TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Rekovelle (follitropin delta)

Utvärderad indikation

Kontrollerad ovariell stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (ART) såsom in vitro-fertilisering (IVF) eller intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI).

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 0058/2021

Översikt

Produkten	
Varumärke	Rekovelle
Aktiv substans	Follitropin delta, rekombinant humant FSH
ATC-kod	G03GA10
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning
Företag	Ferring Läkemedel AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-07-11
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Infertilitet
Relevant jämförelsealternativ	Menopur (menotropin)
Antal patienter i Sverige	Cirka 8 800 behandlas årligen med FSH för ägg-stocksstimulering vid IVF.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----------] kronor AUP år 2025
Terapiområdet omsättning per år	[----------] kronor AUP enligt företaget

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Rekovelle	72 mikrogram/2,16 ml	Förfylld penna, 1 st	2891,52	2995,60
Rekovelle	36 mikrogram/1,08 ml	Förfylld penna, 1 st	1445,76	1520,93
Rekovelle	12 mikrogram/0,36 ml	Förfylld penna, 1 st	481,92	537,81

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofia Johansson (medicinsk utredare) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Jan Brynhildsen, professor, överläkare, specialist i obstetrik och gynekologi vid Örebro universitetssjukhus. Den klinska experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 0058/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall med begränsning och villkor

Begränsningstext
Subventioneras inte vid äggfrysning av sociala skäl.

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

- Rekovelle (follitropin delta) är avsett för att stimulera utveckling av äggblåsor hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning såsom in vitro-fertilisering (IVF).
- Den aktiva substansen i Rekovelle är follitropin delta, som är ett humant follikelstimulerande hormon (FSH).
- Doseringen av Rekovelle baseras på kroppsvikt och aktuell koncentration av anti-Müllerskt hormon (AMH). Kvinnor reagerar olika starkt på stimulering med FSH och AMH är en markör som prognosticerar hur starkt kvinnan kommer att svara.
- Vid överstimulering med FSH riskerar kvinnan biverkningar såsom ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS), som kan ge bland annat illamående, buksmärta och i allvarliga fall även ökad risk för stroke och hjärtinfarkt.
- Fas III-studierna Esther-1 och Esther-2 visar att follitropin delta har jämförbar effekt och säkerhet med follitropin alfa (aktiv substans i Gonal-f) avseende graviditets- och implantationsfrekvens. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i andelen kvinnor som utvecklade OHSS i studien Esther-1.
- Företaget anser att Gonal-f (follitropin alfa) ska ses som relevant jämförelsealternativ.
- TLV bedömer att de godkända FSH som används i klinisk praxis har jämförbar effekt. Av dessa har Menopur (menotropin) den lägsta läkemedelskostnaden. TLV bedömer därmed att Menopur är relevant jämförelsealternativ.
- Eftersom Menopur och Gonal-f bedöms ha jämförbar effekt och säkerhet, bedömer TLV att effekten av Rekovelle och Menopur är jämförbar.
- Företaget har lämnat in flera kostnadsjämförelser. Resultatet av dessa är att behandling med Rekovelle medför en lägre kostnad än behandling med Gonal-f och Menopur.
- TLV bedömer att det inte är visat att det finns en skillnad i hur många kvinnor som utvecklar OHSS vid behandling med Rekovelle jämfört Menopur.
- TLV:s jämförelse av läkemedelskostnaderna baserade på studiedos visar att läkemedelskostnaden för behandling med Rekovelle är i nivå med den för Menopur.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Rekovelle för kvinnor som genomgår assisterad befruktning av andra skäl än sociala, är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

2 Medicinskt underlag 1

2.1 Ofrivillig barnlöshet 1
2.2 Läkemedlet 2
2.3 Behandling 3
2.4 Klinisk effekt och säkerhet 4

3 Hälsoekonomi 9

3.1 Kostnader och resursutnyttjande 9

4 Resultat 13

4.1 Företagets analyser 13
4.2 TLV:s analyser 14
4.3 Budgetpåverkan 15
4.4 Samlad bedömning av resultaten 16

5 Subvention och prisnivåer i andra länder 17

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 17
5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 17

6 Regler och praxis 18

6.1 Den etiska plattformen 18
6.2 Författningstext m.m. 18

7 Sammanvägning 19

8 Referenser 20

Bilagor 21

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 21
Bilaga 2 – Företagets uppgifter om internationella priser 22

1 Bakgrund

Företaget har ansökt om subvention för Rekovelle en gång tidigare (dnr 690/2017). Företaget ansökte då om [----------]. Företaget återkallade ansökan innan beslut om subvention fattades. Aktuell ansökan omfattar generell subvention [----------].

2 Medicinskt underlag

2.1 Ofrivillig barnlöshet

Hos heterosexuella par innebär ofrivillig barnlöshet att de har försökt få till en befruktning i minst ett år utan att kvinnan blivit gravid. Idag drabbas mellan 10-15 procent av alla heterosexuella par av ofrivillig barnlöshet [1]. Ofrivillig barnlöshet kan även bero på att förutsättningarna att bli gravid inte finns, exempelvis om kvinnan är ensamstående eller lever i ett samkönat par.

Det finns flera olika medicinska tekniker som kan hjälpa en kvinna att bli gravid, exempelvis insemination eller provrörsbefruktning – in vitro fertilisering (IVF). Vid IVF tas ägg ut från kvinnans äggstockar och befruktas av spermier i laboratoriet. Vid IVF blandas ägg och spermier i en odlingsskål i laboratoriet, och spermierna simmar till ägget, medan vid intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) injiceras spermierna i ägget.

I de flesta fall är syftet med IVF-behandlingen att kvinnan ska bli gravid i samma behandlingsomgång, en så kallad färsk behandlingscykel. Men behandlingen kan också göras för att utvinna ägg till donation eller för att frysa ägg eller embryon i fertilitetsbevarande syfte.

I genomsnitt blir 22 procent av kvinnorna gravida per startad IVF-behandling. Kvinnans ålder är den viktigaste faktorn för hur stor sannolikheten är att bli gravid, och sannolikheten är störst vid den första behandlingen, omkring 30 procent för kvinnor upp till 38 år [1].

För att stimulera utvecklingen av ett flertal äggblåsor (folliklar) och äggets mognad inför att äggen ska plockas ut används olika typer av gonadotropiner, som är follikelstimulerande hormon (FSH). Rekovelle är ett sådant FSH.

Hur starkt kvinnan svarar på FSH-stimulering varierar mellan olika individer, bland annat på grund av ålder och hur stor äggstocksreserven är. AMH (anti-Müllerskt hormon) är ett ämne som mäts i blod och visar ett mått på äggstocksreserven [1]. Det används för att prognosticera hur många ägg som kommer att mogna vid en IVF-stimulering. Utifrån detta kan läkaren anpassa dosen av FSH som kvinnan ges [2]. Vid bildning av för många ägg vid äggstocksstimulering riskerar kvinnan en biverkning som kallas ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS). Kvinnans svar på stimuleringen följs under tiden kvinnan behandlas och om för många äggblåsor bildas kan behandlingen behöva avbrytas. Äggen kan då i de flesta fall befruktas och frysas till ett senare försök. Mild OHSS kan ge buksmärta och illamående och har rapporterats i upp till en tredjedel av alla behandlingscykler. Måttlig till svår OHSS kan ge vätskeansamlingar i kroppen och uppsvälld buk och har rapporterats förekomma i 3–8 procent av fallen. Allvarliga fall är sällsynta men kan i värsta fall leda till stroke och hjärtinfarkt som kräver sjukhusvård.

År 2018 genomfördes ungefär 11 000 färska behandlingscykler med IVF [1], enligt företaget fördelat på cirka 8 800 kvinnor.

2.2 Läkemedlet

Rekovelle innehåller den verksamma substansen follitropin delta. Det är ett follikelstimulerande hormon (FSH) som tillhör gruppen gonadotropiner. Den verksamma substansen är rekombinant framställd i en cellodling, med hjälp av DNA-teknik.

Rekovelle fick ett centralt marknadsgodkännande inom EU i december 2016 för behandling av ovariell follikelutveckling.

Rekovelle har godkända förpackningar både med administreringsformen ampuller att användas tillsammans med injektionspennor, och med administreringsformen förifyllda injektionspennor. Denna ansökan avser endast de förpackningar där Rekovelle administreras som förifyllda injektionspennor.

2.2.1 Indikation

Kontrollerad ovariell stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (ART) såsom *in vitro*-fertilisering (IVF) eller intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI).

Det finns ingen erfarenhet från kliniska studier med Rekovelle från GnRH-agonistprotokoll[1].

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Rekovelle, follitropin delta, verkar på samma sätt som det naturliga hormonet FSH (follikelstimulerande hormon) vars huvudsakliga funktion är att stimulera utvecklingen av äggblåsor och äggens mognad.

2.2.3 Dosering/administrering

Ansökan avser de förpackningar där Rekovelle tillhandahålls i form förfyllda injektionspennor för flergångsbruk, att användas tillsammans med engångsnålar.

Nedanstående text är i sin helhet hämtad från produktresumén för Rekovelle
Daglig dosering är individanpassad. I den första behandlingscykeln bestäms dosen som bibehålls under hela stimuleringsfasen och baseras på kroppsvikt och aktuell koncentration av anti-Müllerskt hormon (AMH), som är en markör för äggreserven i äggstockarna.

För kvinnor med värden på AMH <15 pmol/l är daglig dos 12 mikrogram, oavsett kroppsvikt. För kvinnor med AMH värden ≥ 15 pmol/l minskas den dagliga dosen från 0,19 till 0,10 mikrogram per kg med ökande AMH-koncentration. Dosen avrundas till närmaste 0,33 mikrogram för att stämma överens med doseringsskalan på injektionspennan.

Behandlingen påbörjas dag två eller tre av menstruationscykeln och fortsätter tills tillräcklig follikelutveckling uppnåtts (≥3 folliklar ≥17 mm) vilket i genomsnitt sker på den nionde dagen av behandlingen (intervall 5–20 dagar). En injektion med rekombinant humant koriongonadotropin (hCG) administreras för att inducera follikelmognad. Hos patienter med kraftigt ovariellt svar (≥25 folliklar ≥12 mm) ska behandlingen med Rekovelle avbrytas och inducering av follikelmognad med hCG bör inte genomföras.

I efterföljande behandlingscykler bör den dagliga dosen av Rekovelle bibehållas eller ändras enligt patientens ovariella svar i den föregående cykeln. Om patienten hade tillräckligt ovariellt svar i den föregående cykeln utan att utveckla OHSS bör samma dagliga dos av Rekovelle användas. Om det ovariella svaret var otillräcklig i den föregående cykeln, bör den dagliga dosen av Rekovelle i den efterföljande cykeln höjas med 25 procent eller 50 procent, beroende på

[1] Det finns två olika protokoll för att stimulera den slutliga follikelmognaden, så kallat GnRh-agonistprotokoll och GnRh-antagonistprotokoll. I de kliniska studierna med Rekovelle användes endast GnRh-antagonistprotokoll.

omfattningen av observerat svar. Om det ovariella svaret var för kraftig i den föregående cykeln, bör den dagliga dosen av Rekovelle i den efterföljande cykeln minskas med 20 procent eller 33 procent, beroende på omfattningen av observerat svar. Hos patienter som utvecklade OHSS eller riskerade OHSS i en tidigare cykel, är daglig dos av Rekovelle för efterföljande cykel 33 procent lägre än den dos som användes i cykeln där OHSS inträffade eller riskerades. Den högsta dagliga dosen är 24 mikrogram.

Administrering
Rekovelle förfylld injektionspenna är en penna med dosskala, som kan användas för att ge mer än en dos Rekovelle, och som ska kastas efter sista dosen. Pennan kan ställas in för att ge doser från 0,33 mikrogram till 20 mikrogram Rekovelle i fasta steg om 0,33 mikrogram. Rekovelle är avsett för subkutan administrering, företrädesvis i bukväggen.

Den första injektionen bör utföras under direkt medicinsk övervakning. Patienter måste utbildas i hur man använder Rekovelle injektionspenna och i att utföra injektioner. Självadministrering bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade i injektionsteknik och har tillgång till sjukvårdspersonal.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående text är hämtad i sin helhet från 1177.se angående stimulerad ägglossning för IVF [3]:
Under en vanlig menscykel lossnar det oftast ett moget ägg. Vid IVF ska helst flera ägg utvecklas och mogna. Då blir chanserna bättre att lyckas. Därför får du läkemedel som hjälper till att stimulera flera ägg att växa och mogna.

Äggen finns i äggblåsor, så kallade folliklar. För att de ska växa och mogna får du ta sprutor med ett hormon som heter FSH. Du tar sprutorna i omkring tio dagar.

Läkaren använder vaginalt ultraljud för att kontrollera om det blir några äggblåsor och hur de växer. Ibland kan du även få lämna blodprov. Du får besöka kliniken två eller tre gånger under den tiden du tar sprutorna. När det finns tillräckligt många folliklar i rätt storlek får du en spruta med ett hormon som kallas hCG. Hormonet får äggen att mogna. Två dygn senare kan äggen tas ut och befruktas i laboratoriet [3].

Enligt TLV:s kliniska expert kontrolleras det ovariella svaret när behandling med FSH pågått i 5-6 dagar och framåt. Dosen kan då justeras vid behov.

Region Stockholm anger på ”Kloka listan” för 2021 att follitropin alfa i form av Gonal-f och menotropin i form av läkemedlet Menopur är lämpliga behandlingar för ovulationsstimulering med gonadotropiner [4].

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att relevant jämförelsealternativ till Rekovelle är Gonal-f (follitropin alfa). Företagets motivering är att Gonal-f är det mest använda gonadotropinpreparatet vid IVF. Företaget uppger också att Gonal-f, i likhet med Rekovelle, är ett rekombinant hormon som saknar LH-aktivitet, samt att de kliniska studierna jämför effekten av Rekovelle och Gonal-f.

Ovaleap är det godkända FSH-läkemedel som har lägst kostnad per IE. Ovaleap är en biosimilar till Gonal-f. Ovaleap ingår i förmånerna sedan mars 2020. Ovaleap bedömdes då vara kostnadseffektivt gentemot övriga FSH-läkemedel (dnr 3653/2019).

Företaget uppger att Ovaleap inte är ett relevant jämförelsealternativ då [----------] och att Ovaleap endast finns i större förpackningar, vilket skulle kunna leda till mer spill. Ovaleap har ingen produktresumé i FASS och ingår inte i läkemedelsförsäkringen.

TLV genomförde 2013 en omprövning där samtliga FSH inom förmånerna bedömdes ha likvärdig klinisk effekt (dnr 2876/2012). Både Gonal-f och Menopur ingick i denna omprövning. TLV konstaterade även att en kostnadsjämförelse mellan dessa bör utgöras av en jämförelse av kostnaden per internationell enhet (IE) då doseringen i klinisk praxis är individuell och varierar över ett stort spann. Idag används framför allt menotropin (verksam substans i Menopur) och follitropin alfa (verksam substans i Gonal-f, Bemfola och Ovaleap) i klinisk praxis (referens [3] och Socialstyrelsens läkemedelsregister). Menotropin och follitropin alfa är även de substanser som rekommenderas enligt ”Kloka listan”.

Efter Ovaleap är Menopur det läkemedel med FSH som har lägst läkemedelskostnad. Företaget anser att Menopur inte används till samma patientgrupp som Rekovelle, eftersom Menopur enligt företaget främst används till äldre kvinnor som redan genomgått tidigare IVF-behandlingar.

TLV:s diskussion
TLV bedömer att Ovaleap inte är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ eftersom användningen i klinisk praxis är mycket liten.

Enligt TLV:s kliniska expert används Menopur som FSH vid IVF i klinisk praxis. Mot bakgrund av att samma omständigheter fortfarande förligger idag som förelåg vid tidpunten för omprövningen av FSH 2013, ser TLV ingen anledning att ändra bedömningen att Gonal-f och Menopur har jämförbar klinisk effekt (se vidare Diskussion i stycke 2.4.2). En kostnadsjämförelse dem emellan kan därmed utgöras av en jämförelse av kostnaden per IE.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de FSH som ingår i förmånerna och används i klinisk praxis har jämförbar effekt. Av dessa har Menopur den lägsta läkemedelskostnaden. TLV bedömer därmed att Menopur är relevant jämförelsealternativ.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
Esther-1 [4]	Multicenter, randomiserad, kontrollerad, enkelblind Effekt- och säkerhetsstudie	Gonal-f	Totalt 1326 infertila kvinnor i åldern 18-40 år som ska genomgå sin första IVF/ ICSI cykel Rekovelle (follitropin delta): n= 665 Gonal-f (follitropin alfa): n= 661	Jämförbar graviditets- och implantationsfrekvens hos patienter behandlade med Rekovelle jämfört med Gonal-f. Jämförbar biverkningsprofil.
Esther-2 [5]	Multicenter, kontrollerad, enkelblind	Gonal-f	Totalt 513 infertila kvinnor som deltog i ESTHER-1 och inte blev gravida efter en behandlingscykel Rekovelle: n= 252 Gonal-f: n= 261	Förekomsten av anti-FSH antikroppar var jämförbara mellan patienter behandlade

	Effekt- och säkerhetsstudie		Cykel tre (patienter inkluderade som ej blev gravida i cykel två): Rekovelle: n=95 Gonal-f: n= 93	med Rekovelle och Gonal-f.

Esther-1
En randomiserad, enkelblind fas III-studie som genomfördes på 37 kliniker i 11 länder [4]. Det primära syftet var att utvärdera follitropin deltas effekt och säkerhet i jämförelse med follitropin alfa. Studien omfattande totalt 1326 kvinnor diagnosticerade med infertilitet. Åldern var 18-40 år och medelåldern 33 år. Dessa randomiserades till antingen follitropin delta (n= 665) eller follitropin alfa (n= 661). Follitropin delta doserades utifrån ett protokoll som nu beskrivs i produktresumén, med en dos som var avpassad för kvinnans AMH-nivå och vikt (se detaljer i avsnitt 2.2.3). Dosen var fast under hela behandlingscykeln. Behandlingsarmen som fick follitropin alfa startade med en dos på 150 IE. Från dag 5 kunde dosen justeras upp eller ner utifrån kvinnans svar, upp till en maximal dos om 450 IE per dag.

Den genomsnittliga dosen follitropin delta var 90 mikrogram och den genomsnittliga behandlingslängden var 8,9 dagar. Den genomsnittliga dosen follitropin alfa var 103,7 mikrogram och den genomsnittliga behandlingslängden var 8,6 dagar.

De primära effektmåtten var graviditetsfrekvens och implantationsfrekvens i färsk cykel, definierat som minst ett intrauterint (inne i livmodern) livskraftigt foster tio till elva veckor efter återförande respektive antal intrauterina livsdugliga foster tio till elva veckor efter återförande dividerat med antalet återförda blastocyster. Behandling med follitropin delta var lika effektivt som follitropin alfa gällande graviditetsfrekvens (30,7 procent respektive 31,6 procent) och implantationsfrekvens (35,2 procent resepektive 35,8 procent).

Studien utvärderade 24 sekundära effektmått som inkluderade ovariesvar och riskhantering av OHSS. För patienter behandlade med follitropin delta var det genomsnittliga antalet utplockade ägg likvärdigt för patienter behandlade med follitropin alfa (10,0 ± 5,6 respektive 10,4 ± 6,5). Det finns nackdelar med både för många och för få utmognade ägg. Ett prespecificerat målfönster definierade att antalet utplockade ägg skulle ligga mellan 8-14. Fler kvinnor som fick follitropin delta utvecklade ägg inom detta målfönster (43,3 procent respektive 38,4 procent med follitropin alfa, p= 0,019).

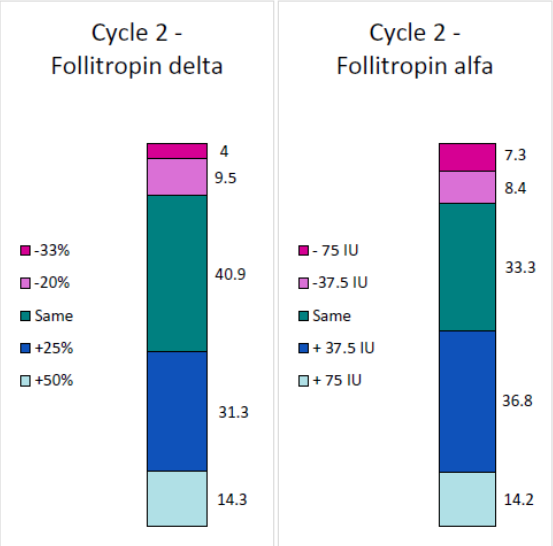
Förekomsten av förebyggande insatser för tidig OHSS var lägre för patienter behandlade med follitropin delta (2,3 procent, 15 patienter) jämfört med follitropin alfa (4,5 procent, 30 patienter, p=0,005). Det fanns en numerisk skillnad i andel kvinnor som utvecklade OHSS oavsett allvarlighetsgrad (23 procent respektive 32 procent) samt moderat eller allvarlig OHSS (14 respektive 19 procent) med follitropin delta jämfört med follitropin alfa. Dessa skillnader var dock inte statistiskt signifikanta.

Esther-2
En enkelblind fas III-studie som genomfördes på 37 kliniker i 11 länder [5]. Studiens primära syfte var att mäta anti-FSH antikroppar före och efter dosering med follitropin delta (n= 665 i cykel 1 i Esther-1-studien, n= 252 i cykel två och n= 95 i cykel tre i Esther-2-studien) eller follitropin alfa (n= 661 i Esther-1-studien, n= 261 i cykel två och n= 93 i cykel tre i Esther-2-studien) hos patienter som genomgick upp till tre behandlingscykler.

Förekomsten av anti-FSH antikroppar hos patienter behandlade med follitropin delta (0,79 procent) var jämförbar med patienter behandlade med follitropin alfa (0,38 procent). Hos alla patienter med anti-FSH antikroppar var titern odekterbar eller mycket låg utan neutraliserande förmåga. Antikroppssvaret gav varken upphov till immunrelaterade biverkningar eller förknippades med ett minskat ovariellt svar.

Sekundära effektmått inkluderade graviditets- och implantationsfrekvens i upprepande behandlingscykler och biverkningsfrekvenser. Follitropin delta var lika effektivt som follitropin alfa gällande graviditetsfrekvens och implantationsfrekvens i behandlingscykel två och tre. Frekvensen av biverkningar ökade inte vid en maximal dos av follitropin delta utan istället såg man att frekvensen av biverkningar minskade i båda behandlingsgrupperna i tredje behandlingscykeln.

Företaget har i sin ansökan skickat in en redovisning av hur många kvinnor som justerade upp respektive ner startdosen av follitropin delta och follitropin alfa från cykel 1 (som gjordes i Esther-1) till cykel 2 och mellan cykel 2 och 3, i enlighet med protokollet för studien Esther-2. I figur 1 visas andelen kvinnor som justerade upp respektive ner startdosen från cykel 1 till cykel 2. Resultaten var liknande för cykel 3.



Figur 1. Andel kvinnor som justerade upp eller ner startdosen från cykel 1 till cykel 2 med follitropin delta respektive follitropin alfa [8].

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna associerade med behandling av Rekovelle inkluderade huvudvärk, illamående, OHSS, bäckensmärta och bäckenobehag.

Frekvensen av allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till studieavbrott var låga och jämförbara mellan patienter behandlade med Rekovelle eller Gonal-f.

Förebyggande åtgärder vid tidig OHSS var statistiskt signifikant lägre hos patienter behandlade med Rekovelle (2,3 procent, 15 patienter) jämfört med Gonal-f (4,5 procent, 30 patienter) i Esther-1.

Svår OHSS som inkluderade sjukhusinläggning skedde i tre fall med patienter behandlade med Rekovelle och i åtta fall patienter behandlade med Gonal-f inom studieprogrammet (Ester-1 och Esther-2). Längd på sjukhusinläggning var i snitt 4,0 dagar för Rekovelle jämfört med i snitt 8,4 dagar för Gonal-f patienter.

TLV:s diskussion

Studien Esther-1 var enkelblind. De behandlande läkarna visste inte vilken behandling kvinnorna fick. På grund av olika administreringssätt var det, enligt studieförfattarna, praktiskt utmanande att blinda behandlingen för kvinnorna själva. Det skedde ett fåtal incidenter som gjorde att blindningen bröts. Enligt EMA:s utredningsprotokoll var det framför allt för att kvin-

norna hade frågor om administreringen. Dessa deltagare uteslöts ur studien. EMA godtog företagets förklaring kring hur blindningen hade säkerställts och att de fall där blindningen ändå bröts hade identifierats och uteslutits ur studien.

Alla patienter som fick follitropin alfa i studien Esther-1 började på den lägre startdosen, 150 IE per dag, utav de två olika doser som rekommenderas i produktresumén (150 eller 225 IE). Detta uppmärksammades av CHMP som bad företaget utveckla om inte effekten av Gonal-f kan förväntas vara lägre om alla kvinnor startar på den lägre dosen. Företaget argumenterade för att effekten, i form av andel graviditeter, inte är linjär mot dosen follitropin. Detta då både över- och understimulering bör undvikas. Behandling med follitropin delta ledde till en lägre andel kvinnor med ytterlighetsvärden i antal mogna ägg, både färre och fler än optimalt, jämfört med behandling med follitropin alfa. Denna förklaring accepterades av EMA, som bedömde att det var visat att follitropin delta hade minst jämförbar effekt avseende graviditetsfrekvens som follitropin alfa (non-inferior).

Kvinnorna i Esther-1 var relativt unga jämfört med genomsnittet för kvinnor som genomgår IVF i Sverige, vilket troligen även betyder att de vägde mindre. TLV:s kliniska expert uppger dock att populationen i studien stämmer relativt väl överens med den svenska populationen.

I Esther-1 genomgick alla deltagare sin första behandling med FSH inför IVF. I klinisk praxis är det vanligt att kvinnor genomgår flera behandlingar, eftersom endast cirka 30 procent av kvinnorna blir gravida vid det första försöket. Produktresuméerna för både Rekovelle och Gonal-f, uppger att dosen ska justeras enligt kvinnans svar i den föregående behandlingscykeln när kvinnorna ska genomgå behandlingsomgång 2 och 3. I dessa delar följde studien Esther-2 rekommendationerna i produktresumén för respektive läkemedel. Det var även en jämförbar andel kvinnor som justerade upp respektive ner dosen av de två läkemedlen i efterföljande cykler.

EMA konstaterar i sitt utredningsprotokoll att follitropin delta och follitropin alfa över lag har en liknande säkerhetsprofil. Det fanns en numerisk skillnad i andel kvinnor som utvecklade OHSS till follitropin deltas fördel, både i total förekomst, och förekomst av moderat till allvarlig OHSS. Dessa skillnader var dock inte statistiskt signifikanta. TLV:s expert uppger att den förskrivande läkaren i klinisk praxis tar hänsyn till kvinnans AMH-nivåer, och i vissa fall förskriver en startdos som ligger under det rekommenderade spannet för follitropin alfa om kvinnan riskerar att överstimuleras. Detta förfarande i klinisk praxis beskrivs även i EMA:s utredningsprotokoll. TLV bedömer att detta minskar sannolikheten i att det finns en skillnad i förekomst av OHSS i klinisk praxis mellan de två läkemedlen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att studierna visat att follitropin alfa och follitropin delta har jämförbar effekt och säkerhetsprofil i den population som studerats. TLV bedömer att de skillnader som finns mellan studiepopulationen och en svensk population troligtvis kommer att påverka dosering och effekt av follitropin delta och follitropin alfa på ett liknande sätt. TLV bedömer därmed att studien Esther-1 kan ge en rimlig uppskattning av den relativa doseringen av Rekovelle och Gonal-f vid jämförbar effekt i en svensk population.

TLV bedömer att det inte är visat att det finns en skillnad i andel kvinnor som utvecklar OHSS mellan follitropin delta och follitropin alfa när de doseras i enlighet med svensk klinisk praxis.

2.4.2 Övriga studier

Företaget har skickat in en artikel av Karlström et al som beskriver användningen av follitropin alfa och menotropin (verksam substans i Menopur) i klinisk praxis på två kliniker i Sverige [3]. Studien visar att frekvensen av graviditeter var jämförbar vid behandling med endera av de två läkemedlen, efter att man justerat för kvinnornas ålder. Författarna drog slutsatsen att dessa två läkemedel hade jämförbar effekt avseende graviditetsfrekvens [5]. I denna studie behandlades kvinnor som fick Menopur med en statistiskt signifikant högre dos

i genomsnitt. Studien drar dock även slutsatsen att det inte fanns någon korrelation mellan den totala dosen som kvinnan fått, och graviditetsfrekvens.

En något lägre andel av de kvinnor som behandlades med menotropin utvecklade OHSS, en skillnad som var statistiskt signifikant även efter att värdena justerats för kvinnornas ålder. Detta trots att kvinnorna behandlades med en högre dos av Menopur i genomsnitt.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert uppger att Menopur fortsatt används i klinisk vardag för follikelstimulering vid IVF.

TLV genomförde 2013 en omprövning av FSH där Gonal-f och Menopur bedömdes ha en likvärdig klinisk effekt och att en dosering i IE kan likställas mellan dem (dnr 2876/2012). Studien av Karlström et al ger ytterligare stöd för att både Gonal-f och Menopur har jämförbar effekt avseende graviditetsfrekvens. Slutsatsen att effekten inte är beroende av den totala dos av läkemedlet som gavs stöder att en kostnadsjämförelse mellan dessa två preparat kan utgöras av en jämförelse av pris per IE.

TLV:s expert uppger att liknande hänsyn till kvinnans risk att utveckla OHSS tas vid förskrivning av Menopur, som vid förskrivning av Gonal-f. Artikeln av Karlström et al stöder att risken att utveckla OHSS inte är högre vid användning av Menopur, än vid användning av Gonal-f, vid dosering i svensk klinisk praxis.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Gonal-f och Menopur har jämförbar effekt avseende graviditetsfrekvens vid samma dosering i internationella enheter.

TLV bedömer att den genomsnittliga dosen av follitropin delta och follitropin alfa i Esther-1 kan ge en rimlig uppskattning av den genomsnittliga dosen Rekovelle respektive Menopur vid jämförbar effekt i en svensk population.

TLV bedömer att det inte är visat att behandling med Menopur leder till att en högre andel kvinnor utvecklar OHSS oavsett allvarlighetsgrad, eller allvarlig OHSS, jämfört med behandling med Rekovelle.

3 Hälsoekonomi

Företaget uppger att Gonal-f är relevant jämförelsealternativ till Rekovelle, och att effekten mellan dessa är jämförbar.

Företagets hälsoekonomiska analys består av flera kostnadsjämförelser. TLV redovisar två av dessa; kostnaderna redovisas i stycke 3.1.2 och resultaten redovisas i stycke 4.1. I den ena analysen jämförs kostnaden av den högsta och lägsta rekommenderade dosen i respektive läkemedels produktresumé. Den andra analysen baseras på studien Esther-1. Företaget har förutom jämförelser mot Gonal-f även tagit med jämförelser mot Menopur, som TLV bedömer är relevant jämförelsealternativ (se avsnitt 2.3.2).

Ansökt pris för Rekovelle är 537,81 kronor AUP för en förpackning om 12 mikrogram, 1520,93 kronor AUP för 36 mikrogram och 2995,60 kronor AUP för 72 mikrogram.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Kostnader för läkemedlet

I företagets analyser används en genomsnittlig kostnad per mikrogram för de tre tillgängliga förpackningarna. Detta motsvarar en kostnad på cirka 43 kronor per mikrogram, se Tabell 2.

Tabell 2. Pris för Rekovelle per mikrogram

Styrka	AUP	AUP/µg
12 mikrogram	537,81 kr	44,82
36 mikrogram	1520,93 kr	42,25
72 mikrogram	2995,60 kr	41,61
Genomsnitt		**42,89**

Priset för Gonal-f och Menopur i företagets analyser utgörs av den genomsnittliga kostnaden per IE för alla tillgängliga förpackningar, vilka redovisas i Tabell 3.

Tabell 3. Pris för Gonal-f och Menopur per IE

Styrka	Gonal- f AUP per förpack-ning (kr)	Gonal-f AUP/IE	Menopur AUP per förpackning	Menopur AUP/IE
75 IE	263,32	3,51		
150 IE	482,12	3,21		
300 IE	917,97	3,06		
450 IE	1353,83	3,01		
600 IE			1637	2,73
900 IE	2661,41	2,96		
1200 IE			3271	2,73
Genomsnitt		**3,20**		**2,73**

Företagets analys baserad på produktresumén

I företagets analys baserad på produktresumén jämförs kostnaden för behandling med Rekovelle med jämförelsealternativen vid den lägsta och den högsta rekommenderade startdosen i cykel 1 i respektive läkemedels produktresumé. Jämförelsen inkluderar även den maximala rekommenderade dosen för samtliga cykler.

För Rekovelle är den högsta rekommenderade dagliga dosen 12 mikrogram, vilket rekommenderas för kvinnor med värden på AMH <15 pmol/l. För kvinnor med AMH ≥ 15 pmol/l minskas den dagliga dosen och baseras även på kvinnans vikt. Företaget gör ett antagande om att en minsta vikt är 60 kg. Vid denna vikt är den lägsta rekommenderade dagliga dosen 6 mikrogram. I efterföljande behandlingscykler är den högsta dagliga rekommenderade dosen som rekommenderas 24 mikrogram (se avsnitt 2.2.3 för mer detaljer).

Gonal-f tillhandahålls som förfyllda injektionspennor med flerdoscylinderampull. Den rekommenderade startdosen är 150-225 IE per dag. Efter 5-6 dagar (enligt TLV:s kliniska expert) kan dosen vid behov anpassas till patientens svar. Den ska enligt produktresumén vanligtvis inte vara högre än 450 IE per dag.

Menopur finns i förpackningsstorlekarna 75 IE, 600 IE och 1200 IE. Den rekommenderade initialdosen av Menopur är 150-225 IE dagligen under åtminstone de 5 första behandlingsdagarna. Baserat på klinisk övervakning ska dosen anpassas efter den enskilda patientens ovariella respons och inte höjas med mer än 150 IE per dosjustering. Maximal daglig dos bör inte vara högre än 450 IE och i de flesta fall är behandling under mer än 20 dagar inte att rekommendera.

Företagets analys baserat på Ester-1

Användningen av läkemedel baseras på dosering av Rekovelle och follitropin alfa (Gonal-f) under en behandlingscykel i den kliniska studien Esther-1 [4]. Den genomsnittliga totaldosen i Esther-1 var enligt företagets ansökan 89,8 mikrogram Rekovelle och 1414 IE Gonal-f.

3.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I kostnadsjämförelsen som baseras på Esther-1 har företaget även räknat med kostnader för biverkningen OHSS. Andelen som utvecklade OHSS av olika svårighetsgrader tas från den andel kvinnor som rapporterades utveckla OHSS i studien Esther-1 (se Tabell 4).

Tabell 4. Andel kvinnor som utvecklade OHSS av olika svårighetsgrad

	Follitropin delta (%)	Follitropin alfa (%)
Grad 1	0,5	1,1
Grad 2	0,9	0,9
Grad 3	1,1	1,8
Grad 4	0,6	0,2
Grad 5	0,5	0,9
Totalt	**3,5**	**4,8**

Vilka insatser som krävs för behandling av OHSS vid olika svårighetsgrader utgörs av antaganden. Företaget hänvisar till TLV:s experts uttalanden i den föregående utredningen av Rekovelle för att styrka dessa (dnr 690/2017). De olika vårdinsatserna och hur många som företaget bedömer behövs av varje, redovisas i Tabell 5.

Tabell 5. Antal vårdinsatser vid OHSS

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Läkarbesök, normaltaxa	1	1	1	-	-
Besök annan HS-personal, ultraljud	-	1	1	-	-
Intagning vårdavd				1	1
Intagning läkarinsats				1	1
Omvårdnadsdag, gynavdelning				3	8
Läkarinsats under inläggning				1	4

Kostnader för de olika insatserna har skattats med hjälp av Södra Sjukvårdsregionens prislista 2020, se Tabell 6.

Tabell 6. Kostnader per vårdinsats (SEK)

	Kostnad
Läkarbesök, normaltaxa	1 846
Besök annan HS-personal, ultraljud	898
Intagning vårdavd	4727
Intagning läkarinsats	3033
Omvårdnadsdag, gynavdelning	6946
Läkarinsats under inläggning	1654

För att beräkna de totala kostnaderna för OHSS vid behandling med Rekovelle respektive jämförelsealternativet, har andelen kvinnor som utvecklar de olika graderna av OHSS (Tabell 4) multiplicerats med antalet vårdinsatser som behövs enligt Tabell 5 och deras respektive kostnader enligt Tabell 6. Resultatet av denna beräkning redovisas i Tabell 8.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att det är osäkert hur den genomsnittliga doseringen av Rekovelle i klinisk praxis kommer att se ut. Företagets hälsoekonomiska underlag består av tre kostnadsminimeringsanalyser utan prioritering sinsemellan. Två av analyserna har redovisats ovan. Den tredje analysen ska enligt företaget spegla användning i klinisk praxis. Den bygger dels på data på genomsnittligt uttag av follitropin alfa i Sverige (data från Socialstyrelsen) och dels på uppgifter om dosering av follitropin alfa i svensk klinisk praxis från artikeln av Karlström et al [5]. Detta jämförs med data från en uppföljningsstudie av Esther-1 för att beräkna användning av Rekovelle. TLV bedömer att det inte går att jämföra uttagna förpackningar med faktisk användning, då ett visst överuttag sker. TLV anser vidare att studiepopulationerna i den opublicerade uppföljningsstudien av Rekovelle inte går att jämföra med data från Karlström et al, då studiepopulationerna är olika till ålder, vikt och med avseende på om de använt så kallat GnRh agonist- eller antagonistprotokoll för follikelstimulering. Samtliga av dessa faktorer påverkar dosen av follitropin alfa. TLV bedömer därför att denna analys inte är relevant och redovisar därför inte denna.

Enligt produktresumén för Rekovelle ska kvinnor med lågt till normalt AMH doseras med 12 mikrogram per dag, vilket är den högsta rekommenderade dosen i första cykeln av Rekovelle. Kvinnor med en hög AMH-nivå ska få en lägre dos. I produktresuméerna för Gonal-f och Menopur beskrivs ingen sådan anpassning till kvinnans AMH-nivåer. En sådan är dock enligt TLV:s kliniska expert vanlig i klinisk praxis.

I studien Esther-1 var den genomsnittliga dosen av Rekovelle under hela behandlingscykeln 90 mikrogram och den genomsnittliga behandlingslängden 8,9 dagar. Detta motsvarar en genomsnittlig daglig dos på 10,1 mikrogram per dag, vilket är i den övre delen av spannet enligt produktresumén (6-12 mikrogram per dag). Den genomsnittliga dosen av Gonal-f var 1414 IE och den genomsnittliga behandlingslängden 8,6 dagar (enligt studien Esther-1). Detta motsvarar en genomsnittlig dagsdos på 164 IE, vilket är nära den nedre gränsen av det rekommenderade spannet för startdosen enligt produktresumén (150-225 IE per dag). Av dessa siffror framgår att majoriteten av kvinnorna får en dagsdos i den övre delen av spannet för Rekovelle, medan för follitropin alfa får majoriteten av kvinnor en genomsnittlig dagsdos som ligger i den undre delen av det rekommenderade spannet. Det senare bekräftas av yttrande från TLV:s kliniska expert, som uppger att majoriteten av kvinnorna får den lägre av de två rekommenderade doserna av Gonal-f och Menopur. TLV bedömer därmed att en direkt jämförelse av den rekommenderade dosen av de två läkemedlen vid den undre respektive den övre gränsen i produktresumén kommer att underskatta kostnaden för behandling med Rekovelle i klinisk praxis. TLV bedömer därmed att en jämförelse av rekommenderad dos utifrån den övre och undre gränsen av produktresumén inte är en relevant jämförelse.

TLV bedömer däremot att en dosering i enlighet med den i studien Esther-1 kan ge en rimlig uppskattning av hur dosering av Rekovelle och jämförelsealternativet Menopur kan se ut vid jämförbar effekt (se vidare diskussion i stycke 2.4.1 och 2.4.2).

Behandling med Rekovelle var inte förknippad med statistiskt signifikant färre fall av OHSS i studien Esther-1 (se avsnitt 2.4.1). TLV:s kliniska expert uppger vidare att hänsyn tas till kvinnans risk att utveckla OHSS vid dosering av Gonal-f och Menopur i svensk klinisk praxis (se avsnitt 2.4.2). TLV bedömer att det inte är visat att det finns en skillnad i förekomst av OHSS mellan behandling med Rekovelle och Menopur. TLV bedömer därmed att det inte är relevant att räkna med kostnader för behandling av OHSS i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: Doseringen av Rekovelle i svensk klinisk praxis är osäker. TLV bedömer att en jämförelse av den lägsta och högsta rekommenderade startdosen enligt produktresumén för respektive läkemedel inte speglar hur doseringen ser ut i klinisk praxis. TLV bedömer däremot att studien Esther-1 kan ge en rimlig uppskattning av den relativa doseringen av Rekovelle och Menopur vid jämförbar effekt.

TLV bedömer vidare att kostnader för biverkningen OHSS inte bör tas med i den hälsoekonomiska analysen eftersom det inte är visat att det finns en skillnad i hur många kvinnor som utvecklar OHSS mellan behandling med Rekovelle respektive jämförelsealternativet. En jämförelse av kostnaden för behandling med Rekovelle respektive Menopur bör därför utgöras av en jämförelse enbart av den genomsnittliga läkemedelskostnaden för behandling med respektive läkemedel baserad på studiedos.

4 Resultat

Företaget har lämnat in analyser både med, och utan, indirekta kostnader (produktionsbortfall på grund av sjukskrivning). TLV bedömer i enlighet med nuvarande praxis att det inte är relevant att ta med kostnader för produktionsbortfall och därför redovisas analyserna utan indirekta kostnader nedan.

Företaget anser att Gonal-f är relevant jämförelsealternativ. Resultatet av företagets analyser redovisas i stycke 4.1. Företaget hävdar att Rekovelle är kostnadsbesparande i jämförelse med Gonal-f och Menopur i samtliga analyser.

TLV bedömer att Menopur är relevant jämförelsealternativ. TLV:s analys redovisas i stycke 4.2. TLV:s analys är baserad på genomsnittliga doser i studien Esther-1 men där kostnaden i jämförelsearmen utgörs av kostnaden för Menopur. Kostnader för behandling av OHSS är inte medräknade. Denna analys visar att kostnaden för behandling med Rekovelle är i nivå med den för behandling med Menopur.

4.1 Företagets analyser

4.1.1 Analys baserad på produktresumén

I analysen baserad på spannet av rekommenderade doser enligt produktresumén, jämför företaget den lägsta, respektive den högsta, rekommenderade dosen i den första behandlingscykeln, samt maximal rekommenderad dos för efterföljande cykler. Antaganden i analysen:

- Kvinnornas lägsta vikt är 60 kg. Detta är enligt företaget ett konservativt antagande.
- Genomsnittlig längd för behandlingscykeln är 9 dagar för Rekovelle och 10 dagar för Gonal-f[2].
- Kvinnors lägsta vikt är 60 kg. Den lägsta dagliga dosen av Rekovelle är därmed 6 mikrogram, och den högsta 12 mikrogram.
- Genomsnittlig kostnad per mikrogram för Rekovelle och IE för Gonal-f och Menopur Genomsnittlig kostnad per mikrogram för samtliga alla förpackningar för Rekovelle enligt Tabell 2 och per IE för Gonal-f och Menopur enligt Tabell 3.
- För Gonal-f och Menopur är den lägsta och högsta dosen i analysen den rekommenderade startdosen enligt produktresumén (150 respektive 225 IE). Analysen väger inte in att dosen kan justeras under behandlingscykelns gång.
- Kostnader för biverkningar och kassation är inte medräknade.

Resultatet av denna analys redovisas i Tabell 7. Resultatet visar att Rekovelle är kostnadsbesparande gentemot Gonal-f och Menopur, både om kostnaden jämförs per dag och per cykel.

Tabell 7. Resultat av företagets analys baserad på dosering enligt produktresumén.

	Rekovelle (kronor AUP)	Gonal-f (kronor AUP)	Skillnad mot Gonal-f	Menopur	Skillnad mot Menopur
Läkemedelskostnader per dag					
Min cykel 1	257	480	-222	409	-152
Max cykel 1	515	720	-205	614	-99
Max följande cykler	1 029	1 439	-410	1 227	-198
Läkemedelskostnader hela cykeln					
Min cykel 1	2 316	4 798	-2 481	4 092	-1 775
Max cykel 1	4 632	7 196	-2 564	6 137	-1 505
Max följande cykler	9 264	14 393	-5 128	12 275	-3 010

[2] Från uppgift om genomsnittlig behandlingslängd i respektive produktresumé.

4.1.2 Analys baserad på studien Esther-1

Antaganden i analysen som baserar sig på studien Esther-1:

- Genomsnittlig dos enligt vad som användes i Esther-1, 1414 IE för Gonal-f och Menopur.
- Förekomst av OHSS grad 1-5 i enlighet med de numeriska skillnader som fanns mellan behandlingsarmarna i Esther-1.
- Resursförbrukning för behandling av OHSS i enlighet med vad som redovisas i *Tabell 5. Antal vårdinsatser vid OHSS* och *Tabell 6. Kostnader per vårdinsats*.
- Genomsnittlig kostnad per mikrogram för samtliga förpackningar för Rekovelle enligt Tabell 2 och per IE för Gonal-f och Menopur enligt Tabell 3.

Resultatet av företagets analys visas i Tabell 8. Resultatet visar att Rekovelle är kostnadsbesparande gentemot både Gonal-f och Menopur.

Tabell 8. Resultat i företagets analys baserad på studien Esther-1

	Rekovelle	Gonal-f	Skillnad mot Gonal-f	Menopur	Skillnad mot Menopur
Läkemedels-kostnad	3 852	4 524	-672	3 858	-6
Kostnader OHSS	563	770	-207	770	-207
Totalt	**4 576**	**4 696**	**-880**	**5 294**	**-214**

4.2 TLV:s analyser

TLV bedömer att Menopur är relevant jämförelsealternativ. TLV bedömer att det inte är relevant att utgå från dosering med den lägsta och högsta dosen utifrån produktresumén. Däremot kan studiedosen ge en rimlig uppskattning av genomsnittlig dos vid jämförbar effekt (se TLV:s diskussion i avsnitt 3.1). Därför baseras TLV:s analys på dosering enligt den genomsnittliga totala dosen som användes i studien Esther-1. Den genomsnittliga behandlingslängden i Esther-1 var 8,9 dagar för Rekovelle och 8,6 dagar för Gonal-f. I den totala dosen är den genomsnittliga behandlingslängden inräknad.

Analysen utgår, liksom företagets, från den genomsnittliga kostnaden per mikrogram för alla förpackningar för Rekovelle (Tabell 2), och genomsnittliga kostnaden per IE för alla förpackningar för Menopur (Tabell 3).

Utifrån en jämförelse av data från Socialstyrelsens läkemedelsregister som redovisas i företagets ansökan och den faktiska användningen i klinisk praxis som redovisas i artikeln av Karlström et al [3], framgår att det genomsnittliga uttaget av FSH är högre än den totala dos som används i klinisk praxis. Detta betyder att det förekommer en inte obetydlig kassation av FSH-läkemedel. På grund av att Menopur tillhandahålls i större förpackningsstorlekar är Rekovelle bedömer dock TLV att det är sannolikt att kassationen av Menopur kommer att vara större än den för Rekovelle. Det är därför konservativt att inte räkna med kassation i kostnadsjämförelsen.

Viktiga antaganden i TLV:s analys:

- Jämförbar effekt mellan Gonal-f och Menopur vid samma dosering, det vill säga genomsnittlig dosering av Menopur kan likställas med genomsnittlig dosering av Gonal-f (se avsnitt 2.4.2).

- Analysen utgår från den genomsnittliga totala dosen för behandling i studien Esther-1 av follitropin delta för Rekovelle (90 mikrogram enligt den publicerade studien [6]) och dosen av follitropin alfa i Esther-1 för Menopur (1414 IE).
- Inga kostnader för biverkningar är inkluderade.
- Kostnader för kassation av överblivet läkemedel är inte medräknade.

Resultatet av TLV:s analys redovisas i Tabell 9. Enligt TLV:s analys är läkemedelskostnaden för behandling med Rekovelle densamma som kostnaden för behandling med Menopur.

Tabell 9. Resultat av TLV:s analys

	Rekovelle	Menopur	Skillnad mot Menopur
Läkemedels-kostnad (SEK)	3860[3] kr	3858 kr	+2 kr

4.2.1 Osäkerhet i resultaten

Hur doseringen av Rekovelle i klinisk vardag kommer att se ut är osäker. Kvinnor i klinisk vardag kan förväntas vara äldre och väga mer än de gjorde i studierna Esther-1 och -2. Eftersom de flesta kvinnor inte blir gravida vid första försöket kommer en ansenlig andel av dem att gå igenom flera IVF-behandlingar, till skillnad från i Esther-1 där alla kvinnor genomgick sin första IVF-behandling. TLV bedömer dock att dessa osäkerheter tycks påverka dosering av Rekovelle och jämförelsealternativet i ungefär lika stor utsträckning (se avsnitt 2.4.1). Denna bedömning görs med stöd av de redovisade resultaten av justering av dosen i efterföljande cykler i studien Esther-2 [7], samt utlåtandet från TLV:s kliniska expert att studiepopulationen i huvudsak är jämförbar med en svensk population. Det framgår även av artikeln Karlström et al [3] att den genomsnittliga dosen i klinisk praxis är högre av Menopur än av Gonal-f. Eftersom det inte går att uppskatta hur doseringen i klinisk praxis av Rekovelle kommer att se ut utgår TLV från en dos där jämförbar effekt mellan Rekovelle och Gonal-f är visad, och att effekten av Menopur och Gonal-f bedöms vara jämförbar, i sin kostnadsjämförelse. På grund av att doseringen av Menopur är högre i klinisk praxis jämfört med Gonal-f är detta ett konservativt antagande.

TLV har inte räknat med någon kassation i kostnadsjämförelsen. Utifrån en jämförelse av data från Socialstyrelsens läkemedelsregister som redovisas i företagets ansökan och den faktiska användningen i klinisk praxis som redovisas i artikeln av Karlström et al [3], framgår att det genomsnittliga uttaget av FSH är högre än den totala dos som används i klinisk praxis. Detta betyder att det förekommer en viss kassation av FSH-läkemedel. Det finns ingen data på hur kassationen kommer att vara för Rekovelle. Det går därmed inte att göra någon uppskattning av hur stor den kommer att vara. På grund av att Menopur tillhandahålls i större förpackningsstorlekar är Rekovelle bedömer dock TLV att det är sannolikt att kassationen av Menopur kommer att vara större än den för Rekovelle. Det är därför konservativt att inte räkna med kassation i kostnadsjämförelsen.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att Rekovelle [----------]. Företaget uppger att [----------] kommer att ersättas med follitropin delta vid fullskalig försäljning, motsvarande cirka [----] cykler per år. Vid en dosering i enlighet med studien Esther-1 uppger företaget att detta motsvarar en fullskalig försäljning på cirka [----------] kronor per år AUP.

[3] Anledningen till att läkemedelskostnaden för Rekovelle skiljer sig åt i TLV:s och företagets analyser är att företaget har utgått från den uppgivna genomsnittliga totala dosen 89,8 mikrogram från Esther-1, medan TLV utgått från den publicerade totala dosen 90,0 mikrogram.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning av antal cykler och fullskalig försäljning är rimlig. Användningen kommer att ta andelar från en befintlig marknad.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att effekten mellan Menopur och Gonal-f är jämförbar vid samma dosering i internationella enheter och att Menopur är relevant jämförelsealternativ.

TLV bedömer att effekten av Rekovelle och Menopur är jämförbar vid en dosering baserad på den genomsnittliga dosen av Rekovelle och Gonal-f i studien Esther-1. TLV:s analys är därför baserad på de genomsnittliga doserna i studien Esther-1 men där kostnaden i jämförelsearmen utgörs av kostnaden för Menopur. Kostnader för behandling av OHSS är inte medräknade eftersom företaget inte har visat att det finns en skillnad i andelen kvinnor som utvecklar OHSS mellan Rekovelle och Menopur.

Enligt TLV:s analys är läkemedelskostnaden för behandling med Rekovelle 3860 kronor, vilket är i nivå med kostnaden för behandling med Menopur. TLV bedömer därmed att kostnaden för behandling med Rekovelle är rimlig.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Företaget har lämnat in uppgifter om subventionsstatus i olika länder, vilka redovisas i Bilaga 2.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolymer, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

De uppgifter företaget kommit in med redovisas i Bilaga 2 – Företagets uppgifter om internationella priser.

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7 Sammanvägning

Rekovelle är avsett för att stimulera utmognad av äggblåsor hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning. Den aktiva substansen i Rekovelle är follitropin delta, som är ett humant follikelstimulerande hormon (FSH).

Doseringen av Rekovelle baseras på kroppsvikt och aktuell koncentration av anti-Müllerskt hormon (AMH). Kvinnor reagerar olika starkt på stimulering med FSH och AMH är en markör som prognosticerar hur starkt kvinnan kommer att svara. Vid överstimulering riskerar kvinnan biverkningar såsom ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS), som kan ge bland annat illamående, buksmärta och i allvarliga fall även ökad risk för stroke och hjärtinfarkt.

Fas III-studierna Esther-1 och Esther-2 visar att follitropin delta har jämförbar effekt med follitropin alfa, som är en annan FSH, med avseende på graviditets- och implantationsfrekvens i den population som studerats. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i andelen kvinnor som utvecklade OHSS i studien Esther-1. EMA har bedömt att de har en liknande säkerhetsprofil.

Företaget anser att Gonal-f (follitropin alfa) är relevant jämförelsealternativ. TLV har i en tidigare omprövning av FSH-läkemedel (dnr 2876/2012) bedömt att samtliga godkända FSH-läkemedel har jämförbar effekt. TLV finner ingen anledning att ändra den tidigare bedömningen. Menopur är det FSH-läkemedel som har den lägsta läkemedelskostnaden av de som används i klinisk praxis. TLV bedömer därmed att Menopur (menotropin) är relevant jämförelsealternativ.

Företaget har lämnat in flera kostnadsjämförelser som visar att behandling med Rekovelle medför en lägre kostnad än behandling med både Gonal-f och Menopur.

Doseringen av Rekovelle i svensk klinisk praxis är osäker. TLV bedömer dock att de skillnader som finns mellan studiepopulationen i Esther-1 och en svensk population kommer att påverka dosering och effekt av Rekovelle och Menopur på ett likvärdigt sätt.

Då TLV tidigare bedömt att Menopur och Gonal-f har jämförbar effekt vid samma dosering i internationella enheter bedömer TLV att den genomsnittliga dosen av follitropin delta och follitropin alfa i studien Esther-1 kan ge en rimlig uppskattning av doseringen av Rekovelle respektive Menopur vid jämförbar effekt.

TLV bedömer att det inte är visat att det finns en skillnad i hur många kvinnor som utvecklar OHSS vid behandling med Rekovelle jämfört Menopur.

TLV:s jämförelse av läkemedelskostnaderna baserade på studiedos visar att läkemedelskostnaden för behandling med Rekovelle är i nivå med den för Menopur.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Rekovelle är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

8 Referenser

[1] Q-IVF. *Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning - Årsrapport 2020*. Available: https://www.medscinet.com/qivf/arsrapporter.aspx

[2] E. M. Agency, "Assessment report Rekovelle," 2016.

[3] V. R. Stockholm. (2020, 2021-04-08). *IVF, provrörsbefruktning*. Available: https://www.1177.se/Stockholm/barn--gravid/barnloshet/ivf-provrorsbefruktning/

[4] J.-R. Stockholm, "Kloka listan - Gynekologi och obstretrik " 2021.

[5] P. O. Karlstrom, J. Holte, N. Hadziosmanovic, K. A. Rodriguez-Wallberg, and J. I. Olofsson, "Does ovarian stimulation regimen affect IVF outcome? a two-centre, real-world retrospective study using predominantly cleavage-stage, single embryo transfer," *Reprod Biomed Online,* vol. 36, pp. 59-66, Jan 2018.

[6] A. Nyboe Andersen, S. M. Nelson, B. C. Fauser, J. A. Garcia-Velasco, B. M. Klein, J. C. Arce*, et al.*, "Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial," *Fertil Steril,* vol. 107, pp. 387-396 e4, Feb 2017.

[7] E. Bosch, J. Havelock, F. S. Martin, B. B. Rasmussen, B. M. Klein, B. Mannaerts*, et al.*, "Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial," *Reprod Biomed Online,* vol. 38, pp. 195-205, Feb 2019.

[8] M. Fernandez-Sanchez, H. Visnova, A. Yuzpe, B. M. Klein, B. Mannaerts, J. C. Arce*, et al.*, "Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles," *Reprod Biomed Online,* vol. 38, pp. 528-537, Apr 2019.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – Företagets uppgifter om internationella priser

Bilaga 2 sekretessbeläggs i sin helhet med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).