

Adresseinformasjon fylles inn ved ekspedering. Se mottakerliste nedenfor.

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Saksbehandler
	06.10.2022	22/23880-1	Liv Naalsund

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til tidligere vedtak om refusjon for østrogenpreparater og presisering av refusjonskoder og refusjonsberettiget bruk i sak 10/03940 etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Legemiddelverket har revurdert tidligere vedtak basert på henvendelse fra Helseøkonomiforvaltningen (Helfo).

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er østrogen og progesteron (se preparatliste) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Substitusjonsbehandling frem til overgangsalder ved hypofysesvikt, manglende ovarier eller inaktive ovarier.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T99	Hypofysevikt INA	125	E23	Hypofunksjon og andre forstyrrelser i hypofyse	125
A87	Hypopituitarisme etter behandling	125	E28.3	Primær ovarialsvikt	125
A87	Eggstokksvikt etter behandling	125	E89.3	Hypopituitarisme etter kirurgiske og medisinske prosedyrer	125
A90	Turners syndrom	125	E89.4	Eggstokksvikt etter Behandling	125
			Q96	Turners syndrom	125

Vilkår:

125 Behandlingen skal være instituert i sykehus, i sykehuspoliklinikk eller av spesialist i indremedisin, nevrokirurgi, nevrologi, pediatri eller fødselshjelp og kvinnesykdommer.



Vedtaket gjelder følgende ATC-koder og varenummer:

ATC-kode G03CX01 – Tibolon

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Handelsnavn	Varenummer	Legemiddelform	Styrke	Pakning	Maksimal AUP/ trinnpris	Døgnpris
Livial	61481	Tabletter	2,5 mg	3 x 28	216,10*	2,57
Livial	92936	Tabletter	2,5 mg	3 x 28	216,10*	2,57
Tibolon Aristo	137039	Plaster	2,5 mg	3 x 28	216,10*	2,57
Tibolon Orifarm	940088	Tabletter	2,5 mg	3 x 28	216,10*	2,57

*trinnpris

ATC-kode G03FA01 – Noretisteron + østradiol

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Handelsnavn	Varenummer	Legemiddel- form	Styrke	Pakning	Maksimal AUP/ trinnpris	Døgnpris
Activelle	540229	Tabletter	1mg/0,5mg	3 x 28	197,60*	2,35
Activelle	577675	Tabletter	1mg/0,5mg	3 x 28	197,60*	2,35
Cliovelle	95906	Tabletter	1mg/0,5mg	84	197,60*	2,35
Estalis	548043	Plaster	0,05mg/0,25mg	24	566,99	6,75
Eviana	117086	Tabletter	0,5mg/0,1mg	3 x 28	583,30	6,94
Noresmea	479216	Tabletter	1mg/0,5mg	3 x 28	197,60*	2,35

*trinnpris

ATC-kode G03FA12 – Medroksyprogesteron + østradiol

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Handelsnavn	Varenummer	Legemiddel- form	Styrke	Pakning	Maksimal AUP/ trinnpris	Døgnpris
Indivina	575332	Tabletter	1mg/2,5mg	3 x 28	330,90	3,94
Indivina	575456	Tabletter	1mg/5mg	3 x 28	327,50	3,90
Indivina	575779	Tabletter	2mg/5mg	3 x 28	327,50	3,90

ATC-kode G03FA14 – Dydrogesteron + østradiol

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Handelsnavn	Varenummer	Legemiddel- form	Styrke	Pakning	Maksimal AUP / trinnpris	Døgnpris
Femostonconti	54126	Tabletter	0,5mg/2,5mg	84	356,10	4,24
Femostonconti	388907	Tabletter	1mg/5mg	84	374,50	4,46

ATC-kode G03FB05 Norestisteron + østradiol (sekvenspreparater)

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Handelsnavn	Varenummer	Legemiddel- form	Styrke	Pakning	Maksimal AUP/ trinnpris	Døgnpris
Novofem	8737	Tabletter	1mg/1mg	84	210,00	2,50

ATC-kode G03FA08 Dydrogesteron + østradiol

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Handelsnavn	Varenummer	Legemiddel- form	Styrke	Pakning	Maksimal AUP/ trinnpris	Døgnpris
Femoston	547837	Tabletter	1mg/10mg	84	280,40	3,34
Femoston	459603	Tabletter	2mg/10mg	84	280,40	3,34

For ATC-kode G03FB05 Norestisteron + østradiol (sekvenspreparater): Seqiodot plaster, gjelder følgende:

Refusjonsberettiget bruk: Substitusjonsbehandling frem til overgangsalder ved hypofysesvikt, manglende ovarier eller inaktive ovarier. Refusjon ytes kun når behandling med tabletter ikke er egnet på grunn av uakseptable bivirkninger eller på grunn av økt risiko for brystkreft.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T99	Hypofysevikt INA	125	E23	Hypofunksjon og andre forstyrrelser i hypofyse	125
A87	Hypopituitarisme etter		E28.3	Primær ovarialsvikt	125
A87	behandling	125	E89.3	Hypopituitarisme etter	125
	Eggstokksvikt etter	125		kirurgiske og medisinske prosedyrer	
A90	behandling		E89.4	Eggstokksvikt etter	125
	Turners syndrom	125		Behandling	
			Q96	Turners syndrom	125



Vilkår:

125 Behandlingen skal være instituert i sykehus, i sykehuspoliklinikk eller av spesialist i indremedisin, nevrokirurgi, nevrologi, pediatri eller fødselshjelp og kvinnesykdommer.

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Handelsnavn	Varenummer	Legemiddel- form	Styrke	Pakning	Maksimal AUP/ trinnpris	Døgnpris
Sequidot	558675	Plaster	0,05mg/0,25mg	24	881,90	10,50

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatene er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik trinnpris eller maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01.11.2022. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en forenklet metodevurdering.

Bakgrunn

I refusjonsvedtaket i sak 10/03940 ble det føyd til en refusjonskode for «primær ovarialsvikt», for å tydeliggjøre hvilken bruk av legemidlene som har forhåndsgodkjent refusjon etter intensjonen med det opprinnelige vedtaket. Bakgrunnen for vedtaket var at det ikke var samsvar mellom refusjonsvedtakets intensjon, refusjonsberettiget bruk og oppførte refusjonskoder. I vedtaket heter det at det gjelder for legemidler med virkestoffene estradiol, medroksyprogesteron, noretisteron, noretisteron og østrogen, og polyøstradiolfosfat. Dette var basert på legemidler med innhold av østrogener og progestogener som hadde markedsføringstillatelse for hormonsubstitusjon ved eggstokksvikt på tidspunkt for vedtaket.

Preparater, som er gitt markedsføringstillatelse for tilsvarende bruksområde, men som ikke generisk byttbare med de preparatene som er omfattet av forhåndsgodkjent refusjon da de har enten andre doser eller andre aktive substanser (syntetiske varianter av østrogener eller progestogener), har ikke tidligere vært vurdert for refusjon. Helfo mottar søknader på individuell stønad til preparater som ikke har forhåndsgodkjent refusjon med begrunnelse at de forhåndsgodkjente preparatene gir få alternativer for pasienter som opplever bivirkninger eller som ønsker lavere hormondoser på grunn

av at de har genetisk økt risiko for brystkreft. Legemiddelverket har på det grunnlaget gjort en ny vurdering av hvilke preparater som kan gis forhåndsgodkjent refusjon ved manglende eller inaktive ovarier.

Klinisk praksis

Nasjonale og internasjonale behandlingsretningslinjer for hormonsubstitusjon ved primær eller sekundær ovarialsvikt anbefaler transdermal tilførsel av østrogen, fortrinnsvis i form av østradiol, som førstevalg. Dette gir en jevnere serumkonsentrasjon enn ved peroral tilførsel og man unngår firstpass effekt (1-4). Videre er det anbefalt at dersom pasienten har intakt uterus og er i premenopausal alder, så skal det gis gestagen i tillegg. Det anbefales videre at man tilstreber lavest mulig hormondose som gir tilfredsstillende symptomkontroll for å redusere risiko for kreft. Før menopause anbefales sekvenspreparater.

Hormonsubstitusjon anbefales også til pasienter med økt risiko for brystkreft på grunn av BRCA1/2 mutasjoner og som har fjernet eggstokker. Kunnskapsoppsummeringer viser at det ikke er økt risiko for brystkreft ved bruk av hormonsubstitusjon hos disse pasientene (5). Det er imidlertid anbefalt at hormondosen holdes lavest mulig.

Kostnadsvurdering av aktuelle preparater for forhåndsgodkjent refusjon

På bakgrunn av anbefalinger og klinisk praksis har det vært ønskelig å gi tilgang til kombinasjonspreparater, både plaster og tabletter, med lavere doser av østrogener, enn de som har hatt forhåndsgodkjent refusjon fram til i dag. Ingen transdermale kombinasjonspreparater har vært godkjent for refusjon. Legemiddelverket har innhentet oversikt fra Helfo over innvilgede vedtak og utbetalte refusjoner i 2021. Oversikten viser at alle grupper av preparater: rene østrogenpreparater, kombinasjoner av progestogen og østrogen med fast dosering og kombinasjoner med sekvensdosering, har vært refundert til behandling av inaktive ovarier.

Dagens alternativ med forhåndsgodkjent refusjon vil for de fleste være et østradiol plaster med tillegg av medroksyprogesteron tabletter i fast eller sekvensiell dosering. Døgnprisen vil avhenge av østradioldosen. Østradioldosen i tilgjengelige kombinasjonsplaster er 25 – 100 µg per døgn. For sammenligning benyttes derfor prisen av Estradot plaster kombinert med Provera tabletter.

Preparater med fast dosering

Preparat	Kommentar	Døgnpris
Komparator: Estradot plaster + Provera tabl	25-100 µg østradiol og 10 mg medroksyprogesteron	7,24-7,77
Livial og Tibolon tabletter	tibolon 2,5 mg	2,57
Activelle, Cliovelle og Noresmea	1 mg østradiol, 0,5 mg noretisteron	2,35
Eviana tabletter	0,5 mg østradiol, 0,1 mg noretisteron	6,94
Estalis plaster	50 µg østradiol og 0,25mg noretisteron	6,75
Indivina tabletter	1 mg østradiol, 2,5 og 5 mg medroksyprogesteron	3,90-3,94
Femostoconti tabletter	0,5 og 1 mg østradiol og 2,5 og 5 mg dydrogeston.	4,24-4,46

Tibolon er et syntetisk hormon med en annen profil enn de tradisjonelle østrogener. Det har tre aktive metabolitter hvorav to har østrogeneffekt på benomsetningen, vagina og klimakteriesymptomer mens den tredje metabolitten har progestogene og androgene egenskaper og beskytter endometriet. Tibolon kan derfor benyttes av kvinner med intakt uterus uten tillegg av gestagen og er et alternativ til kvinner som opplever uønskede effekter med kombinasjonsbehandling (6). Tibolon er det eneste østrogenpreparatet som ikke har forhåndsgodkjent refusjon. Tibolon har trinnpris, som er omkring dobbelt så høy som østradiol tabletter, men vesentlig lavere enn østradiol plaster. Sammenlignet med østradiol tabletter og medroksyprogesteron tabletter har tibolon tabletter en lavere kostnad. Enmånedspakninger med tibolon er ikke tatt med i oversikten da de er vesentlig dyrere enn tremånedspakninger. De er også vesentlig dyrere enn sammenligningsalternativet og kan derfor ikke anses som kostnadseffektive.

Kombinasjonstabletter med noretisteron og østradiol har trinnpris for de eldste preparatene. Sammenlignet med dagens alternativ på forhåndsgodkjent refusjon, som vil være østradiol plaster pluss medroksyprogesteron tabletter, så er kostnaden for alle kombinasjonspreparatene med fast dose lavere enn for dagens forhåndsgodkjente alternativ.

For pasienter som har behov for sekvensdosering, så er dagens forhåndsgodkjente alternativ Trisekvens tabletter.

Preparater med sekvensdosering

Preparat	Kommentar	Døgnpris
Komparator: Trisekvens tabletter	2 mg østradiol, 1 mg noretisteron	2,18
Novofem tabletter	1 mg østradiol + 1 mg noretisteron	2,50
Femoston tabletter	1 eller 2 mg østradiol + 10 mg dydrogeston	3,34
Sequidot plaster	50 µg østradiol og 0,25mg noretisteron	10,50

Alle alternativer med sekvensdosering har høyere kostnad enn Trisekvens. For tablettalternativene er prisforskjellen innenfor et område som kan forsvares med fordelene av lavere østradioldose og muligheten for alternativt progestogen for pasienter som opplever uønskede effekter med Trisekvens. Sequidot plaster er mer enn 5 ganger dyrere enn trisekvens tabletter. Plaster vil gi ytterligere fordeler i forhold til tabletter som er lavere dosert enn trisekvens, ved at hormondosen blir vesentlig lavere og hormonnivå i blodet blir mer stabilt ved denne doseringsformen. Legemiddelverket har ikke dokumentasjon som kan kvantifisere denne fordelene. For å sikre kostnadseffektivitet ved refusjon av Sequidot plaster er det derfor nødvendig å avgrense refusjonen til de pasientene som har spesielt behov for stabilt lav dose med hormontilskudd. Refusjonsberettiget bruk av Sequidot forbeholdes pasienter som ikke kan benytte tabletter på grunn av opplevde bivirkninger eller som vurderes å ha høy risiko for brystkreft.

Oppsummering

- Tilstanden har tidligere vært vurdert å oppfylle kravet om alvorlighet.
- Nytte er dokumentert gjennom studier som ligger til grunn for nasjonale og internasjonale terapiveiledninger samt godkjenning av markedsføringstillatelsene. Et større utvalg av preparater til behandling av ovarisevikt vil gi flere alternativer for de som i dag opplever uønskede bivirkninger med hormonsubstitusjonsbehandling og vil tilgjengeliggjøre preparater som er i tråd med nasjonale og internasjonale terapianbefalinger.
- Ressursbruken for kombinasjonspreparater med fast dose er lavere enn for kombinasjonen av østradiol plaster og medroksyprogesteron tabletter. For sekvenspreparater så vurderes den 15 % høyere kostnaden for tabletter med lavere dose enn de tidligere godkjente tablettene, å kunne oppveies av fordelene med lavere østrogendose. Plaster med sekvensdosert kombinasjon vurderes som kostnadseffektivt kun til pasienter med særskilt behov for lavest mulig hormondose.

Budsjettkonsekvenser for folketrygden

Budsjettkonsekvensen av vedtak om forhåndsgodkjent refusjon forventes å være relativt liten. Det antas at pasienter som oppfyller kriteriene for å få forhåndsgodkjent refusjon, til nå har mottatt individuell stønad til behandlingen. Omkring 700 pasienter årlig mottar individuell stønad, hvorav omkring halvparten antas å ikke falle inn under kriteriene for dette refusjonsvedtaket. Innvilgelsesprosenten for søknader har vært fra 60 % til 100 % for de ulike virkestoffgruppene, der lavest innvilgelse har vært for virkestoffgrupper der det finnes alternativer med forhåndsgodkjent refusjon. Omkring 7000 pasienter mottok i 2021 forhåndsgodkjent refusjon til behandling av ovariesvikt. Det kan forventes at tallet øker lite utover å inkludere de som har individuell stønad.

Utgiftsøkningen for folketrygden antas i hovedsak å bestå i overføring til dyrere behandlingsalternativer enn det som benyttes i dag. Eksempelvis så kan en overføring av alle pasienter som bruker et peroralt kombinasjonspreparat med sekvensdosering (Triekvens) til tilsvarende preparat i plasterformulering (Sequidot), i henhold til terapiveiledningen, medføre en utgiftsøkning fra 860 000 kr per år til 4 mill. kr per år. Videre så kan bruk av laveste doser østradiolplaster kombinert med sekvensiell bruk av medroksyprogesterontabletter være ønskelig å erstatte med Sequidot plaster til en 30 % høyere kostnad. Estradot plaster i doser på 25 – 50 µg pr døgn ble refundert for 810 000 kr for de aktuelle diagnosene i 2021. En overføring av alle disse til Sequidot vil medføre en utgiftsøkning på 1,2 mill. NOK. For Sequidot så er refusjonsberettiget bruk avgrenset til pasienter som ikke kan benytte tabletter. Det forventes derfor en begrenset økning i antall pasienter utover de som i til nå har fått Sequidot refundert på individuell stønad.

Legemiddelverket vurderer at budsjettkonsekvensen av innføring av forhåndsgodkjent refusjon for alle hormonpreparater til substitusjonsbehandling ved ovariesvikt vil være relativt liten og i området 2-4 mill. NOK årlig.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlene opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.



Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Liv Naalsund

Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.

Mottakere:

Novo Nordisk A/S
Orion Pharma A/S
Organon Norway AS
Sandoz AS
Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH
NOVARTIS NORGE AS
Aristo Pharma Nordic ApS
Viatris Healthcare Ltd.

Kopi til:

Helsedirektoratet
Helse- og omsorgsdepartementet
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)
Helseklage



1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Nasjonal faglig retningslinje.; 2021.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Risikoreduserende kirurgi 2021 [updated 15.10.2021. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/brystkreft/arvelig-brystkreft/risikoreduserende-kirurgi>.
3. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. Hum Reprod Open. 2017;2017(2):hox007.
4. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. Menopause. 2016;23(9):1026-7.
5. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. Gynecol Oncol. 2019;153(1):192-200.
6. Kenemans P, Speroff L, International Tibolone Consensus G. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas. 2005;51(1):21-8.