

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2025061243 (LMST)
Sagsnr. 2025061257 (MTN)
Den 20. august 2025

Medicintilskudsnævnets indstilling – Utrogestan

Besins Healthcare har den 10. juni 2025 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Utrogestan, bløde kapsler med indhold af mikroniseret progesteron i styrken 100 mg.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 24. juni 2025.

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

Utrogestan
bløde kapsler med indhold af mikroniseret progesteron i styrken 100 mg
(herefter Utrogestan)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Kvinder med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, der er i transdermal østrogenbehandling og som har behov for gestagen til beskyttelse mod endometriehyperplasi".

Godkendt indikation

Utrogestan er godkendt som supplement til østrogensubstitutionsbehandling i peri- og postmenopausen.¹

Anbefalet dosis

Sædvanligvis er dosis ifølge produktresumet 2 kapsler svarende til 200 mg daglig i mindst 12 dage per måned.¹

International Menopause Society (IMS) skriver i deres behandlingsvejledning² fra 2016, at mikroniseret progesteron hos postmenopausale kvinder kan anvendes i et cyklisk regime med 100 mg daglig.

Virkning af progesteron

Ved anvendelse af progesteron til behandling af postmenopausale kvinder i østrogensubstitutionsbehandling ses en dosisafhængig induktion af sekretoriske forandringer i endometriet.

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.^{2,3,4}

Anbefalet behandling

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

DSOG har en vejledning om postmenopausal hormonterapi³ fra 2017, som tager udgangspunkt i den tilsvarende NICE guideline⁴. DSOGs vejledning er under opdatering og forventes tilgængelig i efteråret 2025.⁵ DSOG henviser derudover til behandlingsvejledning fra IMS² fra 2016, som ligeledes forventes opdateret i 2025.⁶

DSOG skriver, at substitution med kvindelige kønshormoner kan overvejes ved generende symptomer relateret til overgangsalder efter grundig information om fordele og risici, herunder en vurdering af kvindens kardiovaskulære risiko. Der bør behandles i lavest mulig dosering, i kortest mulig tid og gerne med dermal applikation. Hysterektomerede kvinder behandles med østrogen alene og ikke-hysterektomerede kvinder behandles med østrogen kombineret med gestagen/progesteron. Det fremgår desuden af vejledningen, 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 ren østrogen er forbundet med øget risiko for endometriehyperplasi, mens lavdosis østrogen kombineret med progesteron synes at beskytte endometriet.

Kontraindikationer for hormonterapi er brystcancer, endometriecancer og anden hormonsensitiv cancer eller disposition herfor samt venøs tromboemboli, apopleksi og kardiovaskulær sygdom.³

Sundhedsstyrelsen (SST)

Af Indsatser for Rationel Farmakoterapis artikel *Hormonbehandling i overgangsalderen*⁷ fra 2022 fremgår det, at mange kvinder i forbindelse med overgangsalderen (menopausen) oplever blødningsforstyrrelser, hedsvedeture og atrofisk vaginitis. Det fremgår også, at disse gener er ufarlige og ofte går over af sig selv, og at systemisk hormonterapi kun bør anvendes ved persisterende, moderate til svære gener, der påvirker livskvaliteten. 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, såfremt dette sker i kombination med en højdosis hormonspiral (Mirena, Levosert) for at modvirke vækst af livmoderslimhinden. Sundhedsstyrelsen skriver endvidere, at transdermal østrogenbehandling anbefales som førstevalg til kvinder med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, idet brug af oral behandling med østrogen alene eller i kombination med gestagen i observationelle studier er associeret med højere forekomst af venøse blodpropper og stroke, i forhold til brug af transdermal behandling.^{7,8}

Effekt af mikroniseret progesteron

DSOG og NICE har ikke vurderet anvendelsen af mikroniseret progesteron særskilt. DSOG³ henviser til vejledningen fra IMS², hvor det fremgår, at et randomiseret placebokontrolleret studie, PEPI-studiet⁹, har påvist tilstrækkelig endometriebeskyttelse hos personer i menopausal hormonterapi med mikroniseret progesteron i både cyklisk og kontinuerligt regime. Effekten af mikroniseret progesteron er vurderet histologisk og sammenlignet med syntetiske progesteroner.

Pris og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Utrogestan per cyklus på 28 dage er 50,71 – 64,08 kr. i et cyklisk regime med 200 mg daglig i 12 dage og 59,16 – 74,76 kr. i et kontinuerligt regime med 100 mg daglig.

Gestagener

Behandlingsprisen for Mirena spiral med indhold af levonorgestrel er 15,21 kr. per cyklus på 28 dage, når man tager udgangspunkt i, at spiralen har en virkningsvarighed på 5 år. Mirena har generelt klausuleret tilskud til

kvinder med behandlingskrævende menoragi samt kvinder med behov for beskyttelse mod endometriehyperplasi under østrogen-substitutionsbehandling.

Behandlingsprisen for tabletter med indhold af medroxyprogesteron per cyklus på 28 dage er 17,94-35,88 kr. i et cyklisk regime med 5-10 mg i 10 dage. Tabletterne har generelt tilskud.

Kombinationslægemidler med østrogen og gestagen

Behandlingsprisen for kombinationsplaster med indhold af østrogen og gestagen per cyklus på 28 dage er henholdsvis 172,20 kr. i et kontinuerligt regime og 172,70 kr. i et cyklisk regime. Kombinationsplastrene har generelt tilskud.

Behandlingsprisen for orale kombinationslægemidler med østrogen og gestagen per cyklus på 28 dage er 62,23 – 140,65 kr. i et kontinuerligt regime. Kombinationslægemidlerne har generelt tilskud.

Kombinationer af transdermal østrogen og gestagen^a

Behandlingsprisen for kombination af *østrogen gel i pumpe* eller *kutanspray* og *gestagen* i et kontinuerligt regime per cyklus på 28 dage er 105,86 – 212,31 kr. (Utrogestan), 64,64 – 189,03 kr. (Provera) og 61,91 – 168,36 kr. (Mirena). Gel og kutanspray med østrogen har generelt tilskud.

Behandlingsprisen for kombination af *østrogen depotplaster* og *gestagen* i et kontinuerligt regime per cyklus på 28 dage er henholdsvis 214,41 – 326,71 kr. (Utrogestan), 173,19 – 303,43 kr. (Provera) og 170,46 – 282,76 kr. (Mirena). Østrogen depotplaster har generelt tilskud.

Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner mikroniseret progesteron og medroxyprogesteron som tillægsbehandling til østrogen hos kvinder i menopausen, enten som cyklisk eller kontinuerlig behandling. Effektdata stammer fra et fransk kohortestudie¹⁰ initieret i 1990 og med selvrapporterede data, som undersøgte sammenhængen mellem kombinationsbehandling med østrogen og progesteron og risikoen for brystkræft i forhold til tid fra menopausens debut til behandlingsstart. I analysen anvendes en Markov model, hvor stadierne er "på menopausal hormon terapi", "off menopausal hormonterapi", "akut venøs tromboemboli", "brystkræft", "endometrikræft" og "død". Modellen antager et 50:50 split mellem kontinuerlig og cyklisk behandling med progesteron. Behandlingstiden er sat til 4,2 år, og tidshorisonten er livslang. Analysen finder, at mikroniseret progesteron dominerer medroxyprogesteron med en ICER på 71.989 kr. per QALY.

Begrundelse

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

"Kvinder med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, der er i transdermal østrogenbehandling og som har behov for gestagen til beskyttelse mod endometriehyperplasi".

Vi vurderer, at Utrogestan har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at den behandlingsmæssige værdi for Utrogestan står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af vores forslag til klausul.

I vores vurdering af, at Utrogestan har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt, lægger vi vægt på, at Utrogestan er godkendt som supplement til østrogensubstitutionsbehandling i peri- og postmenopausen.¹ Vi lægger også vægt på, at IMS skriver, at PEPI-studiet⁹ har påvist tilstrækkelig endometriebeskyttelse af mikroniseret

^a Ved prissammenligning anvendes følgende doser per dag for udvalgte lægemidler:
transdermal østrogen (gel i pumpe og kutanspray): 1-3 doser, Utrogestan: 100 mg og Provera 5-10 mg.

progesteron hos personer i menopausal hormonterapi i både cyklisk og kontinuerligt regime sammenlignet med andre lægemidler med indhold af progesteron.² Vi lægger endvidere vægt på, at DSOG³ og SST⁷ skriver, at kvinder i overgangsalderen med livmoder skal have kombinationsbehandling med østrogen og gestagen for at beskytte endometriet.

Ansøger har søgt om generelt tilskud, hvilket betyder, at alle patienter omfattet af den godkendte indikation vil være omfattet af et sådant generelt uklausuleret tilskud. Vi vurderer imidlertid, at behandlingsprisen for Utrogestan ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for kvinder, der ikke har risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, som kan behandles med en kombination af oralt østrogen og gestagen i et kontinuerligt regime, der koster 62,23 – 140,65 kr. per cyklus på 28 dage. Ved vores vurdering lægger vi vægt på anbefalingerne fra DSOG³ og SST⁷ om at behandle ikke-hysterektomerede kvinder med østrogen kombineret med gestagen/progesteron, samt at SSTs anbefaling om at anvende transdermal behandling som førstevalg udelukkende omfatter kvinder med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom.⁷ Vi lægger desuden vægt på, at DSOG³ skriver, at kontinuerlig kombinationsbehandling med østrogen og gestagen er mere sikkert for endometriet end cyklisk behandling, og måske endda beskyttende.

Vi finder udelukkende, at behandling med Utrogestan er rationel for patienter omfattet af vores forslag til klausul: *Kvinder med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, der er i transdermal østrogenbehandling og som har behov for gestagen til beskyttelse mod endometriehyperplasi.*

I vores vurdering lægger vi vægt på, at DSOG³ skriver, at der ved hormonbehandling altid bør behandles i lavest mulig dosering, i kortest mulig tid og gerne med dermal applikation, samt at SST⁷ anbefaler transdermal behandling som førstevalg til kvinder med risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, idet brug af oral behandling med østrogen alene eller i kombination med gestagen i observationelle studier er associeret med højere forekomst af venøse blodpropper og stroke sammenlignet med transdermal behandling. Vi lægger endvidere vægt på, at behandlingsprisen for Utrogestan i kombination med transdermal østrogen *gel i pumpe* eller *kutanspray* i et kontinuerligt regime på 105,86 – 212,31 kr. per cyklus på 28 dage, ligger på niveau med behandlingsprisen på 172,20 kr. for kombinationsplaster med indhold af østrogen og gestagen i et kontinuerligt regime.

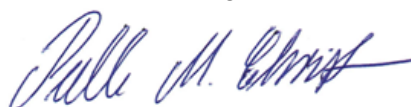
Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Utrogestan, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til vores forslag til klausul.

Vi har ikke lagt vægt på den medsendte sundhedsøkonomiske analyse. Det skyldes særligt, at analysen er baseret på resultater fra et fransk kohortestudie¹⁰ fremfor data fra randomiserede studier. I det anvendte studie¹⁰, som blev indledt i 1990, indgår selvrapporterede data for hvilket lægemiddel, som patienten var i behandling med og data for komparator dækker over flere andre behandlinger. Samlet vurderer vi, at data, der indgik i analysen, har lav ekstern validitet og er forbundet med store usikkerheder.

Afsluttende bemærkninger

Vi har noteret os, at DSOGs vejledning forventes opdateret i efteråret 2025 og har samtidig bemærket, at der er prisforskelle mellem flere af lægemidlerne indenfor terapiområdet. Vi opfordrer på denne baggrund Lægemiddelstyrelsen til at undersøge, om disse forhold kunne give anledning til at overveje fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til behandling af symptomer i forbindelse med overgangsalderen.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

1. Produktsresumé for Utrogestan. 22. april 2022. Offentliggjort 25. april 2022. Besøgt 16. juni 2025. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FU%252FUtrogestan%252C%252520kaps-ler%252C%252520bl%2525c3%2525b8de%252520100%252520mg.doc?button=search&entity_id=04a54cbaed5a65817e58d4fa5fdf8567&entity_title=Utrogestan%2C+kaps-ler%2C+bl%2C%B8de+100+mg.doc&entity_type=productresume&q=utrogestan&rank=6&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² 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.
- 3 Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik. 2017. Besøgt 16. juni 2025. Tilgængelig fra: https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/59419baf725e253851a0be64/1497471926097/CVD_HT_endelige_EL_LH+%281%29.pdf
- 4 Menopause: Identification and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2015. Besøgt 16. juni 2025. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations>
- 5 Jessen B. Mange læger tager selv hormoner, men får kritik for at være restriktive over for kvinder i overgangsalderen. Ugeskrift for Læger. 26. maj 2025. Besøgt 16. juni 2025. Tilgængelig fra: <https://ugeskriftet.dk/nyhed/mange-laeger-tager-selv-hormoner-men-faar-kritik-vaere-restriktive-over-kvinder-i>
- 6 IMS Recommendations. International Menopause Society (IMS). 2025. Besøgt 6. august 2025. Tilgængelig fra: <https://www.imsociety.org/statements/ims-recommendations/?v=0ecbf9426bcf>
- 7 Hormonbehandling i overgangsalderen. Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2022. Opdateret 6. april 2022. Besøgt 6. august 2025. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/Rationel-Farmakoterapi-3-2022/Hormonbehandling-i-overgangsalderen>
- 8 Hormonbehandling i klimakterie og menopause. Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 2021. Besøgt 14. august 2025. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Hormonbehandling-i-klimakterie-og-menopause/Hormonbehandling-i-klimakterie-og-menopause_2021.ashx?sc_lang=da&hash=880430CE75B548C0528D1DC1848DD3D2
- 9 The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1996;27275:370-5.
- 10 Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast kræft: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? J Clin Oncol. 2009 Nov 1;27(31):5138-43.