

# MEDICINTILSKUDSNÆVNET

SEKRETARIATET  
Tlf. 44 88 95 95  
AXEL HEIDES GADE 1  
2300 KØBENHAVN S

Lægemedelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Den 1. september 2009

## Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C05 (vasoprotectiva)

Lægemedelstyrelsen har som led i revurdering af alle lægemidlers tilskudsstatus bedt Medicintilskuds-nævnet revurdere tilskudsstatus for ATC-gruppe C05, vasoprotectiva. **Bilag A** er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

Nedenfor følger først Medicintilskudsnævnets indstilling til lægemidlernes fremtidige tilskudsstatus. Derefter følger en gennemgang af revurderingsforløbet, oplysninger om anvendelse og forbrug og endelig nævnets bemærkninger og begrundelser i relation til lægemidlerne og indstillingen.

**Bilag B** er en oversigt over lægemiddelstoffer og lægemidler i ATC-gruppe C05 med angivelse af den godkendte indikation for det lægemiddel med indhold af det pågældende stof, der har været godkendt længst, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus, behandlingspris for de lægemidler, for hvilke, der er anmeldt en pris til Lægemedelstyrelsen, forbrug og oplysninger om enkelttilskud. Nogle af lægemid-lerne i denne gruppe har udleveringsstatus HF og er derfor ikke begrænset til salg fra apotek. Virksom-hederne har ikke pligt til at indberette en pris for disse lægemidler til Lægemedelstyrelsen - priserne fastsættes lokalt af distributøren og er ikke kendt af styrelsen.

Medicintilskudsnævnets indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe C05, som er godkendt til markedsføring i Danmark og som er eller har været markedsført per den 10. august 2009.

Medicintilskudsnævnet har baseret sine drøftelser på vejledningen om procedure for revurdering af tilskudsstatus<sup>1</sup> og retningslinierne for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus<sup>2</sup>. Endvidere baserer nævnets indstilling sig på oplysninger om forbruget og forbrugsudvik-lingen.

For alle grupper og stoffer omfattet af indstillingen gælder, at i forhold til antallet af personer, som har været i behandling med stofferne, har antallet af ansøgninger om enkelttilskud været meget begrænset. Langt fra alle ansøgninger er imødekommet, jf. bilag B.

## Medicintilskudsnævnets indstilling

Medicintilskudsnævnet indstiller følgende til Lægemedelstyrelsen:

---

<sup>1</sup> Lægemedelstyrelsens vejledning af 8. juni 2005 om procedure for revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus.

<sup>2</sup> Lægemedelstyrelsens retningslinjer af 4. juli 2006 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus.

### Rektale og topikale lægemidler med indhold af:

- enkeltstofferne:
  - glyceryltrinitrat (C05AE01)
  - mucopolysaccharidpolysvovlsyreester (C05BA01)
- kombinationerne
  - hydrokortison, cinchocain, framycetin og aesculin (C05AA01)
  - fluocortolon og lidocain (C05AA08)

### Injektionsvæske med indhold af

- enkeltstoffet:
  - lauromacrogol 400 (C05BB02)

### Perorale lægemidler med indhold af:

- enkeltstoffet:
  - troxerutin (C05CA02)
- kombinationen
  - diosmin og hesperidin (C05CA53)

bevarer gældende tilskudsstatus - ikke generelt tilskud.

### Revurderingsforløb

Lægemiddelstyrelsen orienterede i brev af 13. juni 2005 samtlige virksomheder med markedsføringstilladelse til humane lægemidler<sup>3</sup> om, at man ville indlede revurderingsprocessen med at revurdere tilskudsstatus for lægemidler i ATC-grupperne A, C og J.

Den 4. juli 2006 orienterede Lægemiddelstyrelsen om, at man forventede i løbet af efteråret 2006 at starte på at revurdere tilskudsstatus for 4 terapeutiske grupper i ATC-gruppe C, heriblandt C05.

Medicintilskudsudvalget har drøftet tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C05 på sine møder den 19. september 2006, den 7. november 2006, den 16. januar 2007 og den 18. august 2009.

### Hæmorrhoidmidler (C05A)

#### *Indikationer og anbefalet anvendelse*

Gruppen indeholder 2 lægemiddelkombinationer. C05AA01 er en *kombination af det svagtvirkende glukokortikoid hydrokortison med antibiotikum (framycetin), lokalanalgetisk cinchocain og adstringerende aesculin*. Kombinationen findes som rektalsalve og suppositorier. C05AA08 er en *kombination af det middelstærktvirkende glukokortikoid fluocortolon med lidocain* og findes som rektalcreme og suppositorier.

Begge stofkombinationer er godkendt til symptomatisk lindring af smerter, hævelse, brændende fornemmelse og kløe i forbindelse med hæmorrhoider, analfissurer og analkløe (1). Kombinationerne bør kun anvendes i kortere periode eller intermitterende for at minimere risikoen for lokale bivirkninger, og behandlingsvarigheden bør ikke overstige 2 uger. Ved langtidsbehandling kan ses anal slimhindeatrofi (2).

---

<sup>3</sup> Med undtagelse af virksomheder med markedsføringstilladelse til lægemidler med begrænset udlevering, naturlægemidler, stærke vitamin- og mineralpræparater og radioaktive lægemidler.

Desuden indeholder gruppen lægemiddelstoffet *glyceryltrinitrat* (C05AE01), som er indiceret til smertelindring i forbindelse med kronisk analfissur med den tilføjelse, at ”ved den kliniske udvikling af lægemidlet er der påvist en beskedent effekt vedrørende forbedringer af gennemsnitlig daglig smerteintensitet”. Glyceryltrinitrats vigtigste farmakologiske virkning medieres via frigørelse af nitrogenoxid. Når glyceryltrinitratsalve gives intraanalt, afslappes den indvendige analsfinkter. Bivirkning i form af hovedpine forekommer hos halvdelen af patienterne (2).

#### *Forbrug*

Hydrokortison-kombinationen (Proctosedyl®) har vist et fald fra 82.000 personer i behandling i 2007 til 70.000 i 2008, mens fluocortolon-kombinationen (Doloproct®) er steget forholdsmæssigt mere, fra 61.000 i 2007 til 83.000 i 2008. Det samlede forbrug af disse lægemidler er derfor let stigende.

Glyceryltrinitrat (Rectogesic®) blev først markedsført i oktober 2007. Det blev i 2008 anvendt (~ købt på apoteket) af 540 personer og i de første 2 kvartaler i 2009 af 323 personer.

#### *Medicintilskuds nævnets bemærkninger og begrundelser*

Behandlingshierarkiet ved hæmoroïder er afføringsregulering, sædebadbehandling, salve med lokalnæstetikum uden steroid i en uge og først derefter andre lokalbehandlinger i form af nitroglycerin- eller diltiazemgel eller kombinationspræparater indeholdende steroid og lokalnæstetikum. Lokal specifik behandling er kun marginalt bedre end placebo ved kroniske fissurer, hvor lateral sfinkterotomi anses for bedste behandling (2).

Lokalbehandling med *glukokortikoider* er ikke førstevalg til patienter med hæmoroïder, analfissurer, anogenitalt eksem og analkløe. Rådgivning om kost, motion, afføringsvaner osv. bør være førstevalgsbehandling, da den grundlæggende årsag til disse lidelser ofte er obstipation. Hertil kommer, at disse lægemidler kun bør anvendes i begrænset tid (højst 2 uger), hvorefter der som regel bør tages stilling til operation. Dokumentation for effekten er generelt dårlig, men erfaringen viser dog, at midlerne har nogen effekt. Ca. halvdelen af det meget begrænsede antal ansøgninger om enkelttilskud er imødekommet, jf. bilag B.

*Effekten af glyceryltrinitrat* er beskedent (4), og førstevalgsbehandling er altid konservativ behandling, eksempelvis varme bade, brug af laksantia og vejledning om kost.

På denne baggrund er det Medicintilskuds nævnets vurdering, at disse lægemidler ikke bør have generelt tilskud, da der vil være risiko for, at lægemidlerne anvendes som førstevalg, uanset at dette ikke bør være tilfældet. Nævnet finder det, med samme begrundelse, ikke muligt at foretage en klausulering for indstilling til generelt klausuleret tilskud.

### **Varicemidler til lokal anvendelse (C05B)**

#### *Indikationer og anbefalet anvendelse*

*Det organo-heparinoide hudmiddel (her mucopolysaccharidpolysvovlsyrester)* (C05BA01) er godkendt til behandling af superficiel tromboflebitis og superficielt hæmatom (1), men der foreligger ikke god evidens for effekt af præparatet. En kontrolleret undersøgelse fra 1990 har vist, at det ikke er bedre end placebo (2). Bivirkningerne er sjældne, men stoffet kan give allergiske hudirritationer.

*Polydocanol til injektion (her Lauromacrogol 400)* (C05BB02) er et skleroserende middel til varicer (1). Det anvendes til behandling af benvaricer, øsofagusvaricer, hæmoroïder, telangiectasier og reticulære vener (2). Der er en række kontraindikationer og bivirkninger ved stoffet. De mest almindelige bivirk-

ninger er bryst smerter, feber, øsofageale blødninger og nekrose ved indstiksstedet. Der er risiko for anafylaktiske reaktioner (2).

I Danmark behandles ca. 20.000 patienter om året for varicer, hvoraf de fleste behandles operativt. Skleroterapi med polydocanol kan være et supplement til kirurgisk behandling, hvis der efter operationen findes restårknuder (2). Polydocanol anvendes i sygehussektoren og i praksis.

#### *Forbrug*

Organo-heparinoid (Hirudoid®) forbruget er svagt faldende fra 11.539 personer i 2006 til 10.853 i 2008 hvad angår den del af forbruget, som er ordineret på recept. Kun en yderst begrænset del af dette har været ordineret med tilskud. Lægemidlet er i håndkøb og kan også sælges uden for apotek. Tal fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister (3) viser, at det samlede salg i hvert af årene 2007 og 2008 var ca. 42.000 pakninger. En del har således været solgt i håndkøb.

Forbruget i primærsektoren (~ købt af patienten på apoteket) af skleroserende midler til lokal injektion (Aethoxysklerol®) har været meget svingende fra 787 patienter i 2006, til 315 i 2007 og 527 i 2008, men den store del af forbruget ligger givetvis i sygehussektoren og i speciallægepraksis.

#### *Medicintilskuds nævnets bemærkninger og begrundelser*

Absorptionen af *Heparinholdig* gel og salve (Hirudoid®) er ringe, og der er ingen egentlig dokumentation for effekt. Lægemidlet opfylder efter Medicintilskudsnævnets opfattelse ikke kriterierne for generelt tilskud, da det ikke har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt. Med samme begrundelse finder nævnet ikke, at det er muligt at foretage en klausulering for indstilling til generelt klausuleret tilskud.

Langtidsresultaterne med *polidocanol injektionsvæske* (Aethoxysklerol®) er væsentligt ringere end efter kirurgisk behandling, og polidocanol er således ikke førstevalg til patienter med disse lidelser. Der er hovedsagelig tale om sygehusbehandling. Der er en række kontraindikationer og risiko for anafylaktiske reaktioner. Samlet set opfylder polidocanol injektionsvæske efter Medicintilskudsnævnets opfattelse ikke kriterierne for generelt tilskud. Nævnet finder med samme begrundelse ikke, at det er muligt at foretage en klausulering for indstilling til generelt klausuleret tilskud.

### **Kapillærstabiliserende midler (C05C)**

#### *Indikationer og anbefalet anvendelse*

Lægemiddelstofferne i denne gruppe, *monoxerutin* (C05CA02) og *kombinationen diosmin og hesperidin*, (C05CA53) er begge indiceret til ødemer og andre symptomer på venøse insufficienstilstande samt hæmoroïder. Stofferne i denne gruppe menes at virke antiinflammatorisk. Endvidere reduceres mikrovaskulær hyperpermeabilitet fremkaldt af bl.a. bradykinin og iskæmi. Øget kapillærpermeabilitet kan være idiopatisk eller skyldes C-avitaminose, uræmi, infektion, traumer og prednisonbehandling. Behandlingen rettes om muligt mod grundlidelsen (2).

Ved tilstande, hvor et øget tryk og et inflammatorisk moment indgår i patogenesen (venøs insufficiens, hæmoroïder), er anvendelse af flavonoider beskrevet at reducere den forøgede kapillærpermeabilitet og -filtration. Et Cochrane review om kapillærstabiliserende midler, baseret på en gennemgang af 10 års kontrollerede undersøgelser, konkluderer imidlertid, at der ikke er god evidens for den kliniske effekt af flavonoider (2).

Lægemiddelstyrelsen har med rådgivning fra Medicintilskudsnævnet fastsat vejledende kriterier for enkelttilskud til monoxerutin (Venoruton®) og kombinationen diosmin og hesperidin (Capiven®). Enkelttilskud til disse lægemidler vil normalt kunne imødekommes i følgende tilfælde:

- Ved behandling af ødem og stasehudforandringer (enten som pigmentering, venøst eksem, induration eller ulcus cruris) hos patienter med kronisk venøs insufficiens. Det er en forudsætning, at anden behandling såsom kirurgi og/eller kompressionsterapi har været uvirksom eller utilstrækkelig, og at lægen har dokumenteret en kvantitativ effekt af behandlingen ved måling af ekstremitetsomfang før og under behandling med Capiven®/Venoruton®.
- Ved behandling af idiopatisk lymfødem eller ødem efter glandelrømning/stråleterapi. Det er en forudsætning, at kompressionsterapi ikke har været tilstrækkelig, og at lægen har dokumenteret en kvantitativ effekt af behandlingen ved måling af ekstremitetsomfang før og under behandlingen med Capiven®/Venoruton®.

#### *Forbrug*

Det receptordinerede forbrug af monoxerutin (Venoruton®) er lille og viser jævnt faldende tendens, fra 420 personer i behandling i 2006 til 285 i 2008. Lægemidlet er i håndkøb og kan også sælges uden for apotek. Tal fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister (3) viser, at det samlede antal solgte tabletter falder med 10-12 pct. årligt - fra 520.000 tabletter i 2004 til 330.000 tabletter i 2008. 330.000 tabletter svarer til 3.300 pakninger a 100 stk., hvoraf de 400 har været solgt på recept med tilskud.

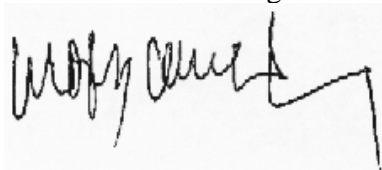
Også antallet af patienter i behandling med kombinationen af diosmin og heperidin (Capiven®) er faldet, fra 1931 personer i 2006 til 1650 personer i 2008.

#### *Medicintilskudsnævnets bemærkninger og begrundelser*

I følge et Cochrane review (2) er der ikke påvist en klinisk signifikant effekt af behandlingen med kapillærstabiliserende midler. På den baggrund er det nævnets indstilling, at lægemidlerne i ATC-gruppe C05CA ikke bør have generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud, da de ikke har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt. Nævnet finder det - med samme begrundelse - ikke muligt at foretage en klausulering for indstilling til generelt klausuleret tilskud.

Spørgsmålet om medicintilskud til disse lægemidler anbefales fortsat administreret i henhold til de offentligtgjorte vejledende kriterier for enkelttilskud for disse lægemidler, som sikrer, at lægemidlerne kun gives med tilskud i de tilfælde, hvor de har vist effekt. De patienter, kriterierne retter sig mod, udgør efter nævnets opfattelse også langt hovedparten af de patienter, der bør anvende lægemidlerne.

På nævnets vegne



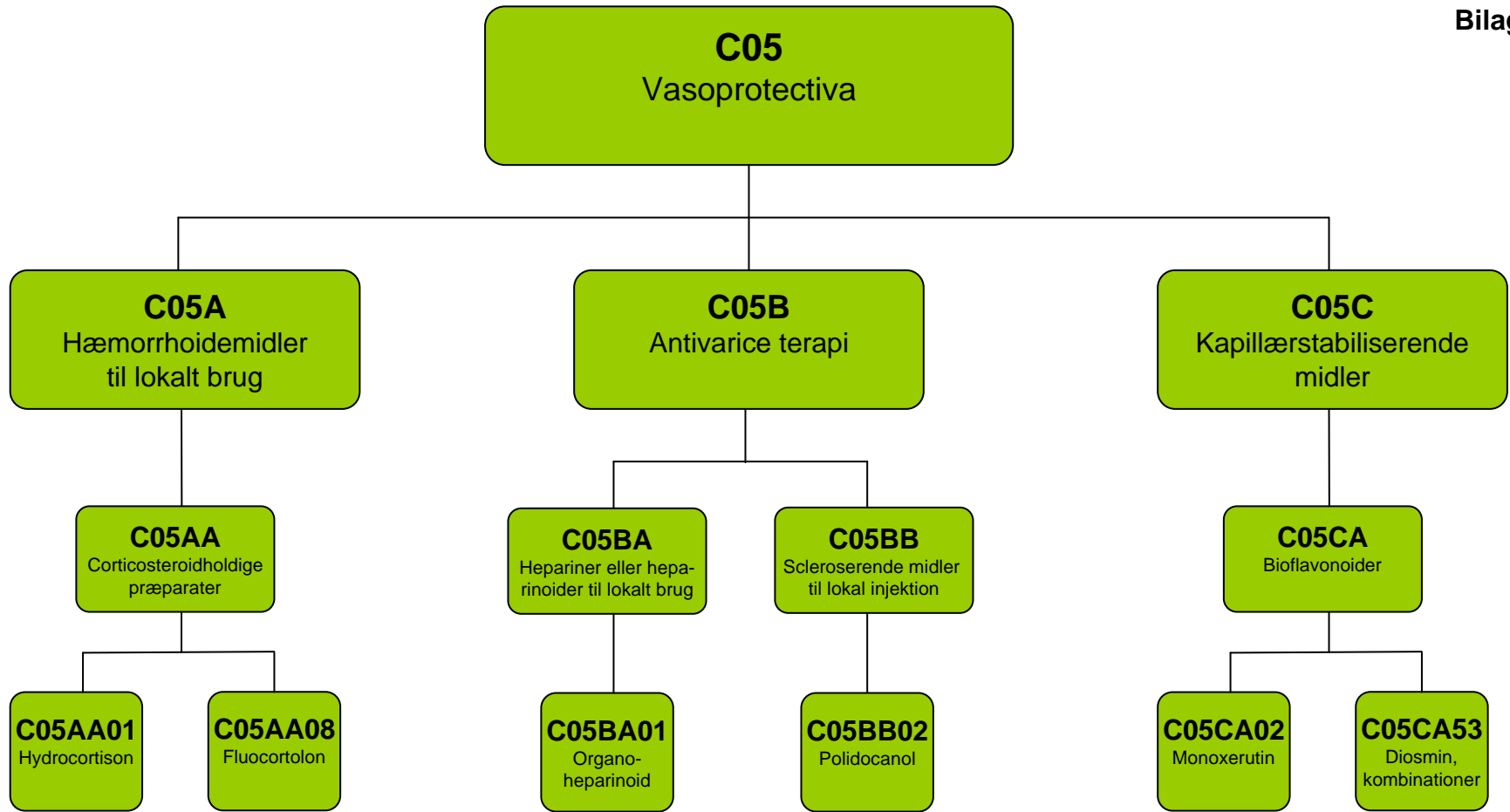
Mogens Laue Friis  
Formand

## Referencer

1. Lægemiddelstyrelsen. Produktresuméer for de enkelte lægemidler. <http://www.produktresume.dk>
2. Infomatum A/S. Medicin.dk 2009. <http://medicin.dk>
3. Lægemiddelstyrelsen. Forbrug og statistik. <http://medstat.dk>
4. IRF. Præparatanmeldelser. Rectogesic (glyceryltrinitrat) – anmeldelse af 25. oktober 2007. [http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/paeparatanmeldelser/arkiv/rectogesic\\_glyceryltrinitrat.htm](http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/paeparatanmeldelser/arkiv/rectogesic_glyceryltrinitrat.htm)

## Bilag:

- A. Grafisk oversigt over ATC-gruppe C05, vasoprotectiva.
- B. Oversigt over lægemiddelstoffer og lægemidler i ATC-gruppe C05, vasoprotectiva, med angivelse af den godkendte indikation for det lægemiddel med indhold af det pågældende stof, der har været godkendt længst, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus, behandlingspris per døgn, forbrug og oplysninger om enkelttilskud.



### Lægemidler i ATC-gruppe C05, Vasoprotectiva

#### Læsevejledning til skemaer nedenfor

Godkendt indikation: Den eller de angivne indikationer for et lægemiddelstof og eventuelt en lægemiddel-form, er taget fra det lægemiddel, som har været godkendt længst, hvis flere lægemidler er omfattet af indstillingen.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A, B etc." fremgår af § 64 i bekendtgørelse om recepter nr. 155 af den 20. februar 2007<sup>1</sup>.

Tilskudsstatus: Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

Behandlingspris per døgn: De angivne behandlingspriser per døgn er baseret på lægemidlernes tilskudspriser beregnet i overensstemmelse med Lægemiddelstyrelsens retningslinjer af den 4. juli 2006 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus<sup>2</sup>.

For lægemidler i udleveringsgruppe HF, som må sælges uden for apotek, er prisen ikke kendt.

For lægemidler, for hvilke der ikke findes en DDD-værdi, er prisen angivet per enhed.

Forbrug: Antallet af personer i behandling er taget fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister, jf. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk).

Enkelttilskud: Oplysninger om antallet af ansøgninger om enkelttilskud og bevillingsprocent.

<b>C05AA01</b>	<b>Hydrocortison (hydrokortison, cinchocain, framycetin og aesculin)</b>
Lægemidler	Proctosedyl rektalsalve, Proctosedyl suppositorier
Godkendt indikation	Til symptomatisk lindring af smerter, hævelse, brændende fornemmelse og kløe i forbindelse med hæmoroïder, analfissurer og analkløe.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke tilskud
Behandlingspris Periode: 1/6-2009 – 10/8-2009	Rektalsalve: 3,37 kr./g Suppositorier: 9,97 kr./stk.
Forbrug - antal personer i behandling	2006: 83.346 2007: 82.355 2008: 69.979
Enkelttilskud	2007: 2 ansøgninger, heraf 1 bevilget (50%) 2008: 14 ansøgninger, heraf 8 bevilget (57%)

<b>C05AA08</b>	<b>Fluocortolon (fluocortolon og lidocain)</b>
Lægemidler	Doloproct rektalcreme, Doloproct suppositorier
Godkendt indikation	Til symptomatisk lindring af smerter, hævelse, brændende fornemmelse og

<sup>1</sup> <http://lm.tarius.com/ShowBaseDoc.aspx?docId=bek20070155-full&q=recepter&activesolution=http%3a%2f%2fdatabases.tarius.com>

<sup>2</sup> <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=9073>



	kløe i forbindelse med hæmoroider, analfissurer og analkløe.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke tilskud
Behandlingspris Periode: 1/6-2009 – 10/8-2009	Rektalcreme: 3,06 kr./g Suppositorier: 5,79 kr./stk.
Forbrug - antal personer i behandling	2006: 58.013 2007: 61.480 2008: 83.231
Enkelttilskud	2007: 5 ansøgninger, heraf 1 bevilget (20%) 2008: 11 ansøgninger, heraf 7 bevilget (64%)

<b>C05AE01</b>	<b>Glyceryltrinitrat</b>
Lægemidler	Rectogesic rektalsalve
Godkendt indikation	Rectogesic 4 mg/g rektalsalve er indiceret til smertelindring i forbindelse med kronisk analfissur. Ved den kliniske udvikling af lægemidlet er der påvist en beskeden effekt vedrørende forbedringer af gennemsnitlig daglig smerteintensitet.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke tilskud
Behandlingspris Periode: 1/6-2009 – 10/8-2009	16,41 kr./g
Forbrug - antal personer i behandling	2007: 132 (markedsført: den 22.10.2007) 2008: 540 2009 (de første 2 kvartaler): 323
Enkelttilskud	2007: 1 ansøgning, heraf 1 bevilget (100%) 2008: 8 ansøgninger, heraf 6 bevilget (75%)

<b>C05BA01</b>	<b>Organo-heparinoid (mucopolysaccharidpolysvovlsyreester)</b>
Lægemidler	Hirudoid salve, Hirudoid gel
Godkendt indikation	Haematoma superficialis. Thrombophlebitis superficialis f.eks. infusionsthrombophlebitis og efter graviditet.
Udleveringsgruppe	HF (ikke apoteksforbeholdt)
Tilskudsstatus	Ikke tilskud
Behandlingspris Periode: 1/6-2009 – 10/8-2009	Prisen er ikke kendt. Den fastsættes lokalt af den enkelte forhandler.
Forbrug - antal personer i behandling *	2006: 11.539 2007: 11.151 2008: 10.853

Enkelttilskud	2007: 5 ansøgninger, heraf 0 bevilget (0 %) 2008: 5 ansøgninger, heraf 0 bevilget (0 %)
---------------	--

\* ATC-gruppen indeholder håndkøbslægemiddel. Antal personer omfatter kun receptsalget.

<b>C05BB02</b>	<b>Polydocanol (lauromacrogol 400)</b>
Lægemidler	Aethoxysklerol injektionsvæske, opløsning.
Godkendt indikation	Sklerosering af varicer.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke tilskud
Behandlingspris Periode: 1/6-2009 – 10/8-2009	Ampuller: 12,06-12,67 kr./ml (5-30 mg/ml) Hætteglas: 8,49 kr./ml (10 mg/ml)
Forbrug - antal personer i behandling	2006: 787 2007: 315 2008: 527
Enkelttilskud	Ingen ansøgninger

<b>C05CA02</b>	<b>Monoxerutin (troxerutin)</b>
Lægemidler	Venoruton kapsler
Godkendt indikation	Ødemer og andre symptomer på venøse insufficienstilstande. Hæmorrhoider.
Udleveringsgruppe	HF (ikke apoteksforbeholdt)
Tilskudsstatus	Ikke tilskud
Behandlingspris Periode: 1/6-2009 – 10/8-2009	Prisen er ikke kendt. Den fastsættes lokalt af den enkelte forhandler.
Forbrug - antal personer i behandling *	2006: 420 2007: 319 2008: 285
Enkelttilskud	2007: 2 ansøgninger, heraf 2 bevilget (100%) 2008: 6 ansøgninger, heraf 2 bevilget (33%)

\* ATC-gruppen indeholder håndkøbslægemiddel. Antal personer omfatter kun receptsalget.

<b>C05CA53</b>	<b>Diosmin, kombinationer (diosmin og hesperidin)</b>
Lægemidler	Capiven tabletter, Daflon filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Ødem og andre symptomer på venøse insufficienstilstande. Hæmorrhoider.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ikke tilskud

Behandlingspris per døgn Periode: 1/6-2009 – 10/8-2009	6,94 kr. (for 2 tabletter daglig, jf. Medicin.dk)
Forbrug - antal personer i behandling	2006: 1.931 2007: 1.764 2008: 1.650
Enkeltilskud	2007: 45 ansøgninger, heraf 23 bevilget (51%) 2008: 52 ansøgninger, heraf 33 bevilget (63,5 %)