

SÖKANDE

Ferring Läkemedel AB
Box 4041
203 11 Malmö

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2010-11-03 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Gonapeptyl depot	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension	3,75 mg	Förfyllda sprutor 1 x (I+II) st	006552	1147,48	1217,50
Gonapeptyl depot	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension	3,75 mg	Förfyllda sprutor 3 x (I+II) st	061023	3343,57	3457,50

Begränsningar

Gonapeptyl depot ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av endometrios och uterusmyom samt för behandling av barn med för tidig pubertet där behandling med Suprefact depot inte är lämplig.

Villkor

Ferring Läkemedel AB ska i all marknadsföring och information om läkemedlet tydligt upplysa om de begränsningar som gäller för förskrivning med subvention.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Gonapeptyl depot	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension	3,75 mg	Förfyllda sprutor 1 x (I+II) st	006552	1147,48
Gonapeptyl depot	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension	3,75 mg	Förfyllda sprutor 3 x (I+II) st	061023	3343,57

UTREDNING I ÄRENDET

Gonapeptyl depot innehåller triptorelinacetat och är en injektionslösning för subkutan eller intramuskulär injektion som ska injiceras en gång per månad. Läkemedlet är en så kallad gonadotropinfrisättande hormonanalog (GnRH-analog). Gonapeptyl depot har fyra godkända indikationer: prostatacancer, endometriosis, uterusmyom och behandling av för tidig pubertet (pubertal praecox).

Prostatacancer

Avancerad prostatacancer är en cancer som påverkar prostatakörteln, den körtel under urinblåsan hos män som producerar vätskan i sperman. Med avancerad menas att canceren har spridit sig utanför körteln. Lokalt avancerad innebär att canceren spridit sig till några lymfkörtlar och vid metastaserande cancer finns metastaser i andra organ. Prognosen beror bland annat på vid vilken ålder mannen insjuknar och i vilket stadium tumören befinner sig i. Sjukdomen har ofta redan blivit avancerad när mannen får sina första symtom. Medianöverlevnaden vid metastaserad prostatacancer är cirka 2,5 – 3 år.

Endometriosis

Vid endometriosis förekommer livmoderslemhinna utanför livmodern, ofta på bukhinna, äggledare och äggstockar. Det mest framträdande symtomet vid endometriosis är smärtor i nedre delen av buken, i synnerhet i samband med menstruation, ägglossning och samlag. Vissa kvinnor med svårare endometriosis har ont hela tiden utan uppehåll, medan andra med en lindrigare variant inte har ont alls. Endometriosis är förknippat med svårighet att bli gravid.

Uterusmyom

Uterusmyom är en godartad tumör som kan uppstå i livmoderns muskelvävnad. Uterusmyom kan orsaka kraftig smärta, särskilt i samband med menstruation. Uterusmyom kan också irritera genom sin tyngd genom att trycka på urinblåsa och tarm samt orsaka blödningsrubbingar. Uterusmyom kan även vara en bidragande orsak till ofrivillig barnlöshet.

För tidig pubertet

För tidig pubertet innebär debut av sekundära könskaraktistika före åtta års ålder hos flickor och före nio års ålder hos pojkar. Diagnosen är ovanlig och utredning och behandling ska ske i samråd med barnendokrinolog. Förutom psykologiska problem som en för tidigt utlöst pubertet kan medföra finns också risk för kort slutlängd.

Gonapeptyl depot är godkänt med ett nu avregistrerat läkemedel (Decapeptyl CFC) som referensprodukt. Decapeptyl depot, som innehåller en annan saltform av samma aktiva substans (triptorelinembonat), finns redan inom läkemedelsförmånerna. Det betyder att det finns klinisk erfarenhet av behandling med substansen triptorelin. Däremot är den vetenskapliga dokumentationen relativt sparsam.

I läkemedelsförmånerna finns sedan tidigare flera andra depotberedningar av GnRH-analoger. Det finns mycket lite jämförande data angående GnRH-analogers effekt. Avsikten med behandling med en GnRH-analog är att sänka testosteronkoncentrationen hos män och östrogenkoncentrationen hos kvinnor till kastrationsnivå respektive postmenopausal nivå. Hos barn med central för tidig pubertet är målet att minska hormonnivåerna till prepubertal nivå.

En metaanalys talar för att olika GnRH-analoger har likartad effekt avseende sänkning av testosteron till kastrationsnivåer. I metaanalysen observerades ingen skillnad i tvåårsöverlevnad eller antal uppnådda fall med kastrationsnivå mellan behandling med olika GnRH-analoger alternativt med kirurgi vid behandling av prostatacancer. Två inhämtade yttranden från experterna Karl-Mikael Kälkner, docent i onkologi, och Viveca Odling, professor i gynekologi, båda på Läkemedelsverket samt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancersjukvård går i linje med och ger stöd för ovanstående antagande om likvärdig effekt för GnRH-analoger.

Att behandla med Gonapeptyl depot kostar 41,16 kronor per dag. Till denna kostnad tillkommer kostnader för administrering, vilket ska göras en gång per månad.

Prostatacancer

Det finns ett flertal GnRH-analoger som är godkända för behandling av prostatacancer. Gonapeptyl depot är till det ansökta priset dyrare än Suprefact depot (buserelin) som har det lägsta priset. Merkostnaden för ett års behandling med Gonapeptyl depot är cirka 2500 kronor. Dessutom är kostnaden för administrering av Gonapeptyl depot dyrare än för Suprefact depot, eftersom Suprefact depot enbart injiceras varannan alternativt var tredje månad.

Endometrios

För indikationen endometrios har leuprorelin som saluförs som Enanton depot och Procren depot lägsta priset bland GnRH-analogerna. Administreringsfrekvensen är för dessa produkter densamma som för Gonapeptyl depot. Det ansökta priset för Gonapeptyl depot är lägre än för alternativen. En sexmånaders behandlingscykel med Gonapeptyl depot är cirka 180 kronor billigare.

Även gestagener är godkända läkemedel för behandling av endometrios. Det finns sparsamt med data kring effektjämförelse mellan de olika behandlingsalternativen. Av litteraturen tycks effekten vara likvärdig. Däremot skiljer sig behandlingsalternativen åt, vad gäller biverkningsprofil, kontraindikationer samt delvis avseende användningsområden.

De vanligaste biverkningarna vid behandling med GnRH-analog är de som kan förväntas vid sänkning av östrogennivåer och då kvinnan hamnar i ett tillfälligt klimakterium. Klimakteriebesvär såsom värmevallningar, vaginal torrhet och humörsvängningar är vanligt förekommande biverkningar vid behandling med GnRH-analog. Behandling med gestagen kan påverka humöret med irritabilitet, nedstämdhet och trötthet. I vissa fall kan det orsaka viktuppgång.

En fördel med gestagener framför GnRH-analoger är att de kan användas för en längre tids behandling. Vid behandling av endometrios pågår behandlingen med GnRH-analog vanligtvis under högst sex månader, eftersom längre tids behandling kan ge ökad risk för benskörhet.

En fördel med GnRH-analogbehandling kan vara att kvinnan kan behandlas under sex månader och därefter försöka få till en graviditet. Både under kontinuerlig behandling med gestagen och med GnRH-analog uteblir ägglossning och menstruationsblödningarna upphör, vilket innebär att kvinnan inte kan bli gravid. Sjukdomen endometrios är också i sig en anledning till infertilitet.

Uterusmyom

För indikationen uterusmyom finns sedan tidigare Zoladex (goserelin) inom läkemedelsförmånerna. Administreringsfrekvens är densamma som för Gonapeptyl depot och det ansökta priset för Gonapeptyl depot är lägre än för Zoladex. En tremånaders behandlingscykel med Gonapeptyl depot är cirka 1200 kronor billigare.

För tidig pubertet

För indikationen för tidig pubertet finns Suprefact depot och Decapeptyl depot inom läkemedelsförmånerna sedan tidigare. Suprefact depot injiceras bara varannan månad vilket gör att kostnaderna för administrering blir lägre än för Gonapeptyl depot. Även utan att ta hänsyn till administreringsfrekvens är dock Gonapeptyl depot till det ansökta priset dyrare än Suprefact depot. Under det första behandlingsåret är merkostnaden för Gonapeptyl depot cirka 3700 kronor. Under det andra behandlingsåret är merkostnaden 2500 kronor.

Enligt företaget finns det en subgrupp bland barn med för tidig pubertet som har problem att använda Suprefact depot. Suprefact depot är ett implantat som kan vara svårt att använda till barn med liten mängd underhudsfett. Enligt företagets uppskattning gäller det ca 30 % av barnen. För dessa patienter kan Decapeptyl depot användas. Det ansökta priset för Gonapeptyl depot är drygt två kronor lägre per dag än priset för Decapeptyl depot. Eftersom läkemedlen har samma administreringsfrekvens innebär det att det kostar drygt 850 kronor mindre per år att behandla med Gonapeptyl depot jämfört med Decapeptyl depot under det första året. Under det andra året blir prisskillnaden 790 kronor.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till TLV förordat att Gonapeptyl depot ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Gonapeptyl depot är avsett som ersättare till Decapeptyl depot. Preparatet kan ges både intramuskulärt och subkutant vilket kan vara en viss fördel och priset är något lägre än för Decapeptyl depot. Vid längre tids behandling är emellertid preparat som Suprefact depot vilket ges med glesare dosintervall billigare.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp förordar med hänvisning till ovanstående argument att Gonapeptyl depot ska omfattas av läkemedelsförmånerna, eventuellt med begränsning till endast behandling under kortare tid än 3 månader.

TLV har haft överläggningar med företaget. Under överläggningen framhöll företagets anlitate expert, professor Olle Söder, att Suprefact depot inte alltid är ett lämpligt behandlingsalternativ för barn med för tidig pubertet. Förutom administreringsproblematiken till gruppen barn med lite underhudsfett kan Gonapeptyl depot ibland vara fördelaktigt, eftersom det kan vara lättare att anpassa dosen.

SKÅLEN 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.

Gonapeptyl depot är godkänt för behandling av prostatacancer, endometrios, uterusmyom (benign livmodertumör) och för tidig pubertet (pubertal praecox). Läkemedlet innehåller triptorelinacetat, vilket är en så kallad gonadotropinfrisättande hormonanalog (GnRH-analog). Gonapeptyl depot ska injiceras subkutant eller intramuskulärt en gång per månad.

I läkemedelsförmånerna finns sedan tidigare flera andra GnRH-analoger. För samtliga indikationer bedömer TLV att behandling med depotberedning med annan GnRH-analog är det mest relevanta jämförelsealternativet och att de har likartad effekt.

För indikationen endometrios är gestagener ett annat behandlingsalternativ som kan ha likartad effekt till en lägre kostnad. Utredningen i ärendet har dock visat att GnRH-analoger och gestagener har olika biverkningsprofiler, kontraindikationer samt till viss del olika användningsområden. Med anledning av detta anser TLV att en annan GnRH-analog är det

mest relevanta jämförelsealternativet till Gonapeptyl depot även vid behandling av endometriosis.

Det finns lite jämförande data angående GnRH-analogers effekt. Till stöd för antagandet om likvärdig effekt finns en metaanalys där effekten för olika GnRH-analoger samt kirurgisk kastration utvärderats hos patienter med prostatacancer. Ingen skillnad i tvåårsöverlevnad eller antal uppnådda fall med kastrationsnivå observerades mellan behandling med olika GnRH-analoger alternativt med kirurgi. Två inhämtade yttrande från experterna Karl-Mikael Kälkner, docent i onkologi, och Viveca Odland, professor i gynekologi, båda på Läkemedelsverket samt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancersjukvård går i linje med och ger stöd för ovanstående antagande om likvärdig effekt för GnRH-analoger.

Avsikten med behandlingen med en GnRH-analog är att sänka testosteronkoncentration hos män och östrogenkoncentration hos kvinnor till kastrations - respektive postmenopausala nivåer. Hos barn med för tidig pubertet är målet att minska hormonnivåerna till prepubertal nivå. Den likartade effekten för olika GnRH-analoger kan enligt TLV:s bedömning därför överföras till andra godkända indikationer, där sänkta hormonnivåer är behandlingsmålet.

Kostnadseffektiviteten beror på vilken indikation som avses. Detta beror på att de olika GnRH-analogerna har olika godkända indikationer och att administreringsfrekvensen skiljer sig åt mellan preparaten.

TLV kan konstatera att vid behandling av avancerad prostatacancer är Gonapeptyl depot dyrare än det mest relevanta jämförelsealternativet (Suprefact depot). Gonapeptyl depot är därmed inte ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för den indikationen till det av företaget ansökta priset.

För de två indikationerna endometriosis och uterusmyom bedömer TLV att Gonapeptyl depot är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Det ansökta priset för Gonapeptyl depot är lägre än jämförelsealternativen (Zoladex respektive Enanton depot/Procren depot) och administreringsfrekvensen är densamma.

Vid behandling av för tidig pubertet är inte Gonapeptyl depot kostnadseffektivt generellt sett. Det ansökta priset för Gonapeptyl depot är högre än för jämförelsealternativet (Suprefact depot). Dessutom administreras jämförelsealternativet varannan månad i stället för varje månad.

Däremot anser TLV att Gonapeptyl depot kan vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ till en begränsad grupp inom gruppen av barn med för tidig pubertet. Suprefact depot är ett implantat som kan vara svårt att använda till barn med lite underhudsfett. I utredningen har framkommit att det även finns andra anledningar till att Suprefact inte alltid är ett lämpligt behandlingsalternativ. Kostnaden för Gonapeptyl depot är något lägre än den för Decapeptyl depot, som är ett behandlingsalternativ till barn där behandling med Suprefact depot är ett lämpligt behandlingsalternativ. TLV bedömer således att Gonapeptyl depot är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för barn med för tidig pubertet och där behandling med Suprefact depot inte är lämplig.

Det svenska subventionssystemet är produktinriktat och TLV eftersträvar att besluta om samma subvention för samtliga produktens användningsområden och för samtliga patientgrupper.

Eftersom Gonapeptyl depot inte är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för användning enligt hela sitt godkända användningsområde ska subventionen begränsas till de användningsområden där det är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

TLV har funnit att Gonapeptyl depot inte är kostnadseffektivt för behandling av prostatacancer, som också är det största användningsområdet. Det bör också förtydligas att användningen av Gonapeptyl depot inte generellt sett är kostnadseffektivt alternativ för behandling av för tidig pubertet. TLV bedömer därför att subventionen ska begränsas till behandling av endometrios, uterusmyom och till behandling av för tidig pubertet hos barn där behandling med Suprefact depot inte är lämplig.

TLV bedömer sammanfattningsvis att Gonapeptyl depot uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset för behandling av patienter med endometrios och uterusmyom samt för behandling av barn med för tidig pubertet där behandling med Suprefact depot inte är lämplig. Ansökan ska därför bifallas med denna begränsning.

För att bidra till att begränsningen får genomslag ska företaget i all marknadsföring och annan information tydligt informera om den.

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: Generaldirektör Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektör Catarina Andersson-Forsman, f.d. förbundsordförande Christina Bergdahl, hälso- och sjukvårdsdirektör Mats Bojestig, docent Lars-Åke Levin, professor Rune Dahlqvist och chef för hälso- och sjukvårdsenheten Gunnar Persson. Föredragande har varit Lisa Landerholm. I handläggningen har även deltagit juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson samt hälsoekonomerna Fredrik Nilsson och Stefan Odeberg.

Stefan Lundgren

Lisa Landerholm