

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020041435 (LMST)
Sagsnr. 2020052198 (MTN)
Den 6. juli 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Utrogestan

Besins Healthcare har den 8. april 2020 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Utrogestan bløde kapsler, der indeholder 100 mg progesteron.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 26. maj 2020.

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 progesteron i styrken 100 mg)
(herefter Utrogestan)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Utrogestan

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

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).

Behandling med gestagen/progesteron

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 antimotisk virkning på endometriet og gives for at beskytte endometriet mod den proliferative effekt af østrogen i forbindelse med hormonerapi 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

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) (3) har udarbejdet en vejledning om postmenopausal hormonerapi med udgangspunkt i den tilsvarende NICE guideline (4). DSOG henviser derudover til en vejledning fra International Menopause Society (IMS) opdateret i 2016 (5). Ansøger har endvidere henvist til en guideline fra det svenske selskab for obstetrik og gynækologi (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, endometrie-cancer 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 endometrie-cancer 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 endometrie-cancer 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 endometrie-cancer 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 endometrie-cancer 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 en 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 kohortestudie (EPIC) (8), hvor man så en øget forekomst af endometrie-cancer 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 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).

Ansøger henviser til den svenske guideline, hvoraf det fremgår, at observationelle studier indikerer, at progesteron-komponenten i sig selv er associeret med en øget risiko for VTE. Det svenske selskab 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 vejledningerne, 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.

Det svenske selskab for gynækologi og obstetrik 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.

Behandlingspris

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

Behandlingsalternativer

Vi vurderer, at Mirena® spiral med indhold af levonorgestrel er et relevant behandlingsalternativ til Utrogestan. Behandlingsprisen er 17,27 kr.¹ per cyklus, når man tager udgangspunkt i, at spiralen er oplagt i 5 år. Mirena har ikke generelt tilskud, men det er fast praksis at yde 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.

Begrundelse

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

Vi begrundes 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 hormonterapi) øger risikoen for VTE. Vi lægger dog vægt på, at NICE anfører, at der mangler studier af høj kvalitet til at bekræfte dette.

¹ Priser per 15 maj, 2020

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.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

-
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 Gynækologi (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