



Exeltis Healthcare S.L.

Att.: Lina Lavesson, Category Manager Women's Health

Den 6. oktober 2023  
Sagsnr. 2023071810

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

## Gynoflor får generelt klausuleret tilskud

### Afgørelse

Gynoflor, vaginaltabletter, med indhold af estriol og Lactobacillus acidophilus i styrken 0,03+50 mg får generelt klausuleret tilskud med virkning fra markedsføringstidspunktet til:

*"Behandling af atrofisk vaginitis hos perimenopausale eller postmenopausale kvinder"*

### Sagsfremstilling

I 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 (herefter Gynoflor) til:

*"Behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder"*

### Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Gynoflor fik markedsføringstilladelse den 2. september 2022 og forventes markedsført i Danmark i efteråret 2023. Gynoflor er placeret i udleveringsgruppe B.<sup>1</sup>

### Godkendt indikation<sup>1</sup>

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<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

### Anbefalet behandling

#### *Lægehåndbogen*

Det fremgår af Lægehåndbogen for *Vulvovaginitis hos ældre*<sup>4</sup> (2022), at formålet med lokal hormonbehandling, er at genoprette det sure miljø i vagina og gøre slimhinden tykkere. Lokal hormonbehandling er førstevalg 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*<sup>2</sup> (2019) fremgår det, at behandlingen for VVA er lokal, hvor især lokalbehandling 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 lokalbehandling af VVA er det derfor vigtigt at informere om fordele og ulemper og at støtte patientens valg af behandling ud fra patientens egne præferencer. SST oplister lægemidlerne Vagifem, Estring, Ovestin og Intrarosa.

#### *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*<sup>5</sup> (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 vulvovaginal 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 celledannelse 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 al*<sup>6</sup>

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. Andelen var 2,3% under vedligeholdelsesbehandlingen. Den gennemsnitlige pH faldt under behandling med Gynoflor til gennemsnitligt 4,9.

#### Priser og behandlingsalternativer

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.

Detaljeret prisoversigt findes i Medicintilskudsrådets indstilling af den 2. oktober 2023.

#### Sagsforløb

I har den 10. juli 2023 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Gynoflor.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsrådet den 21. august 2023.

Vi skrev til jer den 28. august 2023, om jeres ansøgning var om generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud. I skrev den 31. august 2023, at ansøgningen var om generelt klausuleret tilskud til klausulen: *"Behandling af atrofisk vaginitis hos perimenopausale eller postmenopausale kvinder"*.

Medicintilskudsrådet anbefalede, at Gynoflor får generelt klausuleret tilskud. I deres indstilling af den 2. oktober 2023 udtaler rådet:

*"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 Jaisamram et al.<sup>6</sup>, 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 vulvovaginalvaginale atrofi<sup>5</sup> (2019), rekommanderer behandling med vaginale østrogen præparater til postmenopausale kvinder med vulvo-vaginal atrofi og at SST i artiklen Lokal behandling af vulvovaginal atrofi<sup>2</sup> (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.<sup>5</sup>*

*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.”*

Vi har den 2. oktober 2023 orienteret jer om Medicintilskudsnetnets indstilling.

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>a</sup> § 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, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

---

<sup>a</sup> Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra:  
<https://www.retsinformation.dk/>

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 Gynoflor har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til patienter omfattet af klausulen:

*"Behandling af atrofisk vaginitis hos perimenopausale eller postmenopausale kvinder"*

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 2. oktober 2023.

Vi finder, at Gynoflor har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet ovenstående af klausul.

I lighed med Medicintilskudsnævnet lægger vi i vores vurdering vægt på, at Gynoflor er godkendt til behandling af atrofisk vaginitis hos postmenopausale eller perimenopausale kvinder<sup>1</sup>, og at lægemidlets effekt er klinisk dokumenteret i studiet Jaisamrarn et al.<sup>6</sup>, der viser, at der er en signifikant ændring i VMI ved behandling med Gynoflor sammenlignet med placebo.

Vi lægger vægt på, at det fremgår af guideline *Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal vaginal atrofi*<sup>5</sup> (2019) fra DSOG, at behandling med vaginale østrogen præparater rekommanderes til postmenopausale kvinder med vulvo-vaginal atrofi. Vi lægger endvidere vægt på, at SST i artiklen *Lokal behandling af vulvovaginal atrofi*<sup>2</sup> (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.<sup>5</sup>

Vi finder, at behandlingsprisen for Gynoflor på [REDACTED] kr. per daglig dosis og [REDACTED] kr. per dag for vedligeholdelsesbehandling står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul. Det gælder, når vi stiller Gynoflor over for andre lægemidler til behandling af atrofisk vaginitis, som har generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud og koster 2,06 - 11,44 kr. per daglig dosis og 0,59 - 4,34 kr. per dag for vedligeholdelsesbehandling. Gynoflor opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, når lægemidlet ordineres til disse patienter.

På ovenstående grundlag vurderer vi, at Gynoflor opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Gynoflor til ovennævnte klausul.

## Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>a</sup>.

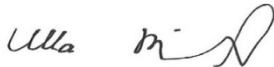
\* \* \*

## Revurdering

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

Tilskudsstatus for Gynoflor bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

## Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Gynoflor, vaginaltabletter, 0,03+50 mg. Lægemiddelstyrelsen. 2. september 2023. Offentliggjort 5. september 2023. Besøgt 6. oktober 2023. Tilgængelig fra: [https://produktresumee.dk/AppBuilder/logging\\_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresumee.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FGy-noflor%252C%252520vaginaltabletter%2525200%252C03-50%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity\\_id=e417516b3826d39062b732c70e459a28&entity\\_type=productresumee&q=gynoflor&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93](https://produktresumee.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresumee.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FGy-noflor%252C%252520vaginaltabletter%2525200%252C03-50%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=e417516b3826d39062b732c70e459a28&entity_type=productresumee&q=gynoflor&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93)

<sup>2</sup> 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>

<sup>3</sup> Tør skede. Patienthåndbogen. Sundhed.dk. Opdateret 29. marts 2022. Besøgt 6. oktober 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/kvindesygdomme/sygdomme/oevrige-sygdomme/toer-skede/>

<sup>4</sup> Vulvovaginitis hos ældre. Lægehåndbogen. Opdateret 29. marts 2022. Besøgt 6. oktober 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/infektioner/vulvovaginitis-hos-aeldre/>

<sup>5</sup> Lokal vaginal østrogenbehandling til postmenopausale kvinder med vulvovaginal-vaginal atrofi. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 6. september 2019. Besøgt 6. oktober 2023. Tilgængelig fra: <https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/5e0491857abf7e54d64796c2/1577357730542/Guideline+051219.pdf>

<sup>6</sup> 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.