



Avia Pharma AB
Att. Mattias Wik

18. februar 2020
Sagsnr. 2019110166

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

Intrarosa får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Intrarosa vagitorier (med indhold af prasteron i styrken 6,5 mg) får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 1. november 2019 ansøgt om generelt tilskud til Intrarosa på vegne af EndoCeutics LTD.

Den godkendte indikation for Intrarosa er ifølge produktresuméet: "*Behandling af vulvær og vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder med moderate til svære symptomer.*" Doseringen er 1 vagitorie dagligt.

Der er udført to kliniske studier¹ med prasteron 6,5 mg dagligt (samlet population = 1196) over for placebo (samlet population = 474) hos postmenopausale kvinder i alderen 40-80 år med vulvær og vaginal atrofi. Studiet påviste en statistisk signifikant forbedring af de 3 primære endepunkter; stigning i andelen af overfladeceller, et fald i andelen af parabasale celler og et fald i vaginas pH-værdi efter 12 uger. Der sås derudover en signifikant bedring af symptomet dyspareuni for prasteron sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige, placebojusterede, andel af kvinder, der oplevede bedring, lindring eller væsentlig bedring af dyspareuni med prasteron var henholdsvis 14,9%, 15,4% og 12,4% efter 12 uger. Der er ikke udført kliniske effektstudier med prasteron 6,5 mg over for lokal østrogenbehandling godkendt til behandling af vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder.

Intrarosa har været tilgængelig siden 31. december 2018. På det danske marked findes desuden vaginaltabletter og vaginalindlæg med indhold af estradiol, som begge er receptpligtige og som har generelt tilskud. Der findes endvidere vagitorier og vaginalcreme med indhold af estriol i håndkøb, som har klausuleret tilskud til *urogenitale symptomer forårsaget af østrogenmangel*, når lægen udskriver disse lægemidler på recept. Alle de nævnte lægemidler er godkendt til behandling af lignende indikationer.

I ansøgningen henviser I til 2 studier af Bachmann et al. (2008)² og Bouchard et al. (2015)³ som dokumentation for, at postmenopausale kvinder har behov for hyppigere dosering af lokale østrogener end 2 gange om ugen, som er den anbefalede dosering i lægemidlernes produktresumeer.

Formålet med studiet af Bachmann et al. (2008) var at undersøge, om der var forskel i effekten af estradiol 25 mikrogram, estradiol 10 mikrogram og placebo. Stu-

¹ European Medicines Agency. Assessment report. Intrarosa. 9. november 2017. EMA/793337/2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report_en.pdf

² Bachmann G et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):67-76

³ Bouchard C et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvo-vaginal atrophy. *Climacteric.* 2015;18(4):590-607

diet viste, at behandling med estradiol 25 mikrogram og 10 mikrogram begge var statistisk signifikant bedre end placebo. Forfatterne angiver ikke, at resultaterne indikerer, at der skulle være et behov for hyppigere dosering af estradiol, eller at effekten aftager i studieperioden.

Studiet af Bouchard et al. (2015) undersøgte effekten af et reduceret doseringsregime af prasteron 6,5 mg på vaginal tørhed over for placebo. Doseringsregimet var 1 vagitorie 1 gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 1 vagitorie 2 gange ugentligt i 10 uger. Studiet viste, at effekten var mest udtalt efter 2 uger. Efter 12 uger sås en mindre udtalt effekt af prasteron på alle effektmål, hvor effekten af prasteron 2 gange ugentligt i forhold til vaginal tørhed ikke var forskellig fra placebo. Forfatterne konkluderer, at det undersøgte doseringsregime er en suboptimal behandling til kvinder med symptomer/tegn på vulvovaginal atrofi. Forfatterne angiver desuden, at data fra studiet indikerer, at behandling med prasteron 6,5 mg 2 gange per uge er lige så effektivt, som behandling med Estradiol 10 mikrogram 2 gange per uge ved symptomlindring af vulvovaginal atrofi og henviser til resultaterne fra studiet af Bachmann et al. (2008). Studiet af Bouchard et al. (2015) er finansieret af EndoCeutics Inc.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) anbefaler i guideline vedrørende *Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal atrofi*⁴, at postmenopausale kvinder med dyspareuni og vulvo-vaginal atrofi bør tilbydes lokal vaginal østrogenbehandling. Selskabet skriver, at de forskellige vaginale østrogenbehandlingsformer er ligeværdige, hvorfor ring (tidligere omtalt som vaginalindlæg) eller tabletbehandling (vaginaltabletter/vagitorier) bør foretrækkes som førstevalgsbehandling, da de er nemmere at dosere frem for creme.

Behandlingsprisen for Intrarosa er høj sammenlignet med vaginaltabletter, vagitorier og vaginalcreme med indhold af østrogen, når lægemidlerne anvendes i de vedligeholdelsesdoser, der anbefales i lægemidlernes produktresuméer efter 2 ugers initialbehandling. Behandlingsprisen for Intrarosa er også højere end prisen for vaginalindlæg med indhold af østrogen, som skal skiftes hver 3. måned.

Til brug for Medicintilskudsnevnets behandling af ansøgningen, har vi indhentet data fra Lægemiddelstatistikregistret⁵, der viser, at de kvinder, der i 2018 var i behandling med vaginaltabletter, vagitorier og vaginalcreme, i gennemsnit har indløst recept på 2,2 vaginaltabletter med indhold af estradiol (108.676 kvinder), 2,0 vagitorier med indhold af estriol (1.287 kvinder) og 4,6 applikationsdoser af vaginalcremen med indhold af estriol (875 kvinder), når receptkøbene opgøres per uge.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnevnet den 26. november 2019, hvor I havde foretræde. Nævnet anbefaler, at Intrarosa ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 16. december 2019 udtaler nævnet:

"Vi indstiller, at Intrarosa ikke får generelt tilskud og begrundet vores indstilling med, at lægemidlets pris efter vores vurdering ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at der ikke er udført kliniske effektstudier med Intrarosa over for lægemidler med indhold af østrogen til lokalbehandling. Vi ved derfor ikke, om effekten af Intrarosa er bedre, ligeværdig eller dårligere end eksempelvis vaginaltabletter med indhold af estradiol

⁴ Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal atrofi. Guideline, 6. september 2019. Tilgængelig fra: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5d711822e3dba10001e2c0af/1567692839752/Guideline%2520skabelon%2520uden%2520figur.pdf>

⁵ Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret (opdateret til og med 31. oktober 2019)

10 mikrogram. Vi har derudover lagt vægt på, at data fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at kvinder i lokalbehandling med østrogen stort set anvender lægemidlerne i overensstemmelse med produktresuméernes anbefalede vedligeholdelsesdoser på 2 gange ugentligt og dermed ikke dagligt, som ansøger angiver, at studier har påvist, at der er behov for. Hertil kommer, at Intrarosa ikke omtales i guidelinen fra DSOG, som omhandler lokal østrogenbehandling samt at behandlingsprisen for Intrarosa er høj sammenlignet med andre anbefalede markedsførte lægemidler med indhold af østrogen til lokalbehandling.

Vi finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Intrarosa opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.”

Vi har partshørt jer over Medicintilskudsnetnets indstilling og modtaget jeres bemærkninger den 9. januar 2020 og den 13. januar 2020.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens⁶ § 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.

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 vurderer, at Intrarosa har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at der er påvist effekt af prasteron 6,5 mg over for placebo på postmenopausale kvinder med vulvæ og vaginal atrofi samt at Intrarosa ifølge produktresuméet er godkendt til behandling af postmenopausale kvinder med moderate til svære symptomer på vulvæ og vaginal atrofi.

Vi finder ikke, at prisen for Intrarosa står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Vi lægger - i lighed med nævnet - vægt på, at effekten af Intrarosa udelukkende er dokumenteret overfor placebo og ikke overfor andre lægemidler til lokalbehandling af symptomer på vulvæ og vaginal atrofi for eksempel vaginaltabletter med indhold af estradiol 10 mikrogram. Vi ved derfor ikke, om effekten af Intrarosa er bedre, ligeværdig eller dårligere end eksempelvis vaginaltabletter med indhold af estradiol, når begge lægemidler doseres i overensstemmelse med produktresuméet. Dataudtræk fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at Estradiol vaginaltabletter er det hyppigst anvendte lægemiddel på denne indikation.

Vi lægger derudover vægt på, at data fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at i 2018 har kvinder i lokalbehandling med østrogen indløst recepter i overensstemmelse med produktresuméernes anbefalede vedligeholdelsesdoser på 2 gange ugentligt. I angiver, at studierne af Bachmann et al. (2008) og Bouchard et al. (2015) har påvist, at der er behov for daglig dosering af østrogen. Vi er ikke enige med jer i, at studierne viser dette.

Hertil kommer, at Intrarosa ikke omtales i guidelinen fra DSOG, som omhandler lokal østrogenbehandling. Vi finder på den baggrund ikke, at den høje behandlingspris for Intrarosa står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

⁶ Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud

Vi har vurderet, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskuds-bekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt tilskud til In-trarosa.

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

Jeres bemærkninger af 9. januar og 13. januar 2020

Det fremgår af jeres bemærkninger af den 9. januar 2020 til nævnets indstilling, at I ikke mener, at sammenligningen af omkostningerne mellem lægemidlerne er retvi-sende, da den ikke tager hensyn til forskellige effekter ved forskellige doseringsfre-kvenser. I nævner, at vi sammenligner "æbler med pærer", når vi ikke anvender samme doseringsfrekvens for de lægemidler, som vi sammenligner.

Ved sammenligning af behandlingspriser for forskellige lægemidler anvender vi ef-ter fast praksis doser anbefalet af centrale sundhedsmyndigheder eller af lægevi-denskabelige selskaber – og for det ansøgte lægemiddel, der typisk ikke er nævnt i en behandlingsvejledning, anvender vi doseringen fra produktresumet. Hvis der findes dokumentation for at et lægemiddel anvendes i større udstrækning i en an-den dosis – og har en bedre effekt ved denne dosis - vil denne dosis også fremgå af vores prisoversigt og indgå i sagsbehandlingen.

I har ikke fremsendt dokumentation for, at andre lægemidler til lokalbehandling af vulvæ og vaginal atrofi anvendes hyppigere end 2 gange ugentligt, som er den anbefalede dosis i produktresumeerne. Tværtimod viser data fra Lægemiddelstati-stikregistret, at de 109.000 kvinder, der i 2018 var i behandling med Vagifem vagi-naltabletter anvendte 2,2 vaginaltabletter ugentligt i gennemsnit. Vi mener, at disse data indikerer, at hovedparten af de postmenopausale kvinder oplever effekt på dyspareuni og vulvo-vaginal atrofi ved doseringen 2 gange ugentligt.

Vi finder ikke, at der er grundlag for at sammenligne Intrarosa doseret dagligt med Vagifem doseret dagligt, idet der ikke er udført sammenlignende kliniske effektstu-dier, som viser om effekten af Intrarosa er bedre, ligeværdig eller dårligere end ek-sempelvis vaginaltabletter med indhold af estradiol 10 mikrogram.

I har den 13. januar 2020 fremsendt en mailkorrespondance mellem jer og Låke-medelsverket i Sverige med nogle overvejelser omkring, at der muligvis er mangel-fuld dokumentation for effekten af estriol doseret 2 gange ugentligt.

Vi har ikke lagt vægt på denne mailkorrespondance, da data fra Lægemiddelstati-stikregistret viser, at estriol vaginalcreme i 2018 blev anvendt af 875 kvinder, hvil-ket svarer til 0,8% af de i alt 110.800 kvinder, der indløste recepter på lokal østro-genbehandling. Vi mener således ikke, at den fremsendte mailkorrespondance er af særlig relevans for sagen.

Lovgrundlag

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, samt stk. 4, i medicintilskudsbe-kendtgørelsen⁶.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

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

Revurdering

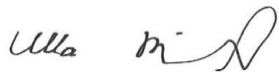
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunk-tet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Intrarosa 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