

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2023071810 (LMST)
Sagsnr. 2023080730 (MTN)
Den 2. oktober 2023

Medicintilskudsnetts indstilling – Gynoflor

Exeltis Healthcare S.L. har den 10. juli 2023 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til lægemidlet Gynoflor, vaginaltabletter, med indhold af estriol og *Lactobacillus acidophilus* i styrken 0,03+50 mg til følgende klausul:

"Behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder"

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 21. august 2023.

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

Gynoflor,
Vaginaltabletter, med indhold af estriol og *Lactobacillus acidophilus* i styrken 0,03+50 mg
(herefter Gynoflor)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Behandling af atrofisk vaginitis hos perimenopausale eller postmenopausale kvinder"

Markedsføring og udlevering

Gynoflor fik markedsføringstilladelse den 2. september 2022 og forventes markedsført i Danmark fra oktober til december 2023. Gynoflor er placeret i udleveringsgruppe B.¹

Godkendt indikation¹

Gynoflor er indiceret til:

- Genoprettelse af lactobacillus-flora hos voksne kvinder efter antiinfektøs behandling for vaginale infektioner.
- Behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder.

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Den sædvanlige dosis til behandling af *atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder* er 1 vaginaltablett daglig i 12 dage og efterfølgende anbefales en vedligeholdelsesdosis på 1 vaginaltablett to til tre dage om ugen.

Ved opstart eller fortsættelse af behandling af postmenopausale symptomer skal der anvendes den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt.

Vulvovaginal atrofi

Vulvovaginal atrofi (VVA) er med en prævalens på op mod 50% en særdeles hyppig tilstand hos postmenopausale kvinder og skyldes mangelfuld østrogenpåvirkning af de kvindelige genitalia. Tilstanden ses også hos kvinder som ammer, ved brug af lavdosis p-piller og hos kvinder i behandling for brystkræft. De typiske symptomer er tørhed, ændret udflåd, kløe og svie. Slimhinden er tynd, bleg og skinnende. Tilstanden øger risikoen for inkontinens, vaginale- og urinvejsinfektioner.²

Nedsat østrogenmængde i kroppen er den hyppigste årsag til tørhed. Østrogen holder slimhinden fugtig og sund ved at opretholde en normal mængde mælkesyrebakterier i skeden. Mælkesyren bevirker at miljøet i vagina er surt, og det skaber et naturligt forsvar mod betændelse i vagina og urinvejene. Når østrogenniveauet falder, forsvinder mælkesyrebakterierne.³

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen for *Vulvovaginitis hos ældre*⁴ (2022), at formålet med lokal hormonbehandling er at genoprette det sure miljø i vagina og gøre slimhinden tykkere. Lokal hormonbehandling er første valg og findes som vagitorier, creme, tabletter og vaginalring. Det fremgår endvidere, at hormonfrie præparater indeholdende hyaluronsyre har næsten lige så stor effekt på generne, som hormonholdige og er et godt alternativ til kvinder, der ikke ønsker hormoner.

Sundhedsstyrelsen (SST)

I en artikel fra Sundhedsstyrelsen, *Rationel Farmakoterapi, Lokal behandling af vulvovaginal atrofi*² (2019) fremgår det, at behandlingen for VVA er lokal, hvor især lokal behandling med østrogen er effektiv. Lokalbehandlingen administreres intravaginalt som tabletter, ring, creme eller vagitorier. Alternativt til hormonel behandling findes non-hormonelle vaginale fugtighedsgivere. En stor udfordring ved lokalbehandling er adhærens. Det berettes, at mange kvinder vælger at selvseponere behandlingen efter kort tid, fordi effekten først ses efter flere ugers behandling, mens bivirkninger i form af øget udflåd opstår umiddelbart. Ved ordination af lokal behandling af VVA er det derfor vigtigt at informere om fordele og ulemper og at støtte patientens valg af behandling ud fra patienten egne præferencer. SST oplister lægemidlerne Vagifem, Estring, Ovestin og Intra-rosa.

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

Det fremgår af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis guideline *Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginalvaginal atrofi*⁵ (2019), at der er evidens for, at behandling med vaginale østrogen præparater, sammenlignet med placebo, har effekt på postmenopausale kvinders symptomer på vulvovaginal atrofi. DSOG rekommanderer derfor, at postmenopausale kvinder med vulvo-vaginal atrofi bør tilbydes lokal vaginal østrogen behandling. DSOG uddyber i deres guideline, at der er evidens for, at lokal vaginal østrogen behandling, uafhængig af administrationsform, bedrer den vaginale pH samt den vaginale cellemodning og styrker dermed den vaginale slimhinde. Den samme bedring ses ved sammenligning af administrationsformerne ring og creme, ring og tablet, creme og tablet. Valg af præparat bør være op til den enkelte kvinde, og studier har beskrevet, at tablet eller ring foretrækkes fremfor creme, da det er nemmere at bruge. DSOG rekommanderer på baggrund deraf, at de forskellige vaginale østrogen behandlingsformer er ligeværdige, men ring eller tablet/vagitorie kan foretrækkes som førstevalgspræparat, da de er nemmere at dosere fremfor creme.

Studier af Gynoflor

Jaisamrarn et al⁶

Et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret singlecenter klinisk studie, der undersøgte effekten af Gynoflor på atrofisk vaginitis hos postmenopausale kvinder med vaginale symptomer relateret til atrofisk vaginitis og et Vaginal Maturation Index (VMI) på $\leq 40\%$ (samlet patientgruppe = 89). Behandlingsvarigheden var 12 dage, herefter var varigheden af vedligeholdelsesbehandling 12 uger.

Studiet viste for det primære endepunkt, der var ændring i VMI 2-4 dage efter endt primærbehandling, en signifikant større ændring i gruppen behandlet med Gynoflor sammenlignet med placebo på 35,2 versus 10,2 procentpoint ($p < 0,001$). Kvinderne der blev behandlet med Gynoflor startede fra et lavere udgangspunkt end dem i placebogruppen. Forbedringen i VMI var 55,4 procentpoint under vedligeholdelsesbehandlingen. Studiet viste for det sekundære endepunkt, der var vaginale symptomer herunder tørhed, en signifikant bedring i gruppen behandlet med Gynoflor sammenlignet med placebo efter initial behandling, hvorimod dysparuni, abnorm udflåd, pruritus og ømhed ikke var signifikant forskellig. Andelen med moderat til svær vaginal tørhed faldt fra 77% til 13,7% henholdsvis før og efter den initiale behandling. Anden var 2,3% under vedligeholdelsesbehandlingen. Den gennemsnitlige pH faldt under behandling med Gynoflor til gennemsnitligt 4,9.

Pris og behandlingsalternativ

Behandlingsprisen for Gynoflor er [REDACTED] kr. per daglig dosis og [REDACTED] kr. per dag for vedligeholdelsesbehandling.

I Danmark er der aktuelt markedsført flere lægemidler med generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud, som kan anvendes til behandling af atrofisk vaginitis. Behandlingsprisen varierer fra 2,06 - 11,44 kr. per daglig dosis og 0,59 - 4,34 kr. per dag for vedligeholdelsesbehandling.

En detaljeret prisoversigt fremgår af bilag A.

Begrundelse

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

"Behandling af atrofisk vaginitis hos perimenopausale eller postmenopausale kvinder"

Vi vurderer, at Gynoflor har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi af Gynoflor står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Gynoflor er godkendt til behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder. Vi lægger endvidere vægt på studiet af Jaisamrarn et al.⁶, der viser, at der er en signifikant ændring i VMI ved behandling med Gynoflor sammenlignet med placebo.

Derudover lægger vi vægt på, at DSOG i deres guideline *Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal vaginal atrofi*⁵ (2019), rekommanderer behandling med vaginale østrogen præparater til postmenopausale kvinder med vulvo-vaginal atrofi og at SST i artiklen *Lokal behandling af vulvovaginal atrofi*² (2019) skriver, at behandling for VVA er lokal, og især lokal behandling med østrogen er effektiv. Endelig lægger vi vægt på, at DSOG angiver, at de forskellige vaginale østrogen behandlingsformer er ligeværdige, men at ring eller tablet/vagitorie kan foretrækkes, som førstevalgspræparat, idet de er nemmere at administrere fremfor creme. DSOG skriver herudover, at valg af præparat bør være op til den enkelte kvinde.⁵

Vi vurderer, at for patienterne omfattet af klausulen står den behandlingsmæssige værdi af Gynoflor i et rimeligt forhold til prisen. Dette gælder, når Gynoflor stilles over for behandling med andre lægemidler med

generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud, som kan anvendes til behandling af atrofisk vaginitis, hvor behandlingsprisen for Gynoflor er på niveau med behandlingsprisen for de lægemidler.

Vi vurderer derfor, at Gynoflor opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul.

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

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Gynoflor, vaginaltabletter, 0,03+50 mg. Lægemiddelstyrelsen. 2. september 2023. Offentliggjort 5. september 2023. Besøgt 2. oktober 2023. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FG%252FGynoflor%252C%252520vagnaltabletter%2525200%252C03-50%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=e417516b3826d39062b732c70e459a28&entity_type=productresume&q=gynoflor&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Lokal behandling af vulvovaginal atrofi. Sundhedsstyrelsen. Rationel Farmakoterapi. Marts 2019. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/rationel-farmakoterapi-3-2019/lokal-behandling-af-vulvovaginal-atrofi>
- ³ Tør skede. Patienthåndbogen. Sundhed.dk. Opdateret 29. marts 2022. Besøgt 2. oktober 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/kvindesygdome/sygdomme/oevrige-sygdomme/toer-skede/>
- ⁴ Vulvovaginitis hos ældre. Lægehåndbogen. Opdateret 29. marts 2022. Besøgt 2. oktober 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/vulvovaginitis-hos-aeldre/>
- ⁵ Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginalvaginal atrofi. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 6. september 2019. Besøgt 2. oktober 2023. Tilgængelig fra: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5e0491857abf7e54d64796c2/1577357730542/Guideline+051219.pdf>
- ⁶ Jaisamrarn U, Triratanachat S, Chaikittisilpa S, Grob P, Prasauskas V, Taechakraichana N. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2013 Jun;16(3):347-55.

Bilag A

Medicintilskudsnet

Prisoversigt for Gynoflor Priser per 7. august 2023

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per daglig dosis/vedligeholdelsesdosis(kr.)
Gynoflor, vaginaltabletter (Estriol og <i>Lactobacillus acidophilus</i>)	G03CC	Genoprettelse af lactobacillus-flora hos voksne kvinder efter antiinfektøs behandling for vaginale infektioner Behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder.	-	B	0,03 mg + 50 mg	6 stk.	■	Genoprettelse af lactobacillus-flora hos voksne kvinder efter antiinfektøs behandling for vaginale infektioner 1 vaginal tablet dagligt i 6 dage.	Pris per daglig dosis ■ Vedligeholdelsesdosis ■
						12 stk.	■	Behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder 1 vaginaltablet dagligt i 12 dage. Derefter vedligeholdelsesdosis på 1 vaginaltablet to-tre dage om ugen.	Pris per daglig dosis ■ Vedligeholdelsesdosis ■
Estradiol, vaginaltabletter (Vagifem)	G03CA03	Behandling af atrofisk vaginitis forårsaget af østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.	Generelt tilskud	B	10 mikrogram	18 stk.	205,90	Initialdosis 1 vaginaltablet daglig i 2 uger. Vedligeholdelsesdosis 1 vaginaltablet 2 gange om ugen.	Pris per daglig dosis 11,44 Vedligeholdelsesdosis 3,27
153,60							Pris per daglig dosis 8,53 Vedligeholdelsesdosis 2,44		
Estradiol, vaginalindlæg (Estring)							390,20		Vaginalindlægget anbringes dybt i vagina og bæres kontinuerligt i 3 måneder.

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per daglig dosis/vedligeholdelsesdosis(kr.)
Estradiol, vaginalcreme (Ovestin)	G03CA04	Behandling af symptomer på vaginal atrofi, der skyldes østrogenmangel hos postmenopausale kvinder.	Klausuleret tilskud til urogenitale symptomer forårsaget af østrogenmangel	HF	1 mg/g	15 g (30 doseringer)	114,65 ^a	1 dosis dagligt i de første uger (maksimalt 4 uger) efterfulgt af gradvis reduktion baseret på symptomlindring, indtil en vedligeholdelsesdosis (fx 1 dosis to gange ugentligt) nås.	Pris per daglig dosis 3,82 Vedligeholdelsesdosis 1,09
50 g (100 doseringer)						206,26 ^a	Pris per daglig dosis 2,06 Vedligeholdelsesdosis 0,59		
0,5 mg					15 stk.	94,95	Pris per daglig dosis 6,33 Vedligeholdelsesdosis 1,81		
Estradiol, vagitorier (Ovestin 2Care4)									
Prasteron, vagitorier (Intrarosa)	G03XX01	Behandling af vulvæ og vaginal atrofi hos postmenopausale kvinder med moderate til svære symptomer.	Intet tilskud	B	6,5 mg	28 stk.	217,10	Ét vagitorie én gang dagligt ved sengetid	7,75

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.

^a Priser per 8. august 2023 via www.webapoteket.dk tillagt recepturgebyr