

**Svar på Medicintilskuds nævnets høring over nævnets forslag til indstillinger af
11 august 2016 om tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N01
(anæstetika), N05C (mod søvnløshed) samt N07A, N07CA01, N07X + N02BG.**

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

Almirall ApS
Danmarks Apotekerforening
Dansk Neurologisk Selskab
Dansk Selskab for Geriatri

Medicintilskudsnævnet, den 7. december 2016

Medicintilskudsnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Almirall ApS
Strandvejen 102 B
2900 Hellerup
Denmark
Tel. +45 70 25 75 75
info.nordic@almirall.com

CVR 32762891

11. November 2016

Høringssvar vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidlet Sativex (N02BG10)

Medicintilskudsnet har indstillet, at Sativex fortsat ikke bør tildeles generelt/generelt klausuleret tilskud med den begrundelse, at der kan være risiko for misbrug ved behandling med Sativex, idet cannabis er velkendt som rus og misbrugsmiddel, samt at der anses for at være en risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation.

Risiko for misbrug

Almirall finder ikke, at der er dokumentation for denne påstand og vil derfor gerne fremhæve følgende:

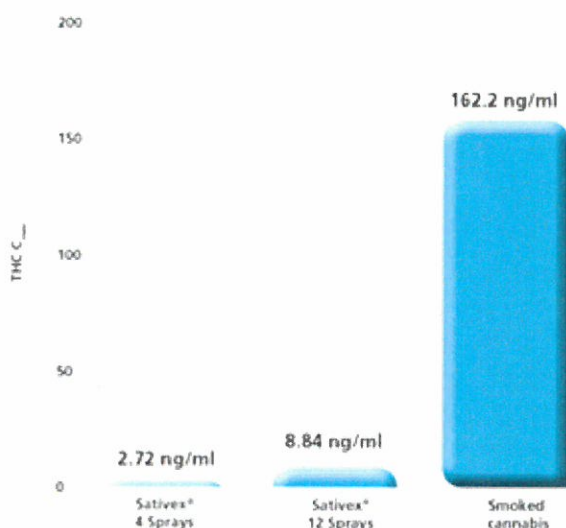
Sativex, der indeholder tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) som er udvundet fra Cannabis planten, er et lægemiddel som har undergået en omfattende udviklingsproces/produktionstestning og klinisk afprøvning med det formål at identificere hvilke cannabinoid koncentrationer, der giver optimal effekt med et minimum af bivirkninger. Sativex indeholder THC og CBD i forholdet 1:1.

I modsætning hertil er røget cannabis, der findes i mange forskellige formuleringer og fra varierende kilder, ofte med ukendt komposition og med en dosis der ikke kan kontrolleres. Røget cannabis har ofte høje niveauer af THC (den psykoaktive komponent i cannabis) og lave niveauer af CBD som modvirker den psykoaktive effekt af THC, hvilket øger risikoen for misbrug betydeligt.

Sativex bliver administreret som en mundspray med henblik på at opnå en tilfredsstillende farmakokinetisk profil, for derved at undgå de høje plasma koncentrationer af THC, som det kendes fra røget cannabis.

Ved sammenlignelige doser resulterer røget cannabis i THC koncentrationer i plasma som er 20-60 gange højere end de koncentrationer, som opnås efter anvendelse af Sativex mundspray, jf. Figur 1.

Figur 1: Maximale plasma THC niveauer efter hhv Sativex og røget cannabis (ref 1)



Endvidere opnås max plasma koncentration af THC hurtigere ved rygning end ved brug af Sativex mundspray.

Sativex har ikke været associeret med nogle tegn på "drug tolerance" visende sig ved en nødvendig stigning i dosis over tid for at opnå samme terapeutiske effekt. Kliniske studier har tværtimod vist, at vedligeholdelses dosis af Sativex nedsættes over tid uden tegn på misbrug (tabel 1).

Tabel 1 - Ændring i Sativex dosis over tid (ref 4 og 5)

STUDY DESIGN AND DURATION	TREATMENT	SAFETY AND TOLERABILITY RESULTS
Open-label, long-term study (mean duration 434 days for 79 patients who remained in the study, and 225 days for 58 who withdrew)	SAT	There was no evidence of misuse of Sativex®. For patients completing 82 weeks of treatment, the mean number of doses tended to decrease slightly over time. At the start of the extension study, the mean dose was approximately 12 sprays/day, and during the extension it stabilised at approximately 11 sprays/day.
Open-label long-term study (median duration 305 days)	SAT	The mean number of sprays of Sativex® decreased from 7.29/day at week 4 of the extension to 6.34/day in the last 6 days of treatment.

Sativex har ved terapeutiske doser vist sig at have et "misbrugspotentiale" svarende til placebo (ref 6). Resultater fra et randomiseret dobbelt blindet crossover studie (Sativex sammenlignet med dronabinol (syntetisk THC) og placebo) inkluderende 23 i øvrigt raske "recreational marijuana users" viste:

- Sativex® 4 sprays in a row (containing 10.8mg THC) was not significantly different to placebo for change in the Addiction Research Centre Inventory Morphine Benzodrine Group (ARCI-MBG) scale, Drug Liking Visual Analogue Scale (DL-VAS), and Subjective Drug Value (SDV) scale.
- Sativex® 8 sprays in a row (containing 21.6mg THC) was not different from placebo for ARCI-MBG and similar to dronabinol 20 mg for change in the DL-VAS and SDV. Sativex® 8 sprays had significantly lower effects than dronabinol 20 mg on secondary endpoints such as "overall drug liking", "feeling high" and "feeling stoned".
- Sativex® 16 sprays (containing 43.2 mg THC) was similar to dronabinol 20 mg for the ARCI- MGB and dronabinol 40 mg for DL-VAS and SDV.

Sativex blev i studiet administreret som en "enkelt dosis" i modsætning til den anbefalede dosering som skal fordeles over hele dagen. Dronabinol (syntetisk THC) anses generelt for at have et betydeligt mindre misbrugspotentiale end røget cannabis.

Sammenlignet med røget cannabis var Sativex og dronabinol peak THC koncentrationer i studiet væsentligt lavere, og forfatterne konkluderer derfor, at misbrugere som ønsker en cannabis lignende effekt med Sativex skal anvende væsentlig mere end de 16 spray, som blev testet i studiet. Yderligere anses 16 spray med Sativex som noget nær det maksimale, der kan indtages indenfor kort tid pga den kraftige mundirritation, der er i givet fald vil være forbundet med anvendelse af Sativex (ref 6).

Bivirkningsrapporteringer og safety analyser siden første markedsføringstilladelse af Sativex i Canada i 2005 har ikke indikeret, at Sativex er forbundet med misbrug (ref 7).

Fra 15 april 2016 har omtrent 5418 patienter været behandlet med Sativex i dels afsluttede og endnu ikke afsluttede firma sponsorerede kliniske studier. Af disse har omtrent 2071 patienter været behandlet med Sativex (1797 med placebo) i blindede comparative studier og 2711 været behandlet med Sativex i non-comparative studier. Det estimeres, at der pr 15 april 2016 fra post marketing og compassionate use programmer i alt har været 55636 patient år med Sativex og det sidste år har omtrent 10204 patienter været i behandling med Sativex.

Samlet set synes der ikke at være belæg for risiko for misbrug ved behandling med Sativex. Sativex vil rent teoretisk skulle indtages i flere på hinanden følgende doser i et betydeligt antal doseringer for rent potentielt at kunne give misbrugeren en minimal fornemmelse af at være "høj". Dette vil imidlertid samtidig også medføre en ikke ubetydelig irritation af mundslimhinden, hvorfor risikoen for denne anvendelse må anses som meget usandsynlig.

Risiko for anvendelse uden for indikationen

Almirall anerkender, at Sativex i enkelte tilfælde anvendes uden for indikationen, f.eks. til behandling af forskellige smertetilstande, og har derfor forståelse for, at der ikke kan tildeles generelt tilskud. Imidlertid finder Almirall, at anvendelsen af klausuleret tilskud her vil være oplagt. Det klausulerede tilskud anvendes netop i de situationer, hvor man ønsker at sikre sig, at tilskuddet udelukkende gives til bestemte persongrupper eller til behandling af nogle helt bestemte sygdomme efter bestemte kriterier.

Den tildelte klausul kunne blot følge indikationen, der lyder som følger: Sativex er indiceret som behandling med henblik på symptomforbedring hos voksne patienter med moderat til svær spasticitet på grund af multipel sklerose (MS), som ikke har responderet tilstrækkeligt på anden antispastisk medicin, og som viser klinisk signifikant forbedring i spasticitetsrelaterede symptomer under en initial afprøvning af behandlingen.

Afslutning

Da det ikke er dokumenteret, at behandling med Sativex medfører risiko for misbrug, og da det ved oprettelse af klausuleret tilskud er muligt at sikre, at der udelukkende ydes tilskud til rette patientgruppe, skal Almirall hermed anmode Medicintilskudsnævnet om at genoverveje sin beslutning og indstille at Sativex tildeles klausuleret tilskud i henhold til indikationen.

Med venlig hilsen



Mette Lange

Nordic Market Access Manager

Referencer

1. Guy GW, Stott CG. The development of Sativex®- a natural cannabis-based medicine. In Parnham M, Bruinvels J, Mechoulam R (Eds). Milestones in drug therapy MDT: cannabinoids as therapeutics, 2005..
2. Oreja-Guevara C et al. Observational safety study of THC:CBD oromucosal spray (Sativex®) in multiple sclerosis patients with spasticity. Clin Exp Pharmacol 2015 5:5.
3. Collin C, Ehler E, Waberszinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex®, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res 2010; 12: S111-112.
4. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12: 639-645.
5. Collin C, Serpell M, Potts R. Results of an open-label extension trial of Sativex® (THC:CBD) in patients with multiple sclerosis and symptoms of spasticity. Mult Scler 2007; 13: S129
6. Schoedel K, Chen N, Sellers E, Stott CG. Abuse potential of nabiximols oromucosal spray (Sativex®) compared with dronabinol and placebo in recreational marijuana users Hum. Psychopharmacol Clin Exp (2011) 7. PSUR Sativex 15 April 2016

Medicintilskudsnet

Medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

10. november 2016

GHE/610/00005

Høring over Medicintilskudsnetts forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N01 (anæstetika), N05C (mod søvnløshed) samt N07A, N07CA01, N07X+N02BG

Apotekerforeningen har med meddelelse af 11. august 2016 modtaget Medicintilskudsnetts forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler i ovennævnte ATC-grupper.

Anæstetika (N01)

Apotekerforeningen er enig i, at ingen af de revurderede lægemidler bør have tilskud, hverken uklausuleret eller klausuleret. Lægemidlerne i undergruppe 1 og 2 er alle injektionsvæsker, og ordineres ikke på recept til patientens eget brug. Lægemidlerne i gruppe 3 anvendes til lokalbedøvelse af huden, primært i forbindelse med lokale indgreb eller hudskader, og behandlingsvarigheden er kort. Lidocain gel forhandles i håndkøb på apoteker, samt i detailhandlen. Heller ikke her vurderes der at være behov for generelt tilskud.

Midler mod søvnløshed (N05C)

Apotekerforeningen er enig i, at lægemidler til behandling af søvnløshed ikke bør have generelt tilskud. Den anbefalede korte behandlingstid sammenholdt med risikoen for tilvænning og afhængighed gør, at disse lægemidler generelt kun bør ordineres i små mængder, og uden tilskud.

Lægemidler i ATC-grupperne N07A, N07CA01, N07X+N02BG

Lægemidlerne i denne gruppe anvendes som led i behandlingen af sygdomme, som kræver specialistbehandling, og som primært sker på sygehusene. Apotekerforeningen kan tilslutte sig, at disse lægemidler bevarer deres nuværende tilskudsstatus.

Med venlig hilsen

Gitte Hessner

Tilskudskonsulent



Dansk Neurologisk Selskab

Danish Neurological Society

Medicintilskudsnet

Sekretariatet

Axel Heides gade 1

2300 København S

Ulla Kirkegaard Madsen

Sekretær for Medicintilskudsnet

T (dir) +45 44 88 93 50

usk@dkma.dk

Sekr. Eva Rahbek

Fællessekretariatet

Kristianiagade 12.

2100 København Ø

Tlf. 35 44 82 29

E-mail: er@dadl.dk

www.neuro.dk

11.11.2016

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for Anæstetika.

Dansk Neurologisk Selskab har med mail af 12. august 2016 modtaget partshøring over Medicintilskudsnetts indstilling til fremtidig tilskudsstatus for Anæstetika.

Dansk Neurologisk Selskab har ingen bemærkninger vedr. uændret tilskudsstatus for Anæstetika.

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for medicin mod søvnløshed

Dansk Neurologisk Selskab har med mail af 12. august 2016 modtaget partshøring over Medicintilskudsnetts indstilling til fremtidig tilskudsstatus for Søvnløshed.

Dansk Neurologisk Selskab (DNS) er enige i, at benzodiazepiner og benzodiazepin-lignende midler kun skal anvendes kortvarigt til svær insomni for at undgå tolerans og afhængighed, og DNS har derfor ingen bemærkninger vedr. forslag til uændret tilskudsstatus (ikke generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud).

Melatonin (Circadin) er ikke afhængighedsskabende, og der er rapporteret få bivirkninger ved brug af præparatet (op til 13 uger). Information af langtidsbivirkninger er dog fortsat mangelfulde, hvorfor DNS er enige i, at præparatet kun bør anvendes mod søvnløshed i kortere perioder ad gangen (< 13 uger) og er enig i forslaget om, at der ikke skal være generelt eller generelt klausuleret tilskud til præparatet på indikationen søvnløshed.

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler i ATC-grupperne

N07A, N07CA01, N07X + N02BG

Dansk Neurologisk Selskab (DNS) har med mail af 12. august 2016 modtaget partshøring over Medicintilskudsnetts indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler i ATC-grupperne N07A, N07CA01, N07X + N02BG.

Vedr. lægemidler med indhold af Pyridostigmin.

DNS er enig i forslag til uændret tilskudsstatus (generelt tilskud).

Vedr. lægemidler med indhold af neostigmin + glycopyrroniumbromid

DNS er enig i forslag til uændret tilskudsstatus (ikke generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud).

Vedr. tilskud til Betahistin

Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- & Halskirurgi bør høres.

Vedr. lægemidler med indhold af tetrabenazin

DNS er enig i forslag til uændret tilskudsstatus (generelt tilskud)

Vedr. lægemidler med indhold af fampridin

Fampridin er et lægemiddel, der er omfattet af Danske Regioners liste over 'Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling', derfor foregår udlevering af medicinen primært i Hospitalsregi.

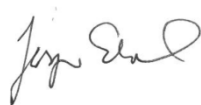
Der vil dog være en mindre gruppe af MS-patienter med gangbesvær, der ikke følges i Skleroseklinikkerne og i stedet tilbydes behandling ved praktiserende neurolog. Indikationen er meget klar og ligeledes den årlige opfølgning af effekten. Det anbefales derfor at tilskudsstatus overvejes ændret til 'generelt klausuleret tilskud' på indikationen 'Gangbesvær hos voksne patienter med multipel sklerose (MS) (EDSS 4-7)'.

Vedr. Lægemidler med indhold af cannabinoider

Indikationen for brug af Sativex mundhulespray er meget præcist defineret ('moderat til svær spasticitet hos patienter med Multiple Sklerose, som ikke har responderet tilstrækkeligt på anden oral antispastisk medicin, og som viser klinisk signifikant forbedring i spasticitetsrelaterede symptomer under en initial afprøvning af behandlingen'). Det er derfor meget lidt sandsynligt, at præparatet vil blive brugt på anden indikation. Samtidigt vurderes der ikke stort misbrugspotentiale ved brug af anbefalet terapeutisk dosis, hvilket heller ikke opleves i den kliniske hverdag.

Det er dog fornuftigt at sikre, at præparatet udskrives af neurologiske speciallæger, og at indikation og effekt dokumenteres for den enkelte patient. På denne baggrund er DNS enig i uændret tilskudsstatus (ikke generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud).

Med venlig hilsen



Jesper Erdal

Formand for Dansk Neurologisk Selskab
Ledende overlæge
Neurologisk afdeling N
Herlev og Gentofte Hospital
Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev
Email: jesper.erdal@regionh.dk
Tlf. 3868 9525 Mobil 2980 0840

Ulla Kirkegaard Madsen

Fra: Medicintilskud
Sendt: 24. oktober 2016 08:52
Til: Ulla Kirkegaard Madsen
Emne: VS: Høring

Kategorier: GoPro Portal: Gemt under sagstype: 2016020138 - Revurdering - N01 - Medicintilskudsnaevnet - Åben

Sent to GoPro Portal: -1

Fra: Lotte Sejr Kiring [mailto:lotte.sejr@kiring.com]
Sendt: 23. oktober 2016 20:19
Til: medicintilskudsnaevnet <medicintilskudsnaevnet@dkma.dk>
Emne: Høring

Vedr.
Revurdering af

tilskudsstatus for anæstetika (N01), lægemidler mod søvnløshed (N05C) og lægemidler i ATC-grupperne N07A, N07CA01, N07X + N02BG (Blandet

Fra Dansk Selskab for Geriatri (DSG) har vi ingen kommentarer.

Mvh
Overlæge Lotte Sejr Kiring
Bestyrelsen DSG