

Datum
2013-02-21Vår beteckning
2292/2012**SÖKANDE**Gedeon Richter Nordics AB
c/o Lindahl
Box 1065, 101 39 Stockholm**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-02-22 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Esmya	Tablett	5 mg	Blister, 28 tabletter	536013	1738,00	1820,00

ANSÖKAN

Gedeon Richter Nordics AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Esmya	Tablett	5 mg	Blister, 28 tabletter	536013	1738,00

UTREDNING I ÄRENDET

Esmya är ett läkemedel godkänt för preoperativ behandling av måttliga till svåra symtom från myom i livmodern hos kvinnor i fertil ålder.

Myom är en godartad tumör som uppstår i livmoderns muskelvävnad. Många myom kräver ingen behandling, medan andra ger upphov till symtom såsom kraftig uterin blödning (blödning från livmodern), anemi (litet antal röda blodkroppar till följd av blödning) och magsmärta. Myom kan också irritera genom att trycka på urinblåsa och tarm samt vara en bidragande orsak till ofrivillig barnlöshet.

Vid symtomgivande myom med måttliga till svåra besvär övervägs operation eller emboliseringsbehandling (hämma blodtillförseln till myomen genom att plombera blodkärlen). Det finns olika operationsmetoder för bortoperation av myomen eller av hela livmodern.

Farmakologisk behandling vid symtomgivande myom utgörs främst av hormonbehandling med gonadotropinfrisättande hormonagonist (GnRH-analog). Behandlingen används huvudsakligen några månader före en operation (preoperativ behandling). Gonapeptyl depot (triptorelin) och Zoladex (goserelin) är de GnRH-analoger som är godkända för detta användningsområde.

GnRH-analoger verkar genom att minska östrogennivåerna till postmenopausala nivåer. Som en följd av minskade östrogennivåer får en del kvinnor biverkningar i form av klimakterieliknande besvär. För att minska dessa besvär kan samtidig behandling med hormonersättning ges.

Esmya är en tablett som tas en gång dagligen under högst tre månader. Esmya innehåller progesteronhämmaren ulipristalacetat. Ulipristalacetat utövar en direkt verkan på livmoderslemhinnan och myom genom att blockera progesteronreceptorerna. Progesteron deltar i kontrollen av tillväxten av livmoderslemhinnan. Vid hämning av progesteron minskar myomens storlek genom hämrad celledelning och inducerad celledöd.

Till grund för godkännandet av Esmya ligger två randomiserade dubbelblinda fas III-studier, varav den ena är placebokontrollerad och den andra är en direkt jämförande studie mot GnRH-analogen leuprorelin.

2292/2012

I den direkt jämförande studien mot GnRH-analogen leuprorelin användes en dubbelplacebo-metod (placebotabletter respektive placeboinjektion) där syftet var att påvisa non inferiority, dvs. att behandling med Esmya inte är sämre än behandling med leuprorelin.

Det primära effektmåttet var minskad menstruationsblödning före operation. Förlust av menstruationsblod bedömdes med användning av Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC). Sekundära effektmått var olika mått på patienternas blödningsmönster, effekt på livmodervolym och myomvolym samt förbättringar i livskvalitet (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life score) och smärta (Short-form Mc Gill Pain questionnaire).

Studien visade att andelen patienter som fick normal blodförlust (definierat som ett PBAC-värde < 75) var jämförbar för patienter behandlade med Esmya och GnRH-analogen leuprorelin (89,1 % av patienterna i leuprorelingruppen att jämföra med 90,3 % och 97,9 % av patienterna som behandlades med Esmya 5 mg respektive 10 mg).

Volymminskning av livmodern var statistiskt signifikant större vid behandling med GnRH-analogen leuprorelin jämfört med Esmya (medianvärde för volymminskning: -47 % i leuprorelingruppen att jämföra med -20 % och -22 % i grupperna som behandlades med Esmya 5 mg respektive 10 mg). Avseende övriga sekundära effektmått sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i resultaten mellan behandlingsgrupperna.

Den direkt jämförande studien mot GnRH-analogen leuprorelin syftade även till att visa att Esmya gav upphov till lägre reduktion av östradiolnivåer och lägre frekvens av måttliga och svåra blodvallningar under studiens gång. Medianvärdet för serumnivå av östradiol var statistiskt signifikant högre hos patienter som behandlades med Esmya jämfört med patienter som behandlades med leuprorelin (25,0 pg/ml i leuprorelingruppen att jämföra med 64,0 pg/ml och 60,5 pg/ml i grupperna som behandlades med Esmya 5 mg respektive 10 mg, $p < 0,001$ för var och en av Esmya grupperna). Måttliga och svåra blodvallningar var mer frekvent rapporterat hos patienterna som behandlades med leuprorelin (39,6 %) än för Esmya 5 mg (11,0 %) och Esmya 10 mg (10,0 %) ($p < 0,001$ för båda jämförelserna).

Patienterna som behandlades med Esmya hade i statistiskt signifikant större utsträckning en förtjockning av livmoderslemhinnan (> 16 mm) vid vecka 13 jämfört med patienter som behandlades med GnRH-analogen leuprorelin. I den direkt jämförande studien var andelen patienter med förtjockning av livmoderslemhinnan 11,3 % respektive 14,6 % för patienterna som fick 5 mg respektive 10 mg Esmya att jämföra med en patient (1/101) i gruppen som fick GnRH-analogen ($p < 0,001$ för båda jämförelserna).

Företaget har kommit in med en kostnadsminimeringsanalys som utgår från att Esmya och GnRH-analogen Gonapeptyl depot är lika effektiva i blödningskontrollerande syfte. Utifrån denna utgångspunkt har företaget jämfört kostnaderna för de olika behandlingarna.

De kostnader som ingår i jämförelsen är läkemedlets pris, kostnad för hormonersättning, administreringskostnader samt kostnader för utebliven produktion i samband med administrering av Gonapeptyl depot.

2292/2012

Esmya har en högre läkemedelskostnad än Gonapeptyl depot (5460 kr jämfört med 3652,50 kr för tre månaders behandling).

Företaget antar att kostnaden för hormonersättning är 150 kronor lägre för tre månaders behandling med Esmya än vid behandling med GnRH-analogen Gonapeptyl depot. Detta antagande görs med stöd av skillnaden i andelen patienter som fick måttliga eller allvarliga blodvällningar mellan Esmya och GnRH-analogen leuprorelin i den direkt jämförande studien.

Gonapeptyl depot injiceras av sjuksköterska eller specialistsjuksköterska medan Esmya tas i tablettform, vilket leder till högre kostnader för administrering av Gonapeptyl depot. Företaget gör i beräkningen antagandet att all administrering ges av sjuksköterska till en kostnad av 554 kronor per tillfälle. Administreringen sker vid tre tillfällen.

Dessutom antar företaget att varje administrering av Gonapeptyl depot leder till två timmars frånvaro från arbetet med därtill hörande kostnader för produktionsförlust.

Enligt företagets beräkningar är mot denna bakgrund den totala behandlingskosten lägre vid behandling med Esmya än med Gonapeptyl depot.

Företaget framhåller att beräkningen är konservativ på några punkter. Kostnad för samtidig behandling såsom tranexamsyra och järn ingår inte. Eftersom blödningarna avtog efter kortare tid hos patienterna som behandlades med Esmya än för patienterna som fick GnRH-analogen leuprorelin menar företaget att det är troligt att patienter som behandlas med GnRH-analoger behöver mer samtidig behandling än patienter som behandlas med Esmya. Vidare antas i analysen att samtliga patienter får GnRH-analoger administrerad på vårdcentral och inte på specialistklinik. Administrering på specialistklinik medför en högre kostnad. I analysen finns inget antagande om produktionsbortfall vid biverkningar. Företaget menar att Esmya har en gynnsammare biverkningsprofil än GnRH-analoger.

Det finns dock två punkter som kan påverka beräkningen så att den inte blir lika fördelaktig för Esmya. För det första finns det hormonersättningsmedel till lägre kostnad. Det har dock liten inverkan på beräkningen om ett billigare hormonersättningsmedel används. För det andra leder Esmya i större utsträckning till en förtjockning av livmoderslemhinnan jämfört med GnRH-analogen leuprorelin, vilket betyder att sannolikheten är större att patienter som använder Esmya får genomgå gynekologisk biopsi och ultraljud. Inte heller dessa kostnader är av den storleken att beräkningarna ändras på ett avgörande sätt.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte lämnat något yttrande till TLV.

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.

TLV gör följande bedömning.

TLV bedömer att GnRH-analogen Gonapeptyl depot (triptorelin) är det mest relevanta jämförelsealternativet till Esmya. TLV har tidigare bedömt att Gonapeptyl depot är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ till GnRH-analogen Zoladex (goserelin) vid behandling av myom.

Effekten av olika GnRH-analoger har av TLV tidigare bedömts som likvärdig. TLV anser inte att det föreligger någon anledning till att göra en annan bedömning i detta ärende. Därmed antas att resultaten avseende GnRH-analogen leuprorelin från den direkt jämförande studien mot Esmya kan generaliseras till GnRH-analogen Gonapeptyl depot.

Esmya har i den ovan nämnda studien inte visat sig vara sämre än GnRH-analogen leuprorelin avseende det primära effektmåttet minskning av kraftig uterin blödning.

Läkemedelskostnaden för behandling med Esmya är högre än läkemedelskostnaden för Gonapeptyl depot. Vid behandling med Gonapeptyl depot tillkommer emellertid andra kostnader, såsom kostnader för administrering och produktionsbortfall, vilket väger upp den högre läkemedelskostnaden för Esmya. Sammantaget bedömer TLV att den totala behandlingens kostnaden för Esmya blir lägre än för behandling med jämförelsealternativet Gonapeptyl depot.

TLV bedömer mot denna bakgrund att villkoren i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda. Ansökan ska därför beviljas.

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

2292/2012

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), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt, läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinsk utredare Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit hälsoekonom Stefan Odeberg och jurist Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Lisa Landerholm