

## SÖKANDE

Merck Sharp & Dohme Sweden AB

Box 7125

192 07 Sollentuna

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-05-29 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Elonva	Injektionsvätska, lösning	150 mikrogram	Förfylld spruta 1 x 0,5 ml	080789	4284,00	4416,50
Elonva	Injektionsvätska, lösning	100 mikrogram	Förfylld spruta 1 x 0,5 ml	080777	4284,00	4416,50

### *Begränsningar*

Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.

### *Villkor*

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

## ANSÖKAN

Merck Sharp & Dohme Sweden AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Elonva	Injektionsvätska, lösning	150 mikrogram	Förfylld spruta 1 x 0,5 ml	080789	4284,00
Elonva	Injektionsvätska, lösning	100 mikrogram	Förfylld spruta 1 x 0,5 ml	080777	4284,00

## UTREDNING I ÄRENDET

Ett par som efter ett års försök att bli gravida och inte lyckats med detta definieras som ofrivilligt barnlösa, infertila. Drygt tio procent av alla par kan inte få barn på naturlig väg. Infertilitet kan bero på många olika faktorer. Orsaken till infertilitet kan ligga hos kvinnan eller mannen eller hos båda. För cirka 25 procent går det inte att fastställa orsaken, så kallad okänd infertilitet.

Företaget ansöker om att Elonva, som innehåller follikelstimulerande hormon (FSH), ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Elonva är ett långverkande FSH-preparat som används vid behandling av ofrivillig barnlöshet. Elonva består av en rekombinant framställd molekyl (korifollitropin) som till största delen är identisk med kroppseget follikelstimulerande hormon (FSH). FSH stimulerar bildning av äggblåsor och äggets mognad och Elonva används vid assisterad befruktning såsom in vitro-fertilisering (IVF).

Det finns fem läkemedel inom läkemedelsförmånerna som innehåller FSH: Bravelle, Fostimon, Menopur, Gonal-f och Puregon. Dessa doseras en gång dagligen, till skillnad från Elonva där en injektion verkar i sju dagar. FSH kan framställas på olika sätt och kan därför klassas som urinderiverade (uFSH) eller rekombinanta (rFSH). Bravelle, Fostimon och Menopur innehåller urinderiverat FSH och Gonal-f och Puregon innehåller rekombinant FSH. Menopur innehåller förutom uFSH även urinderiverat luteiniserande hormon, uLH.

Efter dag sju i behandlingscykeln med Elonva ges vid behov dagliga injektioner med ett annat rekombinant FSH-preparat. En behandlingscykel varar vanligen cirka åtta till tolv dagar.

Det finns huvudsakligen två behandlingsprotokoll vid IVF: antagonist- och agonistprotokoll. Elonva är endast godkänt i kombination med antagonistprotokoll. Övriga FSH-preparat är godkända för båda typerna av protokoll.

Elonva finns i två styrkor, 100 mikrogram och 150 mikrogram. 100 mikrogram används av kvinnor som väger 60 kg eller mindre och 150 mikrogram för kvinnor som väger över 60 kg.

Elonva har i kliniska studier visat likvärdig effekt som dagliga injektioner av rekombinant FSH (Puregon). Några studier där Elonva jämförts med uFSH finns inte publicerade.

Elonvas effekt och säkerhet har dokumenterats i två pivotala randomiserade dubbelblinda fas III-studier där Elonvas effekt jämförts med dagliga injektioner av rFSH (Puregon) hos kvinnor mellan 18 och 36 år. Utöver dessa två studier har företaget inkommit med ytterligare en studie. I den studien jämförs Elonva med dagliga injektioner av rFSH (Puregon) i en äldre patientgrupp, det vill säga kvinnor mellan 35 och 42 år. Alla studier visade likvärdig effekt och säkerhet mellan grupperna.

I de två fas III-studierna, som inkluderade kvinnor mellan 18 och 36 år, jämfördes i den ena studien Elonva 100 mikrogram med 150 IE (internationella enheter) Puregon dagligen hos kvinnor som vägde maximalt 60 kg, och i den andra jämfördes Elonva 150 mikrogram med 200 IE Puregon dagligen hos kvinnor som vägde över 60 kg. I båda studierna var den genomsnittliga behandlingstiden nio dagar i alla behandlingsgrupper.

I studien på kvinnorna i åldern 35 till 42 år jämfördes 150 mikrogram Elonva med dagliga injektioner mot 300 IE Puregon hos kvinnor över 50 kg.

Företaget har jämfört kostnaden för Elonva med Menopur.

Företaget har även kommit in med material som visar att det förenklade förfarandet vid administrering av Elonva innebär en tidsvinst för patienten jämfört med att dosera FSH dagligen. Elonva behöver endast ges en gång för att ge effekt i sju dagar, medan Menopur administreras dagligen. Detta innebär att patienten slipper sex dagliga injektioner med Elonva.

FSH-preparaten används inte enbart inom godkänd indikation, det vill säga vid infertilitet, utan till exempel även för kvinnor som ska genomgå cancerbehandling som riskerar att påverka deras ägg. De har då möjlighet att plocka ut och frysa ner ägg för att kunna få barn vid senare tillfälle. Även kvinnor som inte har direkt medicinsk anledning att plocka ut och frysa ner ägg har möjlighet att göra detta, så kallad ”social egg freezing” eller äggfrysning av sociala skäl.

Statens medicinsk-etiska råd (Smer) har skrivit en rapport om assisterad befruktning och etiska aspekter<sup>1</sup>. I rapporten behandlas bland annat nedfrysning av obefruktade ägg.

Smer skriver att obefruktade frysta ägg har använts vid IVF-behandling i begränsad skala under flera år. Den tekniska utvecklingen pekar dock på att nedfrysning av ägg kommer att expandera. Nedfrysning av ägg eller äggstocksvävnad erbjuds i Sverige främst inom hälso- och sjukvården till kvinnor med sjukdomsrelaterade behov. Metoden erbjuds även kommersiellt till friska kvinnor.

---

<sup>1</sup> Assisterad befruktning-etiska aspekter, Smer rapport 2013:1

I rapporten skriver Smer vidare att när det föreligger medicinska skäl bakom behovet av äggnedfrysning bör samhället bidra till kostnadstäckningen, vilket däremot inte bör vara fallet när en frisk kvinna vill frysa ner sina ägg för framtida behov så kallad äggfrysning av sociala skäl.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har inte inkommit med något yttrande i ärendet.

## 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.

Vid beslut om ett läkemedel ska subventioneras eller inte ska, utöver människovärdesprincipen och principen om kostnadseffektivitet även hänsyn tas till behovs- och solidaritetsprincipen. Principen innebär bland annat att mer av vårdens resurser ska ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97: 60 s. 20 f.).

Av 11 § lagen (2002:169) om läkemedelsförmåner m.m. framgår att TLV kan besluta om subvention enbart för vissa användningsområden om det finns särskilda skäl eller ställa upp andra särskilda villkor.

*TLV gör följande bedömning*

Elonva används vid infertilitet (assisterad befruktning). TLV bedömer att subvention vid infertilitet är rimlig och ändamålsenlig.

TLV anser att relevant jämförelsealternativ till Elonva är Menopur multidos.

Elonva har i kliniska studier visat likvärdig effekt som rFSH (Puregon). Det finns inte någon studie som jämför Elonva med Menopur.

Doseringen av de FSH-preparat som doseras dagligen är individuell och i produktresuméerna för dessa finns ett relativt brett spann av möjliga doser som kan bero på ett flertal faktorer. Därför är det svårt att uppskatta ett generellt värde på totaldos per cykel. Det som däremot kan utvärderas är om doserna av olika preparat under likvärdiga omständigheter ger likvärdig effekt. Baserat på utfallet av flera randomiserade kontrollerade studier samt metaanalyser bedömer TLV att Menopur (menotropin) och rFSH är likvärdigt i effekt per IE.

TLV bedömer att det utifrån dessa studier och metaanalyser inte går att utläsa att olika doser av rFSH och Menopur (menotropin) skulle behövas för att åstadkomma samma kliniska effekt i likvärdiga patientgrupper.

TLV har bedömt att Menopur (multidos) är relevant jämförelsealternativ till Elonva. Elonva har i kliniska studier jämförts med Puregon (rFSH). Eftersom TLV anser att effekten av rFSH och Menopur är likvärdig kan de doser Puregon som användes i studierna ligga till grund för kostnadsjämförelsen mellan Menopur multidos och Elonva.

I de två pivotala fas III-studierna var den genomsnittliga behandlingstiden nio dagar för alla behandlingsgrupper. TLV bedömer därför att kostnaden för nio dagars behandling, det vill säga behandling med Elonva under sju dagar, följt av ett annat rFSH i två dagar, är den mest relevanta behandlingslängden att använda när kostnaden för Elonva ska ställas mot kostnaden för Menopur.

De doser som använts i Elonva-studierna har viktats mot den andel kvinnor som antas väga över respektive under 60 kg samt utifrån ålder. Dessa beräkningar visar att Elonva kan antas motsvara mellan 213 och 220 IE FSH per dag. Kostnaden för behandling med Puregon är likvärdig med kostnaden för behandling med Menopur och därmed tar behandlingskosten efter dag sju ut varandra. TLV bedömer därför att kostnaden för Elonva (sju dagar) kan jämföras med kostnaden för Menopur (sju dagar).

Företaget har visat en tidsvinst i samband med administrering av Elonva jämfört med administrering av Menopur multidos. Företaget har visat att tidsvinsten för sju dagar av att använda Elonva istället för Menopur multidos uppgår till 27 minuter. Företaget antar att den tid som frigörs påverkar patientens fritid och inte patientens arbetstid. Därmed blir besparingen som är förknippad med tidsvinsten cirka 26 kronor per behandlingscykel.

Sammantaget bedömer TLV att behandlingskosten för Elonva vid behandling av ofrivillig barnlöshet är likvärdig med, eller till och med lägre än, Menopur multidos.

Enligt klinisk praxis används FSH-preparaten inte enbart inom godkänd indikation, det vill säga vid infertilitet, utan till exempel även till kvinnor som ska genomgå cancerbehandling som riskerar att påverka deras ägg. De har då möjlighet att plocka ut och frysa ner ägg för att kunna få barn vid senare tillfälle. Även kvinnor som inte har direkt medicinsk anledning att plocka ut och frysa ner ägg har möjlighet att göra detta, så kallad "social egg freezing" eller äggfrysning av sociala skäl.

TLV bedömer att äggfrysning av sociala skäl får anses innefatta tillstånd av så pass låg svårighetsgrad att det inte kan anses vara förenligt med behovs- och solidaritetsprincipen att låta dessa tillstånd omfattas av det offentligt finansierade förmånssystemet. Sådan användning uppfyller således inte förutsättningarna i 15 § lagen (2002:169) om läkemedelsförmåner m.m.

Lagen (2002:169) om läkemedelsförmåner m.m. öppnar i 11 § möjlighet för TLV att besluta om subvention enbart för vissa användningsområden eller ställa upp andra särskilda villkor. Enligt TLV innebär möjligheten till villkorad subvention att begränsning kan ske till flera

210/2013

användningsområden. Det finns inget i förarbetena till förmånslagen som tyder på att bestämmelsen skulle vara avsedd att leda till att en begränsning inte kan ske utanför godkända indikationer eller att en begränsning inte skulle kunna uttryckas genom att ett visst användningsområde undantas.

TLV anser att det går att identifiera den patientgrupp som använder läkemedlen för äggfrysning av sociala skäl och att en begränsning som utesluter denna patientgrupp är enkel för förskrivarna att följa.

Sammanfattningsvis finner TLV att Elonva inte uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen för äggfrysning av sociala skäl. I övrigt finner TLV att Elonva uppfyller kriterierna. Ansökan ska därför bifallas med den begränsningen att Elonva inte subventioneras vid äggfrysning av sociala skäl.

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om den begränsade subventionen.

## 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: hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden, Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Laila Sjöström. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Ylva Kalin, juristen Lena Telerud och juristen Johanna Mörnefält.

Catarina Andersson Forsman

Laila Sjöström