

Datum
2015-06-11Vår beteckning
4887/2014, 4888/2014 och
4889/2014**SÖKANDE**Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-06-12 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Estrelen	Filmdragerad tablett	0,02 mg/3 mg	Blisters, 3 x 28 tabletter	076306	77,00	123,50
Estron	Filmdragerad tablett	0,02 mg/3 mg	Blisters, 3 x 28 tabletter	471121	77,00	123,50
Rosal 28	Filmdragerad tablett	0,03 mg/3 mg	Blisters, 3 x 28 tabletter	078750	77,00	123,50

ANSÖKAN

Evolan Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Estrelen	Filmdragerad tablett	0,02 mg/3 mg	Blister, 3 x 28 tabletter	076306	77,00
Estron	Filmdragerad tablett	0,02 mg/3 mg	Blister, 3 x 28 tabletter	471121	77,00
Rosal 28	Filmdragerad tablett	0,03 mg/3 mg	Blister, 3 x 28 tabletter	078750	77,00

UTREDNING I ÄRENDET

Estrelen, Estron och Rosal 28 är kombinerade p-piller som innehåller substanserna etinylestradiol och drospirenon. Produkterna utgör generika till originalprodukterna Yaz, Yasminelle 28 respektive Yasmin 28, som varken ingår eller tidigare har ingått i läkemedelsförmånerna.

Kombinerade p-piller innehåller både en östrogenkomponent och en gestagenkomponent. Den huvudsakliga verkningsmekanismen vid kombinerad hormonell antikonception är hämning av ägglossningen. Dessutom påverkas livmoderslemhinnan och livmoderhalsens sekret, vilket medför att spermietransporten förhindras.

Estrelen, Estron och Rosal 28 har samma godkända indikation, vilken är oral antikonception. I indikationerna anges även att vid beslut att förskriva produkterna ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med produkterna jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel.

P-piller kan grupperas på flera olika sätt, antingen beroende på vilken/vilka substanser som ingår och/eller beroende på vilken dos de har. Ett sätt att klassificera p-piller är att dela in dem i olika generationer, baserat på den kemiska strukturen hos gestagensubstansen och när i tiden substansen introducerades på marknaden. Enligt detta sätt att klassificera tillhör Estrelen, Estron och Rosal 28 den tredje generationens p-piller.

De ingående substanserna i Estrelen, Estron och Rosal 28 är desamma men det som skiljer p-pillren åt är dosen etinylestradiol (se tabell ovan) samt antalet placebotabletter per blisterkarta. I varje karta med 28 st tabletter av Estrelen är det 24 tabletter med aktiv substans och 4 placebotabletter (24+4). Estron och Rosal 28 innehåller 21 tabletter med aktiv substans och 7 placebotabletter (21+7).

Företaget har i sin ansökan inte redogjort för några effektstudier. Istället har de hänvisat till att det framgår av den samlade dokumentationen att en nära fullständig graviditetsskyddande effekt erhålls när angiven ordination följs.

Företaget har uppgett referenser till studier som visar på fördelar hos kombinerade p-piller innehållande drospirenon ifråga om positiv effekt hos kvinnor med problem med akne samt minskade besvär för kvinnor med premenstruellt syndrom (PMS) eller premenstruellt dysforiskt syndrom (PMDS). Till stöd för dessa fördelar har företaget också åberopat Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation¹.

Akne är en sjukdom i talgkörtlarna vars aktivitet stimuleras av hormonerna androgen och hämmas av östrogen. Olika gestagener kan ha olika androgen effekt och det är visat i flera studier, bland annat en systematisk översikt från Cochrane, att kombinerade p-piller innehållande gestagenet drospirenon har låg androgen effekt vilket medför att problem med akne minskar. Företaget har inkommit med ett utlåtande från en expert som också har hänvisat till Cochraneöversikten. Företagets expert anger att många unga kvinnor har akne och att det är önskvärt att kunna behandla denna samtidigt som man ger ett effektivt skydd mot graviditet.

Den positiva effekten av drospirenon på besvär med PMS och PMDS är mindre väl dokumenterad. Företaget hänvisar även här till en systematisk översikt från Cochrane, där slutsatsen är att p-piller innehållande drospirenon har viss positiv effekt hos kvinnor med PMDS. Företagets expert har angett att upp till tio procent av svenska kvinnor söker hjälp för premenstruella besvär och att cirka två till fem procent av kvinnorna lider av svåra premenstruella besvär.

Företaget har som primärt jämförelsealternativ angett övriga subventionerade p-piller och har angett prisnivån för Cerazette som jämförelsenivå. Som sekundärt jämförelsealternativ har företaget angett originalprodukterna Yaz, Yasminelle 28 och Yasmin 28.

Vidare har företaget i sin ansökan framfört att de patienter som idag får Yaz, Yasminelle 28 och Yasmin 28 kommer att utgöra den huvudsakliga patientpopulationen och att dessa patienter idag antingen betalar hela kostnaden själva eller ersätts lokalt på olika sätt av landstingen enligt principen för den lokala ungdomssubventionen om de är under 25 år. Detta medför enligt företaget olika förutsättningar för patienterna beroende på var i landet de bor.

Effekten av en preventivmetod ifråga om att förhindra graviditet mäts genom så kallat Pearl Index (PI). Det anger antal graviditeter per 100 kvinnoår.

Läkemedelsverket har år 2014 uppdaterat sina behandlingsrekommendationer för antikonception¹. Av rekommendationerna framgår att Pearl Index är lika för alla kombinerade p-piller och är 0,3 vid perfekt användning och 9 vid ”typisk användning”².

¹ Antikonception – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014; 25(2): 14–28.

² Trolig orsak till högt PI vid ”typisk användning” av p-piller är enligt LV sporadisk och/eller felaktig användning.

I rekommendationerna anges också bland annat följande.

Vid rådgivning och förskrivning bör hänsyn tas till kvinnans önskemål om preparat och administrationsväg samt till andra möjliga positiva och negativa faktorer som bedöms kunna påverka kvinnans nöjdhet och följsamhet.

Venös tromboembolism, VTE (blodpropp), är en sällsynt men allvarlig komplikation vid användning av kombinerad hormonell antikonception. Etiologiskt anses VTE-risken sammanhånga med den östrogena komponenten, men storleken på risken varierar mellan olika preparat beroende på vilken typ av gestagen som ingår.

Incidensen av VTE i samband med kombinerad hormonell antikonception har i de senaste kohortstudierna rapporterats till mellan 5 och 12 per 10 000 kvinnor och år. Den lägsta incidensen – mellan 5 och 7 fall av VTE per 10 000 kvinnor och år – har rapporterats för kombinerad hormonell antikonception som innehåller gestagenerna levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron. Hos kvinnor som inte använder kombinerad hormonell antikonception och inte är gravida beräknas att 2 fall av VTE inträffar per 10 000 kvinnor och år.

Inför förskrivning är det viktigt att ta en noggrann anamnes, som bör omfatta en genomgång av eventuella sjukdomar och tillstånd, läkemedelsanvändning, ärftlighet och andra faktorer som kan medföra en ökad risk för VTE. Förekomst av en stark riskfaktor innebär att kombinerad hormonell antikonception inte bör förskrivas (rekommendationsgrad B). Förekomst av svaga till måttliga riskfaktorer för VTE bör bedömas individuellt av läkare, men innebär oftast att en annan metod ska väljas i första hand (rekommendationsgrad B).

Vid önskemål om kombinerad hormonell antikonception rekommenderas vid förstagångsförskrivning monofasiskt preparat med levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron, eftersom preparat med dessa gestagener innebär lägst risk för VTE (rekommendationsgrad B).

Till kvinnor med akne som också har behov av antikonception och som saknar riskfaktorer för VTE rekommenderas kombinationspreparat med ett gestagen med mindre androgena egenskaper, på grund av bättre effekt på akne jämfört med kombinerad hormonell metod som innehåller levonorgestrel (rekommendationsgrad B). Drospirenon och desogestrel är exempel på gestagener med mindre androgena egenskaper.

Vad gäller hormonella metoder har viss förbättring av behandlingsresistent premenstruell depression rapporterats med kombinerade p-piller innehållande drospirenon och etinylestradiol, men det vetenskapliga underlaget är svagt.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

Av 18 § 1 p lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att läkemedelsförmånerna även omfattar varor som omfattas av läkemedelslagen (1992:859) och som förskrivs enbart i födelsekontrollerande syfte. Några närmare förutsättningar för prövningen av dessa varor har däremot inte angetts i lagen. TLV anser att det med hänsyn till det övergripande syftet med lagstiftningen om läkemedelsförmåner finns anledning att uppställa väsentligen samma krav för att en sådan vara som ska få ingå i läkemedelsförmånerna som för receptbelagda läkemedel. De kriterier som uppställs i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är därmed i princip tillämpliga.

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *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 utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

TLV gör i enlighet med Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer bedömningen att den graviditetsskyddande effekten är likvärdig för alla kombinerade p-piller.

Företaget har i första hand angett priset för Cerazette som jämförelsenivå och i andra hand att originalprodukterna till Estron, Estrelen och Rosal 28 är de relevanta jämförelsealternativen. TLV anser inte att Cerazette utgör det mest relevanta jämförelsealternativet, mot bakgrund av att det skiljer sig från de nu aktuella produkterna så till vida att det inte utgör något kombinerat p-piller (inte innehåller något östrogen), har en daglig dos aktiv substans utan placebotabletter och ger en annorlunda påverkan på blödningsmönstret. Inte heller anser TLV att originalprodukterna Yaz, Yasminelle 28 och Yasmin 28 utgör relevanta jämförelsealternativ, eftersom de inte ingår i läkemedelsförmånerna och det finns andra alternativ inom förmånerna att jämföra med.

Av de p-piller som ingår i förmånerna bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet är Cilest. Cilest är liksom Estrelen, Estron och Rosal 28 ett kombinerat p-piller och innehåller samma östrogenkomponent (etinylestradiol), men en annan gestagenkomponent (norgestimat). Cilest klassificeras, precis som Estrelen, Estron och Rosal 28, som tredje generationens p-piller.

Företaget har ansökt om ett pris på 123,50 kronor AUP per förpackning på 3 x 28 tabletter. Detta motsvarar en årskostnad på 536,60 kronor AUP. Priset för Cilest är 124,50 kronor AUP per förpackning (3 x 21 tabletter Cilest eller 3 x 28 tabletter Cilest 28). Detta motsvarar en årskostnad på 540,98 kronor AUP.

Kostnaden för Estrelen, Estron och Rosal 28 är således något lägre än kostnaden för Cilest.

TLV bedömer att den graviditetsskyddande effekten hos Estrelen, Estron, Rosal 28 och Cilest är likvärdig.

Det finns dock vissa skillnader i bieffekter mellan de jämförda produkterna. Kombinerade p-piller innehållande gestagenet drospirenon (såsom Estrelen, Estron och Rosal 28) medför en något större risk för blodpropp jämfört med kombinerade p-piller innehållande gestagenet norgestimat (såsom Cilest). TLV utgår från att risken för blodpropp i enlighet med de godkända indikationerna och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer beaktas vid förskrivning av Estrelen, Estron och Rosal 28 och att det görs en avvägning av för- och nackdelar med drospirenon respektive norgestimat. TLV konstaterar därvid också att Läkemedelsverket och EMA har bedömt att alla kombinerade p-piller är effektiva och säkra, även utifrån risken för blodpropp. TLV finner mot denna bakgrund att den ökade risken för blodpropp hos vissa kvinnor inte är av avgörande betydelse vid bedömningen av kostnadseffektiviteten hos de i ärendena aktuella produkterna.

I utredningen har därutöver framkommit att Estrelen, Estron och Rosal 28 har väl dokumenterade fördelar vad gäller påverkan på akne och att de även kan ha vissa fördelar vad gäller besvär med PMS och PMDS.

Vid en samlad bedömning anser TLV att kostnaderna för Estrelen, Estron och Rosal 28 står i rimlig proportion till den nytta de ger och att produkterna får anses kostnadseffektiva.

Sammantaget, och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen samt behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. Estrelen, Estron och Rosal 28 ska därför ingå i läkemedelsförmånerna.

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. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV 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), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och läkemedelschefen Karin Lendenius.** Föredragande har varit medicinska utredaren Karin Melén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Gustav Lanne och juristen Sara Thelin.

Stefan Lundgren

Karin Melén