

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Den 10. september 2018
Sagsnr.: 2018080020

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til lokalbehandling af gynækologiske infektioner

Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnevnet om at revurdere tilskudsstatus for lægemidler til lokalbehandling af gynækologiske infektioner i ATC-gruppe G01.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe G01, der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er, eller har været markedsført per 10 september 2018.

Vores indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler.

Bilag A er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af, hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2015-2017.

Bilag B er en oversigt over lægemiddelstofferne og -formerne med angivelse af behandlingspriser.

Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

G01AA10 Clindamycin

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

2.

Vaginalgel med indhold af lægemiddelstoffet

G01AF01 Metronidazol

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

3.

Vagitorier med indhold af lægemiddelstoffet

G01AF01 Metronidazol

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

4.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

G01AF02 Clotrimazol

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud med klausulen:

"Vaginale svampeinfektioner (mikroskopi- eller dyrkningsverificeret)".

Til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

"Vaginale svampeinfektioner"

5.

Vaginalcreme og vaginalkapsler med indhold af lægemiddelstoffet

G01AF04 Miconazol

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud med klausulen:

"Hudinfektioner forårsaget af svampe (mikroskopi- eller dyrkningsverificeret)".

Til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

"Vaginale svampeinfektioner"

Revurderingsforløb

Den 31. august 2016 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside¹ om, at vi ville indlede revurdering af tilskudsstatus for bl.a. lægemidler til lokalbehandling af gynækologiske infektioner.

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Apotekerforeningen og Sundhedsstyrelsen om denne revurdering af tilskudsstatus.

Vi har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på vores møder i Medicintilskudsnet 29. maj 2018 og 21. august 2018.

¹ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/medicintilskudsnaevnet-starter-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-i-atc-gruppe-g>

Anbefalinger og baggrundsmateriale

Vores drøftelser har taget udgangspunkt i de behandlingsanbefalinger, som kommer til udtryk i:

- Gynækologiske infektioner. Dansk selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2016 (1).
- Antimykotisk behandling af oral og vulvovaginal candidose. Rationel Farmakoterapi, August 2015. Sundhedsstyrelsen, IRF (2).
- Bakteriel vaginose - Lægehåndbogen. 2016 (3).
- Candida vaginit - Lægehåndbogen. 2016 (4).

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemedelstatistikregistret (5) om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2015-2017.

Generelt om gynækologiske infektioner og farmakologisk lokalbehandling heraf

Infektioner i vagina og vulva er en hyppig årsag til lægekontakt og kan inddeles i to typer; bakteriel vaginose (BV) og candida vaginit (CV).

Bakteriel vaginose

BV er en hyppig årsag til udflåd og ledsagende lugtgener hos kvinder, og 1/3 af kvinder i den fertile alder vil opleve BV på et tidspunkt, hvorimod tilstanden forekommer sjældent efter menopausen. Årsagen til BV er forskydninger i den normale vaginalflora, der er domineret af lactobacillus-arter til højere koncentrationer af anaerobe bakterier. BV er ikke en seksuelt overført sygdom, men ses hyppigere hos seksuelt aktive kvinder eller kvinder med mange partnere. Af andre risikofaktorer kan nævnes rygning, tidlig seksualdebut samt brug af spiral (1,3).

Kvinderne henvender sig typisk til lægen grundet øget hvidgråt udflåd, som lugter og diagnosen kan stilles ved undersøgelse af vaginalsekret i henhold til Amsels kriterier:

1. Homogent sekret,
2. pH > 4,5 (lakmuspapir med snævert interval)
3. Positiv amintest (fiskelugt ved tilsætning af 10% KOH),
4. Påvisning af clue-cells (pladeepitelceller dækket af kokker) bedst med fasekontrast mikroskop.

Diagnosen stilles ved forekomst af 3 ud af de 4 kriterier (1,3).

BV er asymptomatisk i 50 % af tilfældene, og i disse tilfælde skal der ikke behandles. Symptomatisk BV kan behandles både systemisk og lokalt med enten metronidazol eller clindamycin, der anbefales ligeværdigt. (1,3).

Candida vaginit

75 % af kvinder oplever CV, og hver anden kvinde får mere end 2 infektioner. Infektionen er forårsaget af gærsvamp og opstår typisk under eller efter antibiotikabehandling, under graviditet eller i forbindelse med immunosuppressiv behandling. Diabetes mellitus samt varme, fugtige og tætte klæder kan også disponere til CV. Recidiverende infektioner starter ofte i den postmenstruelle fase, da pH under menstruation typisk er omkring 7, hvilket er gunstigt for formeringen af candida. Symptomerne ved CV er kløe og svie i vulvaområdet og ved vaginalåbningen samt hvidt, osteagtigt klumpet udflåd.

CV behandles med et azolpræparat og lokal og systemisk behandling vurderes at være ligeværdige. Lokalbehandling anbefales som førstevalg, også selvom topikale lægemidler er mindre attraktive set fra patientens synspunkt. Det skyldes, at der er set en betydelig stigning af alvorlige candidainfektioner blandt andet grundet et stigende forbrug af systemisk azolpræparat (fluconazol). Clotrimazol eller miconazol anbefales ligeværdigt (1,2,4)

Overordnede synspunkter

Denne indstilling omfatter udelukkende lægemidler, der anvendes til lokalbehandling af CV og BV.

Vi mener, at man som udgangspunkt bør anvende lokalbehandling frem for systemisk behandling, og at man bør behandle med det billigste blandt ligeværdige lægemidler. Vi anbefaler, at der ikke sker ændringer i lægemidlernes tilskudsstatus, men at ordlyden af tilskudsklausulerne for lægemidler til lokalbehandling af CV justeres i overensstemmelse med deres anvendelse.

Begrundelser

De behandlingspriser, der nævnes nedenfor, er de gennemsnitligt laveste behandlingspriser per kur jf. bilag B.

Ad 1, 2 og 3

Lægemidler med indhold af lægemiddelstofferne clindamycin og metronidazol til vaginal brug

Clindamycin og metronidazol er antibiotika, der anvendes til behandling af symptomatisk BV. Lægemiddelstofferne anbefales ligeværdigt. I 2017 indløste knap 4.000 personer recept på lægemidler med indhold af clindamycin og knap 8.000 personer indløste recept på vaginale lægemidler med indhold af metronidazol, heraf var ca. 12% på vaginalgel og ca. 88% på vagitorier.

Behandlingsprisen per kur for clindamycin vaginalcreme er 231,20 kr. Behandlingsprisen per kur for metronidazol vagitorier og vaginalgel er henholdsvis 94,40 kr. og 153,60 kr. Metronidazol vaginalgel og clindamycin vaginalcreme administreres via applikator dybt i skeden, i lighed med vagitorier.

Med henvisning til den ligeværdige anbefaling og til lægemidlernes behandlingspriser, anbefaler vi, at det billigste af disse lægemidler, metronidazol vagitorier, bevarer generelt tilskud.

Behandlingsprisen per kur for metronidazol vaginalgel er ca. 50 % højere end for metronidazol vagitorier. Vi mener ikke, at der er klinisk relevant forskel på de to lægemiddelformer, og vi mener derfor ikke, at den behandlingsmæssige værdi af metronidazol vaginalgel står i rimeligt forhold til prisen, når denne lægemiddelform stilles overfor metronidazol vagitorier. Vi finder ikke, at det er muligt, at identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, metronidazol vaginalgel opfylder kriterierne for generelt tilskud. Vi anbefaler derfor, at metronidazol vaginalgel fortsat ikke har generelt tilskud.

Behandlingsprisen for clindamycin vaginalcreme er meget højere end for metronidazol vagitorier. Med henvisning hertil og til den ligeværdige anbefaling mener vi ikke, at behandlingsprisen for clindamycin vaginalcreme står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når denne stilles over for metronidazol vagitorier. Vi anbefaler derfor, at clindamycin vaginalgel fortsat ikke har generelt tilskud. Vi vurderer, at der kan være en lille gruppe af patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt af metronidazol, som kan have gavn af behandling med clindamycin. Forbrugstal viser dog, at kun 2 % af de kvinder, der i 2017 indløste recept på clindamycin vaginalcreme, 3 måneder forinden havde indløst recept på et lægemiddel med indhold af metronidazol til vaginal brug. Med henvisning hertil vurderer vi, at der er risiko for at clindamycin vaginalcreme anvendes som førstevalg til patienter, der ikke først er forsøgt behandlet med metronidazol. Vi kan på denne baggrund ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, clindamycin vaginalcreme opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 4 og 5

Lægemidler med indhold af lægemiddelstofferne clotrimazol og miconazol til vaginal brug

Clotrimazol og miconazol er azoler, der anvendes til behandling af CV. Alle lægemidlerne er i håndkøb. For clotrimazol var 12% af de solgte pakninger i 2015 købt på recept og for miconazol var 51% af de solgte pakninger købt på recept.

Clotrimazol findes som vaginaltabletter og vaginalcreme og kan købes som kombinationspakke og hver for sig. Behandlingsprisen for clotrimazol vaginaltabletter er 84,55 – 122,95 kr. afhængig af styrken. Behandlingsprisen for vaginalcreme er 159,45 kr. og for kombinationspakken 126,55 kr. Da clotrimazol kan sælges uden for apotek, er prisen ikke fast og kan variere mellem forskellige apoteker.

Miconazol findes som vaginalcreme eller vaginalkapsler. Behandlingsprisen per kur for vaginalcremen er 124,02 kr. og 89,16 kr. for vaginalkapslerne.

Vi mener, i overensstemmelse med anbefalingerne, at miconazol og clotrimazol er relevante valg til lokalbehandling af CV. Der kan være forhold hos patienten, der gør, at det er relevant, at behandle med enten vaginaltabletter/kapsler eller creme, men mange patienter vil blive behandlet med begge dele.

Vi vurderer, at behandlingspriserne er på niveau med hinanden for de forskellige lægemiddelformer. Vi anbefaler på denne baggrund, at lægemidler med indhold af clotrimazol og miconazol bevarer generelt klausuleret tilskud.

Vi anbefaler, at tilskudsklausulerne ændres til "Vaginale svampeinfektioner", da lægemidlerne udelukkende bør, og i praksis, anvendes ved vaginale infektioner og ikke ved andre hudinfektioner. Vi mener endvidere ikke, at det altid er klinisk praksis rutinemæssigt at mikroskopi- eller dyrkningsverificere vaginale svampeinfektioner, og vi finder ikke, at spørgsmålet om tilskud bør afhænge heraf. Justeringen af klausulen tilsigter således ikke en ændring i lægemidlernes tilskudsstatus.

Afsluttende bemærkninger

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi til, at ændringerne i ordlyden af tilskudsklausulerne gennemføres så hurtigt som muligt. Vi anbefaler endvidere, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget og priserne af de omfattede lægemidler.

På nævnets vegne



Palle Mark Christensen
Formand

Bilag

- A. Oversigt af 10. september 2018 over lægemidler til lokalbehandling af gynækologiske infektioner i ATC-gruppe G01 med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2015-2017.
- B. Prisoversigt af 10. september for lægemidler til behandling af gynækologiske infektioner.

Referencer

1. Gynækologiske Infektioner. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 2016. Tilgængelig på: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5762ce99e58c622e7eed58b4/1466093225350/rev+Gyn%C3%A6kologiske+Infektioner.+11.02.16.pdf>
2. Saunte D.M., Petersen C.D., Arendrup M.C. Antimykotisk behandling af oral og vulvovaginal candidose. Rationel Farmakoterapi, August 2015. Sundhedsstyrelsen, IRF. Tilgængelig på: https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedssbladet/2015/~/_media/6FFE196FE33E9E7B2E006B0798FEBD4F.ashx
3. Løkkegård E., Hansen B.J., Nielsen H. S. Bakteriel vaginose. Lægehåndbogen. Opdateret 02.08.2016 (citeret 01.08.2018). Tilgængelig på: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/bakteriel-vaginose/>
4. Løkkegård E., Hansen B.J., Nielsen H. S. Candida Vaginit. Lægehåndbogen. Opdateret 02.08.2016 (citeret 01.08.2018). Tilgængelig på: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/candida-vaginit/>
5. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. <http://www.medstat.dk>

Oversigt over lægemidler til behandling af gynækologiske infektioner i ATC-gruppe G01

Lægemidler: Det eller de lægemidler, med indhold af det pågældende indholdsstof, der er omfattet af denne revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af overgangsalder.

Revurderingen omfatter som udgangspunkt alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 10. september 2018, med mindre andet er angivet.

Godkendt indikation: Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeer for de enkelte lægemidler¹. Der kan være tale om en sammenskrivning.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 6 i bekendtgørelse om recepter og dosisdispensering af lægemidler nr. 1108 af den 29. september 2017².

Tilskudsstatus: Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

Forbrug: Antallet af personer i behandling er fra lægemiddelstatistikregister, jf. www.medstat.dk, og omfatter patienter i primærsektoren.

G01AA10	CLINDAMYCIN
Lægemidler	Dalacin vaginalcreme Dalacin C vaginalcreme
Godkendt indikation	Bakteriel vaginose.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2015: 3.673 2016: 3.812 2017: 3.819

G01AF01: Imidazol-derivater

G01AF01	METRONIDAZOL
Lægemidler	Flagyl vagitorier Zidoval vaginalgel
Godkendt indikation	Vaginalinfektioner forårsaget af metronidazolfølsomme mikroorganismer.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	vagitorier: generelt tilskud. Vaginalgel: ikke generelt tilskud.
Forbrug (antal personer i behandling)	2015: 7.603 2016: 7.839 2017: 7.859

G01AF02	CLOTRIMAZOL
Lægemidler	Canesten vaginalcreme Canesten vaginaltabletter Canesten vaginaltabletter og creme Canvag vaginaltabletter og creme
Godkendt indikation	Vulvitis og vaginitis forårsaget af clotrimazolfølsomme mikroorganismer hovedsagelig gærsvampe (<i>Candida albicans</i>).

¹ <http://produktresume.dk/AppBuilder/search>

² <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=193759>

Udleveringsgruppe	HF
Tilskudsstatus	Klausuleret håndkøb
Forbrug (antal personer i behandling)	2015: 12.059 2016: 13.239 2017: 12.397

G01AF04	MICONAZOL
Lægemidler	Brentan vaginalcreme Brentan vaginalkapsler, bløde
Godkendt indikation	Vulvovaginit forårsaget af miconazolfølsomme svampe.
Udleveringsgruppe	Klausuleret håndkøb
Tilskudsstatus	HA
Forbrug (antal personer i behandling)	2015: 11.902 2016: 8.136 2017: 9.297

Prisoversigt for lægemidler til behandling af gynækologiske infektioner (G01)

Behandlingspriserne per døgn er baseret på de gennemsnitligt laveste enhedspriser (for tilskudsberettigede lægemidler: tilskudspriser) over 6 prisperioder og beregnet i overensstemmelse med Lægemiddelstyrelsens vejledning af 9. marts 2018 nr 9154 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 02/07 til 10/09 - 2018)

1. ATC	2. Lægemiddelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis (mg)	4. Lægemiddel- form	5. Styrke(r) (mg)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris per kur (kr.)
G01AA						
G01AA10	Clindamycin	1 pk. (40 g) ¹	Vaginalcreme	20 mg/g	231,20	231,20
G01AF						
G01AF01	Metronidazol	1 pk. (40 g) ¹	Vaginalgel	7,5 mg/g	153,60	153,60
		1 pk. (10 stk.) ¹	Vagitorier	500	94,40	94,40
G01AF02	Clotrimazol	1 pk. ^{1,2}	Vaginalcreme	159,45	159,45	159,45
		1 pk. (6/1 stk.) ^{1,2}	Vaginaltabletter	100 / 500	122,95 / 84,55	122,95 / 84,55
		1 pk. (1stk+20g) ^{1,2}	Vaginaltabl.+creme		126,55	126,55
G01AF04	Miconazol	1 pk. (78 g) ¹	Vaginalcreme	20 mg/g	124,02	124,02
		1 pk. (3 stk.) ¹	Vaginalkaps., bløde	400	89,16	89,16

Noter/forklaringer:

1	Kurbehandling (1 pakning er tilstrækkeligt og mindre kan ikke købes).
2	Pakning med laveste enhedspris hos Nomeco.