

SÖKANDE

BAYER AB
Box 606
169 26 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Jaydess, intrauterint inlägg, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Jaydess	Intrauterint inlägg	13,5 mg	1 st	102958	854,00

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund

Det finns idag flera olika hormonella preventivmedel. De skiljer i innehåll, verkningsmekanism, beredningsform och dosering, vilket resulterar i olika effekt och biverkningsprofil. En sortimentsbredd är av stort värde för att den enskilda individen ska hitta en preventivmetod som passar och på bästa sätt undvika en önskad graviditet.

Jaydess är ett intrauterint inlägg, en hormonspiral, som ger en lokal gestageneffekt på endometriet och cervixsekretet, men obetydliga effekter på ovarialfunktionen och andra organsystem. Verkningsmekanismen är en försvårad passage genom cervix och ett utvecklat endometrium som omöjliggör spermiepassage, befruktning och implantation. Jämfört med kortverkande preventivmedel är följsamheten och därmed också effekten bättre för långverkande medel.

Jaydess togs fram i syfte att erbjuda ett preventivmedel under en period av upp till tre år, med både en lägre styrka (12 mikrogram/24 timmar) och mindre storlek (28x30 mm) än Mirena (20 mikrogram/24 timmar, 32x32 mm, upp till 5 år) som är den på marknaden befintliga hormonspiralen.

Jämförelsealternativ

Enligt företaget förväntas Jaydess främst vara ett alternativ till kvinnor som idag tar kortverkande antikonceptionsmedel (p-piller), då det erbjuder ett lågdoshormon där man inte behöver tänka på att ta en tablett varje dag. I mindre utsträckning förväntas Jaydess av företaget vara ett alternativ för kvinnor som redan har något av de andra långverkande preventivmedlen (Mirena intrauterint inlägg och Nexplanon implantat). Företaget framhåller också att nationella och internationella experter anser att det finns potentiella monetära vinster och samhällsvinster med att öka användningen av långverkande preventivmedel genom att man undviker fler oönskade graviditeter genom den förbättrade följsamheten.

TLV anser att det mest relevanta jämförelsealternativet i första hand är hormonspiralen Mirena. Jaydess och Mirena är de enda långverkande hormonella preventivmedel som administreras som ett intrauterint inlägg. I produktresumén för Jaydess anges dock att säkerhet och effekt inte har studerats hos kvinnor under 18 år samt att Jaydess inte är ett förstahandsval till kvinnor som inte fött barn eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad.

Effekt och patientnytta

Mirena finns med som en behandlingsarm i den fas 2-studie som låg till grund för Jaydess godkännande. 1 graviditet observerades i gruppen som fick Jaydess (varav 1 ektopisk) och 5 i gruppen som fick LCS16 (varav 2 ektopiska). Ingen graviditet observerades med Mirena. Pearl Index efter 3 år beräknades till 0,17 med Jaydess, 0,82 med LCS16 och 0,0 med Mirena.

Någon direkt effektjämförelse mot Nexplanon har inte lämnats in. Enligt produktresumén för Mirena är risken för graviditet ca 0,2 procent under det första året. Under en 5-årsperiod är den totala risken för graviditet ca 0,7 procent. I produktresumén för Nexplanon anges att: ”Under de kliniska prövningarna observerades inga graviditeter under 35 057 cyklers exponering; det observerade Pearl Index¹ är 0,00 (95% konfidensintervall: 0,00-0,14). Det måste emellertid konstateras att ingen metod i praktiken kan betraktas som 100% effektiv.”

Läkemedelsverket som godkännande myndighet konstaterar att fas 2-studien som är den enda direkt jämförande studien mellan Jaydess och Mirena inte är dimensionerad för att säkerställa skillnader i effekt mellan preparaten. En fördel med Jaydess är mindre förekomst av cystor (sammanräknat både symtomatiska och icke symtomatiska) och en nackdel är en högre absolut risk för ektopiska graviditeter. Det faktum att blödningsmönstret förändras mot mer oförutsägbara blödningar är en faktor som skulle kunna misstolkas och fördröja graviditetsdiagnosen.

Vad gäller storleken så framhåller företaget att Jaydess med sin mindre storlek, både på spiralen i sig och på införaren (28x30 mm, diameter på införare 3,8 mm), passar kvinnor med mindre livmödrar. Mirena är 32x32 mm och hade tidigare en införare med en diameter på 4,8 mm. De refererar till en studie² som visar att en tredjedel av alla kvinnor (inkl både kvinnor som fött barn och de som ej fött barn) har kortare livmödrar än 32 mm. Insättningsproceduren som studerades i fas 2-studien ansågs av kvinnorna vara smärtfri eller associeras med mild smärta i 72 procent av fallen med Jaydess /LCS16 jämfört med 58 procent med Mirena.

Efter att fas 2-studien gjordes har en ny införare (EvoInserter) för Mirena tagits fram, som ska underlätta införandet jämfört med föregångaren. Den är tunnare (4,4 mm jämfört med tidigare 4,8 mm) och har förbättrats även på andra sätt.

Enligt Vårdguiden³ ska kvinnans livmoderlängd mätas med en mätsticka innan insättning.

Kostnadseffektivitet

Företaget har analyserat Jaydesss kostnadseffektivitet jämfört med olika komparatorer. Som huvudkomparator har de en marknadskorg av utbudet av preventivmedel inom förmånen. I realiteten innebär det en jämförelse med i huvudsak orala preventivmedel.

Företaget har gjort en enkel beräkningsmodell där produktkostnader och kostnader till följd av bristande skydd ställs mot den onytta som undviks genom att slippa ofrivilliga graviditeter.

¹ Antal graviditeter per 100 kvinnoår

² Canteiro et al. Length of the endometrial cavity as measured by uterine sounding and ultrasonography in women of different parities. *Contraception* 2010;81:515-519.

³ <http://www.varldguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Filmer/Spiralinsattning/>

De händelser som kan inträffa i modellen är dels ofrivillig graviditet, dels behandlingsavbrott på grund av biverkningar eller frivilliga avbrott.

Vid avbrott med den initiala metoden antas det i modellen att kvinnan använder en annan metod. Vilken metod som då används utgår från en publicerad studie där bland annat 306 svenska kvinnor i åldern 18-49 år tillfrågades vilken antikonceptiv metod de använde⁴. I studien var det inget urvalskriterium att man hade använt exempelvis en långverkande metod men inte var nöjd med den. Kvinnor som var gravida eller försökte bli gravida var exkluderade från studien. Det antas i modellen att bortåt hälften av de som avslutar den initiala behandlingen börjar använda p-piller. Men även mycket osäkra metoder (inklusive ingen metod) ingår i modellen som ett alternativ för dem som avbryter. Modellens resultat är följaktligen inte bara känsliga för skillnader i graviditetsfrekvens mellan metoderna utan även skillnader i avbrott. I en känslighetsanalys antar företaget att kvinnor som avbryter den initiala metoden enbart vänder sig till hormonella metoder eller kopparspiral.

Kliniska effektantaganden i modellen

I den hälsoekonomiska beräkningen utgår företaget för Jaydess från resultaten i den kliniska fas 3-studien medan de för övriga produkter utgår från den skyddseffekt som har visats i den amerikanska intervjuundersökningen National Survey of Family Growth⁵ (NSFG). NSFG används även för avhopp från kortverkande preventivmetoder. För de långverkande används resultaten från en ettårig europeisk observationsstudie.⁶ [-----
-----]
-----] De gör också antagandet att de årliga avhoppet efter år 1 uppgår till 20 procent av avhoppet år 1. Nedan sammanfattas effekt- och avhopsdata i den hälsoekonomiska analysen.

	”Typical use failure rate”	Avbrott år 1
Jaydess	0,0033	[----- -----]
P-piller	0,09	0,33
Ring	0,09	0,33
Plåster	0,09	0,33
Injektion	0,06	0,44
Implantat (Nexplanon)	0,0005	0,14
Intrauterint inlägg (Mirena)	0,002	0,07

Kostnader

⁴ de Irala J et al. Choice of birth control methods among European women and the role of partners and providers. Contraception 2008;78(3):204-10

⁵ Trussell J Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011;83(5):397-404

⁶ Short M et al. Acceptability of the levonorgestrel releasing-intrauterine system and etonogestrel implant: one-year results of an observational study. Eur J Contraception Reprod Health 2012;17:79-88

De kostnader som är medräknade för ofrivilliga graviditeter i företagets huvudanalys är vårdkostnader i samband med abort, utebliven produktion i samband med genomgången abort och förlossningskostnader.

När de inkluderar förlossningskostnader har de inte tagit med andra kostnader och intäkter under barnets levnad.

De har gjort antagandet att en inducerad abort leder till en förlorad arbetsdag, en spontan abort till 1,5 dagar och en ektopisk graviditet till 5,5 dagar. Ett besök hos barnmorska eller gynekolog för initial konsultation och uppföljning antas innebära 0,125 förlorade arbetsdagar. Detsamma gäller vid borttagande av implantat eller inlägg. Alla antaganden om frånvaro från arbetet är antaganden som gjorts efter hörande av gynekolog Helena Kopp-Kallner från Danderyds sjukhus.

Kostnader för initialt besök, insättning och ett uppföljningsbesök under det första året ingår i modellen.

Effekter på livskvaliteten

Företaget räknar med att en ofrivillig graviditet ger en sänkning av livskvaliteten om 0,008 på en skala mellan 0 och 1 under ett år. Detta är hämtat från en amerikansk, publicerad studie där 192 kvinnor, som inte var gravida eller försökte bli gravida, tillfrågades om hur de skulle uppleva en oönskad graviditet⁷. Fyra metoder användes (VAS, TTO, SG och WTP). Livskvalitetsförlusten var högst när den mättes med VAS (0,51) och avsevärt lägre med TTO och SG (0,008 respektive 0,003). Företaget har använt den livskvalitetsförlust som är skattad med TTO.

Företaget antar att sänkningen i livskvalitet i samband med oönskad graviditet varar i ett år. Nyttoviktstudien ger inget stöd för att det är under ett år som den hälsorelaterade livskvaliteten är lägre på grund av en ofrivillig graviditet.

Företagets resultat

Företagets beräkning leder dem till slutsatsen att Jaydess både ger lägre kostnad och färre oönskade graviditeter än ett vägt genomsnitt av de hormonella preventivmedel som används. Den enda kostnad i kalkylen som är högre för Jaydess är den initiala kostnaden för insättning.

Komparator	Kostnad per vunnen QALY
Vägt genomsnitt av hormonella preventivmedel inom förmånen	Jaydess har lägre kostnad och bättre effekt
Nexplanon	[-----]
Mirena	Jaydess har högre kostnad och sämre effekt

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande.

⁷ Schwarz EB et al *Measuring the effects of unintended pregnancy on women's quality of life* Contraception 2008;78(3):204-10

TLV har haft överläggningar med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska 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.

TLV gör följande bedömning.

TLV anser att det relevanta jämförelsealternativet är hormonspiralen Mirena. TLV bedömer att kvinnorna huvudsakligen väljer mellan kort- eller långverkande preventivmedel. Jaydess och Mirena är de enda långverkande hormonella preventivmedel som administreras som ett intrauterint inlägg. Vidare är det troligare att administreringsformen snarare än den tre- eller femåriga hållbarheten utgör urvalsgrund.

TLV ifrågasätter inte att Jaydess kan vara kostnadseffektivt jämfört med kortverkande preventivmedel såsom p-piller. [-----

-----] Jaydess är inte lika säkert som Mirena och kostar mer, varför Jaydess inte är kostnadseffektivt jämfört med relevant jämförelsealternativ.

Företaget hävdar att Jaydess skulle kunna vara ett alternativ för kvinnor som inte fött barn. Företaget beskriver i sin ansökan att Mirena kan vara svår att få plats med i en mindre livmoder, och att kvinnor som inte fött barn och kvinnor som ammar hör till denna grupp. Företaget framhåller att både längden och tjockleken på införaren är betydelsefulla parametrar. TLV gör bedömningen att en begränsning till kvinnor vars livmoder eller livmoderhals är för liten för att använda Mirena inte skulle fungera i praktiken, inte heller en begränsning till kvinnor som inte fött barn eller till kvinnor som ammar.

TLV bedömer att det för det första är oklart hur många och vilka kvinnor som i klinisk praxis har en livmoder som är mellan 30-32 mm och därmed kan använda Jaydess men inte Mirena. Det är också mycket osäkert om det så exakt går att mäta livmoderns längd och diametern på livmoderhalsen innan insättning, något som krävs för att kunna avgöra vilken spiral som

passar bättre rent storleksmässigt. TLV anser att det inte är visat att Jaydess har några fördelar vad gäller insättningsprocedur eller smärta vid införande jämfört med Mirena.

Mätningen av livmoderns längd och en bedömning om en eventuell dilatation av livmoderhalsen görs dessutom först vid insättning, vilket gör att förskrivaren vid förskrivning inte vet vilket preparat som av storleksskäl passar bäst. I de fall en dilatation krävs behöver kvinnan remitteras till gynekolog, eftersom barnmorskor inte får dilatera. Företaget har inte visat hur många fall av dilatation och därmed gynekologremisser som skulle undvikas genom att förskriva Jaydess istället för Mirena. Risken finns att Jaydess kommer att förskrivas även till kvinnor som lika gärna skulle kunna använda Mirena, en användning som inte är kostnadseffektiv.

TLV finner vid en sammantagen bedömning att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda och att ansökan därför ska avslås.

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. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit Maria Johansson, medicinsk utredare. I handläggningen har även deltagit Stefan Odeberg, hälsoekonom och Katarina Berglund, jurist.

Catarina Andersson Forsman

Maria Johansson