

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2019023848 (LMST)  
Sagsnr. 2019032168 (MTN)  
Den 12. juli 2019

## Medicintilskudsnetts indstilling – Duavive

Pfizer Danmark ApS har den 22. februar 2019 ansøgt om generelt tilskud til Duavive. I høringsvar af den 7. maj 2019 søger Pfizer alternativt om generelt klausuleret tilskud til kvinder, der har forsøgt kombinationsbehandling med østrogen+gestagen med mindre noget initialt taler for, at kvinden ikke kan tåle gestagen.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af såvel ansøgning som høringsvar.

Sagen blev behandlet på vores møder den 26. marts 2019 og den 25. juni 2019.

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

Duavive  
(tabletter med indhold af konjugeret østrogen og bazedoxifen i styrken 0,45 + 20 mg)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Duavive er ifølge produktresuméet godkendt til indikationen: "*Behandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder, med intakt uterus (med mindst 12 måneder fra sidste menstruation), hvor behandling med syntetisk gestagen ikke er hensigtsmæssig*".

Der er udført flere kliniske studier (SMART 1-4), som viser en statistisk signifikant effekt på antallet af vasomotoriske symptomer samt statistisk signifikant bedring i de kliniske tegn på vulvovaginal atrofi af konjugeret østrogen+bazedoxifen i forhold til placebo. Studierne viste desuden, at der efter 1 års behandling ikke var forskel i udviklingen af endometriehyperplasi, brystkræft eller kardiovaskulære lidelser, i forhold til bazedoxifen, raloxifen samt konjugeret østrogen+gestagen. Det fremgår af EMA's Assessment report for Duavive<sup>1</sup>, at tilgængelige data indikerer, at effekten på vasomotoriske symptomer af Duavive er lavere sammenlignet med kombinationen konjugeret østrogen+medroxyprogesteronacetat, at der er risiko for venøs tromboemboli og potentielt også risiko for slagtilfælde, endometriehyperplasi og andre bivirkninger, hvorfor CHMP anbefaler ovennævnte indikation til Duavive til postmenopausale kvinder, hvor behandling med syntetisk gestagen ikke er hensigtsmæssig.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) har i 2017 udarbejdet en vejledning om postmenopausal hormonterapi (PHT) med udgangspunkt i en guideline fra National Institute for Health and Care Excellence fra 2015<sup>2</sup>. Det fremgår heraf, at læger - efter grundig information om fordele og risici - kan overveje at tilbyde substitution med kvindelige kønshormoner til kvinder med overgangsalder relaterede genererende symptomer. Behandlingen skal gives i lavest mulige dosering i kortest tid og gerne dermal applikation, da oral hormonbehandling med østrogen+gestagen øger risikoen for venøs tromboemboli og cerebrovaskulær sygdom og hormonbehandling med østrogen+gestagen, uafhængigt af administrationsvej, øger risikoen for

<sup>1</sup> Benefit-risk balance, side 146 ff, Assessment report for Duavive, EMA, tilgængelig på

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duavive-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duavive-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>2</sup> Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline (2017). Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Tilgængelig på [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk)

mamma- og ovariecancer. Kvinder med intakt uterus anbefales behandling med østrogen+gestagen og kvinder, der er hysterektomerede, anbefales behandling med østrogen.

Lægemiddelstyrelsen har bedt om en udtalelse fra DSOG angående hvilken behandling postmenopausale kvinder - med intakt uterus med behov for behandling af symptomer på østrogenmangel, hvor behandling med syntetisk gestagen ikke er hensigtsmæssig - får i dag. Hertil svarer selskabet, at kvinder med disposition til brystkræft (BC) eller kardiovaskulære sygdomme (CVD) typisk vil blive behandlet med lokal østrogen. Selskabet skriver, at behandling med tibolon ikke er en mulighed, da tibolon øger risikoen for BC og CVD i samme omfang som østrogen+gestagen.

På spørgsmålet om, hvilke bivirkninger, der oftest er årsag til, at kvinder stopper behandling med østrogen+gestagen, svarer selskabet, at det oftere er bekymring end bivirkninger, der leder til ophør, og at den største bekymring er den øgede risiko for BC, men også den let øgede risiko for CVD får en del til at ophøre med behandlingen.

Lægemiddelstyrelsen har spurgt, om det er muligt for læger, både alment praktiserende læger og speciallæger i gynækologi, på forhånd at identificere hvilke postmenopausale kvinder, der ikke vil kunne anvende gestagen. Hertil svarer selskabet, at det er muligt at identificere disse kvinder, da familiær eller genetisk disposition til BC og CVD vil indebære, at man vil være tilbageholdende med kombinationsbehandling med østrogen+gestagen.

Selskabet tilføjer til sidst i sin udtalelse, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger valid dokumentation for, hvordan Duavive influerer på risikoen for udvikling af BC og CVD på kort og lang sigt og efterlyser post-marketing safety studier, som kortlægger disse risici.

Vi begrundet vores indstilling i relation til generelt tilskud med, at vi vurderer, at der er risiko for, at Duavive vil blive anvendt til postmenopausale kvinder, der ikke har forsøgt kombinationsbehandling med østrogen+gestagen. For denne patientgruppe finder vi ikke, at lægemidlets pris står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at DSOG i sin behandlingsvejledning skriver, at postmenopausale kvinder (uden disposition til BC og CVD) med intakt uterus anbefales behandling med østrogen+gestagen. Vi har endvidere lagt vægt på EMA's vurdering af effekten af Duavive sammenlignet med kombinationen konjugeret østrogen+medroxyprogesteronacetat. Behandlingsprisen for Duavive er høj sammenlignet med tabletter med indhold af østrogen+gestagen. Vi vurderer, at tabletter med indhold af østrogen+gestagen er det relevante behandlingsalternativ til Duavive, da Duavive også er formuleret som tabletter og derfor ikke har de fordele, der kan være ved transdermal behandling.

I søger alternativt om generelt klausuleret tilskud til kvinder, der har forsøgt kombinationsbehandling med østrogen+gestagen med mindre noget initialt taler for, at kvinden ikke kan tåle gestagen.

Vi forstår denne klausul som dels 1) postmenopausale kvinder, hvor lægen i samråd med patienten vurderer, at kombinationsbehandling med østrogen+gestagen ikke er hensigtsmæssig fx på grund af disposition for BC eller CVD og dels 2) postmenopausale kvinder, der har forsøgt behandling med østrogen+gestagen, og som får bivirkninger på denne behandling.

For gruppe 1) postmenopausale kvinder, der ikke kan anvende kombinationsbehandling med østrogen+gestagen på grund af fx disposition for BC eller CVD - mener vi heller ikke, at Duavive er en hensigtsmæssig behandling, da der ikke foreligger dokumentation for, at behandling med Duavive er mere sikkert til denne patientgruppe. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på EMAs assessment report og på udtalelsen fra DSOG. EMA skriver, at risikoen for BC er ukendt, og at der er risiko for CVD som venøs tromboemboli og potentielt også for slagtilfælde. DSOG udtrykker bekymring over, at der ikke foreligger dokumentation for, om Duavive øger risikoen for BC og CVD på kort og lang sigt og efterlyser post-marketing safety studier. Vi er bekendt med, at der pågår post-marketing studier. Det er dog uvist, hvornår disse studier forventes afsluttet.

For gruppe 2) postmenopausale kvinder, som har forsøgt behandling med østrogen+gestagen, og som får bivirkninger på denne behandling - lægger vi vægt på vores kliniske erfaring og på udtalelsen fra DSOG. DSOG nævner ikke denne patientgruppe i sin udtalelse, men anfører, at det oftere er bekymring end bivirkninger, der leder til ophør. Største bekymring er den øgede risiko for BC, men også den let øgede risiko for CVD får en del kvinder til at ophøre med behandlingen. Vi vurderer med udgangspunkt i vores kliniske hverdag, at der er tale om en mindre gruppe kvinder, da vi i almen praksis ser få kvinder, der ophører behandling med østrogen+gestagen på grund af gestagen-bivirkninger som fx brystspænding, gennembruds- og plet-

## Medicintilskudsnet

blødning. Vi vurderer, at der ved generelt klausuleret tilskud til denne mindre gruppe kvinder vil være risiko for, at Duavive anvendes til at behandle andre postmenopausale kvinder, som nævnt tidligere i indstillingen.

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

Læger kan søge om enkelttilskud til Duavive til postmenopausale kvinder, der har forsøgt kombinationsbehandling med østrogen+gestagen, og som har bivirkninger, der relaterer sig til gestagenkomponenten.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen