

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2019110166 (LMST)
Sagsnr. 2019111439 (MTN)
Den 16. december 2019

Medicintilskudsnetts indstilling – Intrarosa

Avia Pharma AB har den 1. november 2019 søgt om generelt tilskud til Intrarosa på vegne af EndoCeutics LTD.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 26. november 2019, hvor Avia Pharma havde foretræde.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Intrarosa
(vagitorier med indhold af prasteron i styrken 6,5 mg)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Intrarosa er ifølge produktresumeeet¹ indiceret til *behandling af vulvæer og vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder med moderate til svære symptomer*. Doseringen er 1 vagitorie dagligt.

Der er udført to kliniske studier² med prasteron 6,5 mg dagligt (samlet population = 1196) over for placebo (samlet population = 474) hos postmenopausale kvinder i alderen 40-80 år med vulvæer og vaginal atrofi. Studiet påviste en statistisk signifikant forbedring af de 3 primære endepunkter; stigning i andelen af overfladeceller, et fald i andelen af parabasale celler og et fald i vaginas pH-værdi efter 12 uger. Der sås derudover en signifikant bedring af symptomet dyspareuni for prasteron sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige, placebojusterede, andel af kvinder, der oplevede bedring, lindring eller væsentlig bedring af dyspareuni med prasteron var henholdsvis 14,9%, 15,4% og 12,4% efter 12 uger. Der er ikke udført kliniske effektstudier med prasteron 6,5 mg over for anden lokalbehandling godkendt til behandling af vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder.

Intrarosa har været tilgængelig siden 31. december 2018. På det danske marked findes også vaginaltabletter og vaginalindlæg med indhold af estradiol, som begge er receptpligtige og som har generelt tilskud. Der findes endvidere vagitorier og vaginalcreme med indhold af estriol i håndkøb, som har klausuleret tilskud til *urogenitale symptomer forårsaget af østrogenmangel*, når lægen udskriver disse lægemidler på recept. Alle de nævnte lægemidler er godkendt til behandling af lignende indikationer.

Behandlingsprisen for Intrarosa er høj sammenlignet med vaginaltabletter, vagitorier og vaginalcreme med indhold af østrogen, når lægemidlerne anvendes i de vedligeholdelsesdoser, der anbefales i lægemidternes produktresumeer efter 2 ugers initialbehandling. Behandlingsprisen for Intrarosa er også højere end prisen for vaginalindlæg med indhold af østrogen, som skal skiftes hver 3. måned.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) anbefaler i guideline vedrørende *Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal atrofi*³, at postmenopausale kvinder med dyspareuni og vulvo-vaginal atrofi bør tilbydes lokal vaginal østrogenbehandling. Selskabet skriver, at de

forskellige vaginale østrogenbehandlingsformer er ligeværdige, hvorfor ring (tidligere omtalt som vaginalindlæg) eller tabletbehandling (vaginaltabletter/vagitorier) bør foretrækkes som førstevalgsbehandling, da de er nemmere at dosere frem for creme.

Ansøger henviser til 2 studier af Bachmann et al. (2008)⁴ og Bouchard et al. (2015)⁵ som dokumentation for, at postmenopausale kvinder har behov for hyppigere dosering af lokale østrogener end 2 gange om ugen, som er den anbefalede dosering i lægemidlernes produktresuméer.

Formålet med studiet af Bachmann et al. (2008) var at undersøge, om der var forskel i effekten af estradiol 25 mikrogram, estradiol 10 mikrogram og placebo. Studiet viste, at behandling med estradiol 25 mikrogram og 10 mikrogram begge var statistisk signifikant bedre end placebo. Forfatterne angiver ikke, at resultaterne indikerer, at der skulle være et behov for hyppigere dosering af estradiol, eller at effekten aftager i studieperioden.

Studiet af Bouchard et al. (2015) undersøgte effekten af et reduceret doseringsregime af prasteron 6,5 mg på vaginal tørhed over for placebo. Doseringsregimet var 1 vagitorie 1 gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 1 vagitorie 2 gange ugentligt i 10 uger. Studiet viste, at effekten var mest udtalt efter 2 uger. Efter 12 uger sås en mindre udtalt effekt af prasteron på alle effektmål, hvor effekten af prasteron 2 gange ugentligt i forhold til vaginal tørhed ikke var forskellig fra placebo. Forfatterne konkluderer, at det undersøgte doseringsregime er en suboptimal behandling til kvinder med symptomer/tegn på vulvovaginal atrofi. Forfatterne angiver desuden, at data fra studiet indikerer, at behandling med prasteron 6,5 mg 2 gange per uge er lige så effektivt, som behandling med Estradiol 10 mikrogram 2 gange per uge ved symptomlindring af vulvovaginal atrofi og henviser til resultaterne fra studiet af Bachmann et al. (2008). Studiet af Bouchard et al. (2015) er finansieret af EndoCeutics Inc.

Data fra Lægemiddelstatistikregistret⁶ viser, at de kvinder, der har været i behandling med vaginaltabletter, vagitorier og vaginalcreme i 2018, i gennemsnit har anvendt 2,2 vaginaltabletter med indhold af estradiol, 2,0 vagitorier med indhold af estriol og 4,6 applikationsdoser af vaginalcremen med indhold af estriol om ugen.

Vi indstiller, at Intrarosa *ikke* får generelt tilskud og begrundet vores indstilling med, at lægemidlets pris efter vores vurdering ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at der ikke er udført kliniske effektstudier med Intrarosa over for lægemidler med indhold af østrogen til lokalbehandling. Vi ved derfor ikke, om effekten af Intrarosa er bedre, ligeværdig eller dårligere end eksempelvis vaginaltabletter med indhold af estradiol 10 mikrogram. Vi har derudover lagt vægt på, at data fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at kvinder i lokalbehandling med østrogen stort set anvender lægemidlerne i overensstemmelse med produktresuméernes anbefalede vedligeholdelsesdoser på 2 gange ugentligt og dermed ikke dagligt, som ansøger angiver, at studier har påvist, at der er behov for. Hertil kommer, at Intrarosa ikke omtales i guidelinen fra DSOG, som omhandler lokal østrogenbehandling samt at behandlingsprisen for Intrarosa er høj sammenlignet med andre anbefalede markedsførte lægemidler med indhold af østrogen til lokalbehandling.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Intrarosa opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

¹ Produktresumé for Intrarosa. European Medicines Agency. 6. december 2019. Besøgt 9. december 2019. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/intrarosa#product-information-section>

² European Medicines Agency. Assessment report. Intrarosa. 9. november 2017. EMA/793337/2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report_en.pdf

³ Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal atrofi. Guideline, 6. september 2019. Tilgængelig fra:

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5d711822e3dba10001e2c0af/1567692839752/Guideline%2520skabelon%2520uden%2520figur.pdf>

⁴ Bachmann G et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):67-76

⁵ Bouchard C et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric.* 2015;18(4):590-607

⁶ Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret (opdateret til og med 31. oktober 2019)