

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2025082559 (LMST)
Sagsnr. 2025083152 (MTN)
Den 7. oktober 2025

Medicintilskudsnævnets indstilling – Progestan 400 mg

Market Access Sweden har på vegne af Besins Healthcare den 11. august 2025 ansøgt om generelt tilskud til Progestan, bløde vaginalkapsler med indhold af mikroniseret progesteron i styrken 400 mg.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 22. september 2025.

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

Progestan,
bløde vaginalkapsler med indhold af mikroniseret progesteron i styrken 400 mg
(herefter Progestan 400 mg)

får generelt tilskud.

Markedsføring og udlevering

Progestan 400 mg fik markedsføringstilladelse den 25. november 2024 og er placeret i udleveringsgruppe B.

Godkendt indikation

Progestan 400 mg er godkendt til forebyggelse af abort hos kvinder, som oplever blødning i første graviditetstrimester og som har tilbagevendende aborter i anamnesen.¹

Anbefalet anvendelse

Den anbefalede dosis er 400 mg to gange dagligt.

Behandlingen bør indledes i det første graviditetstrimester, ved det første tegn på vaginalblødning og bør fortsættes frem til 16. graviditetsuge.¹

Generelt om graviditetstab

Graviditetstab, ofte kaldet spontan eller ufrivillig abort, er den hyppigste komplikation i graviditetens 1. trimester og defineres i Danmark som enhver graviditet, der ufrivilligt går til grunde før fulde graviditetsuge 22. Risikoen for graviditetstab ved blødning afhænger af graviditetsuge og blødningsmængde og spænder mellem 29% i gestationsuge 5-6 og nogle få procent i gestationsuge 10-12. Omkring 20-30% af alle kvinder

bløder tidligt i graviditeten. Disse har således øget risiko for tab og diagnosticeres med truende graviditetstab, hvis symptomerne pågår, men graviditeten er levedygtig.^{2,3}

Ifølge Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi tilbydes udredning af graviditetstab først i tilfælde af gentagne graviditetstab, defineret som tre konsekutive tab, ud fra viden om, at gentagne tab, især hos yngre kvinder, er en markør for euploide graviditetstab (graviditetstab som ikke skyldes kromosomfejl).³ Ifølge Lægehåndbogen⁴ bør kvinder med gentagne graviditetstab henvises til speciallæge/gynækologisk ambulatorium eller national enhed for gentagne graviditetstab. Parret bør følges tæt i en efterfølgende graviditet, og der kan måles progesteron i tidlig graviditet med henblik på at supplere, hvis det er lavt.

Anbefalet behandling

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis behandlingsvejledning *Behandling ved truende graviditetstab*³ fra 2023 indeholder følgende anbefalinger for brug af mikroniseret progesteron ved truende graviditetstab^a:

1. Kvinder med blødning i 1. trimester uden anamnese skal ikke behandles med vaginal mikroniseret progesteron for at øge *live birth rate* (styrke A^b).
2. Hos kvinder med blødning i 1. trimester og anamnese med en eller flere graviditetstab skønnes behandling med vaginal mikroniseret progesteron indtil gestationsalder 12+0 og max gestationsalder 16+0 muligvis at kunne øge *live birth rate* (for eksempel 400 mg vagitorie to gange dagligt) (styrke B-C^b).
3. Kvinder med blødning i 1. trimester og anamnese med minimum 3 eller flere tab anbefales behandling med vaginal mikroniseret progesteron for at øge *live birth rate* (for eksempel 400 mg vagitorie to gange dagligt indtil minimum gestationsalder 12+0 og max gestationsalder 16+0) (styrke A^b).

Anbefalingerne er baseret på evidensen fra PICO-spørgsmål, som inkluderer studier af forskellige typer progesteron, mikroniseret progesteron og dydrogesteron (syntetisk analog), anvendt ad forskellige administrationsveje, oralt og vaginalt.

Selskabet skriver desuden, at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for at anbefale behandling med tranexamsyre ved truende graviditetstab i 1. trimester.

Effektstudier

PROMISE-studiet

Et multicenter, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie i kvinder med gentagne graviditetstab.

Inkluderet var kvinder i alderen 18-39 år (n=1.568), som aktivt forsøgte at opnå naturlig graviditet efter uforklarede, gentagne aborter (≥3 ufrivillige tab i 1. trimester). I alt blev 836 kvinder naturligt gravide inden for et år og randomiseret 1:1 til enten mikroniseret progesteron 400 mg vaginalt to gange dagligt (n=404) eller placebo (n=432) fra positiv urinstix og til og med 12. gestationsuge.

^a Truende graviditetstab defineres i Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis behandlingsvejledning som en intrauterin graviditet før 22. graviditetsuger, der er potentielt levedygtig, men hvor der ses vaginal blødning.

^b Evidensgradering: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, marts 2009.

A: Niveau 1-studier med konsistente resultater (systematisk(e) review(s) af eller individuelle randomiserede kliniske undersøgelser og/eller *all or none*-studier).

B: Niveau 2 eller 3-studier med konsistente resultater (systematisk(e) review(s) af eller individuelle kohorte- eller case-control-studier og/eller *outcome*-observationsstudier eller ekstrapolering fra studier under A og

C: Niveau 4-studier (kasusserier og/eller kohorte- og case-control studier med lav metodisk kvalitet) eller ekstrapolering af fra studier under B.

Tilgængelig fra: [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](https://www.cebm.ox.ac.uk/levels-of-evidence/march-2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford

For det primære endepunkt, levendefødt barn efter 24. gestationsuge, sås ingen statistisk signifikant forskel mellem de to grupper med en levendefødt rate på 65,8% i progesterongruppen og 63,3% i placebogruppen (relativ rate 1,04 (95% CI 0,94-1,15, p=0,45)).⁵

PRISM-studiet

Et multicenter, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie i kvinder med vaginal blødning tidligt i graviditeten.

Inkluderet var kvinder i alderen 16-39 år, som oplevede vaginal blødning i en graviditet før afslutningen af 12. gestationsuge og som havde en ultralydsverificeret intrauterin gestationssæk. 4.153 kvinder blev inkluderet og randomiseret 1:1 til enten mikroniseret progesteron 400 mg vaginalt to gange dagligt (n=2.079) eller placebo (n=2.074) fra de begyndte at bløde og til og med 16. gestationsuge.

For det primære endepunkt, levendefødt barn efter 34. gestationsuge, sås ingen statistisk signifikant forskel mellem de to grupper med en levendefødt rate på 75% i progesterongruppen og 72% i placebogruppen (relativ rate 1,03 (95% CI 1,00-1,07, p=0,08)).

Der blev udført 10 præspecificerede subgruppeanalyser og den eneste, som viste en signifikant forskel mellem progesteron og placebo var analysen opdelt efter antallet af tidligere graviditetstab, hvor fordelingen af behandling med progesteron steg med antallet af tidligere graviditetstab. Forskellen var kun signifikant i gruppen af kvinder (n=285) som havde haft ≥ 3 tidligere graviditetstab og her sås en levendefødt rate på 72% i progesterongruppen (n=137) og 57% i placebogruppen (n=148) (relativ rate 1,28 (95% CI 1,08-1,51, p=0,007)). For denne gruppe var NNT 8 (95% CI 7-10)^{1,c}. En post hoc analyse viste for gruppen af kvinder med ≥ 1 graviditetstab en levendefødt rate på 75% i progesterongruppen og 70% i placebogruppen (relativ rate 1,09 (95% CI 1,03-1,15, p=0,003)). For denne gruppe var NNT 20^{d,6,7}.

Sikkerhed

Sikkerheden af mikroniseret progesteron til forebyggelse af abort er undersøgt hos en subgruppe af kvinder fra PRISM-studiet med vaginal blødning i den tidlige graviditet og tidligere aborter i anamnesen. Studiet fandt, at progesteron 400 mg ud fra et sikkerhedsperspektiv var veltolereret.¹ Hverken PRISM- og PROMISE-studiet har ifølge Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi³ påvist en øget risiko for kongenital misdannelse eller et øget antal *adverse events* ved brug af vaginal progesteron sammenlignet med placebo. Lokale bivirkninger (svie, kløe eller olieagtigt udflåd) er set, men forekomsten er ekstremt sjælden. Ved brug i henhold til anbefalingerne kan der forekomme forbigående træthed eller svimmelhed i løbet af 1-3 timer efter administration af lægemidlet.¹

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Progestan 400 mg er 21,06 kr. per dag.

Progestan 400 mg er aktuelt det eneste lægemiddel i Danmark, der er godkendt til forebyggelse af abort hos kvinder, som oplever blødning i første graviditetstrimester og som har tilbagevendende aborter i anamnesen.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi skriver i deres behandlingsvejledning *Behandling ved truende graviditetstab*³, at der i de omtalte studier, der vejer tungest i deres rekommandation om brug af mikroniseret progesteron, benyttes Utrogestan vagitorie i styrken 400 mg og at lægemidlet ikke forhandles i Danmark. Selskabet skriver videre, at ordinerende læge derfor må udvælge et passende erstatningspræparat, hvilket for eksempel, men ikke udelukkende, kunne være Cyclogest vagitorier med indhold af progesteron i styrken 400 mg.

^c NNT ifølge produktresumé for Progestan 400 mg. Ved beregning (1/rateforskel (=15%)) er NNT=6,7.

^d Udregnet af den medicinske sekretær.

Behandlingsprisen for vaginale lægemidler med progesteron er henholdsvis 17,87 – 23,13 kr. per dag for vagitorier 400 mg to gange dagligt, 18,57 kr. per dag for vaginaltabletter 100 mg tre gange dagligt, og 27,35 kr. for vaginalgel 90 mg dagligt. Lægemidlerne har generelt tilskud.

Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse (cost-benefit model), der sammenligner progesteron 400 mg to gange dagligt sammenlignet med *best supportive care* hos gravide kvinder, som oplever blødning i første graviditetstrimester. I analysen anvendes data for alle patienter i PRISM-studiet, som også omfattede gravide kvinder uden tidligere graviditetstab.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Progestan 400 mg får generelt tilskud.

Vi vurderer, at Progestan 400 mg har en sikker og værdifuld effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Progestan 400 mg står i rimeligt forhold til prisen.

I vores vurdering af, at Progestan 400 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt, lægger vi vægt på, at Progestan 400 mg er godkendt til forebyggelse af abort hos kvinder, som oplever blødning i første graviditetstrimester og som har tilbagevendende aborter i anamnesen.¹ Vi lægger endvidere vægt på, at en præspecificeret subgruppeanalyse fra PRISM-studiet^{6,7} viste en signifikant forskel i raten af levendefødte børn hos kvinder med vaginal blødning tidligt i graviditeten og som havde haft ≥ 3 tidligere graviditetstab, i behandling med mikroniseret progesteron 400 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo. Herudover lægger vi vægt på, at Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi³ skriver, at kvinder med blødning i 1. trimester og anamnese med minimum 3 eller flere tab anbefales behandling med vaginal mikroniseret progesteron for at øge *live birth rate*.

I vores vurdering af, at behandlingsprisen for Progestan 400 mg på 21,06 kr. per dag står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, lægger vi vægt på, at Progestan 400 mg er godkendt til forebyggelse af abort hos kvinder, som oplever blødning i første graviditetstrimester og som har tilbagevendende aborter i anamnesen¹, og at prisen på de lægemidler, der ifølge Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi³ i dag anvendes til samme indikation ligger på et tilsvarende niveau.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Progestan 400 mg, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt tilskud.

Vi har ikke lagt vægt på den medsendte sundhedsøkonomiske analyse. Det skyldes særligt, at der i analysen inkluderes en patientpopulation, der er større end populationen svarende til patientgruppen omfattet af den godkendte indikation for Progestan 400 mg, idet PRISM-studiet^{6,7} også inkluderede gravide kvinder uden tidligere graviditetstab.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Progestan 400 mg. Lægemiddelstyrelsen. 25. november 2024. Offentliggjort 2. december 2024. Besøgt 20. august 2025. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FP%252FProgestan%252C%252520bl%2525c3%2525b8de%252520vaginalkapsler%252520400%252520mg.docx?button=search&entity_id=8b9184e49b42cdf31902cc9be6f779a8&entity_title=Progestan%2C+bl%C3%B8de+vaginalkapsler+400+mg.docx&entity_type=productresume&q=Progestan&rank=2&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Behandling af truende graviditetstab. Statusartikel. Ugeskrift for læger. 6. januar 2025. Besøgt 20. august 2025. Tilgængelig fra: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/behandling-af-truende-graviditetstab>
- ³ Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Behandling ved truende graviditetstab. Første udkast 4. maj 2023. Korrigeret udkast 8. november 2023. Besøgt 26. august 2025. Tilgængelig fra: https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/657a145c091c632179c762bc/1702499425884/DSOG-GL-abortion+imminens_finalreview_8.11.23.pdf
- ⁴ Abortus habituais (gentagne graviditetstab). Lægehåndbogen. Opdateret 16. august 2023. Besøgt 2. september 2025. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/aborter/abortus-habituais-gentagne-graviditetstab/>
- ⁵ Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2141-8.
- ⁶ Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. N Engl J Med. 2019 May 9;380(19):1815-1824.
- ⁷ Coomarasamy A, Harb HM, Devall AJ, Cheed V, Roberts TE et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. Health Technol Assess. 2020 Jun;24(33):1-70.