.

2.2 Budgetpåverkan

Företaget anger att [-----] kvinnor behandlades år 2020 för de aktuella indikationerna och att antalet behandlade kvinnor ökade i genomsnitt med [---] procent per år mellan 2015 och 2020. Företaget antar att denna procentuella ökning kommer att fortgå framöver.

Vidare uppskattar företaget att försäljning av Meriofert kommer att öka med [--] procent årligen. Den totala försäljningen i AUP uppskattas till [-----] kronor första året och [-----] kronor år 2026.

Tabell 5. Företagets uppskattning av antal patienter och förväntad försäljning.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: Företaget uppskattar den förväntade försäljningen till [-----] kronor (AUP) 2026. Företaget anger inte hur många patienter detta avser. TLV bedömer att företagets uppskattning av den förväntade försäljningen förefaller vara rimlig. Meriofert förväntas ta andelar från befintlig marknad.

3 Regler och praxis

3.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

3.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

4 Sammanvägning

Meriofert är godkänt för två indikationer. Dels ägglossningsinduktion och då för induktion av ägglossning hos kvinnor med utebliven menstruation eller ägglossning som inte har svarat på behandling med klomifencitrat. Dels för kontrollerad överstimulering av äggstockarna (COH) i samband med assisterad befruktning (ART) och då för induktion av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning, t.ex. in vitro fertilisering (IVF-behandling).

Den aktiva substansen i Meriofert är höggradigt renat menotropin, vilket är en sorts gonadotropin och innehåller follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH). Läkemedlet inducerar en ökning av antalet växande folliklar i äggstockarna och stimulerar deras utveckling. Vidare ökas östradiolbildningen i granulosa-cellerna.

Meriofert tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska som ska beredas omedelbart innan användning. Administrationen är subkutan eller intramuskulär injektion där subkutan injektion kan tas av patienten själv.

Företaget har kommit in med två randomiserade kontrollerade kliniska studier som jämför effekt och säkerhet av behandling med Meriofert respektive Menopur vid äggstocksstimulering i samband med IVF.

TLV genomförde år 2012 en omprövning där samtliga FSH inom förmånerna bedömdes ha likvärdig klinisk effekt (dnr 2876/2012). I samma omprövning bedömde TLV även att läkemedelsbehandling som sker utan medicinsk orsak inte bör finansieras med allmänna medel. TLV införde därför en begränsning för alla FSH-preparat innebärandes att dessa läkemedel inte subventioneras vid äggfrysning av sociala skäl. TLV finner i nu aktuellt ärende ingen anledning att göra en annan bedömning.

TLV bedömer att läkemedlet Menopur är relevant jämförelsealternativ till Meriofert. Detta eftersom det rekommenderas för samma användning som Meriofert och har lägst genomsnittlig kostnad per behandlingscykel och dag.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse för Meriofert i jämförelse med Menopur i styrkan 75 IE, 600 IE och 1200 IE. Företaget jämför

läkemedelskostnaden per internationell enhet (IE), genomsnittlig behandlingscykel och dag för vardera indikation och varje tillgänglig förpackning av respektive läkemedel. Företaget inkluderar inte kostnader för kassation i sin kostnadsjämförelse.

Av produktresumén för Meriofert framgår att överbliven vätska kasseras. Av produktresumén för Menopur framgår att en färdigblandad injektionsflaska är till för flera dagars behandling.

TLV bedömer att företaget kostnadsjämförelse inte tar hänsyn till att hela de förfyllda sprutorna av Meriofert förbrukas varje enskild behandlingsdag eftersom överbliven vätska av Meriofert, enligt produktresumén, kasseras.

TLV bedömer, i enlighet med TLV:s praxis (se exempelvis Xarelto dnr. 2172/2021), att kostnader för kassation ska inkluderas i kostnadsjämförelsen.

TLV:s kostnadsjämförelse baseras på en genomsnittlig daglig dosering och behandlingslängd för respektive indikation eftersom produktresumén innehåller ett spann av flertal möjliga doseringar och behandlingscykler. TLV räknar på att hela de förfyllda sprutorna av Meriofert förbrukas vid varje enskild behandlingsdag.

Baserat på den genomsnittliga kostnaden per behandlingscykel och dag bedöms kostnaden för Meriofert vara i nivå med kostnaden för Menopur.

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.

Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

5 Referenser

- [1] "Fertilitetsbehandlingar i Sverige Årsrapport 2021," Q-IVF, Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning.
- [2] E. Nedstrand and E. Elenis, "Utredning," in "Reproduktionsmedicin," Svensk förening för obstetrik och gynekologi, 2018, vol. 81.
- [3] "Insemination med partnerns spermier." Region Skåne. <https://vard.skane.se/skanes-universitetssjukhus-sus/undersokningar-och-behandlingar/assisterad-befruktning-med-makesinsemination/> (accessed 19 maj, 2022).
- [4] J. Schmidt and J. Holte, "Anovulatorisk infertilitet - utredning och behandling," in "Reproduktionsmedicin," Svensk förening för obstetrik och gynekologi, 2018, vol. 81.
- [5] J. Olofsson and J. Holte, "Hormonstimulering vid Assisterad befruktning," in "Reproduktionsmedicin," Svensk förening för obstetrik och gynekologi, 2018, vol. 81.
- [6] "Fertilitetsbehandling." Region Stockholm. <https://klokalistan.se/terapiomrade/gynekologi-och-obstetrik/fertilitetsbehandling.html> (accessed 19 maj, 2022).
- [7] C. Alving *et al.*, "A prospective, randomised, investigator-blind, controlled, clinical study on the clinical efficacy and tolerability of two highly purified hMG preparations administered subcutaneously in women undergoing IVF," (in eng), *Gynecol Endocrinol*, vol. 29, no. 7, pp. 695-9, Jul 2013, doi: 10.3109/09513590.2013.788641.
- [8] G. Lockwood *et al.*, "A randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of two HMG preparations gaining their LH bioactivity from different HCG sources," (in eng), *Reprod Biomed Online*, vol. 35, no. 1, pp. 17-27, Jul 2017, doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.021.
- [9] S. Languille *et al.*, "Real-world effectiveness of Fertistartkit® treatment in women undergoing ART in French clinical practice: a retrospective multicentre study," (in eng), *Reprod Biomed Online*, vol. 40, no. 4, pp. 525-529, Apr 2020, doi: 10.1016/j.rbmo.2020.01.002.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

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.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

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

15 § 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.