



Besins Healthcare C/O Besins Healthcare Nordics AB,
Box 20070, 200 61
Limhamn
Sweden

Att: Ann-Sofie Brandt

27. august 2020
Sagsnr. 2020041435

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Utrogestan får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Utrogestan bløde kapsler, der indeholder 100 mg progesteron får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 8. april 2020 ansøgt om generelt tilskud til Utrogestan, bløde kapsler med indhold af 100 mg progesteron (herefter Utrogestan).

Godkendt indikation

Urogestan er godkendt som supplement til østrogensubstitutionsbehandling i peri- og postmenopausen. Sædvanligvis er dosis 2 kapsler (dvs. 200 mg) daglig i mindst 12 dage pr. måned (1).

Anvendelse af gestagen/progesteron

Utrogestan indeholder såkaldt mikroniseret progesteron, som er syntetiseret ved hjælp af udtræk fra yams-rod og er kemisk identisk med det endogene progesteron fra ovarierne. Ved mikronisering reduceres partikelstørrelsen, hvilket øger opløseligheden, og sammen med de lipidholdige hjælpestoffers egenskaber er dette af betydning for produktets absorption i mavetarmkanalen (2).

Ved anvendelse af gestagen/progesteron til behandling af postmenopausale kvinder i østrogensubstitutionsbehandling ses en dosisafhængig induktion af sekretoriske forandringer i endometriet. Gestagen/progesteron har endvidere en antiproliferativ og antimitotisk virkning på endometriet og gives for at beskytte endometriet mod den proliferative effekt af østrogen i forbindelse med hormonterapi ved behandling af generende symptomer relateret til overgangsalder. Herved mindskes risikoen for endometrie-cancer. Kombinationsbehandlingen kan gives enten som cyklisk behandling eller som kontinuerlig behandling.

Anbefalinger og sikkerhed for gestagen/progesteron

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) (3) har udarbejdet en vejledning om postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i den tilsvarende NICE guideline (4). DSOG henviser derudover til en vejledning fra International Menopause Society (IMS) opdateret i 2016 (5). I har endvidere henvist til en guideline fra det svenske selskab for obstetrik og gynækologi (SFOG) (6).

DSOG anbefaler, at ved generende symptomer relateret til overgangsalder kan substitution med kvindelige kønshormoner overvejes efter grundig information om fordele og risici. Der bør altid behandles i lavest mulig dosering, kortest mulig tid og gerne med dermal applikation.

Kontraindikationer for hormonterapi er brystcancer, endometriecancer og anden hormonsensitiv cancer eller disposition herfor samt venøs tromboemboli (VTE), apopleksi og kardiovaskulær sygdom. Efter vurdering af den kardiovaskulære risiko, kan oral østrogenbehandling overvejes hos hysterektomerede kvinder og østrogen kombineret med gestagen/progesteron ved ikke-hysterektomerede (3,4).

Generelt anbefales et kontinuerligt regime, idet evidens tyder på, at der kan være en beskyttende effekt for udvikling af endometriecancer i forhold til et cyklisk regime, hvor gestagen/progesteron kun tages i en del af cyklus (3,4,6).

Effekt af østrogen kombineret med gestagen/progesteron

Ifølge vejledningen fra DSOG vil østrogensubstitutionsbehandling medføre en 2-6 gange øget risiko for endometriecancer sammenlignet med kvinder, der aldrig tidligere har anvendt hormoner. Risikoen øges med behandlingsvarigheden og består i op til 10 år efter endt behandling.

Risikoen for endometriecancer er ifølge vejledningen fra DSOG ikke øget ved behandling med en kontinuerlig kombination af østrogen og gestagen/progesteron.

Cyklisk kombination af østrogen og gestagen/progesteron (< 15 dage gestagen pr. måned) reducerer risikoen for endometriecancer i forhold til behandling med østrogen alene, men kvinder, som tager kontinuerlig kombination og kvinder, som aldrig har anvendt hormoner har en lavere risiko end kvinder, der tager cyklisk kombination af østrogen og gestagen/progesteron.

DSOG og NICE har ikke vurderet anvendelsen af mikroniseret progesteron særskilt, men DSOG henviser til International Menopause Society (IMS).

Vejledningen fra IMS blev opdateret i 2016 (5). I vejledningen henvises til to studier: Et RCT, (PEPI-trial), hvor tillæg af mikroniseret progesteron i et cyklisk regime viste samme niveau af endometriesikkerhed (vurderet histologisk) som syntetiske progesteroner i både cyklisk og kontinuert regime (7) og et prospektivt kohorte studie (EPIC) (8), hvor man så en øget forekomst af endometriecancer i den gruppe, der fik østrogen og mikroniseret progesteron (HR 2.42, 95%CI 1.53-3.83) i forhold til andre typer progesteron. Det tilføjes dog som kommentar til EPIC-studiet, at resultatet kan være biased grundet nedsat compliance i østrogen-mikroniseret progesterongruppen (7).

Den svenske guideline fra SFOG indeholder også et afsnit om endometriesikkerheden ved anvendelse af mikroniseret progesteron. Der refereres bl.a. til samme kilder i som IMS vejledningen (6).

Sikkerhed

Sikkerheden ved anvendelse af gestagen/progesteron som supplement til behandling med østrogen er undersøgt særligt i forhold til venøs tromboembolisme (VTE) og brystcancer.

VTE

Det fremgår af DSOG og NICE vejledningerne, at der generelt er øget risiko for VTE ved oral hormonbehandling i forhold til risikoen i baggrundsbefolkningen (3,4). DSOG omtaler ikke specifikt progesteron-komponenten i forhold til risiko for VTE, men NICE anfører dog, at observationelle studier indikerer, at der er lavere risiko

for DVT ved anvendelse af det kemisk identiske endogene progesteron, men at der mangler randomiserede studier til at bekræfte dette (4).

Af den svenske guideline fra SFOG fremgår det, at observationelle studier indikerer, at progesteron-komponenten i sig selv er associeret med en øget risiko for VTE. Selskabet skriver, at populationsbaserede observationsstudier har vist, at mikroniseret progesteron som tillæg til transdermal østrogen ikke øger risikoen for VTE (RR 0,93, 95% CI 0,65–1,33), hvor tilsvarende risikoestimat for udvalgte orale gestagener (medroxyprogesteron og noretisteron) i tillæg til transdermal østrogen var RR 1,37 (95% CI 0,97–1,93). Der er dog ingen direkte anbefalinger om anvendelse af mikroniseret progesteron (6).

Brystcancer

Det fremgår af DSOG og NICE vejledninger, at ren østrogenbehandling ikke synes at være associeret med en øget risiko for brystcancer (RR 0,79, 95% CI 0,61-1,01).

Derimod synes kombineret østrogen og gestagen/progesteron behandling, at være associeret med en øget risiko for brystcancer efter 5 år (RR 1,26, 95% CI 1,02-1,56) (3,4).

DSOG og NICE vurderer ikke mikroniseret progesteron særskilt.

SFOG henviser til et prospektivt kohortestudie, der antyder en lavere risiko for udvikling af brystcancer med østradiol/mikroniseret progesteron (RR 1,00; 95% CI 0,83–1,11) sammenlignet med østradiol/gestagen (RR 1,69; 95% CI 1,50-1,91). Efter 5 års behandling sås dog en øget risiko for brystcancer selv med kombinationen østradiol/mikroniseret progesteron (RR 1,31, 95% CI 1,15–1,48) (6). Selskabet anfører videre, at evidensgrundlaget for hormonspiral er usikkert.

Behandlingspriser og -alternativer

Behandlingsprisen for Utrogestan per cyklus på 28 dage er [REDACTED] i et cyklisk regime og [REDACTED] i et kontinuerligt regime.

Mirena spiral med indhold af levonorgestrel er et behandlingsalternativ til Utrogestan. Behandlingsprisen er 16,75 kr.¹ per cyklus, når man tager udgangspunkt i, at spiralen er oplagt i 5 år.

Mirena har ikke generelt tilskud, men efter fast praksis yder vi enkelttilskud til patienter som anvender spiralen som supplement til østrogensubstitutionsbehandling i peri- og postmenopausen. Nogle patienter får spiralen på sygehus, hvilket er gratis for patienten.

Provera, tabletter med indhold af 5 mg medroxyprogesteron i et cyklisk regime kan også være et relevant behandlingsalternativ til Utrogestan. Behandlingsprisen for dette lægemiddel i en anbefalet daglig dosis på 5-10 mg er 17 – 34 kr.¹ per cyklus.

Sagsforløb

I ansøgte den 8. april 2020 om generelt tilskud til Utrogestan.

¹ Priser per 8. august. 2020

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnet den 26. maj 2020, hvor nævnet anbefalede, at der ikke blev tildelt generelt eller generelt klausuleret tilskud til Utrogestan. I sin indstilling af 6. juli 2020 udtaler nævnet

"Vi indstiller, at Utrogestan ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at behandlingsprisen for Utrogestan er væsentligt højere end for de øvrige relevante markedsførte behandlingsalternativer, der enten har generelt tilskud eller kan fås med enkelttilskud ved ansøgning herom fra den behandlende læge og vi finder ikke, at der er behandlingsmæssige fordele ved Utrogestan som indeholder mikroniseret progesteron sammenlignet med de øvrige markedsførte gestagen/progesteron produkter, der kan retfærdiggøre den væsentligt højere behandlingspris.

Effekt

Vi vurderer, at der ikke er dokumentation for, at mikroniseret progesteron har effektmæssige fordele på risikoen for udvikling af endometrie-cancer frem for anvendelse af andre lægemidler med indhold af progesteron/gestagen.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på vejledningen fra IMS, hvor der henvises til to studier PEPI og EPIC, som viser henholdsvis samme niveau af endometriesikkerhed og øget forekomst af endometrie-cancer med mikroniseret progesteron sammenlignet med andre lægemidler med indhold af progesteron/gestagen.

Sikkerhed

I spørgsmålet om hvorvidt mikroniseret progesteron beskytter bedre mod VTE end andre lægemidler med indhold af progesteron/gestagen henviser den svenske guideline til populationsbaserede observationsstudier, der viser, at kombinationsbehandling med mikroniseret progesteron ikke øger risikoen for VTE, mens oralt medroxyprogesteron (Provera) og noretisteron (ej markedsført i DK til hormontterapi) øger risikoen for VTE. Vi lægger dog vægt på, at NICE anfører, at der mangler studier af høj kvalitet til at bekræfte dette.

I spørgsmålet om hvorvidt mikroniseret progesteron beskytter bedre mod brystcancer end andre lægemidler med indhold af progesteron/gestagen, lægger vi vægt på, at det svenske selskab for obstetrik og gynækologi skriver, at et prospektivt kohortestudie antyder en lavere risiko for udvikling af brystcancer med østradiol/mikroniseret progesteron sammenlignet med østradiol/progesteron/gestagen i op til 5 år. DSOG og NICE har ikke vurderet brug af mikroniseret progesteron mod andre typer progesteron/gestagen.

Samlet vurdering

Samlet set vurderer vi, at uanset at der muligvis er lavere risiko for VTE samt for udvikling af brystcancer i op til 5 år ved anvendelse af Utrogestan, retfærdiggør dette ikke den væsentligt højere behandlingspris sammenlignet med de øvrige markedsførte behandlingsalternativer. Ved denne vurdering har vi også lagt vægt på, at det ikke kan udelukkes, at mikroniseret progesteron er mindre effektivt til beskyttelse mod endometrie-cancer end andre lægemidler med indhold af progesteron/gestagen.

På denne baggrund mener vi, at den behandlingsmæssige værdi for Utrogestan ikke står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet stilles over for de øvrige markedsførte behandlingsalternativer med indhold af progesteron/gestagen. Vi finder, at lægemidlet derfor ikke opfylder kriterierne for at få generelt tilskud.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Utrogestan opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.”

Vi har den 6. juli 2020 partshørt jer over Medicintilskudsnetts indstilling.

Vi modtog ingen bemærkninger fra jer inden fristens udløb, den 10. august 2020.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens² § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi finder, at Utrogestan *ikke* opfylder kriterierne for generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnetts anbefaling, som den kommer til udtryk i netts indstilling af den 6. juli 2020, og som citeret ovenfor.

Vi vurderer, at Utrogestan har en værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Utrogestan med indhold af progesteron, er godkendt som supplement til østrogensubstitutionsbehandling i peri- og postmenopausen og at DSOG, NICE og SFOG alle anbefaler supplement af gestagen/progesteron til ikke-hysterektomerede kvinder i østrogenbehandling for at beskytte mod risikoen for endometriecancer.

² Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

Vi noterer os dog, at IMS med henvisning til studierne PEPI og EPIC skriver, at studierne viser henholdsvis samme niveau af endometriesikkerhed og øget forekomst af endometrie-cancer med mikroniseret progesteron sammenlignet med andre lægemidler med indhold af progesteron/gestagen. Vi vurderer dog, at dette ikke fører til, at effekten ikke kan siges at være værdifuld. Vi lægger ved denne vurdering også vægt på, at Medicintilskudsnævnet skriver, at der muligvis er lavere risiko for VTE samt for udvikling af brystcancer i op til 5 år ved anvendelse af Utrogestan sammenlignet med østradiol/progesteron/gestagen.

I relation til spørgsmålet om indikationen er velafgrænset, lægger vi vægt på, at det efter vores vurdering er fast praksis kun at tillægge gestagen/progesteron til ikke-hysterektomerede kvinder, og uanset, at dette ikke fremgår af ordlyden af den godkendte indikation, vurderer vi, at indikationen er velafgrænset.

Vi finder, at Utrogestan *ikke* opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicin-tilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, da vi vurderer, at prisen for Utrogestan ikke står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når Utrogestan stilles overfor andre relevante behandlingsalternativer.

Mirena spiral med indhold af levonorgestrel er efter vores vurdering et relevant behandlingsalternativ og vi lægger i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for Utrogestan, som udgør [REDACTED] et cyklisk regime og [REDACTED] et kontinuerligt regime er væsentligt højere end behandlingsprisen for Mirena spiral, som udgør 16,75 kr.¹ per cyklus, når man tager udgangspunkt i, at spiralen er oplagt i 5 år.

Vi vurderer endvidere, at Provera, tabletter med indhold af 5 mg medroxyprogesteron i et cyklisk regime også kan være et relevant behandlingsalternativ til Utrogestan og lægger vægt på, at behandlingsprisen for dette lægemiddel udgør 17 – 34 kr.³ per cyklus og således også er langt billigere end Utrogestan.

I lighed med Medicintilskudsnævnet, vurderer vi, at uanset, at der muligvis er lavere risiko for VTE samt for udvikling af brystcancer i op til 5 år ved anvendelse af Utrogestan, retfærdiggør dette ikke den væsentligt højere behandlingspris sammenlignet med de øvrige markedsførte behandlingsalternativer. Ved denne vurdering har vi også lagt vægt på, at det ikke kan udelukkes, at mikroniseret progesteron er mindre effektivt til beskyttelse mod endometrie-cancer end andre lægemidler med indhold af progesteron/gestagen.

Utrogestan opfylder dermed ikke kriterierne for generelt tilskud.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Utrogestan opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2 og 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen⁴.

* * *

³ Priser per 8. august 2020

⁴ Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi medsender et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

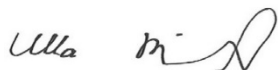
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Utrogestan bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundheds- og Ældreministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

-
1. Produktsresume for Utrogestan. 24. april 2020. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search>
 2. De Lignières B. Oral micronized progesterone. Clin Ther. 1999 Jan;21(1):41-60
 3. Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik 2017. www.dsog.dk (tilgået 6. maj 2020) : https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/59419baf725e253851a0be64/1497471926097/CVD_HT_endelige_EL_LH+%281%29.pdf
 4. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NG23. London: NICE, 2015. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations>
 5. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016 Apr;19(2):109-50
 6. SFOG-råd för menopausal hormonbehandling 2019, Bakgrundsdokument. Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) (tilgået 12. maj 2020). Tilgængelig fra: <https://www.sfog.se/media/336473/bakgrund-mht-preminar-version-hemsida.pdf>
 7. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA. 1996 Feb 7;275(5):370-5
 8. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol. 2010 Dec 15;172(12):1394-403