

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Gonasi Set (korigonadotropin)

## Utvärderad indikation

För att utlösa ovulation och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt hos kvinnor med anovulation eller oligoovulation.

I program för assisterad reproduktionsteknologi (ART), såsom in vitro-fertilisering: för att inducera slutgiltig follikelmognad och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt.

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Gonasi Set
Aktiv substans	koriongonadotropin (humant urin)
ATC-kod	Go3GA01
Beredningsform	Pulver och vätska till injektionsvätska
Företag	IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-09-03
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Ofrivillig barnlöshet
Relevant jämförelsealternativ	Ovitrelle (koriongonadotropin alfa, humant rekombinant)
Antal patienter i Sverige	Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas behandlades 13 170 patienter med koriongonadotropin alfa (ATC-kod Go3GA08 Ovitrelle) i Sverige år 2021.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 8,29 miljoner kronor AUP (ATC-kod Go3GA08 Ovitrelle) senaste 12 månaderna

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Gonasi Set	5000 IE	Injektionsflaska + förfylld spruta, 1 x (5000 IE + 1 ml) (nålar)	122,88	169,82

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Christine Wilhelmsson (medicinsk utredare), Nathalie Eckard (senior hälsoekonom) 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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Torbjörn Bergh docent/legitimerad läkare har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 835/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	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**

- Ofrivillig barnlöshet drabbar mellan 10-15 procent av alla olikkönade par i fertil ålder. Orsaken till ofrivillig barnlöshet kan ligga hos kvinnan eller mannen, eller vara en kombination av båda. Ofrivillig barnlöshet kan även bero på att förutsättningarna att bli gravid inte finns, exempelvis om kvinnan är ensamstående eller lever i ett samkönat par.
- Gonasi Set är avsett för att inducera ägglossning hos kvinnor med utebliven ägglossning samt för kvinnor som genomgår assisterad befruktning såsom in vitro-fertilisering (IVF).
- Gonasi Set innehåller den aktiva substansen koriongonadotropin (hCG) och har en biologisk effekt som liknar LH (luteiniserande hormon). hCG främjar östrogen- och progesteronbildningen efter ägglossning.
- TLV bedömer att Ovitrelle är relevant jämförelsealternativ till Gonasi Set.
- TLV bedömer att koriongonadotropin (Gonasi Set, 10 000 IE) och koriongonadotropin alfa (Ovitrelle, 250 mikrogram) har jämförbar effekt avseende antalet utplockade oocyter (äggceller) vid ägglossningsinduktion hos kvinnor med utebliven ägglossning och hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning.
- TLV bedömer att det råder osäkerhet gällande doseringen som kommer att användas i klinisk praxis. Med stöd av den pivotala studien, en bedömningsrapport från svenska läkemedelsverket, europeiska riktlinjer (ESHRE) och TLV:s anlitate expert utgår TLV från att dosen 10 000 IE kommer att förskrivas till en majoritet av den totala patientpopulationen för Gonasi Set. För patienter med utebliven ägglossning bedömer TLV att den lägre dosen (5 000 IE) kan komma att användas.
- Ansökt pris för Gonasi Set är 122,88 kronor (AIP) eller 169,82 kronor (AUP) för en förpackning om 5 000 IE. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 169,82 kronor per patient och cykel vid en dosering om 5 000 IE eller 339,64 kronor per patient och cykel vid en dosering om 10 000 IE.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse mellan Gonasi Set och Ovitrelle. Enligt företagets kostnadsjämförelse innebär behandling med Gonasi Set en potentiell kostnadsbesparing på 106,39 kronor per patient och cykel baserat på att en majoritet av patienterna antas behandlas med den lägsta doseringen (5 000 IE).
- Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar mellan Gonasi Set och Ovitrelle har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.
- TLV:s konstaterar att läkemedelskostnaden för Gonasi Set är lägre i jämförelse med Ovitrelle vid en dosering om 5 000 IE per patient och cykel och högre vid en dosering av om 10 000 IE per patient och cykel.
- TLV bedömer att det råder osäkerhet gällande dosering av Gonasi Set. TLV har därför utfört känslighetsanalyser avseende andelen patienter som kan förväntas få lägsta dosering. Enligt TLV:s skattning baseras läkemedelskostnaden på att samtliga patienter (100 %) som genomgår en assisterad befruktning såsom IVF bedöms doseras med 10 000 IE. För en mindre andel (25 %) av patienterna med utebliven ägglossning bedömer TLV att den lägre dosen, 5 000 IE, kommer att användas. TLV bedömer att kostnaderna för användning för Gonasi Set är rimliga.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Gonasi Set är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag</b> .....	<b>6</b>
1.1	Ofrivillig barnlöshet.....	6
1.2	Läkemedlet.....	7
1.3	Behandling.....	8
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	9
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>12</b>
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
2.2	TLV:s kostnadsjämförelse.....	13
2.3	Budgetpåverkan.....	15
2.4	Samlad bedömning av resultaten.....	15
	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>16</b>
2.5	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	16
2.6	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	16
<b>3</b>	<b>Regler och praxis</b> .....	<b>17</b>
3.1	Den etiska plattformen.....	17
3.2	Författningstext m.m. ....	17
<b>4</b>	<b>Sammanvägning</b> .....	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>19</b>
	<b>Bilagor</b> .....	<b>20</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	20

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 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.

Ofrivillig barnlöshet kan vara en följd av utebliven ägglossning, även kallat anovulation. Gruppen kvinnor med utebliven ägglossning kan delas in i tre kategorier beroende på bakomliggande orsak: (1) hypothalamisk-hypofysär rubbning, (2) hypothalamisk-hypofysär-ovariell dysfunktion (polycystiskt ovarieellt syndrom, PCOS) och (3) prematur ovarieell insufficiens (POI). Kvinnor i kategori 1 har ofta låga nivåer av gonadotropin och östrogen, ibland på grund av för låg kroppsvikt eller för hög träningsnivå. Kvinnor i grupp 2 har oftare en för hög kroppsvikt på grund av för hög aktivitet av testosteron. De med BMI över 30 bör instrueras att gå ner i vikt eftersom detta ökar chansen att bli gravid och i vissa fall kan inducera spontan ägglossning. Hos både grupp 1 och 2 kan ägglossning stimuleras med hormonbehandling. Grupp 3 har däremot dålig prognos att bli gravida och in vitro-fertilisering (IVF) misslyckas ofta på grund av få folliklar. För dessa kvinnor kan äggdonation vara ett alternativ. [2]

Det finns flera olika medicinska tekniker som kan hjälpa en kvinna att bli gravid, exempelvis insemination eller IVF, även kallat provrörsbefruktning. Vid IVF tas ägg ut från kvinnans äggstockar och befruktas av spermier i ett laboratorium. Vid ”standard-IVF” blandas ägg och spermier i en odlingskål i laboratoriet där spermier simmar till ägget, medan vid intracytoplasmisk spermieinjektion (ICSI) injiceras spermier i ägget. Om inte annat anges används termen IVF nedan för att omfatta båda metoderna [3].

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 påbörjad 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. Gonadotropinerna består hos människan av två grupper: Koriongonadotropin (hcG) och gonadotropiner som bildas i hypofysen. Koriongonadotropin är ett glykoprotein som bildas under graviditeten i placenta. Gonadotropiner som bildas i hypofysen är: Follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH), menotropiner samt prolaktin.

Hur väl 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.

Vid bildning av för många ägg vid äggstocksstimulering riskerar kvinnan en biverkning som kallas ovarieellt hyperstimuleringsyndrom (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 tre till åtta procent av fallen. Allvarliga fall är sällsynta men kan i värsta fall leda till stroke och hjärtinfarkt som kräver sjukhusvård. Cirka 20 000 IVF-behandlingar inkluderande behandlingar med färsk eller frysta embryon genomförs per år [1].

## 1.2 Läkemedlet

Gonasi Set innehåller den verksamma substansen koriongonadotropin, höggradigt renat från urin hos gravida kvinnor. Läkemedlet godkändes i juli 2021 i en decentraliserad procedur (referensland Danmark).

### 1.2.1 Indikation

För att utlösa ovulation och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt hos kvinnor med anovulation eller oligoovulation.

I program för assisterad reproduktionsteknologi (ART), såsom in vitro-fertilisering: för att inducera slutgiltig follikelmognad och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Gonasi Set stimulerar steroidgenesen i gonaderna, en biologisk effekt som liknar LH. Gonasi Set främjar östrogen- och progesteronbildningen efter ägglossning.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Kvinnor med anovulation eller oligoovulation: En injektionsflaska (5 000 IE<sup>2</sup>) eller två injektionsflaskor (10 000 IE) med Gonasi Set administreras 24-48 timmar efter att optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för injektionen med Gonasi Set samt dagen efter.

I program för assisterad reproduktionsteknologi såsom in vitro-fertilisering (IVF): En injektionsflaska (5 000 IE) eller två injektionsflaskor (10 000 IE) med Gonasi Set administreras 24-48 timmar efter den sista administrationen av ett preparat med FSH- eller hMG, det vill säga när optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts.

### TLV:s diskussion

Företaget uppger att riktlinjer från European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) rekommenderar 5 000 IE låg dos framför 10 000 IE hög dos för slutlig ovariestimulering i GnRH-agonistprotokoll (behandlingsprotokoll vid ofrivillig barnlöshet) eftersom det kan förbättra biverkningsprofilen. Vidare uppger företaget att det inte finns några riktlinjer i Sverige för dosering och att litteraturen tyder på att en lägre dosering såsom 5 000 IE istället för 10 000 IE i genomsnitt ger ett likartat utfall avseende antal oocyter som går att plocka ut, fertiliseringsgrad och andelen som uppnår en klinisk graviditet. Företaget menar även att dosen 5 000 IE rekommenderas enligt produktresumén och kommer att vara den dos som kommer att användas i svensk klinisk praxis, med hänvisning till företagets anlitate experter.

TLV anser att det råder stor osäkerhet avseende fördelningen av de två doserna i patientpopulationen för Gonasi Set. Enligt produktresumén ska en injektionsflaska (5 000 IE) eller två injektionsflaskor (10 000 IE) med Gonasi Set administreras efter att optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts. I den pivotala studien (kvinnor i program för IVF) som visar att effekten av Gonasi Set inte är sämre än Ovitrelle (rekombinant hCG), jämfördes dosen 10 000 IE för testprodukten med 250 mikrogram (motsvarar 6 500 IE) för referensprodukten. Den godkännande myndigheten skriver i bedömningsrapporten att det är dessa doser som administreras för respektive produkt i klinisk praxis. Denna dosering stöds av TLV:s anlitate expert

---

<sup>1</sup> äggblåsa

<sup>2</sup> Internationella enheter

som uppskattar att enligt svensk behandlingstradition skulle doseringen 10 000 IE bli rutin. I de europeiska riktlinjerna anges för den totala IVF-användningen: "Different doses of uHCG have been described in the literature ranging from 2.000 IU to 10.000 IU. According to 2 RCTs, a reduced-dose of urinary hCG (5.000 IU) does not appear to affect the probability of pregnancy compared to conventional dose (10.000 IU)." Till skillnad mot företagets tolkning av ESHRE konstaterar TLV att ESHRE benämner dosen 10 000 IE som "konventionell" och dosen 5 000 IE som "reduced-dose". TLV menar att detta innebär att dosen 10 000 IE är behandlingstradition och därför den vanligast förekommande för hCG-preparat.

Enligt experten skulle en lägre dos eventuellt användas hos enstaka patienter med risk för överstimulering (OHSS). Vidare uppger experten att en dos på 5 000 IE möjligen skulle användas i större utsträckning vid ovulationsinduktion för den mindre gruppen kvinnor som får FSH/hMG-behandling vid anovulation<sup>3</sup>.

I SFOG:s behandlingsråd anges att "IVF bör tillgripas om sex månader med ovulationsinduktion inte givit upphov till en graviditet, tidigare om patienten inte svarat på ovulationsinducerande behandlingar."

**TLV:s bedömning:** Med stöd av den pivotala studien, bedömningsrapporten, ESHRE och TLV:s anlitate expert bedömer TLV att dosen 10 000 IE kommer att förskrivas till en majoritet av den totala patientpopulationen för Gonasi Set.

För patienter i program för assisterad befruktning, såsom IVF-behandling bedömer TLV att en majoritet (100 %) kommer att få dosen 10 000 IE.

För en mindre andel (25 %) av patienterna med utebliven ägglossning bedömer TLV att den lägre dosen, 5 000 IE, kommer att användas. Mot bakgrund av SFOG:s behandlingsråd bedömer TLV att antalet behandlingscykler per patient för patienter med utebliven ägglossning kommer att vara fler än för patienter som genomgår IVF.

## 1.3 Behandling

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

#### Kvinnor med anovulation eller oligoovulation (utebliven ägglossning)

Svensk förening för obstetrik och gynekologi(SFOG), arbetsgruppen för ofrivillig barnlöshet, har sammanställt behandlingsråd för anovulatorisk infertilitet [4]. För dessa kvinnor är målet med behandlingen i första hand att erhålla en mogen oocyt för att sedan på naturlig väg få till en graviditet. Gruppen med anovulatorisk infertilitet delas in två grupper som kan behandlas farmakologiskt. En grupp har låga nivåer av gonadotropin och östrogen och en grupp har polycystiskt ovariesyndrom (PCOS).

För kvinnor med låga nivåer av gonadotropin och östrogen sker ägglossningsstimulering med lågdosinjektioner med hMG, med FSH i kombination med LH-tillägg eller med GnRH-pump. Författarna skriver att enligt klinisk erfarenhet är risken högre i denna grupp för att rekrytera mer än en dominant follikel varför doshöjningar bör ske med största försiktighet.

Gruppen med PCOS beskrivs vara överlägset störst bland kvinnor med anovulatorisk infertilitet. Förstahandsbehandling för dessa kvinnor har enligt författarna länge varit klomifencitrat men är nu aromatashämmare (Letrozol off-label). Lågdos gonadotropinstimulering med antingen FSH eller hMG rekommenderas som andrahandsbehandling om inte aromatashämmare lyckats inducera ovulation trots doshöjning till dubbel eller trippeldos.

<sup>3</sup> kvinnor med utebliven ägglossning orsakad av låga nivåer av gonadotropin och östrogen (kapitel 1.1, hypothalamisk-hypofysär rubbning).



IVF bör tillgripas om sex månader med ovulationsinduktion inte gett upphov till en graviditet eller tidigare om patienten inte svarat på ovulationsinducerande behandlingar.

Kvinnor i program för assisterad reproduktionsteknologi (ART), såsom in vitro-fertilisering SFOG har beskrivit behandlingsråd för hormonstimulering i samband med IVF [5]. Vid IVF är målet med hormonstimuleringen att erhålla flera mogna oocyter att fertilisera och därefter välja det/de embryon som bedöms ha störst potential att implantera för återföring och samtidigt erhålla maximalt antal embryon för infrysning. För denna stimulering används gonadotropiner – vanligen högrenade urinderiverade preparat hMG eller rekombinanta FSH-preparat. För att förhindra för tidig luteinisering samt spontan ovulation ges samtidigt även GnRH-analog. Då adekvat mogna folliklar erhållits framkallas ovulationsinduktion med hCG-injektion alternativt genom triggerdos med GnRH-agonist, beroende på vilket GnRH-preparat som använts i tidigare skede.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att Ovitrelle är relevant jämförelsealternativ till Gonasi Set eftersom läkemedlen har samma indikationer och Ovitrelle för närvarande är det enda hCG-preparatet på marknaden.

#### TLV:s diskussion

hCG ska användas efter ovulationsstimulering med FSH, ibland med tillägg av LH, för att inducera den finala follikelmognaden (ovulationsinduktion). Region Stockholm anger på "Kloka listan" för 2022 att Ovitrelle är lämplig behandling för ovulationsinduktion. Ovitrelle har samma indikationer och behandlingssteg (efter ovalutionsstimulering) som Gonasi Set och är det enda hCG-preparatet som ingår i förmånerna efter att Pregnyl avregistreras i juni 2022.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Ovitrelle är relevant jämförelsealternativ till Gonasi Set. Detta eftersom Ovitrelle har samma indikationer och rekommenderas för samma användning som Gonasi Set och är det behandlingsalternativ med lägst kostnad som finns att tillgå i läkemedelsförmånerna.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Två kliniska studier ligger till grund för godkännandet av Gonasi Set, en randomiserad fas III-studie [6] och en retrospektiv kohortstudie [7].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
Bellavia, 2013	Enkelblindad, randomiserad non-inferior*studie, fas III  Primärt effektmått: totala antalet oocyter som kunde plockas ut	r-hCG (Ovitrelle)	n HP-hCG=72 n r-hCG=75	Non-inferiority påvisad mot Ovitrelle avseende det primära utfallsmåttet totala antalet erhållna oocyter, genomsnitt (SD): Gonasi 13,3 (6,8), Ovitrelle 12,5 (5,8) p=0,49.  Non-inferiorityanalysen indikerade en genomsnittsskillnad på +0,72 (95 % CI -1.34 till +2.77).
Morelli, 2020	Retrospektiv kohortstudie  Primärt utfallsmått: metabolitprofil i follikulär vätska	r-hCG (Ovitrelle)	n HP-hCG=30 n r-hCG=40	Bioekvivalens kunde inte påvisas avseende det primära effektmåttet.  Sekundära effektmått: för grupperna med problem med mannens spermier eller med okänd orsak till

	Sekundära effektmått: andelen kvinnor som uppnådde graviditet, fertilisationsgrad samt implantationsgrad.			infertilitet var resultaten för antalet erhållna oocyter statistiskt signifikant högre för de kvinnor som behandlades med HP-hCG jämfört med r-hCG. Det totala antalet erhållna oocyter var numeriskt högre för HP-hCG jämfört med r-hCG i gruppen kvinnor med problem med äggledaren.
--	---	--	--	--

\* studie som avser att visa på lika bra eller bättre effekt än jämförelsealternativet

## Bellavia et al.

### Metod

Bellavia et al. var en enkelblindad, randomiserad fas III non-inferiority -studie med syftet att jämföra effekt och säkerhet för 10 000 IE HP-hCG (highly purified hCG, Gonasi Set) jämfört med 250 mikrogram (motsvarar 6 500 IE) r-hCG (rekombinant hCG, Ovitrelle) med avseende på det primära utfallsmåttet totala antalet oocyter som kunde plockas ut hos kvinnor i program för ART. Studien inkluderade 147 infertila kvinnor; 18–39 år, BMI mellan 18-30 kg/m<sup>2</sup>, FSH-koncentration <10 mIE/ml, regelbunden menstruationscykel, med båda äggstockarna bevarade och under äggstocksstimulering under kontrollerade former enligt ett GnHR-agonistprotokoll av standardlängd.

### Resultat

Non-inferiorityanalysen visade att HP-hCG inte var sämre än (non-inferior) r-hCG avseende induktion av slutgiltig follikelmognad och tidig luteinisering. Antalet oocyter som erhöles var inte lägre när HP-hCG användes jämfört med r-hCG: medelantalet var 13,3 (6,8) i gruppen med HP-hCG och 12,5 (5,8) i gruppen med r-hCG (p = 0,49) med KI 95 % (-1,34, 2,77). Genomsnittsskillnaden i antalet oocyter som plockades ut för de två grupperna var 0,72.

## Morelli et al.

### Metod

Morelli et al. var en retrospektiv kohortstudie med syfte att jämföra metabolitprofilen i follikulär vätska (den vätska som omger ägget och granulosa-cellerna i äggstocksblåsan) hos kvinnor som genomgår ovulationsinduktion i program för ART med HP-hCG eller r-hCG (Ovitrelle, referensprodukt). Studien inkluderade 70 kvinnor med fertilitetsproblem på grund av kvinnans äggledare, mannens spermier eller okänd infertilitet. Sekundära effektmått var andelen kvinnor som uppnådde graviditet, fertilisationsgrad och implantationsgrad.

### Resultat

Bioekvivalens mellan HP-hCG och r-hCG avseende metabolitprofilen kunde inte påvisas. Signifikanta skillnader sågs för metaboliterna kolesterol, citrat, kreatin, beta-hydroxybutyrat, glycerol, lipider, aminosyror och glukos i gruppen som hade infertilitetsproblem på grund av mannens spermier och gruppen med okänd orsak till infertilitet. Inga signifikanta skillnader i profilen sågs i gruppen med äggledarproblem. För grupperna med problem med mannens spermier eller med okänd orsak till infertilitet var resultaten för antalet erhållna oocyter statistiskt signifikant högre för de kvinnor som behandlades med HP-hCG jämfört med r-hCG: mannens spermier; genomsnitt 8.8 (SD 5.6) respektive 4.1 (SD 1.9), okänd orsak; genomsnitt 7.5 (SD 3.9) respektive 3.6 (SD 1.6). Det totala antalet erhållna oocyter var numeriskt högre för HP-hCG jämfört med r-hCG i gruppen kvinnor med problem med äggledaren: genomsnitt 8.0 (SD 4.2) respektive 5.1 (SD 2.6).

### Biverkningar

Enligt produktresumén kan Gonasi Set orsaka reaktioner vid injektionsstället. Dessa reaktioner är vanligtvis lindriga och övergående. Den allvarligaste biverkningen är ovarieellt överstimuleringsyndrom (OHSS), som i de flesta fall kan hanteras framgångsrikt om det upptäcks omgående och behandling sätts in. Den kliniska studien [6] visar att Gonasi Set har en liknande säkerhetsprofil som Ovitrelle.

### **TLV:s diskussion**

För att påvisa jämförbar effekt mellan Gonasi Set och Ovitrelle har företaget kommit in med två kliniska studier på kvinnor i program för ART, Bellavia och Morelli. I båda studierna har dosen 10 000 IE (Gonasi Set, HP-hCG) jämförts mot dosen 250 mikrogram (Ovitrelle, r-hCG). Inga formella kliniska studier har utförts med Gonasi Set för att stödja indikationen ”Induktion av ägglossning hos anovulatoriska kvinnor”. Stöd för denna användning finns enligt den godkännande myndigheten (danska läkemedelsverket) i litteraturen.

Det danska läkemedelsverket, Lægemiddelstyrelsen, konstaterar i bedömningsrapporten för Gonasi Set att resultaten för det primära såväl som de sekundära effektmåten indikerar att effekten av Gonasi Set är jämförbar och inte sämre än (non-inferior) effekten av Ovitrelle. Resultat från den retrospektiva kohortstudien stödjer att effekten avseende antalet erhållna oocyter av Gonasi Set inte är sämre än Ovitrelle. Mot bakgrund av att båda läkemedel innehåller samma väl kända substans (hCG) och att studiedata ger stöd för att Gonasi Set inte är sämre än Ovitrelle menar TLV att det är rimligt att utgå ifrån att effekten är jämförbar mellan Gonasi Set och Ovitrelle i sina respektive standarddoser vid ägglossningsinduktion hos kvinnor med utebliven ägglossning och hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att HP-hCG (Gonasi Set, 10 000 IE) och r-hCG (Ovitrelle, 250 mikrogram) har jämförbar effekt vid ägglossningsinduktion hos kvinnor med utebliven ägglossning och hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning, såsom IVF.

Den randomiserade non-inferioritystudien visar att Gonasi Set inte är sämre än Ovitrelle avseende antalet utplockade oocyter hos kvinnor i program för assisterad befruktning. Resultat från den retrospektiva kohortstudien stödjer att Gonasi Set inte är sämre än Ovitrelle avseende antalet erhållna oocyter.

TLV finner inte skäl att göra en annan bedömning än den godkännande myndigheten gällande att det finns stöd i den medicinska litteraturen för antagandet om jämförbar effekt mellan Gonasi Set och Ovitrelle vid induktion av ägglossning hos kvinnor med utebliven ägglossning.

## 2 Hälsoekonomi

---

Gonasi Set (korigonadotropin) är en injektionsvätska och tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsflaska, för stimulering av ägglossningsinduktion hos kvinnor med utebliven ägglossning och kvinnor som genomgår assisterad befruktning såsom in vitro-fertilisering (IVF).

Ansökt pris för Gonasi Set är 122,88 kronor (AIP) eller 169,82 kronor (AUP) för en förpackning om 5 000 IE.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Gonasi Set och Ovitrelle. I företagets kostnadsjämförelse antas att 75 procent av patienterna erhåller Gonasi Set en dos om 5 000 IE och 25 procent av patienterna erhåller en dos om 10 000 IE. Företaget beräknar en viktad behandlingskostnad (75 % får 5 000 IE och 25 % får 10 000 IE) till 212,28 kronor per cykel. Enligt företagets kostnadsjämförelse skulle behandling med Gonasi Set innebära en potentiell kostnadsbesparing på 106,39 kronor per patient och cykel baserat på att en majoritet av patienterna behandlas med den lägsta doseringen (5 000 IE). Vidare har företaget kommit in med känslighetsanalyser där en andel (10 %) av patienterna som tar Ovitrelle behöver en högre styrka (13 000 IE). Företaget menar att om återstående andel (90 %) tar den lägre styrkan (6 500 IE), innebär denna kostnadsberäkning att Ovitrelle kostar mer än Gonasi Set i styrkan 10 000 IE (Ovitrelle 350,74 kronor och Gonasi 339,64 kronor).

Mot bakgrund av att TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Gonasi Set och Ovitrelle har TLV utgått från en kostnadsjämförelse mellan Gonasi Set och Ovitrelle som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. I TLV:s kostnadsjämförelse antas att kostnaden per patient och cykel- och behandlingslängd är samma oavsett om patienten behandlas med Gonasi Set eller Ovitrelle.

### 2.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 2.1.1 Dosering/administrering

*Gonasi Set*

##### Kvinnor med anovulation eller oligoovulation

Gonasi Set är avsett för att utlösa ovulation och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt hos kvinnor med anovulation eller oligoovulation.

För denna patientgrupp administreras en injektionsflaska (5 000 IE) eller två injektionsflaskor (10 000 IE) med Gonasi Set 24-48 timmar efter att optimalstimulering av follikeltillväxt har uppnåtts.

##### Kvinnor i program för assisterad reproduktionsteknologi (ART), såsom in vitro-fertilisering

Vidare är Gonasi Set avsett för kvinnor i program för assisterad reproduktionsteknologi (ART), såsom in vitro-fertilisering för att inducera slutgiltig follikelmognad och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt.

För denna patientgrupp administreras en injektionsflaska (5 000 IE) eller två injektionsflaskor (10 000 IE) med Gonasi Set 24-48 timmar efter den sista administrationen av ett preparat med FSH- eller hMG, när optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts.

## Ovitrelle

### Anovulatoriska eller oligo-ovulatoriska kvinnor

Ovitrelle är, i likhet med Gonasi Set, avsett för anovulatoriska eller oligoovulatoriska kvinnor. Ovitrelle administreras för att inducera ovulation och luteinisering hos anovulatoriska eller oligo-ovulatoriska kvinnor efter stimulering av follikeltillväxt.

En förfylld injektionspenna med Ovitrelle (250 mikrogram) administreras 24 till 48 timmar efter att optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts.

### Kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART) som in vitro-fertilisering (IVF)

Vidare är Ovitrelle, i likhet med Gonasi Set, avsett för vuxna kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART) som in vitro-fertilisering (IVF). Ovitrelle administreras för att inducera slutgiltig follikelmognad och luteinisering efter stimulering av follikeltillväxt. För kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART) som in vitro-fertilisering (IVF) administreras en förfylld injektionspenna med Ovitrelle (250 mikrogram) 24 till 48 timmar efter den sista administrationen av ett preparat med follikelstimulerande hormon (FSH) eller humant menopausalt gonadotropin (hMG), det vill säga när optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts.

En förfylld injektionspenna med Ovitrelle (250 mikrogram) administreras 24 till 48 timmar efter den sista administrationen av ett preparat med follikelstimulerande hormon (FSH) eller humant menopausalt gonadotropin (hMG), det vill säga när optimal stimulering av follikeltillväxt har uppnåtts.

Ovitrelle administreras med en maximal dos om 250 mikrogram vilket motsvarar 6 500 IE.

## 2.1.2 Kostnader för läkemedlet

### *Gonasi Set*

Ansökt pris för Gonasi Set är 122,88 kronor (AIP) eller 169,82 kronor (AUP) för en förpackning i styrkan 5 000 IE, se tabell 2. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 169,82 kronor per patient och cykel vid en dosering om 5 000 IE eller 339,64 kronor vid en dosering om 10 000 IE.

Tabell 2 Läkemedelskostnad för Gonasi Set, SEK

Produkt	Styrka	Förpackningsstorlek	Kostnad per förpackning (AUP)
Gonasi Set	5 000 IE	1	169,82 kr

### *Otrivelle*

Faställt pris för Otrivelle är 318,74 kronor AUP per förfylld injektionspenna i styrkan 250 mikrogram (6 500 IE). Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 318,74 kronor per patient och cykel.

## 2.2 TLV:s kostnadsjämförelse

TLV:s konstaterar att läkemedelskostnaden för Gonasi Set är lägre i jämförelse med Ovitrelle vid en dosering om 5 000 IE per patient och cykel och högre vid en dosering av om 10 000 IE per patient och cykel.

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i tabell 3. Resultatet i TLV:s känslighetsanalys redovisas i tabell 4.

**Tabell 3. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse, Läkemedelskostnader, SEK; AUP**

Produkt	Dosering per cykel	Förpackningsstorlek	Kostnad per förpackning (AUP)
Gonasi set	5 000 IE (en injektion)	En injektion (1)	169,82 kr
	10 000 IE (två injektioner)	Två injektioner (2)	339,64 kr
Ovitrelle	250 mikrogram (6 500IE)	En injektion, fast dosering (1)	318,74 kr

TLV bedömer att det råder osäkerhet gällande dosering av Gonasi Set. Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Gonasi Set och Ovitrelle utgör rekommenderad dosering den parameter som främst påverkar de totala läkemedelskostnaderna. TLV har därför utfört känslighetsanalyser avseende andel patienter som kan förväntas få en lägsta dosering om 5 000 IE.

Enligt TLV:s skattning baseras läkemedelskostnaden på att samtliga patienter som genomgår en assisterad befruktning såsom in IVF bedöms doseras med 10 000 IE. Av patienter med utebliven ägglossning bedöms en majoritet doseras med 10 000 IE och en mindre andel doseras med en lägsta dos om 5 000 IE. TLV bedömer att kostnaderna för användning för Gonasi Set är rimliga.

### 2.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

Resultatet i TLV:s känslighetsanalyser redovisas i tabell 4.

**Tabell 4. TLV:s känslighetsanalyser avseende andel patienter som förväntas få lägsta dosering av Gonasi Set, Läkemedelskostnader, SEK; AUP**

Dosering		Gonasi Set	Ovitrelle
Andel med 10 000 IE för IVF-patienter	Fördelning Gonasi Set (andel med 10 000 IE resp. 5 000 IE) för patienter med utebliven ägglossning		
100% (339,64 kr)	100% högsta dos, 0% lägsta dos	339,64 kr	318,74 kr
	90% högsta dos, 10% lägsta dos	331,15 kr	
	80% högsta dos, 20% lägsta dos	322,67 kr	
	70% högsta dos, 30% lägsta dos	314,17 kr	
	60% högsta dos, 40% lägsta dos	305,68 kr	
	50% högsta dos, 50% lägsta dos	297,19 kr	
	40% högsta dos, 60% lägsta dos	288,69 kr	
	30% högsta dos, 70% lägsta dos	280,20 kr	
	20% högsta dos, 80% lägsta dos	271,71 kr	
	10% högsta dos, 90% lägsta dos	263,22 kr	
	0% högsta dos, 100% lägsta dos	254,74 kr	

**TLV:s bedömning:** TLV utgår från en kostnadjämförelse mellan Gonasi Set och Ovitrelle som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV konstaterar att läkemedelskostnaden för Gonasi Set är lägre vid en dosering om 5 000 IE per patient och cykel och högre vid en dosering om 10 000 IE per patient och cykel.

TLV bedömer att det råder osäkerhet gällande dosering av Gonasi Set. TLV har därför utfört känslighetsanalyser avseende andelen patienter som kan förväntas få lägsta dosering. Enligt TLV:s skattning baseras läkemedelskostnaden på att samtliga patienter som genomgår en assisterad befruktning såsom in vitro-fertilisering (IVF) bedöms doseras med 10 000 IE. Av patienter med utebliven ägglossning bedöms en majoritet doseras med 10 000 IE och en mindre andel doseras med en lägsta dos om 5 000 IE. TLV bedömer att kostnaderna för användning för Gonasi Set är rimliga.

## 2.3 Budgetpåverkan

Företaget räknar med en fullskalig försäljning på [-----]. Företaget har baserat denna skattning på antalet patienter som är aktuella för behandling år [-----]. Den uppskattade försäljningen är beräknad på antagandet att 75 procent av patienterna kommer att förskrivas 5 000 IE och 25 procent kommer att förskrivas 10 000 IE.

**Tabell 5 Företagets uppskattade antal patienter och försäljning, AUP, SEK**

Tabellen omfattas av sekretess

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets fullskaliga försäljning kan utgöra en underskattning. Gonasi Set förväntas ta marknadsandelar från befintlig marknad.

## 2.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att den kliniska effekten, avseende antalet utplockade oocyter, är jämförbar mellan Gonasi Set och Ovitrelle. Mot bakgrund av detta baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadjämförelse mellan Gonasi Set och Ovitrelle. Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning för Gonasi Set är rimliga.

## Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 2.5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte funnit någon information angående subvention av Gonasi Set hos myndigheter motsvarande TLV i Storbritannien (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) eller Skottland (Scottish Medicines Consortium, SMC).

### 2.6 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, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de prisuppgifter och försäljningsvolym som företaget har lämnat in. Företaget har även informerat om att [-----].

**Tabell 6 Priser och försäljningsvolym i andra länder, [-----].**

Tabellen omfattas av sekretess



## 3 Regler och praxis

---

### 3.1 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.

### 3.2 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.

## 4 Sammanvägning

---

Ofrivillig barnlöshet drabbar mellan 10-15 procent av alla olikkönade par i fertil ålder. Orsaken till ofrivillig barnlöshet kan ligga hos kvinnan eller mannen, eller vara en kombination av båda. Ofrivillig barnlöshet kan även bero på att förutsättningarna att bli gravid inte finns, exempelvis om kvinnan är ensamstående eller lever i ett samkönat par.

Gonasi Set är avsett för att inducera ägglossning hos kvinnor med utebliven ägglossning samt hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning såsom in vitro-fertilisering (IVF).

Gonasi Set innehåller den aktiva substansen koriongonadotropin (hCG) och har en biologisk effekt som liknar LH (luteiniserande hormon). hCG främjar östrogen- och progesteronbildningen efter ägglossning.

TLV bedömer att Ovitrelle är relevant jämförelsealternativ till Gonasi Set.

TLV bedömer att koriongonadotropin (Gonasi Set, 10 000 IE) och koriongonadotropin alfa (Ovitrelle, 250 mikrogram) har jämförbar effekt avseende antalet utplockade oocyter (äggceller) vid ägglossningsinduktion hos kvinnor med utebliven ägglossning och hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning.

Med stöd av den pivotala studien, en bedömningsrapport från danska läkemedelsverket, europeiska riktlinjer (ESHRE) och TLV:s anlitate expert utgår TLV från att dosen 10 000 IE kommer att förskrivas till en majoritet av den totala patientpopulationen för Gonasi Set. För patienter med utebliven ägglossning bedömer TLV att den lägre dosen (5 000 IE) kan komma att användas.

Ansökt pris för Gonasi Set är 122,88 kronor (AIP) eller 169,82 kronor (AUP) för en förpackning om 5 000 IE. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 169,82 kronor per patient och cykel vid en dosering om 5 000 IE eller 339,64 kronor per patient och cykel vid en dosering om 10 000 IE.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse mellan Gonasi Set och Ovitrelle. Enligt företagets kostnadsjämförelse skulle behandling med Gonasi Set innebära en potentiell kostnadsbesparing på 106,39 kronor per patient och cykel

eftersom/baserat på att en majoritet av patienterna behandlas med den lägsta doseringen (5 000 IE).

Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar mellan Gonasi Set och Ovitrelle har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

TLV konstaterar att läkemedelskostnaden för Gonasi Set är lägre vid en dosering om 5 000 IE per patient och cykel och högre vid en dosering om 10 000 IE per patient och cykel.

TLV bedömer att det råder osäkerhet gällande dosering av Gonasi Set. TLV har därför utfört känslighetsanalyser avseende andelen patienter som kan förväntas få lägsta dosering. Enligt TLV:s skattning baseras läkemedelskostnaden på att samtliga patienter som genomgår en assisterad befruktning såsom IVF bedöms doseras med 10 000 IE. Av patienter med utebliven ägglossning bedöms en majoritet doseras med 10 000 IE och en mindre andel doseras med en lägsta dos om 5 000 IE. TLV bedömer att kostnaderna för användning för Gonasi Set är rimliga.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Gonasi Set är rimliga och att kriterierna i 15 § förmänslagen även för övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

## 5 Referenser

---

- [1] *Fertilitetsbehandlingar i Sverige Årsrapport 2021, "Q-IVF, Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning."*
- [2] *"Reproduktionsmedicin," Svensk förening för obstetrik och gynekologi, 2019, Rapport nr 81. .*
- [3] *"Insemination med partners spermier." Region Skåne. . [Online]. Available:.*
- [4] J. Schmidt and J. Holte, "Anovulatorisk infertilitet - utredning och behandling," in *"Reproduktionsmedicin," Svensk förening för obstetrik och gynekologi, 2018, vol. 81.*
- [5] J. Olofsson and J. Holte, "Hormonstimulering vid Assisterad befruktning," in *"Reproduktionsmedicin," Svensk förening för obstetrik och gynekologi, 2018, vol. 81.*
- [6] M. Bellavia *et al.*, "Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART," (in eng), *Gynecol Endocrinol*, vol. 29, no. 2, pp. 93-7, Feb 2013, doi: 10.3109/09513590.2012.730577.
- [7] M. A. Castiglione Morelli *et al.*, "Metabolic changes in follicular fluids of patients treated with recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin for triggering ovulation in assisted reproductive technologies: a metabolomics pilot study," (in eng), *Arch Gynecol Obstet*, vol. 302, no. 3, pp. 741-751, Sep 2020, doi: 10.1007/s00404-020-05609-z.

## 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.