



Besins Healthcare SA

Att.: Ann-Sofie Brandt, Market Access Sweden

Den 22. maj 2023
Sagsnr. 2023034283

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

Progestan får generelt tilskud

Afgørelse

Progestan, bløde vaginalkapsler, med indhold af progesteron i styrkerne 200 mg og 300 mg får generelt tilskud med virkning fra markedsføringstidspunktet.

Sagsfremstilling

I har ansøgt om generelt tilskud til Progestan, bløde vaginalkapsler, med indhold af progesteron i styrkerne 200 mg og 300 mg (herefter Progestan).

Godkendt indikation^{1,2}

Progestan 200 mg er indiceret hos kvinder til:

- Supplementering i lutealfasen under cyklusser med fertilitetsbehandling (assisteret reproduktionsteknologi (ART)).
- Forebyggelse af præterm fødsel hos kvinder med enkeltfoldsgraviditet, der har en kort cervix (cervix ≤ 25 mm ved ultralyd i andet trimester) og/eller spontan præterm fødsel i anamnesen.

Progestan 300 mg er indiceret til voksne kvinder til supplementering i lutealfasen under cyklusser med assisteret reproduktionsteknologi (ART).

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Progestan fik markedsføringstilladelse den 23. februar 2023 og forventes markedsført i Danmark fra december 2023. Progestan er placeret i udleveringsgruppe B.^{1,2}

Anbefalet dosis^{1,2}

Progestan 200 mg

Ved *supplementering i lutealfasen under cyklusser med fertilitetsbehandling (assisteret reproduktionsteknologi)* er den anbefalede dosis 600 mg/dag fordelt på tre doser. Behandlingen startes senest på den tredje dag efter udtagning af oocytter. Ved bekræftelse af graviditet fortsættes behandlingen, som minimum indtil 7. uge, men ikke længere end til 12. graviditetsuge.

Ved *forebyggelse af præterm fødsel hos kvinder med enkeltfoldsgraviditet, der har en kort cervix og/eller spontan præterm fødsel i anamnesen* er den anbefalede dosis 200 mg om dagen, der tages om aftenen ved sengetid fra omkring uge 20 til 34 i graviditeten.

Progestan 300 mg

Den anbefalede dosis er 600 mg/dag, fordelt på to doser, en om morgenen og den anden ved sengetid. Behandlingen startes senest på den tredje dag efter udtagning af oocytter og fortsættes som minimum indtil 7. graviditetsuge, men ikke længere end til 12. graviditetsuge, eller indtil menstruationen begynder.

Anbefalet behandling

Sundhedsstyrelsen (SST)

I en artikel fra SST, Rationel Farmakoterapi, *Farmakologisk behandling af infertilitet*³ (2012), fremgår det, at der ved lutealfase-understøttende behandling, efter anvendelse af GNRH-analoger eller -antagonister, gives et tilskud af progesteron for, at embryonerne kan sætte sig fast i endometriet. Varigheden af progesteronbehandlingen er omdiskuteret og på de fleste klinikker ophører behandlingen på tidspunktet for graviditetsprøven. Det fremgår videre af artiklen, at progesteron kan gives som vaginal gel eller vaginaltabletter. Lutealfase-understøttende virkning kan også opnås ved HCG-injektioner 2-3 gange per uge, men med øget risiko for udvikling af ovariehyperstimulationssyndrom.

Det fremgår af *Anbefalinger for svangreomsorgen*⁴ fra SST (2022), at progesteronbehandling anvendes efter gældende retningslinjer til forebyggelse af for tidlig fødsel. Behandlingen kan nedsætte risikoen for præterm fødsel med 30%, hvis den gravide er i højrisikogruppe. Behandlingen er ikke forbundet med øget risiko for misdannelser eller andet negativt langtidsudkomme for børnene, men der er mistanke om, at det giver øget risiko for sygdom hos barnet i nyfødthedsperioden, hvorfor behandlingen er omdiskuteret.

Dansk Fertilitetsselskab (DFS)

Det fremgår af guideline fra DFS vedrørende *Homolog intrauterin insemination*⁵ (2016), at man kan overveje lutealfase støtte med progesteron ved stimulation med ren FSH, mens det ikke er sikkert bevist at hjælpe ved stimulation med clomifen.

Det fremgår ligeledes af guideline fra DFS vedrørende *Intrauterin insemination med donorsæd*⁶ (2016), at man kan overveje lutealfase støtte med progesteron ved stimulation med ren FSH.

*Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)*⁷

Det fremgår af guideline fra DSOG vedrørende *Progesteron og præterm fødsel* (2013), at progesteron anbefales til alle gravide kvinder, der tidligere har født spontant før 34 uger og alle gravide kvinder med tidligt afkortet cervix (<20 mm før 34 uger). DSOG anfører endvidere, at progesteron muligvis har en graviditetsforlængende effekt og følges af bedre neonatalt resultat ved afkortet cervix (≤25 mm) for flerfoldsgravide.

Det fremgår endvidere af DSOGs guideline, at progesteron doseres vaginalt i doser på 90 mg (i gel) eller 100-200 mg (i vagitorer). Der er ligeværdig effekt af 90 mg i vaginal gel og 200 mg i vaginalkapsler, men det vides ikke, om den gode effekt også kan opnås med 100 mg i vaginaltabletter.

Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG)

Det fremgår af guideline fra NFOG vedrørende *Progesterone for prevention of preterm birth*⁸ (2019), at der er en svag anbefaling for brug af progesteron hos kvinder, der tidligere har haft en præterm fødsel før uge 37. Der er endvidere en svag anbefaling for brug af progesteron hos kvinder med enkeltgraviditet før uge 25 og en kort livmoderhals (≤25 mm), hvor vaginalt progesteron bør overvejes for at reducere risikoen for tidlig fødsel før uge 33-35. NFOG bemærker endvidere, at usikkerheden om, hvorvidt der er en mulig risiko for sjældnen, men alvorlig, neurologisk funktionsnedsættelse hos afkommet på grund af progesteronbehandling, skal tages i betragtning.

Klinisk virkning af Progestan¹

Progesteron er vigtigt under graviditeten for at holde livmoderen i ro ved at begrænse produktionen af stimulerende prostaglandiner, der fremkalder livmoderkontraktioner. Progesteron begrænser også frigivelsen af matrixmetalloproteinaser, der kan forårsage cervikal udslettelse og blødgøring ved at hæmme ekspansionen af kontraktionsassocierede proteingener (ionkanaler, oxytocin- og prostaglandinreceptorer og *gap junctions*) i myometriet. Selvom progesteronniveauet i den materielle cirkulation ikke ændrer sig signifikant i ugerne op til indtræden af veer, er indtræden af veer ved eller før terminen forbundet med et funktionelt ophør af progesteronaktivitet på livmoderniveau.

I en meta-analyse af individuelle deltagerdata fra randomiserede, kontrollerede studier (EPPPIC 2021) blev det konkluderet, at vaginalt progesteron reducerede fødsel før 34. gestationsuge ved højrisiko-enkeltfoldsgraviditet.

Studier af enkeltfoldsgraviditeter omfattede primært kvinder med tidligere spontan præterm fødsel eller kort cervix. Præterm fødsel før uge 34 var reduceret hos kvinder, der fik vaginalt progesteron (samlet patientgruppe = 3769). På grund af den højere underliggende risiko var den absolutte risikoreduktion større hos kvinder med kort cervix, og derfor kan behandlingen være mest nyttig for disse kvinder. I forbindelse med fælles beslutningstagen hos kvinder med højrisiko-enkeltfoldsgraviditet bør den individuelle risiko, de potentielle fordele, skader og praktikaliteter ved interventionen drøftes. Evidensen understøttede ikke gestagenbehandling ved uselektede flerfoldsgraviditeter.

Priser og behandlingsalternativ

Behandlingsprisen for Progestan 200 mg er [redacted] kr. per dag afhængigt af indikation. Behandlingsprisen for Progestan 300 mg er [redacted] kr. per dag.

Behandlingsprisen for andre lægemidler med indhold af progesteron til vaginal anvendelse er 12,61-70,79 kr. per dag afhængigt af indikation.^a Præparaterne har generelt tilskud.

Sagsforløb

I har den 28. marts 2023 ansøgt om generelt tilskud til Progestan i styrken 200 mg. Vi sendte jer et ansøgnings-skema til udfyldning den 29. marts 2023. Vi modtog et udfyldt ansøgnings-skema den 4. april 2023.

I har den 6. maj 2023 oplyst, at I også har fået markedsføringstilladelse til Progestan i styrken 300 mg, og at I ønsker at tilføje denne styrke til ansøgningen. Vi sendte jer et ansøgnings-skema til udfyldning den 6. maj 2023. Vi modtog et udfyldt ansøgnings-skema den 16. maj 2023.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^b § 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

^a Tilskudspris i takstperioden 15. maj til 28. maj 2023. Behandlingsprisen er beregnet ud fra dosering ifølge produktresumé og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis guideline vedrørende progestan og præterm fødsel (2013) Tilgængelig fra: <http://gynobsguide-line.dk/sandbjerg/Progesteron%20og%20preterm%20foedsel.pdf>.

^b Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

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.

Vi finder, at Progestan i styrkerne 200 mg og 300 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Progestan 200 mg er godkendt til supplementering i lutealfasen under cyklusser med fertilitetsbehandling (assisteret reproduktionsteknologi (ART)) og forebyggelse af præterm fødsel hos kvinder med enkeltfoldsgraviditet, der har en kort cervix (cervix ≤ 25 mm ved ultralyd i andet trimester) og/eller spontan præterm fødsel i anamnesen¹, og at Progestan 300 mg er godkendt til voksne kvinder til supplementering i lutealfasen under cyklusser med assisteret reproduktionsteknologi (ART)².

Vi lægger endvidere vægt på anbefalingerne fra SST³ (2012) og DFS^{5,6} (2016), hvoraf det fremgår, at progesteron kan anvendes, som lutealfase-understøttende behandling. Derudover lægger vi vægt på, at DSOG⁷ (2013) og NFOG⁸ (2019) anbefaler progesteron til kvinder med kort cervix og til kvinder, som tidligere har haft en præterm fødsel.

Vi vurderer, at priserne for Progestan i styrkerne 200 mg og 300 mg står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, og dermed opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at prisen for Progestan i styrkerne 200 mg og 300 mg på [REDACTED] kr. per dag er enten lavere end eller indenfor prisspændet på 12,61-70,79 kr. per dag for andre vaginale lægemidler med indhold af progesteron, der har generelt tilskud.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt tilskud til Progestan i styrkerne 200 mg og 300 mg.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, i medicintilskudsbekendtgørelsen^b.


* * *

Revurdering

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

Tilskudsstatus for Progestan i styrkerne 200 mg og 300 mg bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Progestan, 200 mg, bløde vaginalkapsler. Lægemiddelstyrelsen. 3. maj 2023. Offentliggjort 8. maj 2023. Besøgt 22. maj 2023. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FP%252FProgestan%252C%252520bl%2525c3%2525b8de%252520vaginalkapsler%252520200%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=c71f7072443e3b81fb0cd1113d46645&entity_type=productresumeg&q=progestan&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

² Produktresumé for Progestan, 300 mg, bløde vaginalkapsler. Lægemiddelstyrelsen. 3. maj 2023. Offentliggjort 8. maj 2023. Besøgt 22. maj 2023. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FP%252FProgestan%252C%252520bl%2525c3%2525b8de%252520vaginalkapsler%252520300%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=f56225d664635466298d0542b0f11d07&entity_type=productresumeg&q=progestan&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93

³ Famakologisk behandling af infertilitet. Peter J. Hornes. Sundhedsstyrelsen. Rationel Farmakoterapi. Nr. 1, 2012. Opdateret 23. januar 2012. Besøgt 22. maj 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2012/Rationel-farmakoterapi-1-2012/Farmakologisk-behandling-af-infertilitet>

⁴ Anbefalinger for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen. 4. udgave, 1. oplag. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Anbefalinger-svangreomsorgen/Svangreomsorg-2022-ny.ashx>

⁵ Homolog intrauterin insemination. Dansk Fertilitetsselskab. 13. marts 2016. Besøgt 22. maj 2023. Tilgængelig fra: https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2018/10/iui-d_290316.pdf

⁶ Intrauterin insemination med donorsæd. 13. marts 2016. Besøgt 22. maj 2023. Tilgængelig fra: https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2018/10/iui-d_290316.pdf

⁷ Progesteron og præterm fødsel. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Revideret 2013. Besøgt 22. maj 2023. Tilgængelig fra: <http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/Progesteron%20og%20preterm%20foedsel.pdf>

⁸ Progesterone for prevention of preterm birth. Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology. Publiceret 1. juli 2019. Besøgt 22. maj 2023. Tilgængelig fra: <https://app.maicapp.org/#/guideline/pEQmQE>