



PRÆPARATANMELDELSE

Indsatser for Rationel Farmakoterapi

Estimeret læsetid: 10 minutter

Intrarosa® (prasteron) til vulvovaginal atrofi

Sammenlignelig effekt

Intrarasas effekt på vulvovaginal atrofi er sammenlignelig med eksisterende præparater på markedet hvad angår reduktion af smerter ved samleje (dyspareuni). Langtidsbivirkninger ved behandlingen er ikke velundersøgt. Intrarosa skal appliceres oftere end eksisterende præparater. Prisen for Intrarosa ligger aktuelt over behandlingsalternativerne, og der gives aktuelt hverken generelt eller klausuleret tilskud til behandling.

Hvad skal jeg vide om Intrarosa?

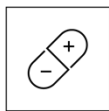
Præparatets bestanddele: Prasteron (dehydroepiandrosteron), som er et naturligt forekommende prodrug til østradiol og testosteron.

Administration/dosis: 6,5 mg prasteron (ét vagitorie) én gang dagligt ved sengetid

Virkningsmekanisme: Prasteron omdannes i epithelcellerne i vagina til estradiol og androgener, hvilket øger tykkelsen af slimhinden og normaliserer pH i vagina.

Indikation: Behandling af vulvæ og vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder med moderate til svære symptomer.

Konklusion



Effekt

Behandling med Intrarosa reducerer sværhedsgraden af smerter ved samleje (dyspareuni) med 1,4 point på en 4 point skala (0= ingen symptomer, 1=lette, 2 = moderate, 3= svære) mod 0,94 point i placebogruppen. Den relativ store placeboeffekt kan muligvis forklares ved den lubrikerende effekt ved placebobehandlingen. Et tilsvarende fald blev set i vurdering af vaginal tørhed. pH i vagina var 6,4 ved baseline og faldt til 5,4 (normal for præmenopausale kvinder er <4,7) med Intrarosa, mens placebogruppen faldt til 6,1.



Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger til behandlingen er vaginalt udflåd, som opleves hos knap 10%. Behandlingen giver anledning til mindre stigninger i plasma-dehydroepiandrosteron, østradiol og testosteron. Stigningerne befinder sig inden for normalområdet for postmenopausale kvinder. Det er uvist, om det øgede østrogenniveau giver anledning til øget risiko for mamma-, ovarie- og cervixcancer, ligesom det let øgede androgenniveau muligvis kan give hirsutisme, acne og hypertension.



Pris


Prisen for Intrarosa ligger aktuelt over behandlingsalternativerne, og der gives aktuelt hverken generelt eller klausuleret tilskud til behandling.

Hvordan er behandlingsalternativerne i forhold til hinanden?



For en mere uddybende beskrivelse af lokalbehandling af vulvovaginal atrofi henvises til gennemgangen i Månedssbladet Rationel Farmakoterapi 3/2019 (1) samt relevante produktresumer for præparater til lokalbehandling af vulvovaginal atrofi. I nedenstående tabeller ses resultaterne af hver af behandlingsalternativerne sammenlignet med placebo. Der er ikke udført sammenligningsstudier af behandlingsalternativerne mod Intrarosa.

Intrarosa® 6,5 mg vs. placebo (2,3)



	Effekt		
	Intrarosa® 6,5 mg n=406	Placebo n=234	NNT
Dyspareuni, mindst 1 point forbedring opnået på 4-point skala	79%	63%	7
Dyspareuni, mindst 2 point forbedring opnået på 4-point skala	46%	34%	8
Dyspareuni, ingen eller lette symptomer opnået	67%	49%	6
	(n=436)	(n=260)	p-værdi
Gennemsnitlige reduktion på 4-point skala	1,4 point	0,94 point	<0,01

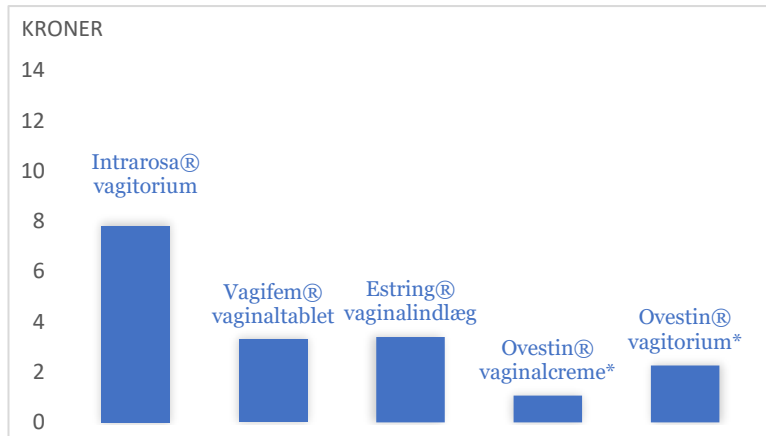
	Bivirkninger		
	Intrarosa® 6,5 mg	Placebo	NNH
Vaginalt udflåd	8,7%	3,4%	19

Lokal østradiol 10 µg vs. placebo (4)

	Effekt		
	Lokal østradiol 10 µg n=205	Placebo n=104	p-værdi
Gennemsnitlige reduktion i mest generende genitale symptom (oftest dyspareuni) på 4-point skala	1,2 point	0,87 point	0,03
	Bivirkninger		
	Lokal østradiol 10 µg	Placebo	p-værdi
Vaginalt udflåd	Ej opgjort	Ej opgjort	-

Lokal estriol 1 mg vs. placebo (5)

	Effekt	
	Lokal estriol 1 mg n=44	Placebo n=44
Dyspareuni ved baseline, n (%)	86%	84%
Dyspareuni efter 6 mdr. behandling, n (%)	20%	86%
	Bivirkninger	
	Lokal estriol 1 mg	Placebo
Vaginalt udflåd	Ej opgjort	Ej opgjort



Pris pr. dag i kroner for behandlingsmuligheder af smerter ved samleje (dyspareuni)

*Håndkøb (fri prissætning); pris (webapoteket.dk) beregnet ud fra vejledende doseringsanvisning og estimeret behandlinglængde på 158 dage i henhold til pakningsstørrelser

Er præparatet effektivt?



Effekt

Effekten af Intrarosa er undersøgt i to fase 3 studier og et fase 2 studie, hvor i alt 436 kvinder modtog behandling med Intrarosa 6,5 mg, og 260 fik placebo (2,6). Patienterne skulle have moderat til svære smerter ved samleje (dyspareuni) som det mest generende symptom, vaginal pH >5 og færre end 5% overfladiske celler i vaginal smear. Kvinderne blev behandlet i alt 12 uger. Det primære outcome var ændring i dyspareuni, vaginal pH og andelen af overfladiske og parabasale celler i vaginal smear. I det ene fase 3 studie indgik også en partnervurdering af behandling. I alt 66 mænd i Intrarosagruppen og 34 i placebogruppen besvarede denne. I fase 2 studier indgik også kvinder, der ikke havde dyspareuni som mest generende symptom (26 af 56 i Intrarosa gruppen og 28 af 54 i placebo gruppen). Disse indgår ikke i den samlede analyse.

Udover ovennævnte studier er Intrarosa undersøgt i et fase 3 studie med en dosering to gange ugentlig efter 14 dages daglig behandling(6). Her fandt man, at effekten af behandlingen var nedsat i forhold til et regime med daglig dosering, hvorfor denne dosering ikke er godkendt.

Dyspareuni

Behandling med Intrarosa gav sammenlignet med placebo en signifikant bedring i dyspareuni i alle tre studier(2). Behandling med Intrarosa reducerede sværhedsgraden af dyspareuni med 1,4 point på en 4 point skala (0= ingen symptomer, 1=lette, 2 = moderate, 3= svære) mod 0,94 point i placebogruppen efter 12 uger (forskul 0,46 point, $p < 0,001$) i de tre studier (2). Samlet for de to fase 3 studier oplevede 79% af kvinderne behandlet med Intrarosa en reduktion på 1 point (bedring) eller mere mod 63% i placebo-gruppen, svarende til et NNT på 7, mens 67% endte med ingen til lette symptomer mod 49% i placebogruppen, svarende til et NNT på 6, og 46% oplevede mindst to points reduktion mod 34% i placebogruppen svarende til NNT på 8(3).

Vaginal pH.

Samlet for alle tre studier blev der observeret et fald i pH fra 6,4 ved baseline i begge grupper til 5,4 efter 12 ugers behandling med Intrarosa (normal pH for præmenopausale kvinder er <4,7). Faldet i placebogruppen var 0,3, hvilket var signifikant mindre end for Intrarosa (2).

Overfladiske og parabasale celler i vaginal smear

Ved østrogenpåvirkning af vaginalslimhinden øges andelen af modne overfladiske celler, mens andelen af umodne små parabasale celler falder. Der blev foretaget vaginale smears i alle tre studie, og samlet blev andelen af overfladiske celler øget fra 0,9% ved baseline i begge grupper til 10% i Intrarosagruppen og 1,3% i placebogruppen(2). For de parabasale celler blev andelen reduceret fra 56% ved baseline i begge gruppe grupper til 14% i Intrarosagruppen og 49% i placebogruppen. For begge celletyper var ændringen i Intrarosagruppen signifikant forskellig fra placebogruppen(2).

Partnervurdering:

Der var signifikant færre klager over tørhed i skeden med Intrarosa i forhold til placebo, svarende til en forskel på 0,76 point på en 5-point Likert-skala gående fra aldrig/næsten aldrig til altid/næsten altid(7). I den generelle vurdering af den seksuelle situation svarede 72% mændene i Intrarosagruppen, at de havde følt en forbedring mod 59% i placebogruppen. De tilsvarende tal for en stor forbedring var henholdsvis 36% og 18% for Intrarosagruppen og placebogruppen.

Hvad er der af ulemper?



Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger til behandlingen er lokale gener, som opleves hos ca. 15%(6). Heraf udgør vaginalt udflåd ca. 9%. Denne er formentligt betinget af ændringerne i pH kombineret med afsmeltning af fedtet fra vagitoriet. Andre almindelige bivirkninger er vægtudsving og unormale smearrest. Ikke-almindelige bivirkninger er cervix-/uteruspolypper og godartede knuder i brystet.

Grundet stigningen i den systemiske koncentration af østrogen er der en teoretisk øget risiko for udvikling af bryst- og ovariecancer, ligesom den øgede koncentration af androgener kan give anledning til hirsutisme, acne og hypertension. Grundet nylig markedsføring er Intrarosa underlagt supplerende overvågning af bivirkninger.

Hvad mere skal jeg vide?

Kontraindikationer

- Kendt østrogenfølsom cancer (mamma- og ovariecancer).
- Tidligere eller nuværende venøs eller arteriel tromboemboli

Interaktioner

Ingen kendte.

Ophør med behandlingen

Normalt er udflåd ikke indikation for ophør af behandlingen.

Referencer

1. Lokal behandling af vulvovaginal atrofi. Rationel Farmakoterapi 3, 2019
Tilgængelig hos: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/rationel-farmakoterapi-3-2019/lokal-behandling-af-vulvovaginal-atrofi>
2. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause: Menopause. november 2017;24(11):1246–56.
3. Intrarosa® Produktresumé. Tilgængelig hos:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/intrarosa>
4. Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective Treatment of Vaginal Atrophy With an Ultra–Low-Dose Estradiol Vaginal Tablet: Obstetrics & Gynecology. november 2008;112(5):1053–60.
5. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, m.fl. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women: Menopause. januar 2004;11(1):49–56.
6. Intrarosa® Public Assessment Report (EPAR). 2017 11. Tilgængelig hos:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/intrarosa>
7. Labrie F, Montesino M, Archer DF, Lavoie L, Beauregard A, Côté I, m.fl. Influence of treatment of vulvovaginal atrophy with intravaginal prasterone on the male partner. Climacteric. 2. november 2015;18(6):817–25.