

**SÖKANDE**

Wyeth Lederle Nordiska AB  
Kontaktperson: Martin Lefvert  
Box 1822  
171 24 Solna

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

---

**BESLUT**

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att avslå ansökan.

**ANSÖKAN**

Wyeth Lederle Nordiska AB (företaget) har ansökt om att Totelle skall ingå i läkemedelsförhållningarna och att pris fastställs. Företaget begär ett pris på 257 kronor för en förpackning om 3x28 tabletter, 1/0,125 mg.

**BAKGRUND**

Menopausen definieras som kvinnans sista menstruation. När äggstockarna inte längre producerar könsmogna ägg sjunker produktionen av hormonerna östrogen och gestagen kraftigt. Klimakteriella besvär med blodvällning, hjärklappning och svettning är vanliga redan några år före menopausen, men förekommer främst de närmaste åren efter. I klimakteriet besvärar många kvinnor också av huvudvärk, yrsel, sömnsvårigheter, depression och oro. Östrogenbrist i klimakteriet innebär också en snabbare riskökning för benskörhet.

Hormonet estradiol eller konjugerade östrogener (naturligt förekommande östrogener utvunna ur urinen från dräktiga ston) är effektiva vid klimakteriella besvär som blodvällningar, hjärklappning, sömnsvårigheter mm. Estradiol ges i tablettform i 3-veckorsperioder eller kontinuerligt. Det kan också ges via huden i plåster eller som gel. Kvinnor som behandlas med östrogen och har sin livmoder kvar ska alltid ha gestagen för att motverka en abnorm tillväxt av livmoderslemhinnan. De första två åren efter menopaus rekommenderas gestagen under 10-14 dagar av varje behandlingscykel (sekventiell dosering) vilket åstadkommer regelbundna blödningar. Idag finns många preparat på marknaden som innehåller en fast kombination av estradiol (28 dagar) samt gestagen under 10-14 dagar (sekvenspreparat). Två till tre år efter menopaus rekommenderas en fast kombination med konstant dosering (östrogen och gestagen under hela behandlingen), vilket normalt inte ger blödning alls.

## UTREDNINGEN I ÄRENDET

Totelle används för substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus. Totelle innehåller en fast kombination av det östrogena hormonet estradiol och den gestagena komponenten trimegestone. Estradiol ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar klimakteriella symtom. Vidare förhindrar det nedbrytning av benmassa samt förebygger benskörhet. Trimegestone reducerar den av östrogen orsakade risken för onormalt stor tillväxt av livmoderslemhinnan. Sedan tidigare finns ett flertal preparat med samma användningsområde på den svenska marknaden.

Företaget har presenterat resultat från kliniska studier där man jämfört effekt, säkerhet och biverkningar av Totelle mot andra östrogenpreparat av samma typ (fast kombination av östrogen samt gestagen i konstant dosering). Totelle var likvärdigt med jämförelsepreparatet Activelse med avseende på effekt på värmevallningar mm. Efter två års behandling hade menstruation upphört hos en signifikant högre andel patienter som använde Totelle.

Vidare presenterade företaget resultat från studier kring säkerhet och effekt av Totelle jämfört med andra östrogenpreparat av samma typ. Den säkerhetsaspekt som i första hand undersöktes var påverkan på livmoderslemhinnan. Vidare undersöktes påverkan på blodfetter, förekomst av smärta i bröstet samt andra typer av biverkningar. Ingen påverkan på livmoderslemhinna observerades med Totelle eller jämförelsepreparatet Activelse. Effekt på blodfettvärden var likvärdig för preparaten med undantag av påverkan på HDL (High Density Lipoprotein) där det var signifikant bättre värden för Totelle. Smärta i bröstet var, efter två års behandling, signifikant lägre med Totelle än med Kliogest. Vad gäller andra typer av biverkningar har inga signifikanta skillnader mellan Totelle och Activelse respektive Kliogest observerats i kliniska studier.

Ingen svensk hälsoekonomisk utvärdering av Totelle med avseende på kostnads-effekt eller kostnads-nyttoanalys har genomförts. Företaget har istället bifogat en presentation av hälsoekonomiska aspekter på hormonersättningsbehandling i allmänhet och utifrån detta fört ett resonemang kring Totelle.

Företaget grundar sin argumentation i första hand på en utredning om behandling med östrogen som Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) publicerat (2002). SBU konstaterar i sin utredning att behandling av klimakteriebesvär torde vara kostnadseffektiv.

Företaget anför vidare att även om hormonersättningsbehandling i allmänhet kan anses kostnadseffektiv är det viktigt att bedöma kostnadseffektivitet för enskilda preparat. Effektmässigt och biverkningsmässigt är Totelle likvärdigt med jämförelsepreparaten. Företaget motiverar det begärda priset för Totelle med de signifikanta skillnader i effekt vad gäller blödningsmönster samt blodfettvärden.

## SKÅL FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och

2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Ett antal preparat för hormonersättningsbehandling ingår redan i läkemedelsförmånerna. Företaget har ansökt om att Totelle skall ingå i förmånerna till ett pris som överstiger flera av dessa. Avgörande för ett bifall till företagets ansökan är inte om hormonersättningsbehandling som sådan är kostnadseffektiv utan om Totelle framstår som kostnadseffektivt i förhållande till jämförbara och billigare preparat inom gruppen. Ett högre pris motiveras vid en sådan jämförelse endast av en motsvarande större nytta.

Enligt 8 § nyssnämnda lag åligger det sökanden att visa att kriterierna i 15 § är uppfyllda. Läkemedelsförmånsnämndens bedömning vilar på det underlag som företaget presenterat eller som är allmänt tillgängligt.

Sekvenspreparat respektive preparat med konstant dosering rekommenderas till olika patientgrupper. Företaget har också i sin utredning endast jämfört Totelle med preparat med konstant dosering.

Det begärda priset innebär en ökad behandlingkostnad mot jämförbara läkemedel som Activelle och Kliogest. Även om kliniska studier visat vissa skillnader i effekt och biverkningar i förhållande till de preparaten har företaget inte visat att dessa skillnader är kliniskt relevanta eller att den ökade behandlingkostnaden är förenad med några motsvarande hälsoekonomiska vinster. Jämförelser med andra preparat med samma eller högre pris saknar därvid betydelse för bedömningen om Totelle är kostnadseffektivt. Slutsatsen blir därför att Totelle inte uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. Ansökan skall därför avslås.

Detta beslut har fattats av ordförande f.d. generaldirektören Axel Edling, fil. lic. Ulf Persson, professor Olof Edhag, docent Magnus Johannesson, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Ann-Kathrine Granérus, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge (skiljaktig), f.d. statsrådet Gertrud Sigurdsen och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kajsa Hugosson vid Läkemedelsförmånsnämnden.

Axel Edling  
Ordförande

Kajsa Hugosson  
Föredragande

Docent Ellen Vinge, som reserverade sig mot beslutet, anförde:

Totelle är en fast kombination av ett östrogen (estradiol) och ett gestagen (trimegestone) avsett att för kvinnor med klimakteriella besvär efter menopaus. Exakt samma komponenter

ingår i Totelle Sekvens, men i andra proportioner. Det föreslagna priset för Totelle är i nivå med priset för Totelle Sekvens, som är subventionerat enligt de gamla reglerna.

Det föreslagna priset för Totelle är högre än för Activelle och Kliogest (och dess synonym Femanor). De har samma huvudsakliga indikation som Totelle och ges också som tabletter. Däremot är det föreslagna priset inte högre än för Premelle, som innehåller konjugerade östrogener från ston samt gestagenet medroxyprogesteron. Vidare är priset för Totelle sannolikt lägre på årsbasis än för depotplåstret Estivel, som är ytterligare ett annat kombinationspreparat med samma användningsområde.

Enligt utredningen innebär det begärda priset en ökad behandlingskostnad om 25% mot Activelle, 64% mot Kliogest och 100% mot Femanor. Den absoluta skillnaden i dygnskostnad blir dock endast 50 öre, 1,10 kronor respektive 1,50 kronor. Den totala kostnaden för Totelle skulle bli 3 kronor per dag, vilket jag uppfattar som ett lågt pris om behandlingen är effektiv.

Enligt den hälsoekonomiska utredningen har SBU bedömt att hormonbehandling vid klimakteriesymtom i allmänhet är kostnadseffektivt, men inga siffror ges i beslutsunderlaget för Totelle. Läkemedelsverkets bedömning av Totelle saknas, och det är därför svårt att ta ställning till om medlet erbjuder några kliniska eller miljömässiga fördelar eller nackdelar framför andra preparat på marknaden. Kliniskt jämförbara medel med samma eller högre pris subventioneras idag. Jag anser därför att Totelle skall ingå i förmånen i avvaktan på Läkemedelsförmånsnämndens genomgång av hela gruppen av medel för hormonbehandling av klimakteriella besvär.

Om beslutet helt eller delvis går sökanden emot kan det överklagas hos länsrätten i Stockholms län. Överklagandet skall ske skriftligen och ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Det skall ha kommit in till myndigheten inom tre veckor från den dag sökanden fick del av beslutet.