



Pfizer Danmark ApS  
Att. Peter Bo Poulsen

30. september 2019  
Sagsnr. 2019023848

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

## Duavive får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud

### Afgørelse

Duavive tabletter (med indhold af konjugeret østrogen og bazedoxifen i styrken 0,45+20 mg) får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

### Baggrund

I har den 22. februar 2019 ansøgt om generelt tilskud til Duavive.

Den godkendte indikation for Duavive er ifølge produktresuméet: "*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<sup>2</sup> anbefaler ovennævnte indikation til Duavive til behandling af symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinder med intakt uterus, 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>3</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 mamma- og ovariecancer.

<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> Committee for Medicinal Products for Human Use

<sup>3</sup> Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline (2017). Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Tilgængelig på [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk)

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

Behandlingsprisen for Duavive er høj sammenlignet med tabletter med indhold af østrogen+gestagen.

### Sagsforløb

Vi har forelagt sagen for Medicintilskudsnet på deres møder den 26. marts 2019 og 25. juni 2019. I havde foretræde for Medicintilskudsnet den 25. juni 2019 i forbindelse med afgivelse af høringssvar af den 7. maj 2019.

Nævnet anbefalede i sin 1. indstilling af 23. april 2019, at Duavive ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud med henvisning til, at behandlingsprisen for Duavive er høj sammenlignet med tabletter med indhold af tibolon.

Vi har partshørt jer over nævnets 1. indstilling. I jeres høringssvar af den 7. maj 2019 anfører I, at tibolon ikke er et behandlingsalternativ til Duavive og opfordrer Medicintilskudsnet til at tage kontakt til et antal gynækologer (privatpraktiserende og hospitalsansatte) for at få bekræftet og eventuelt uddybet dette. I høringssvaret foreslår I desuden et generelt klausuleret tilskud til kvinder, der har forsøgt kombinationsbehandling med østrogen+gestagen med mindre noget initialt taler for, at kvinden ikke kan tåle gestagen.

På baggrund af jeres høringssvar bad vi den 20. maj 2019 DSOG om en udtalelse blandt andet 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.

DSOG svarede, 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 spurgte, 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 svarede selskabet, at det er muligt at identificere disse kvinder, da familær 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.

I sin 2. indstilling af den 12. juli 2019 anbefalede Medicintilskudsnet på ny, at Duavive ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud. Nævnet udtaler blandt andet:

*"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. Pfizer 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 pletblødning. 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 har partshørt jer over Medicintilskudsnettets 2. indstilling, og I har sendt os jeres høringssvar den 9. august 2019. I høringssvaret anfører I blandt andet, at de mest almindelige bivirkninger, der fører til seponering af hormonbehandling - ifølge et advisory board - er relaterede til gestagener. I opfordrer os til at tage kontakt til DSOG igen for en vurdering af, om kombinationen østrogen+gestagen er et alternativ til Duavive. I angiver også, at omfanget af bivirkninger ved gestagenholdige behandlingsalternativer som årsag til behandlingsstop - og derved behov for Duavive som behandlingsalternativ - belyses bedst ved kontakt til Praktiserende speciallæger i Gynækologi (DFKO) for det tilfælde, at de ser hovedparten af patienterne.

Den 19. august 2019 bad vi om DSOGs kommentarer til jeres høringssvar for så vidt angik jeres bemærkning om, at holdningen i et advisory board, som I afholdt i oktober 2018, var at de mest almindelige bivirkninger, der fører til seponering af hormonbehandling, er relaterede til gestagener.

Den 19. august 2019 orienterede vi jer om, at vi bad DSOG om bemærkninger til dele af jeres høringssvar. Vi adresserede samtidig en række punkter i jeres høringssvar, herunder baggrunden for, hvorfor Medicintilskudsnettets første og anden indstilling ikke var i overensstemmelse med hinanden og anledningen til, at nævnet tog udgangspunkt i behandling med østrogen+gestagen som alternativ til

Duavive. Vi forklarede endvidere, at vi tog kontakt til DSOG og ikke DFKO, da vi efter fast praksis henvender os til de lægevidenskabelige selskaber, når vi har brug for en udtalelse. Dette da vi forventer, at udtalelser fra lægevidenskabelige selskaber er et udtryk for selskabets og dermed specialets samlede holdning.

Den 5. september 2019 svarer selskabet, at det er korrekt, at nogle kvinder tåler gestagen dårligt, blandt andet på grund af påvirkning af stemningsleje. Selskabet skriver også, at Duavive anvendes i udlandet til kvinder med behov for østrogensubstitution og samtidig behov for forebyggelse af knogleskørhed idet bazedoxifen komponenten er et SERM (selektiv østrogen receptor modulator) produkt. Selskabet skriver hertil, at behandling med systemisk eller lokal østrogen kombineret med alendronat vil kunne anvendes i en sådan situation, hvorfor Duavive ikke rummer noget uopfyldt behov.

Selskabet skriver endvidere, at brugen af hormonbehandling i Danmark blev reduceret med omkring 75% i årene efter meldingerne om, at denne behandling øger risikoen for brystkræft og stroke. Der er derfor empirisk belæg for påstanden om, at de fleste er ophørt på grund af risikoen for disse bivirkninger.

Selskabet skriver til sidst, at vi ikke kender noget til risikoen ved brug af Duavive, hvad angår udfald som dyb venøs trombose, arteriel trombose og brystkræft.

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>4</sup> § 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.

Af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 2, fremgår det, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation.

Vi finder, at Duavive ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1, hvorefter lægemidlet skal have en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på *en velafgrænset indikation*. Vi finder, at indikationen for Duavive ikke er tilstrækkeligt velafgrænset for at opfylde kriteriet. Vi lægger herved vægt på, at det ikke er klart, for hvilke kvinder *behandling med syntetisk gestagen ikke er hensigtsmæssig*.

Vi vurderer, at der ved tildeling af generelt tilskud til Duavive, er en risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation. Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnævnet, at der er risiko for, at Duavive vil blive anvendt til postmenopausale kvinder, der ikke har forsøgt behandling med østrogen+gestagen og som vil kunne behandles med denne kombination. For disse kvinder – uden for den godkendte indikation – mener vi ikke, at prisen på Duavive står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når Duavive stilles over for behandling med tabletter med indhold af østrogen+gestagen. Østrogen+gestagen anbefales af DSOG til kvinder med overgangsalder relaterede genererende symptomer og intakt uterus.

Vi finder ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat. Duavive opfylder således ikke kriterierne for at få generelt tilskud.

---

<sup>4</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud

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

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).

Af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5, fremgår det, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet.

Vi mener, at det er uklart, hvilke postmenopausale kvinder der er omfattet af den foreslåede klausul ”med mindre noget taler for, at kvinden ikke kan tåle gestagen”.

Medicintilskudsnævnet har i sin indstilling af 12. juli 2019 forstået klausulen som bestående af to grupper:

- 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
- 2) postmenopausale kvinder, der har forsøgt behandling med østrogen+gestagen, og som får bivirkninger på denne behandling.

For så vidt angår postmenopausale kvinder omfattet af gruppe 1) mener vi ikke, at Duavive er en hensigtsmæssig behandling. Vi kender ikke frekvensen af bivirkninger som brystkræft og kardiovaskulær sygdom ved behandling med Duavive ud over 1 år. I DSOGs udtalelse udtrykker selskabet bekymring over dette. Der foreligger således ikke på nuværende tidspunkt dokumentation for, at Duavive er en mere sikker behandling til denne patientgruppe end den anbefalede behandling med østrogen+gestagen. I jeres høringssvar af 9. august 2019 understreger I således også, at kvinder med disposition for brystkræft og kardiovaskulær sygdom ikke er en målgruppe for Duavive.

For gruppe 2) postmenopausale kvinder, der har forsøgt kombinationsbehandling med østrogen+gestagen, og som får bivirkninger på denne behandling, vurderer vi, at Duavive kan være en relevant behandling. Vi vurderer dog samtidig, at der er risiko for, at Duavive vil blive anvendt som førstevalg til postmenopausale kvinder, der ikke har forsøgt behandling med østrogen+gestagen. I vores vurdering af risikoen for førstevalg har vi lagt vægt på, at patientgruppen, der får bivirkninger til østrogen+gestagen, er lille i forhold til den samlede patientgruppe af kvinder med symptomer på østrogenmangel, som har behov for systemisk behandling. Ved vores vurdering har vi lagt vægt på nævnets indstilling og på udtalelsen fra DSOG. Vi mener derfor, at der vil være et betragteligt stort antal kvinder, der vil være i risiko for uberettiget at få tilskud til Duavive.

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Duavive opfylder kriterierne for generelt tilskud. Duavive får derfor heller ikke generelt klausuleret tilskud.

#### **Bemærkninger til jeres høringssvar af 9. august 2019**

Som redegjort for i afsnittet *Sagsforløb*, har vi i vores mail af 19. august 2019 adresseret en række af jeres bemærkninger til Medicintilskudsnævnets indstilling af 12. juli 2019. I det følgende forholder vi os derfor alene til relevante dele af jeres

høringssvar af 9. august 2019, som vi ikke tidligere har adresseret og som ikke berøres andre steder i denne afgørelse.

I anfører i jeres høringssvar, at det undrer jer, at nævnet som begrundelse for valget af østrogen og gestagen som det rette alternativ til Duavive® refererer til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi's (DSOG) guideline fra 2017. I skriver, at denne reelt har udgangspunkt i en guideline fra det engelske National Institute for Health and Care Excellence fra 2015 og at begge guidelines er udarbejdet før selective estrogen receptor modulators (SERM), herunder Duavive®, var tilgængelige på markedet. I mener ikke, at disse guidelines kan bruges til at argumentere for, at Duavive® ikke har en plads i behandlingen.

Vi kan hertil bemærke, at Medicintilskudsnævnet ikke bruger DSOGs guideline til at argumentere for, at Duavive® ikke har en plads i behandlingen af postmenopausale kvinder. Nævnet lægger derimod 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. Nævnet finder, at dette er relevant i forhold til de kvinder – uden for den godkendte indikation – som der er risiko for vil blive behandlet med Duavive. Som det fremgår af ovenstående begrundelse vurderer vi, at Duavive kan være en relevant behandling for postmenopausale kvinder, der har forsøgt kombinationsbehandling med østrogen+gestagen, og som får bivirkninger på denne behandling.

Vi skal ligeledes bemærke, at vi to gange har bedt DSOG om en udtalelse i forbindelse med vores behandling af jeres ansøgning om generelt tilskud til Duavive. Selskabets udtalelser har indgået i vores vurdering af jeres ansøgning, uanset at selskabets behandlingsvejledning er udarbejdet inden Duavive var tilgængeligt på markedet.

I jeres høringssvar opfordrede I Medicintilskudsnævnet til at undersøge, hvor patienter med postmenopausale problemer i realiteten behandles, når der er tale om farmakologisk behandling, samt hvor mange det drejer sig om.

Vi har ikke bedt om et udtræk fra Lægemiddelstatistikregistret, da vi vurderer, at disse data ikke vil have betydning for udfaldet af denne sag, hvor vi i relation til generelt klausuleret tilskud vurderer, at der er risiko for førstevalg til postmenopausale kvinder, der ikke har forsøgt standardbehandling med østrogen+gestagen.

### **Lovgrundlag**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, stk. 3, nr. 2 og nr. 5, samt stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>5</sup>.

\* \* \*

### **Sagsforløb og tilskudsnotat**

Vi vedlægger 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 Duavive bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

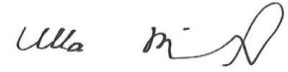
---

<sup>5</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud

**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