

FÖRETAG

Merck AB
Box 3033
169 03 Solna

SAKEN

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att läkemedlet Gonal-f även fortsättningsvis ska ingå i läkemedelsförmånerna men att priserna från och med den 1 augusti 2013 ska sänkas till i tabell 1 angivna priser. Från och med den 1 oktober kommer nedanstående begränsningar och villkor att gälla. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Gonal-f®	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	300 IE /0,5 ml	Förfylld penna, 1 x 0,5 ml (300 IE) (flerdos)	016927	854,63	918,50
Gonal-f®	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	75 IE (5,5 mikrog)	Injektionsflaskor + förfylld spruta 10 x (I+II) (endos)	010159	2136,56	2226,50
Gonal-f®	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	75 IE (5,5 mikrog)	Injektionsflaskor + förfylld spruta 1 x (I+II) (endos)	010102	213,66	264,00
Gonal-f®	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	450 IE /0,75 ml	Förfylld penna, 1 x 0,75 ml (450 IE) (flerdos)	016938	1281,94	1354,50

2952/2012

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Gonal-f®	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	900 IE /1,5 ml	Förfylld penna, 1 x 1,5 ml (900 IE) (flerdos)	016892	2563,88	2662,00

Begränsningar

Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och övrig information tydligt informera om begränsningen.

TLV beslutar vidare att förpackningen enligt tabell 2 nedan av läkemedlet Gonal-f inte längre från och med den 1 oktober 2013 ska ingå i förmånerna.

Tabell 2

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr
Gonal-f®	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	450 IE /0,75 ml	Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos)	010164

TLV avskriver ärendet om läkemedlet Gonal-f i förpackningen enligt tabell 3 nedan även fortsättningsvis ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Tabell 3

Namn	Form	Styrka	Förp.	NPL-förp.id
Gonal-f®	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	1050 IE /1,75 ml	Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos)	20010129100257

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda. Om det finns särskilda skäl kan TLV enligt 11 § samma lag också besluta att ett läkemedel ska ingå endast för ett visst användningsområde. Beslutet får även förenas med andra särskilda villkor.

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.

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna är människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen i hälso- och sjukvårdslagen och kostnadseffektivitetsprincipen. De två första principerna har fått närmare utformning i de av riksdagen antagna prioriteringsriktlinjerna för hälso- och sjukvården (prop. 1996/97:60).

I människovärdesprincipen ligger bland annat att man alltid under alla förhållanden ska betrakta och behandla människan som den hon är utan hänsyn till vad hon eller han gör. Med andra ord får sådant som personers sociala ställning, inkomst, ålder eller begåvning inte vara avgörande vid prioritering. I detta hänseende är ingen förmer än någon annan. Att alla har lika värde räcker dock inte som enda prioriteringsgrund. Det krävs något därutöver. Det är också viktigt att resurserna används där det finns störst behov.

Behovs- och solidaritetsprincipen syftar till att samhällets resurser skall fördelas efter behov. I detta ligger också en strävan att utfallet ska bli så lika som möjligt, d.v.s. att alla ska nå bästa möjliga hälsa och livskvalitet. Innebörden av behovs- och solidaritetsprincipen är att om prioriteringar måste ske bland effektiva åtgärder ska mer av vårdens resurser ges till de mest behövande med de svåraste sjukdomarna och de med den sämsta livskvaliteten. Solidaritet innebär också att särskilt beakta behoven hos de svagaste. Hit hör exempelvis barn, åldersdementa, medvetlösa och andra som har svårt att kommunicera med sin omgivning. Det sagda gäller även om konsekvenserna då kan bli att alla inte får sina behov tillgodosedda.

Behovs- och solidaritetsprincipen medför att TLV vid bedömning av ett tillståndsvårighetsgrad måste sätta det i relation till svårighetsgraden av samtliga sjukdomar. Även om en patient kan ha svåra besvär inom ett visst sjukdomsområde betyder inte det att tillståndet har hög svårighetsgrad i förhållande till alla andra sjukdomar.

Kostnadseffektivitetsprincipen innebär att man vid valet mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder eftersträvar en rimlig relation mellan kostnaderna i form av insatta resurser av olika slag och effekt mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet.

Vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna har TLV att avväga vilka kostnader för användningen av läkemedlet som ter sig rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Som framgår av förarbetena till lagen ska denna rimlighetsbedömning göras ur ett brett helhetsperspektiv. Skälet för denna prövning är att alla läkemedel inte per automatik kan ingå i läkemedelsförmånerna. Grundtankarna i förmånssystemet är att samhällets kostnader för läkemedel ska stå i rimlig proportion till den nytta de tillför och att läkemedelskostnaderna inte får medföra att utrymmet för annan angelägen sjukvård minskar. Det innebär att tillgängliga resurser skall användas där de gör bäst samlad nytta och att kostnaden för en viss insats får vägas mot nyttan av insatsen jämfört med kostnad och nytta om resurserna används på annat sätt. Det innebär att man vid begränsade resurser kan tvingas göra prioriteringar. Kravet på kostnadseffektivitet bör generellt ställas högre vid mindre angelägna sjukdomstillstånd än vid mer angelägna sjukdomstillstånd (se prop. 2001/02:63 s. 28 och 46).

TLV gör följande bedömning

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

För att bedöma om prisskillnaderna mellan FSH-preparaten är motiverade har TLV fokuserat på att utreda effekt, säkerhet och dosåtgång avseende indikationen vid IVF/ART eftersom 90-95 procent av FSH-förbrukningen sker vid denna indikation. När effekten av preparaten i omprövningen ska jämföras är det av vikt att se vilka doser som behövs för att uppnå effekten.

Doseringen av de FSH-preparat som doseras dagligen är individuell och i produktresuméerna för dessa finns ett relativt brett spann av möjliga doser. Vilken dos som används i klinisk praxis beror på ett antal individuella faktorer hos patienten. 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 effekten är likvärdig per IE för samtliga FSH-preparat. TLV har inte funnit något stöd för att något av preparaten skulle skilja sig på något övrigt kliniskt relevant sätt.

TLV bedömer vidare att det inte går att fastställa att det behövs olika doser av de olika preparaten för att få samma effekt hos samma patientgrupp.

Ur ett kostnadseffektivitetsperspektiv bör inte kostnaderna för behandling med FSH/LH skilja sig mellan preparaten eftersom den medicinska effekten inte skiljer sig åt. Då omprövningen startade var behandling med rekombinanta preparat tydligt dyrare än behandling med urinderiverade. Det kan dock finnas skäl till att priserna får variera. Hur mycket de i så fall

tillåts variera, inom ramen för en pristolerans, har tidigare bestämts efter en samlad bedömning utifrån

1. Hur stor nytta är av att det finns mer än ett läkemedel tillgängligt inom den aktuella gruppen
2. Hur viktiga skillnaderna är i de särskiljande egenskaper som läkemedlet uppvisar
3. Hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla en priskonkurrens inom eventuella utbytesgrupper inom ramen för det generiska utbytet

I det aktuella fallet finns ingen generisk konkurrens och därför är punkt 3 ovan inte aktuell. Däremot finns det skäl för att upprätta en pristolerans enligt punkterna 1 och 2. Mot bakgrund av utlåtanden från experterna i omprövningen bedömer TLV att det finns ett visst behov av sortimentsbredd för FSH-produkterna och att det därför är önskvärt att mer än ett preparat finns tillgängligt. Menopur har ett mervärde jämfört med de andra produkterna eftersom det är det enda preparatet som innehåller både FSH och LH. Att upprätta en pristolerans där pristaket sätts till priset för Menopur framstår därför som rimligt.

Menopur finns i två varianter: Menopur singeldos (75 IE och 150 IE) och Menopur multidos (600 IE och 1 200 IE). Menopur singeldos kostar cirka 2,89 kronor per IE och Menopur multidos kostar något mer, cirka 2,95 kronor per IE.

I praktiken är det endast Menopur multidos som används, och då prisskillnaden mot Menopur singeldos är marginell, anser TLV att pristaket ska sättas vid Menopur multidos, det vill säga 2,945 kronor AUP per IE. Menopur multidos har dessutom i ett tidigare ärende (beslut den 30 mars 2011, dnr 481/2011 [Menopur Multidos]) bedömts som kostnadseffektivt jämfört med Menopur singeldos.

TLV anser att pristaket ska sättas vid Menopur multidos, det vill säga 2,945 kronor AUP per IE.

Fortsatt subvention

Efter ansökan om sänkt pris ligger priset för Gonalf i förpackningarna i tabell nedan i nivå med pristaket.

Form	Styrka	Förp.
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspe	300 IE /0,5 ml	Förfylld penna, 1 x 0,5 ml (300 IE) (flerdos)
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	75 IE (5,5 mikrog)	Injektionsflaskor + förfylld spruta 10 x (I+II) (endos)
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	75 IE (5,5 mikrog)	Injektionsflaskor + förfylld spruta 1 x (I+II) (endos)
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspe	450 IE /0,75 ml	Förfylld penna, 1 x 0,75 ml (450 IE) (flerdos)

2952/2012

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspe	900 IE /1,5 ml	Förfylld penna, 1 x 1,5 ml (900 IE) (flerdos)
--	-------------------	--

Till de nya priserna finner TLV att Gonal-f i förpackningar enligt tabell ovan uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. att även fortsättningsvis ingå i läkemedelsförmånerna.

I 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. Då kallas behandlingen ”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 (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

Lagen (2002:160) 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 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 forskrivarna att följa.

Sammanfattningsvis finner TLV att Gonal-f inte uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen för äggfrysning av sociala skäl. I övrigt finner TLV att Gonal-f uppfyller kriterierna för att även fortsättningsvis ingå i läkemedelsförmånerna. Gonal-f ska därför även fortsättningsvis ingå i läkemedelsförmånerna, men med begränsningen att Gonal-f inte subventioneras vid äggfrysning av sociala skäl.

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

Uteslutning

Priset för Gonal-f, Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i styrkan 450 IE/0,75 ml, förpackningen Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos) är 3,797 kronor AUP per IE.

Mot bakgrund av en högsta tillåtna kostnad för behandling med FSH-preparat om 2,945 kronor AUP per IE bedömer TLV att även behandling med Gonal-f, Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i styrkan 450 IE/0,75 ml, förpackningen Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos) får kosta motsvarande 2,945 kronor AUP per IE.

TLV finner vid en samlad bedömning att Gonal-f, Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i styrkan 450 IE/0,75 ml, förpackningen Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos) inte uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få kvarstå i läkemedelsförmånerna till nuvarande pris. Gonal-f, Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i styrkan 450 IE/0,75 ml, förpackningen Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos) kommer därför att uteslutas ur läkemedelsförmånerna.

Avskrivning

Företaget har inkommit med en begäran om att Gonal-f Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i styrkan 1050 IE/1,75 ml, förpackningen Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos) från med den 1 juli 2013 inte längre ska ingå i förmånerna.

Mot bakgrund av att företaget begärt utträde avskriver TLV ärendet till den del det avser om läkemedlet Gonal-f Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i styrkan 1050 IE/1,75 ml, förpackningen Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos) även fortsättningsvis ska ingå i läkemedelsförmånerna.

BAKGRUND

För att ett läkemedel ska få ingå i läkemedelsförmånerna krävs sedan den 1 oktober 2002 att det uppfyller de kriterier som ställs upp i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

Ett av TLV:s uppdrag är att ompröva tidigare fattade beslut om subventionering.

I enlighet med uppdraget har TLV utifrån en uppdelning av läkemedelssortimentet i terapi-grupper genomfört omprövningar i form av flera omfattade genomgångar av läkemedelssortimentet. Från och med år 2010 gör TLV omprövningar av mer begränsade delar av läkemedelssortimentet för att prioritera områden där användningen inom förmånerna inte framstår som kostnadseffektiv.

I samband med dessa prioriteringar har TLV funnit att det finns anledning att ompröva subventionen av läkemedel som innehåller FSH och/eller LH. Till den gruppen hör Gonal-f. Det huvudsakliga syftet med omprövningen har varit att utvärdera om de prisskillnader som finns mellan de olika preparaten är motiverade.

UTREDNING I ÄRENDET

Sjukdomen och behandling

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.

FSH (follikelstimulerande hormon) och LH (luteiniserande hormon) är två gonadotropiner som stimulerar könscörtelfunktionen. FSH och LH har olika funktion hos fertila kvinnor och män. Hos kvinnor stimulerar FSH bildningen av folliklar (äggblåsor) och äggens mognad i äggstockarna och hos män påverkar FSH testiklarna att producera färdiga spermier. Hos kvinnor inducerar LH ägglossningen och underhåller funktionen hos gulkroppen. Hos mannen stimulerar LH testiklarnas produktion av testosteron.

Läkemedel som innehåller FSH och/eller LH används vid infertilitet. Terapiområdet inkluderar flera olika indikationer.

Indikationer för FSH:

- Behandling av anovulation (utebliven ägglossning) hos kvinnor som inte svarat på klomifencitrat (Pergotime).
- Kontrollerad hyperstimulering av ovarierna (COS) för att inducera multipla folliklar (äggblåsor) vid ART (assisterad reproduktionsteknologi).
- Att tillsammans med hCG (humant koriongonadotropin) stimulera spermatogenesisen (spermiebildningen) hos män som har för låga nivåer gonadotropin.

LH är indicerat för behandling av anovulatoriska kvinnor med uttalad brist på FSH och LH. LH ges alltid i kombination med ett FSH-preparat.

Den absolut största användningen av FSH sker vid kontrollerad hyperstimulering av ovarierna inför ART. Den vanligaste formen av ART är in vitro-fertilisering (IVF).

Det finns stora variationer mellan individer i ovariernas respons på exogena gonadotropiner. Det är därför svårt att ange en enhetlig doseringsplan. Doseringen anpassas individuellt beroende på ovariernas respons.

De externa experterna i utredningen har framfört att det är önskvärt med en viss sortimentsbredd. De har även påtalat att Menopur är unikt som innehåller båden FSH och LH vilket kan vara till nytta för vissa patienter.

Läkemedel som innehåller FSH (och LH) används inte enbart inom godkänd indikation, det vill säga vid infertilitet.

Statens medicinsk-etiska råd (Smer) har skrivit en rapport om assisterad befruktning och etiska aspekter¹. 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.

Smer skriver 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.

Även de externa experter som medverkat i utredningen har framhållit att det är önskvärt att begränsa subventionen av FSH-preparaten så den inte omfattar så kallad ”social egg freezing” eller äggfrysning av sociala skäl.

Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en ansökan om att sänka priset för Gonal-f i de styrkor och förpackningar enligt tabellen nedan.

Form	Styrka	Förp.
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspe	300 IE /0,5 ml	Förfylld penna, 1 x 0,5 ml (300 IE) (flerdos)
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	75 IE (5,5 mikrog)	Injektionsflaskor + förfylld spruta 10 x (I+II) (endos)
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	75 IE (5,5 mikrog)	Injektionsflaskor + förfylld spruta 1 x (I+II) (endos)
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspe	450 IE /0,75 ml	Förfylld penna, 1 x 0,75 ml (450 IE) (flerdos)
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspe	900 IE /1,5 ml	Förfylld penna, 1 x 1,5 ml (900 IE) (flerdos)

Företaget har vidare även inkommit med en begäran om att Gonal-f Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, i styrkan 1050 IE/1,75 ml, förpackningen Injektionsflaska + förfylld spruta 1 x (I+II) (flerdos) från med den 1 juli 2013 inte längre ska ingå i förmånerna.

Yttranden

Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Socialstyrelsen, Landstingens läkemedelsförmånsgrupp (LFG) är de myndigheter som har fått möjlighet att yttra sig angående beslutsunderlaget. Ingen av de brukarorganisationer som har statsbidrag har meddelat intresse av att följa omprövningen.

¹ Assisterad befruktning-etiska aspekter, Smer rapport 2013:1

Följande yttranden har kommit in:

Läkemedelsverket:

Läkemedelsverket har hanfört att myndigheten inte har några synpunkter på promemorian.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU):

SBU har anfört att TLV:s hälsoekonomiska slutsatser relevanta givet angivna medicinska effekter i kombination med definierat pristak.

Företaget och Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med TLV.

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, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Laila Sjöström. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Ylva Kalin, juristen Johanna Mörnefält och juristen Marit Carlsson.

Catarina Andersson Forsman

Laila Sjöström