

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2024051661 (LMST)
Sagsnr. 2024060049 (MTN)
Den 11. september 2024

Medicintilskudsnetts indstilling – Mirena

Bayer A/S har den 13. maj 2024 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Mirena, intrauterint indlæg med indhold af levonorgestrel i styrken 20 µg/24 timer til følgende klausul:

”Kvinder med idiopatisk menorrhagi svarende til ≥80 mL blodtab pr. cyklus”

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møder den 17. juni 2024 og den 26. august 2024. Bayer havde foretræde ved det første af vores møder.

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:

Mirena,
intrauterint indlæg med indhold af levonorgestrel i styrken 20 µg/24 timer (herefter Mirena)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

- *behandlingskrævende menoragi*
- *beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling*

Markedsføring og udlevering¹

Mirena fik markedsføringstilladelse den 5. april 1993 og er placeret i udleveringsgruppe A.

Godkendt indikation¹

Mirena er indiceret til:

1. svangerskabsforebyggelse
2. idiopatisk menorrhagi
3. beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Indlægget er virksomt i 8 år for indikationen svangerskabsforebyggende og 5 år for idiopatisk menorrhagi og beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling.

Anbefalet behandling

DSAM

Ifølge DSAMs vejledning om *Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis*² fra 2007, defineres menoragi som kraftige menstruationer med et blodtab over 80 mL per cyklus og med et regelmæssigt cyklusmønster. I de fleste tilfælde af menoragi findes ingen kendte organiske årsager (idiopatisk menoragi), men en af de hyppige årsager til menoragi er submukøse fibromer. I sjældne tilfælde kan menoragi skyldes von Willebrand sygdom samt hypothyroidisme. Det fremgår endvidere af vejledningen, at menoragi er den hyppigste årsag til jernmangelanæmi hos kvinder i den fertile alder. Den medicinske behandling og behandlingens effekt på menoragi ifølge vejledningen fremgår af tabel 4.

Tabel 4. Oversigt over medicinske behandlinger og effekt på menoragi.

Præparat	Reduktion af månedligt blodtab
Tranexamsyre	33-50%
NSAID	20-50%
P-piller	43%
Cyklisk gestagen	Ingen effekt
Gestagen spiral	82-94% efter 3. mdr. ; 97% efter 1 år.

Gestagenspiral er det mest effektive alternativ til kirurgisk behandling. Kirurgisk behandling anbefales først, hvis den medicinske behandling ikke har effekt eller ikke tåles/ønskes. DSAM rekommanderer også jerntilskud, hvis der foreligger jernmangelanæmi eller lavt S-ferritin. Ved utilstrækkelig effekt af primærbehandling efter 3-6 måneder henvises til gynækolog.

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen om *Menoragi*³ fra 2023, at den medikamentelle behandling består af, p-piller, hormonspiral, perorale gestagener, tranexamsyre og NSAID. Kombinationen p-piller reducerer både styrken og varigheden, hvor hormonspiral reducerer det månedlige blodtab med cirka 80%, hvilket er bedre end p-piller. Hormonspiralen er velegnet i alle aldersgrupper og bør overvejes før evt. kirurgisk indgreb ved idiopatisk menoragi. Perorale gestagener har effekt, hvis det gives kontinuerligt og er bedst egnet til kortidsbehandling. Systemisk kontinuerligt gestagen som implantat har tilsvarende effekt. Cyklisk gestagen har ingen effekt ved menoragi. Tranexamsyre kan anvendes som symptombehandling, hvor målet bør være, at kvinden kun tager det ved behov og så meget, at hun synes, at blødningsmængden bliver acceptabel, hvilket er individuelt. Dosering er 1-3 tabletter højst 4 gange daglig ved kraftig blødning. Det er en kostbar symptomatisk behandling, men er mere effektiv end NSAID. Blødningsmængden reduceres, men ikke varigheden. NSAID har dokumenteret effekt og reducerer blodtabet med 20-50% og bør tages dagligt i de første 3 dage. NSAID og tranexamsyre kan kombineres, men der er ikke dokumentation for additiv effekt. Det fremgår, at hos kvinder med menoragi, som også har behov for prævention, er gestagenspiral (Mirena og Levosert) førstevalg.

Kirurgisk behandling af menoragi uden organisk årsag rekommanderes ved svære blødninger, hvis der ikke er ønske om at bevare fertiliteten.

Af Lægehåndbogen om *Klimakteriet*⁴ fra 2021 fremgår det, at den mest virksomme behandling af klimakterielle symptomer er østrogentilskud. Kvinder med lokale symptomer gives lokalbehandling med østrogen, hvorimod kvinder med systemiske symptomer gives systemisk behandling. Det fremgår, at der skal bruges mindst mulig dosering, der fjerner symptomerne. Hvis kvinden har en livmoder, skal der gives gestagen i kombination med østrogen for at beskytte endometriet mod den proliferative effekt af østrogen.

Sundhedsstyrelsen (SST)

Af Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) artikel *Hormonbehandling i overgangsalderen*⁵ fra 2022 fremgår det, at østrogen som monoterapi kan anvendes til kvinder uden en livmoder, hvorimod kvinder med en livmoder skal have østrogen og gestagen i kombination. Kombinationsbehandling kan gives enten som kontinuerlig behandling (ingen blødninger) eller sekvensbehandling, hvor der opstår bortfaldsblødninger i perioderne uden gestagen. Systemisk østrogen som monoterapi kan også gives til kvinder med en livmoder, men skal ske i kombination med en højdosis hormonspiral (Mirena, Levosert) for at modvirke vækst af livmoderslimhinden.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

Det fremgår af DSOG's guideline *Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline*⁶ fra 2017, at kontinuert kombineret hormonterapi med østrogen og gestagen er mere sikkert for endometriet end cyklisk behandling, og måske endda beskyttende. DSOG skriver, at et Cochrane-review dokumenterede, at alle doser af rent østrogen er forbundet med øget risiko for endometriehyperplasi, mens lavdosis østrogen kombineret med progesteron synes at beskytte endometriet.

Pris og behandlingsalternativer

Prisen for Mirena er 1.166,60 kr. per pakning svarende til en behandlingspris på 0,64 kr. per dag. Mirena er placeret i udleveringsgruppe A.

Lægemedelstyrelsen bevilger aktuelt enkelttilskud til gestagenspiral til kvinder, der har hypermenorrhea/menoragi og til kvinder, der har behov for beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling. Bevillingerne gives livslangt.

Begrundelse

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

- *behandlingskrævende menoragi*
- *beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling*

Vi vurderer, Mirena har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Mirena står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandlingskrævende menoragi og til beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitution.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Mirena er godkendt til behandling af idiopatisk menorrhagi og til beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitution og at DSAM og Lægehåndbogen skriver, at gestagenspiral er den mest effektive behandling af menoragi med en reduktion i det månedlige blodtab på 82-94%, hvorimod behandling med de øvrige behandlingsalternativer reducerer blodtabet op til 50%. Vi lægger også vægt på, at SST, DSOG og Lægehåndbogen skriver, at kvinder i overgangsalderen med livmoder skal i kombinationsbehandling med østrogen og gestagen for at beskytte endometriet og at DSOG skriver, at kontinuert kombineret hormonbehandling med østrogen og gestagen er mere sikkert for endometriet end cyklisk behandling, og måske endda beskyttende. Derudover lægger vi vægt på, at SST skriver, at systemisk østrogen som monoterapi kan gives til kvinder med en livmoder, men at dette skal ske i kombination med en højdosis hormonspiral (Mirena, Levosert) for at modvirke vækst af livmoderslimhinden. Endelig lægger vi vægt på lægemidlets lave behandlingspris per dag sammenholdt med lægemidlets gode effekt på behandling af menoragi og beskyttelse mod endometriehyperplasi.

Vi har overvejet, om der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Mirena er risiko for, at behandling med Mirena vil ske uden for klausulen for eksempel til svangerskabsforebyggelse. Vores overvejelse baserer sig på, at data fra Medstat.dk viser, at cirka 75% af det samlede salg af Mirena ikke var tilskudsberettiget i 2023.

Det vurderer vi ikke er tilfældet.

I forhold til svangerskabsforebyggelse lægger vi vægt på, at svangerskabsforebyggelse efter fast praksis ikke er et formål hvortil, der ydes regionalt tilskud og vi vurderer, at det er velkendt blandt læger herunder praktiserende læger, at der ikke ydes tilskud til svangerskabsforebyggelse. Endelig lægger vi vægt på, at Lægemedelstyrelsen i forbindelse med sagsbehandling af ansøgninger om enkelttilskud til Mirena erfarer, at ansøgningerne primært kommer fra speciallæger i gynækologi, hvortil kvinderne henvises til behandling for menoragi.

Vi bemærker derudover, at prisen for Mirena på 1.166,60 kr. ligger på niveau med den årlige egenbetalingsgrænse på tilskudsberettiget medicin på 1.075 kr. og, og at der derfor er læger, der afstår fra at ansøge om enkelttilskud til gestagenspiral til patienter med menoragi eller til patienter til beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogensubstitutionsbehandling, fordi kvinder med disse tilstande typisk har et lavt årligt forbrug af tilskudsberettiget medicin og derfor kun i mindre grad vil få gavn af en enkelttilskudsbevilling.

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

Vi anbefaler, at Lægemedelstyrelsen følger forbruget og regionernes udgifter til tilskud til Mirena, og herunder om det primært er speciallæger i gynækologi, der udskriver recepter med klausuleret tilskud, som vi vurderer, det fortsat bør være.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Produktresumé for Mirena. Lægemedelstyrelsen. Offentliggjort 9. oktober 2023. Senest opdateret 4. oktober 2023. Besøgt 11. september 2024. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FM%252FMirena%252C%252520intrauterint%252520indl%2525c3%2525a6g.doc?button=search&entity_id=9f893ae8954d523e111a2cc488d07386&entity_title=Mirena%2C+intrauterint+indl%2525c3%2525a6g.doc&entity_type=productresume&q=mirena&rank=4&type=&utf8=%E2%9C%93

² Dansk Selskab for Almen Medicin. Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis. Offentliggjort 2007. Besøgt 11. september 2024. Tilgængelig fra: <https://www.dsam.dk/vejledninger/blødningsforstyrrelser/menoragi>

³ Lægehåndbogen. Menoragi. Opdateret 14. december 2023. Besøgt 11. september 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/symptomer-og-tegn/menoragi/>

⁴ Lægehåndbogen. Klimakteriet. Opdateret 29. september 2021. Besøgt 11. september 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/di-verse/klimakteriet/>

⁵ Sundhedsstyrelsen. Artikel om Hormonbehandling i overgangsalderen fra Rationel farmakoterapi 3, 2022. Besøgt 11. september 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/Rationel-Farmakoterapi-3-2022/Hormonbehandling-i-overgangsalderen>

⁶ Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline. 2017. Besøgt 11. september 2024. Tilgængelig fra: https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/59419baf725e253851a0be64/1497471926097/CVD_HT_endelige_EL_LH+%281%29.pdf