

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2024051547 (LMST)
Sagsnr. 2024060445 (MTN)
Den 13. september 2024

Medicintilskudsnetts indstilling – Prolutex

IBSA Farmaceutici har den 13. maj 2024 ansøgt om generelt tilskud til Prolutex, injektionsvæske med indhold af progesteron i styrken 25 mg. I høringsvar af den 14. august 2024 søger IBSA i stedet om generelt klausuleret tilskud til en af følgende klausuler

"Patienter, der ikke tåler vaginalt appliceret progesteron, og som tidligere har prøvet mindst ét vaginalt appliceret progesteron med generelt tilskud."

alternativt

"Patienter, der ikke tåler behandling med vaginalt appliceret progesteron med generel tilskud status, samt til patienter, hvor lægen efter en samlet vurdering finder behandlingen med vaginalt progesteron uhensigtsmæssig."

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen om generelt klausuleret tilskud.

Sagen blev behandlet på vores møder den 17. juni 2024 og 26. august 2024. IBSA havde foretræde ved vores første møde.

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

Prolutex,
injektionsvæske med indhold af progesteron i styrken 25 mg

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Infertile kvinder, der har forsøgt billigere behandling med vaginalt administreret progesteron og hvor denne behandling har medført uacceptable bivirkninger".

Markedsføring og udlevering¹

Prolutex blev markedsført i Danmark i januar 2022 og er placeret i udleveringsgruppe NBS - gynækologi og obstetrik.

Godkendt indikation¹

Prolutex er indiceret hos voksne til luteal støtte som en del af et assisteret reproduktiv teknologi (ART)-behandlingsprogram hos infertile kvinder, der ikke er i stand til at bruge eller ikke kan tåle vaginale præparater.

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Den anbefalede dosis er injektion en gang daglig af 25 mg progesteron fra dagen for oocytudtagning, normalt indtil 12 ugers bekræftet graviditet. Prolutex gives subkutant af patienten selv efter oplæring eller af en sundhedsperson eller en læge.

Anbefalet behandling

Dansk Fertilitets Selskab

I Dansk Fertilitets Selskabs guideline vedrørende *Homolog intrauterin insemination (IUI-H)*² fra 2016, skriver selskabet, at man kan overveje luteal fase støtte med progesteron ved stimulation med ren rFSH. I guidelinen *Intrauterin insemination med donorsæd*³ fra 2016 skriver selskabet, at man kan overveje luteal fase støtte med progesteron ved stimulation med ren FSH. Ingen af disse guidelines omtaler specifikt subkutant progesteron.

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) - Reproductive Endocrinology Guideline Group

Af den europæiske guideline *Ovarian Stimulation for IVF/ICSI*⁴ fra 2019, som henviser til et Cochrane Review⁵ fra 2015 fremgår det, at progesteron til lutealfasestøtte bør administreres mindst indtil dagen for graviditetstesten og at administrationsvejen ikke har betydning for hverken graviditetsrate eller antal fødsler med levendefødte børn.

Der er for nuværende ingen danske behandlingsvejledninger, der beskriver, hvor længe man bør anvende progesteron som lutealfasestøtte. Ansøger skriver, at man i Danmark generelt anvender progesteron som lutealfasestøtte i maksimalt 2 uger ved friske embryoner, mens der typisk anvendes progesteron som lutealfasestøtte i op til 10 uger ved frosne embryoner og at dette er uafhængigt af, hvilket progesteronpræparat der anvendes. Ansøger refererer til et review fra 2023 af Zhang et al.⁶ - *Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices* - hvor behandlingsvarigheden af progesteron i de inkluderede studier er mellem 8 og 12 uger efter tidspunktet for ægoplægning.

Studier af Prolutex

07EU/Prg067a

Der er udført et europæisk randomiseret, ublindt, kontrolleret, fase III studie, der undersøgte om subkutant progesteron var non-inferiort til vaginalt progesteron hos kvinder i fertilitetsbehandling.

Inkluderet var 683 kvinder som gennemgik assisteret reproduktion (ART) i form af IVF med eller uden ICSI (intra cytoplasmatiske sædcelleinjektion) på en fertilitetsklinik og de blev randomiseret til henholdsvis Prolutex 25 mg subkutant en gang dagligt (n=339) eller Crinone 90 mg 8% vaginalgel dagligt (n=344). Behandlingen blev startet dagen for udtagning af mindst 3 æg og fortsatte i op til 10 uger. Kvinderne var i gennemsnit 33,8 år, de havde et gennemsnitligt BMI på 22,3 og i 66% af tilfældene var det manden, der var årsag til parrets infertilitet.

For det primære endepunkt, andelen af fortsat gravide kvinder opgjort efter 10 ugers behandling, sås for Prolutex en andel på 27,4% og for Crinone en andel på 30,5% i ITT-populationen og en andel på henholdsvis 29,2% og 31,2% i per-protokol-populationen (de 640 kvinder som rent faktisk fik lagt et embryo op). Forskellene var ikke signifikante, hvilket indikerede at behandlingen med Prolutex var non-inferior sammenlignet med Crinone.

^a Public Assessment Report for Prolutex 25 mg solution. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) UK, 2013 vedhæftet ansøgningen

Der var også en række sekundære endepunkter: implantationsrate, positiv graviditetstest, klinisk graviditet, spontane tidlige aborter og fødsler med levendefødte børn, og for ingen af disse blev der fundet statistisk signifikante forskelle mellem de to behandlinger. Der var heller ikke forskel i, hvor komfortabel patienterne fandt behandlingen eller i hvor tilfredse, patienterne var med behandlingen.

07US/Prg058a

Der er udført et amerikansk randomiseret, ublindt, kontrolleret, fase III studie, der undersøgte om subkutant progesteron var non-inferiort til vaginalt progesteron hos kvinder i fertilitetsbehandling.

Inkluderet var 800 kvinder, som gennemgik assisteret reproduktion (ART) i form af IVF med eller uden ICSI på en fertilitetsklinik og de blev randomiseret til henholdsvis Prolutex 25 mg subkutant en gang dagligt (n=400) eller Endometrin 100 mg vaginalt x 2 dagligt (n=400). Behandlingen blev startet på dagen for udtagning af mindst 3 æg og fortsatte i op til 10 uger. Kvinderne var i gennemsnit 34,3 år, de havde et gennemsnitligt BMI på 23,6 og i 50% af tilfældene var det manden, der var årsag til parrets infertilitet.

For det primære endepunkt, andelen af fortsat gravide kvinder opgjort efter 10 ugers behandling, sås for Prolutex en andel på 40,8% og for Endometrin en andel på 43,3% i ITT-populationen og en andel på henholdsvis 41,6% og 44,4% i per-protokol-populationen (n=782). Forskellene var ikke signifikante, hvilket indikerede at behandlingen med Prolutex var non-inferior sammenlignet med Endometrin.

Der var også en række sekundære endepunkter: implantationsrate, positiv serum β -hCG, klinisk graviditet, biokemiske aborter, spontane tidlige aborter og fødsler med levendefødte børn og for ingen af disse blev der fundet statistisk signifikante forskelle mellem de to behandlinger.

Salehpour et al⁹

Der er også udført et investigatorinitieret, ublindt, randomiseret klinisk studie, der sammenlignede effekt og bivirkninger til subkutant og vaginalt progesteron til støtte af lutealfasen i assisteret reproduktion.

Inkluderet var infertile kvinder, henvist til behandling på fertilitetsklinikken ved et hospital i Teheran, som gennemgik IVF med ICSI og efterfølgende oplægning af 1-2 embryoner. De inkluderede kvinder blev randomiseret 1:1 til enten Prolutex 25 mg sc en gang dagligt (n=100) eller Cyclogest 400 mg vaginalt x 2 dagligt (n=100) fra ægudtagning og indtil enten negativ b-HCG eller 10. graviditetsuge.

De to grupper var nogenlunde ens med hensyn til alder (ca. 35,5% var 35+ år) og årsag til infertilitet (ca. 31% skyldtes manden), men ubalancerede med hensyn til BMI, hvor 25,7% havde et BMI >25 i Prolutex-gruppen og i Cyclogest-gruppen var det 41%.

For det primære endepunkt, graviditetsrate, sås ingen forskel mellem de to grupper. Henholdsvis 37,1% (Prolutex) og 36% (Cyclogest) opnåede graviditet. Der sås høj tilfredshed i begge grupper. Nogle få kvinder i Prolutex-gruppen oplevede smerter ved injektionsstedet og hudreaktioner og tre kvinder i denne gruppe stoppede behandlingen pga. bivirkninger.

Buhl Borgstrøm et al., 2023¹⁰

Et dansk kvalitativt studie, hvor 19 kvinder, der havde været igennem mindst en fertilitetsbehandling og været behandlet med vaginalt eller subkutant progesteron, blev interviewet. Kvinderne fremhævede, at fordelen ved subkutan administration var, at det kun var en gang dagligt og man undgik vaginalt udflåd, men nogle foretrak vaginalt progesteron, da de fandt det besværligt at medbringe den subkutane formulering med sig og havde modstand mod at stikke sig selv. Kvinderne var meget interesserede i at blive inkluderet i valget af progesteronadministrationsform.

Pris og behandlingsalternativ

Behandlingsprisen for Prolutex injektionsvæske er aktuelt 53,42-56,92 kr. per daglig dosis.

Behandlingsprisen for vaginale lægemidler, der har generelt tilskud, er 15,67-135,79 kr. per daglig dosis. Oplysningerne fremgår af bilag A.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Prolutex får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Infertile kvinder, der har forsøgt billigere behandling med vaginalt administreret progesteron og hvor denne behandling har medført uacceptable bivirkninger".

Vi vurderer, Prolutex har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Prolutex står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af vores forslag til klausul, som er infertile kvinder, der har forsøgt billigere behandling med vaginalt administreret progesteron og hvor kvinden oplever at billigere vaginalt administreret progesteron medfører uacceptable bivirkninger.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Prolutex er godkendt som luteal støtte som en del af et assisteret reproduktiv teknologi (ART)-behandlingsprogram hos infertile kvinder, der ikke er i stand til at bruge eller ikke kan tåle vaginale præparater.

Vi vurderer udelukkende, at den behandlingsmæssige værdi for Prolutex står i rimeligt forhold til prisen for patienter omfattet af vores forslag til klausul *"Infertile kvinder, der har forsøgt billigere behandling med vaginalt administreret progesteron og hvor denne behandling har medført uacceptable bivirkninger"*, som er en præcisering af ansøgers forslag 1 *"Patienter, der ikke tåler vaginalt appliceret progesteron, og som tidligere har prøvet mindst ét vaginalt appliceret progesteron med generelt tilskud"*.

Ved vores vurdering har vi lagt vægt på, at sammenlignende studier med Prolutex injektionsvæske overfor vaginalgel og vagitorier med indhold af progesteron viser, at der ikke er forskel på det primære endepunkt graviditetsrate og at Dansk Fertilitets Selskab i deres guidelines fra 2016 om insemination ikke peger på en foretrukken administrationsvej, men blot skriver, at man kan overveje luteal fase støtte med progesteron. Vi har også lagt vægt på, at det af den europæiske guideline *Ovarian Stimulation for IVF/ICSI* fra 2019 fra ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group fremgår, at progesteron til lutealfasestøtte bør administreres mindst indtil dagen for graviditetstesten og at administrationsvejen ikke har betydning for graviditetsrate eller antal fødsler med levendefødte børn.

Vi vurderer, at prisen for Prolutex er for høj for kvinder, der ikke har forsøgt vaginalt administreret progesteron. Vi lægger i vores vurdering vægt på daglige behandlingspriser, som for Prolutex ligger på 53,42-56,92 kr. Denne pris er langt højere end behandlingsprisen for det billigste vaginale lægemiddel med generelt tilskud formuleret som vagitorier, der koster 15,67 kr. per daglig dosis, og som ifølge en opgørelse^b over forbruget af lægemidler med indhold af progesteron i ATC-gruppe G03DA04 i 2023 udgjorde mere end halvdelen af omsætningen for alle fire markedsførte lægemidler med indhold af progesteron til behandling af infertilitet tilsammen.

Vi vurderer, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til ansøgers forslag 2 *"Patienter, der ikke tåler behandling med vaginalt appliceret progesteron med generel tilskud status, samt til patienter, hvor lægen efter en samlet vurdering finder behandlingen med vaginalt progesteron uhensigtsmæssig"* og særligt anden del af klausulen *"... til patienter, hvor lægen efter en samlet vurdering finder behandlingen med vaginalt progesteron uhensigtsmæssig"* er risiko for, at Prolutex vil blive anvendt som førstevalg til kvinder, der ikke først

^b Opgørelse udarbejdet på baggrund af oplysninger om omsætning af lægemidler med ATC-gruppe G03DA04, tilgængelig via www.medstat.dk

har forsøgt billigere behandling med vaginalt administreret progesteron og hvor det derfor ikke er udelukket, at kvinden kan anvende billigere behandling med vaginalt administreret progesteron, som koster 15,67 kr. per daglig dosis. For disse kvinder vurderer vi, at prisen for Protulex er for høj.

Vi vurderer, at der med vores forslag til klausul ”*Infertile kvinder, der har forsøgt billigere behandling med vaginalt administreret progesteron og hvor denne behandling har medført uacceptable bivirkninger*” ikke er risiko for førstevalg til kvinder, der ikke først har forsøgt vaginalt administreret progesteron, som har medført uacceptable bivirkninger som eksempelvis vulvovaginal udflåd, kløe og ubehag. I vores vurdering har vi lagt vægt på, at et sammenlignende studie med vaginalgel ikke fandt forskel i, hvor komfortabel patienterne fandt behandlingen eller i hvor tilfredse, patienterne var med behandlingen. Vi har også lagt vægt på, at det af produktresuméerne for vaginalt administreret progesteron fremgår, at hyppigheden af de ovennævnte lokale bivirkninger er lav og at patientgruppen - infertile kvinder, der har behov for luteal støtte som en del af et assisteret reproduktiv teknologi-behandlingsprogram - er lille.

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, som betyder, at Prolutex ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Prolutex. Lægemiddelstyrelsen. Senest opdateret 8. januar 2024. Besøgt 20. juni 2024. Tilgængelig fra: <https://produktresume.dk/AppBuilder/search>
- ² Homolog Intrauterin insemination (IUI-H), Dansk Fertilitets Selskab, besøgt 6. juni 2024, tilgængelig fra https://fertilitets-selskab.dk/wp-content/uploads/2024/04/iui-h_290316.pdf
- ³ Intrauterin insemination med donorsæd, Dansk Fertilitets Selkab, 2016, besøgt 6. juni 2024, tilgængelig fra https://fertilitets-selskab.dk/wp-content/uploads/2024/04/iui-d_290316.pdf
- ⁴ Ovarian Stimulation for IVF/ICSI, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Reproductive Endocrinology Guideline Group, 2019.
- ⁵ Van der Linden, M. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015 (7). Tilgængelig fra <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009154.pub3/full>
- ⁶ Zhang et al. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. Reproductive Biology and Endocrinology 2023. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01106-5>
- ⁷ Lockwood G, Griesinger G, Cometti B; 13 European Centers. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. Fertil Steril. 2014 Jan;101(1):112-119.e3.
- ⁸ Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S, Hoehler F, Jones C, Soules M. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. Hum Reprod. 2014 Oct 10;29(10):2212-20.
- ⁹ Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L, Sobhaneian A, Hosseini S. Comparison of Subcutaneous and Vaginal Progesterone Used for Luteal Phase Support in Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. JBRA Assist Reprod. 2021 Apr 27;25(2):242-245.
- ¹⁰ Buhl Borgstrøm M, Willum Adrian S, Nøhr B, Peters Michaelsen M, Cæcilie Nielsen L, Bruun Gyldenvang M, Schiøler Kesmodel U. Patient attitudes towards and satisfaction with subcutaneous injection of progesterone versus vaginal administration in assisted reproductive technology treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023 Aug;287:1-7.

Prisoversigt for Prolutex
Priser per 15. august 2024

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per dag (kr.)	
Prolutex, injektionsvæske (Progesteron)	G03DA04	Indiceret til luteal støtte som en del af et assisteret reproduktiv teknologi (ART)-behandlingsprogram hos infertile kvinder, der ikke er i stand til at bruge eller ikke kan tåle vaginale præparater.	-	NBS (gyn/obs)	25 mg	7 stk.	373,95	25 mg 1 gang daglig fra dagen for oocytudtagning, normalt indtil 12 ugers bekræftet graviditet	53,42	
						14 stk.	796,85		56,92	
Progesteron, vaginalgel (Crinone)		Anvendelse ved IVF hos kvinder med infertilitet på grund af utilstrækkelig luteinfase under spontan eller induceret cyklus.	Generelt tilskud	B	90 mg/dosis	15 doser	519,55	90 mg daglig, kan øges til 90 mg 2 gange daglig begyndende med dagen for ovulation eller in vitro fertilisation, fortsættes i op til 10-12 uger ved bekræftet graviditet	34,64-69,27	
Progesteron, vagitorier (Cyclogest)		Indiceret til lutealfasestøtte, som en del af en assisteret reproduktionsteknologi-behandling (ART) til kvinder.								400 mg administreret vaginalt to gange daglig startende fra ægudtagning. Ved bekræftet graviditet bør behandling fortsættes i 38 dage efter opstart af behandlingen
Progesteron, vaginaltabletter (Lutinus)	Indiceret til luteal støtte som en del af behandlingen til Assisteret ReproduktionsTeknologi (ART) for infertile kvinder.	100 mg								21 stk.

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.