

Svar på Medicintilskudsnevnets høring over nævnets forslag til indstilling af 20. marts 2013 til tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

- Danmarks Apotekerforening
- Dansk Epilepsiforening
- Dansk Epilepsi Selskab
- Desitin Pharma A/S
- Eisai AB
- Filadelfia
- GlaxoSmithKline Pharma A/S
- Lægeforeningen
- UCB Nordic A/S

Medicintilskudsnevnet, den 29. august 2013

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

20-06-2013
/610/00005

Høring over Medicintilskuds nævnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i ATC-gruppe N03, N05BA og N05CD

Sundhedsstyrelsen har med meddelelse af 20. marts 2013 udsendt høring over forslag til Medicintilskuds nævnets indstilling til den fremtidige tilskudsstatus for lægemidler som primært anvendes mod epilepsi.

En gennemgang af Medicintilskuds nævnets forslag til indstilling viser, at nævnet anbefaler, at lægemidlerne i halvdelen af de revurderede ATC-undergrupper skal skifte tilskudsstatus til en mere restriktiv tilskudsansøgning. For de fleste af disse lægemidler drejer det sig om, at tilskuddet til lægemidlerne klausuleres til patienter, som opfylder nærmere præciserede sygdomsklausuler.

For et mindre antal lægemidler er der tale om, at tilskuddet helt fjernes, og for nogle enkelte lægemidler anbefales en mere restriktiv klausulering.

Såfremt Medicintilskuds nævnets anbefaling følges, vil generelt tilskud fremover kun blive ydet til de billigste lægemidler i gruppen, idet den behandlingsmæssige værdi ved de dyrere lægemidler for de fleste patienters vedkommende efter Medicintilskuds nævnets opfattelse ikke står i et rimeligt forhold til prisen sammenlignet med de billigere alternativer.

Apotekerforeningen hæfter sig ved, at Medicintilskuds nævnet i sin indstilling oplyser, at data fra Lægemedelstatistikregistret tyder på, at behandlingen af epilepsi i dag stort set er hensigtsmæssig og rationel. På baggrund af at nævnet således finder, at lægemiddelansøgningen i forbindelse med behandlingen af epilepsi allerede med de nuværende tilskudsregler er rationel og hensigtsmæssig, finder foreningen, at en ændring af tilskudsstatus for halvdelen af lægemiddelundergrupperne i hovedgruppen af lægemidler til behandling af epilepsi er en meget vidtgående ændring.

Apotekerforeningen finder, at der bør tages hensyn til, at behandling af epilepsi er særdeles kompliceret og meget individualiseret, hvor det for den enkelte patient kan være vanskeligt at indstille behandling og dosering præcist. Det bekræftes af de bidrag fra interessenter, herunder læger og patienter, som Medicintilskuds nævnet har modtaget forud for nævnets afgivelse af sit forslag til indstilling. Dansk Epilepsi Selskab anfører blandt andet, at reaktionen på antiepileptika kan være meget forskellig fra patient til patient og medføre, at det i de fleste tilfælde ikke er forudsigteligt, hvilket præparat der vil give det bedste resultat. Behandlingen tilpasses således i høj grad individuelt ofte efter adskillige forsøgte typer af antiepileptika og kombinationer.

Dansk Epilepsiforening tilkendegiver, at ændringer i den medicinske behandling for den enkelte patient kan være forbundet med alvorlige gener i form af anfald eller bivirkninger. Såfremt patienter tvinges til omlægning af medicin grundet ændringer i medicintilskuddet, snarere end af lægemiddelfaglige behov, er der risiko for tab af gode behandlingsresultater med potentielt alvorlige konsekvenser og afledte samfundsmæssige omkostninger til følge.

Apotekerforeningen gør opmærksom på, at konsekvensen af Medicintilskudsnævnets anbefaling vil være, at de patienter, som ikke kan behandles med de billigste lægemidler med generelt tilskud, tvinges ud i et kompliceret system, hvor der skal tages stilling til opfyldelsen af tilskudsklausulerne, eller hvor der skal fremsendes individuelle ansøgningen til Sundhedsstyrelsen om enkelttilskud eller forhøjet tilskud.

Foreningen er generelt bekymret over den stigende anvendelse af klausuleret tilskud, som nævnets indstilling vedrørende antiepileptika afspejler, da der fortsat er betydelige vanskeligheder med den praktiske anvendelse af ordningen. Foreningen har foretaget en opgørelse, som viser, at andelen af lægemidler med klausuleret tilskud ud af samtlige markedsførte receptpligtige lægemidler i perioden fra 2008-2013 er mere end fordoblet. Hertil kommer, at der er en tendens til, at de anvendte tilskudsklausuler bliver mere og mere indviklede, teksttunge, og indebærer, at patienterne skal opfylde flere betingelser, før de er berettigede til tilskud.

Apotekerforeningen bliver fra apotekerne løbende orienteret om, at de ordinerede læger i mange tilfælde ikke får taget stilling til lægemidlernes tilskudsstatus, herunder om der skal ydes klausuleret tilskud, når der ordineres et lægemiddel, som er omfattet af klausuleringsordningen. Ofte møder medicinbrugerne op på apotekerne med recepter på lægemidler, der er omfattet af ordningen med klausuleret tilskud, uden at der er anført "tilskud" på recepten. Dette sker ofte, selvom apoteket kan konstatere, at medicinbrugerne meget vel kan være berettigede til tilskud efter de fastsatte tilskudsbetingelser.

I sådanne tilfælde vil det være nødvendigt at kontakte lægen igen for at få afklaret, om apoteket skal beregne tilskud til lægemidlet, eller om der eventuelt skal ordineres et billigere lægemiddel. Dette er tidskrævende for patienterne og dyrt i form af yderligere lægekonsultationer/tefontid og indebærer en risiko for, at den nødvendige lægemiddelbehandling forsinkes.

For apotekerne er det en tidskrævende opgave at informere patienter og læger om tilskudsregler for at sikre, at patienterne ikke mister tilskud, som de er berettigede til, og dermed påføres en større medicinregning end nødvendigt. Et konkret apotek har informeret foreningen om, at det pågældende apotek besluttede at gennemføre en fokuseret indsats ved at informere lægerne i nærområdet om reglerne for klausuleret tilskud. Dette skete både ved fælles oplysning og ved individuel kontakt i de tilfælde, hvor ordningen ikke umiddelbart fandtes at være anvendt efter retningslinjerne. Til trods for den fokuserede indsats har apoteket ikke efterfølgende kunnet konstatere en mere konsekvent ordination i overensstemmelse med lægemidlernes tilskudsstatus.

Det er Apotekerforeningens opfattelse, at medicintilskudsreglerne i dag er så komplicerede, at det ikke er realistisk (eller rimeligt) at forvente, at de ordinerende læger skal kunne have overblik over, hvilke tilskudsregler der gælder for alle lægemidler. Når medicintilskudssystemet i dag udtrykkeligt anvendes som myndighedernes instrument til at regulere lægernes ordinationsmønstre, er det en helt afgørende forudsætning, at stillingtågen til lægemidlernes tilskudsstatus integreres i lægernes IT-systemer. Dette er ikke tilfældet i dag.

Apotekerforeningen mener derfor, at der i lovgivningen bør stilles krav om, at lægesystemerne til enhver tid skal være opdaterede med de aktuelle takstoplysninger og de til enhver tid gældende oplysninger om pakninger i taksten med aktuelle pris- og tilskudsoplysninger. Dette svarer til de krav, der i lovgivningen allerede stilles til apotekssystemerne.

Lægesystemerne skal understøtte en aktiv stillingtagen til tilskudsstatus, så de ordinerende læger "tvinges" til at tage stilling til tilskudsstatus, herunder om der skal ydes klausuleret tilskud til lægemidlet, eller om der skal søges om enkelttilskud. Når der er tale om lægemidler, der er omfattet af klausuleret tilskud, skal lægesystemerne vise, hvilke klausuleringsbetingelser, der gælder for lægemidlerne.

Apotekerforeningen foreslår desuden, at oplysninger om, at medicinbrugeren skal ydes klausuleret tilskud, bør lægges ind i CTR ved den "første bevilling", så der ikke skal tages stilling ved hver eneste ordination af det pågældende lægemiddel. Det vil sige, at hvis lægen én gang har oplyst apoteket om, at patienten skal ydes klausuleret tilskud til et bestemt lægemiddel, bør denne beslutning også være gældende ved efterfølgende ordinationer af det pågældende lægemiddel, så længe der ikke er foretaget ændringer i de gældende tilskudsklausuleringer for lægemidlet.

Med venlig hilsen

Helle Sandager



Medicintilskudsnet

Sekretariatet
Axel Heides gade 1
2300 København S

Store Gråbrødrestgade 10, 1.
DK-5000 Odense C
Tlf.: +45 66 11 90 91
CVR-nr.: 57 41 54 28
epilepsi@epilepsiforeningen.dk
www.epilepsiforeningen.dk

Odense d. 21. juni 2013

Høringsvar fra Dansk Epilepsiforening vedrørende Medicintilskudsnetts udkast til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi (ATC-gruppe N03 m.fl.)

Dansk Epilepsiforening takker for muligheden for at afgive høringsvar på dette – for vores medlemmer – helt vitale område.

Epilepsimedicin er livsvigtig medicin for en stor gruppe af borgere, og der er fortsat en anseelig andel af patientpopulationen, som ikke kan hjælpes til fuldstændig anfalds- og bivirkningsfrihed med de eksisterende medikamenter.

Foruden de betydelige psykosociale følger dette kan give den enkelte patient, kan der også være betydelige patientrisici forbundet med ikke at være fuldstændig anfalds fri.

Dette både i form af de følgevirkninger som en intraktabel epilepsi kan give med nedsatte kognitive funktioner, men også i form af eksempelvis risiko for ulykker, SUDEP og andre alvorlige komplikationer.

Derfor er let og hurtig adgang til bedst opnåelig behandling af afgørende betydning.

Eller som der står i referenceprogrammet for epilepsi:

”Det er af afgørende betydning, at medicinen tåles godt og ikke er forbundet med væsentlige akutte eller kroniske bivirkninger”

Helt overordnet er det derfor tilfredsstillende, at Medicintilskudsnettet konstaterer, at der på epilepsiområdet stort set er tale om en både rationel og hensigtsmæssig brug af medicin.

Det konstateres endvidere, at behandlingen i dag i altovervejende grad varetages af speciallæger på både børne- og voksenområdet. Dette finder Dansk Epilepsiforening tilfredsstillende; i takt med at specialiseringsgraden stiger for de forskellige behandlingsmuligheder for de sidste 30 % som ikke kan hjælpes til anfalds frihed.

Endeligt fremhæver nævnet behovet for at behandlerne på området kan lave en individuel tilpasset behandling. Dette kan vi fuldt ud tilslutte os.

Men herefter hører vores forståelse op. For på trods af nævnets indledende konkluderende bemærkninger og konstateringer listes der herefter en lang stribe ændringsforslag op, som vi vurderer i væsentlig grad vil:

- Besværliggøre patienternes adgang til bedst opnåelige behandling, med færrest mulige bivirkninger.
- Sætte patientsikkerheden unødigt over styr for udvalgte grupper



- Besværliggøre speciallægenes mulighed for nemt at skifte rundt og lave en individuelt tilpasset behandling uden unødigt forsinkende bureaukrati
- Besværliggøre dialogen med patienterne i klinikken, hvor vi ved at medicinen og virkning og bivirkning er et helt centralt emne

Derudover kan vi konstatere at nævnets anbefalinger ikke baseres på nyest tilgængelige guidelines – her specifikt ILAE's guidelines fra 2013.

Dansk Epilepsiforening skal specifikt fremhæve det som særligt bekymrende, at nævnet med det foreliggende oplæg dikterer at næsten 4.800 patienter på Apydan er nødsaget til at skifte til et andet oxcarbazepin-produkt, hvis de skal kunne fortsætte på et produkt med tilskud. Det vil helt givet blive den virkelighed som langt de fleste vil stå i, da det ikke er økonomisk muligt for mange epilepsipatienter at vælge fortsat behandling med Apydan – uden tilskud.

Det vil i øvrigt også være en fuldstændigt urimelig valgsituation. Vi har i forvejen en markant højere egenbetaling på tilskudsberettiget medicin her i landet end eksempelvis vores nordiske søsterlande som Sverige, Norge, Finland og Island. Og vi ved fra adskillige undersøgelser, at en anseelig del af patientpopulationen er langt mere afhængige af overførselsindkomster end baggrundsbefolkningen i øvrigt.

Nævnets indstilling, finder vi særligt uholdbart set ud fra et patientsikkerhedssynspunkt.

Anbefalingen er helt grundlæggende uforståelig set med vores briller, når vi kigger på den forhistorie vi har haft med Apydan og de øvrige oxcarbazepinprodukter, og det er særligt uforståeligt når nævnet oven i købet selv fremhæver, at der ikke er tale om indbyrdes substituérbare produkter?

Hvis nævnet fastholder denne indstilling til Sundhedsstyrelsen, må vi som patientforening på området, insistere på, at de danske sundhedsmyndigheder bliver langt mere konkrete i udmeldingerne, med tanke på de betydelige patientrisici som kan være forbundet med udmeldingen.

Det er eksempelvis utilstrækkeligt når nævnet i oplægget skriver:

”Det er vores vurdering at langt hovedparten af patienterne vil kunne skifte behandling fra Apydan til en anden oxcarbazepintablet, når skiftet initieres og overvåges af den behandlende læge”

- Hvad hviler denne ”vurdering” på af evidens? Som skrevet har netop dette område os bekendt tidligere givet meget betydelige vanskeligheder ude i klinisk praksis. Og der er ikke tale om indbyrdes substituérbare produkter?
- Hvordan havde nævnet tænkt sig at man skulle finde frem til det – angivelige - mindretal som ikke kan tåle dette skifte? Men som nu på baggrund af nævnets anbefaling risikerer anfalds gennembrud/øget anfalds frekvens og/eller uacceptable bivirkninger?



For at blive meget konkret:

Hvordan skal man tackle det ude i klinikken når der eksempelvis er tale om en voksen patient med førerbevis og i job? Skal de sygemeldes i den her proces? Eller skal førerbeviset inddrages i en periode?

Eller hvad med de børn som nu pludseligt ikke længere kan lades være alene uden overvågning, hvis anfalds frihed sættes over styr. Skal forældrene overgå til tabt arbejdsfortjeneste i en periode?

Og hvorledes er denne patientgruppe stillet hvis de skulle komme ud for alvorlige ulykker, SUDEP eller andre katastrofale følgetilstande, som man kan risikere hvis man ikke er anfalds- og bivirkningsfri?

Det er helt afgørende for os, at nævnets meget kortfattede anbefaling udmøntes langt mere konkret set ud fra et patientsikkerhedsperspektiv.

- Hvordan skal skiftet "*initieres*" i praksis? Og ikke mindst hvornår?
- Hvad menes der med "*overvågning*" i denne sammenhæng? Er det under indlæggelse? Eller i ambulant regi? Har nævnet gjort sig nogle overvejelser om de omkostninger, som kan være forbundet med den her øvelse for så mange patienter?
- Hvem er "*...den behandlende læge*" i den her sammenhæng? Der vil antageligt være en del af disse patienter, som følges hos deres praktiserende læge – som vi jo ved at et ganske anseeligt antal epilepsipatienter gør.

Skal disse ikke henvises til en neurolog/pædiater før denne omstilling?

Vi kan have nøjagtigt de samme bekymringer omkring Orfiril Retard.

Det falder os i øjnene, at nævnet for begge ovenstående præparater specifikt IKKE giver lægerne - og patienter som har god effekt af de omtalte præparater - mulighed at blive på Apydan og Orfiril Retard, hvis de i øvrigt er "*velbehandlede og det efter lægens kliniske vurdering er uhensigtsmæssigt med et skifte*". En formulering vi ellers finder mange andre steder i oplægget.

Dette finder vi utilfredsstillende, da det er stærkt problematisk og etisk angribeligt at patienten skal "bevise" at de ikke kan tåle et præparat før man får adgang til et andet med (forhøjet) tilskud.

I forhold til Dansk Epilepsiforenings oprindelige bidrag forud for høringsfasen, er vi også forundrede over nævnets anbefaling af Rivotril (clonazepam) på bekostning af Frisium (clobazam)...?

Som vi forstår det på vores samarbejdspartnere blandt neurologer og pædiatere, kan der være væsentligt forskel i effekt og (især) bivirkningsprofilen for de to præparater.

Set med vores briller bør begge præparater derfor klausuleres med tilskud til epilepsibehandling. Stort set alle ansøgninger om enkelttilskud til epilepsipatienter imødekommes alligevel som det fremgår af den



tilgrundliggende statistik. Og der er vel – ærligt talt - næppe brug for et mere tungt administrativt system end det vi har i forvejen på dette lille hjørne af epileptologien?

Nogle praktiske aspekter:

Hvad skal neurologerne/pædiaterne konkret gøre, hvis de har en patient hvor de vurderer at et skifte er uhensigtsmæssigt? Er det nok at notere det på recepten for at patienten så fortsætter med den samme behandling – og samtidig beholder tilskuddet? Eller skal der søges om tilladelse?

Dette har vi af informationshensyn til de mange berørte brug for at få klart belyst.

Vi har mange års erfaring for, at den nuværende måde som medicintilskudssystemerne er opbygget og fungerer på i Danmark, giver vores medlemsgruppe væsentlige vanskeligheder. Det vil nævnets oplæg ikke på nogen måde rette op på.

Der er – set med vores optik - ingen tvivl om, at nogle af de foreliggende forslag vil afføde mange henvendelser til foreningen fra såvel medlemmer som forskellige fagfolk fordelt ud over hele landet, hvis de vedtages i den nuværende form.

Vi skal i den sammenhæng særskilt opfordre de danske sundhedsmyndigheder til at påtage sig et betydeligt informationsansvar. Epilepsibehandling rækker langt ud over den dialog som findes mellem den behandlende neurolog/pædiater og patienten/de pårørende.

Der vil på området være tale om at et meget betydeligt antal patienter med svær intraktabel epilepsi og omfattende handicaps i dagligdagen som er dybt afhængige af hjælp fra andre; herunder også meget ofte personale med ikke-sundhedsfaglig baggrund.

Dette er i forvejen en stor udfordring på området, og vi ser ikke at nævnets anbefalinger umiddelbart gør den sammenhængende indsats på området nemmere for hverken patienter, behandlere eller øvrige fagpersoner i den sundhedsfaglige og sociale sektor.

Med venlig hilsen


Lone Nørager Kristensen
Landsformand


Per Olesen
Direktør



DANSK EPILEPSI SELSKAB
Danish Epilepsy Society

Medicintilskudsnet

Sekretariatet
Axel Heides gade 1
2300 København S

Værløse, 20. juni 2013

Høringssvar fra Dansk Epilepsi Selskab vedrørende ” Forslag til indstilling: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i ATC-gruppe N03, N05BA og N05CD”

Dansk Epilepsi Selskab takker for muligheden for at kommentere Udvalgets forslag til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi.

Som arbejdsgruppen noterer, er behandlingen af epilepsi en meget individuel behandling, der i høj grad varetages af speciallæger i neurologi og pædiatri. Det er vigtigt, at det er nemt at tilpasse behandlingen til den enkelte patient afhængig af bl.a. epilepsiform og tidligere behandlingsrespons. Data fra Lægemiddel-statistikregistret viser, at disse dyrere lægemidler kun anvendes af forholdsvis få patienter med epilepsi, samt at hovedparten af patienterne har fået flere andre antiepileptika enten tidligere eller samtidig. Gruppen mener, at disse data tyder på, at behandlingen af epilepsi i dag stort set er hensigtsmæssig og rationel.

Dansk Epilepsi Selskab bakker til fulde op om at anlægge en rationel og økonomisk synsvinkel i forhold til medikamentvalg, men har ikke desto mindre kommentarer til de fremsatte anbefalinger.

Ad 1 og 2 – lægemidler med indhold af fenobarbital og primidon

Primidon: Hos nogle enkelte patienter er Primidon mere effektivt end fenobarbital, hvorfor primidon bør bevare generelt tilskud eller evt. generelt klausuleret tilskud til patienter, der ikke kan anvende fenobarbital.

Ad 6, 28 og 29 – lægemidler med indhold af clonazepam, clobazam og nitrazepam

Der er ikke konsekvens i anbefalingen når det anbefales at der ikke bør gives tilskud til clobazam - når forudsætningen for at der gives tilskud til stiripentol til patienter med Dravet-syndrom er, at behandlingen med clobazam og valproat er utilstrækkelig (s. 7 + 14), mens der overhovedet ikke gives tilskud til clobazam, ikke engang klausuleret (s.12). Ligeledes er clobazam drug of choice til behandling af epilepsi ved PCDH19 syndrom. Clobazam anvendes ofte kortvarigt under optrapning af især lamotrigin og desuden bredt i behandling af epilepsi, ikke nødvendigvis til samme type af patienter som man behandler med clonazepam. Der findes ingen sammenlignende studier vedr. terapeutisk effekt af clonazepam og clobazam i regulær epilepsiterapi. Benzodiazepiner bruges bedst som akutmedicin, enten forebyggende ved akut risiko eller anfaldsbrydende, og i det sammenhæng er det ikke clonazepam, der anbefales. Clonazepam har

desuden et højere afhængighedspotentiale end de 2 andre. DES anbefaler derfor at clobazam får generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til epilepsi.

Ad 7, 8, 9, 10 og 11. - lægemidler med indhold af carbamazepin og oxcarbazepin

Der er ikke konsekvens i anbefalingen når det anbefales at der ikke bør gives tilskud til Apydan – udvalget noterer, på linje med hvad der fremhæves i pro.medicin.dk at der ikke er bioækvivalens mellem Apydan® og de øvrige oxcarbazepin-præparater, hvorfor der ikke kan substitueres mellem Apydan® og disse præparater. DES anbefaler derfor Apydan gives klausuleret tilskud til de patienter der er i behandling med Apydan og at patienter, der skal påbegynde behandling med oxcarbazepin indleder behandlingen med de billigste oxcarbazepiner.

Ad 12, 13, 24, 25 og 26 - orale lægemidler med indhold af eslicarbazepin, lacosamid, perampanel, pregabalin, retigabin, rufinamid, stiripentol og zonisamid

Det antages at disse medikamenter er grupperet på baggrund af at det er de nyeste præparater/orphan drugs, der endnu underligger patent og derfor er endnu temmelig dyre. Stofferne er meget forskellige og indikationsområderne udvides vedvarende (internationalt).

For zonisamid anføres det at stoffet kan anvendes supplerende til generaliserede anfald (ref. ILAE), på side 6 indskrænker udvalget anvendelsen til fokale anfald. Lacosamid har fremragende effekt i terapiresistente tilfælde af JME; det ville være forkert at indskrænke bruget til fokale anfald.

Det er vigtigt at være opmærksom på at der er flere stoffer, der bliver begrænset i deres indikation/mulighed for tilskud. Dette vil bevirke at de sværest behandlelige patienter, hvor man bliver nødt til at prøve et alternativt stof off-label skal betale den høje pris. Også hvis medicinprøvningen viser sig at være fordelagtig for patienten. Det vil sige at de mest syge patienter bliver straffet økonomisk – derfor bør det være muligt at opnå klausuleret tilskud til de forskellige præparater, hvis der er effekt.

Udvalget anfører: at klausuleringen til ovenstående er: ”Supplerende behandling af fokale epileptiske anfald med eller uden sekundær generalisering, hvor supplerende behandling med antiepileptika med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres. Derudover til velbehandlede patienter, hvor det efter lægens samlede kliniske vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte til et antiepileptikum med generelt tilskud uden klausuleringer så langt fra virkeligheden som man overhovedet kan være. Dette er inkonsekvent, idet de ovenfor anførte medikamenter netop tages i brug i de tilfælde, hvor de veletablerede medikamenter med generet tilskud har svigtet.

Ad 18 - lægemidler med indhold af vigabatrin

Det er vigtigt at udvalget er opmærksomt på at en lille gruppe voksne patienter med partiel epilepsi og i behandling med vigabatrin, ikke kan behandles tilfredsstillende med anden medicin. Denne gruppe bør kunne opnå klausuleret tilskud til medicinen

Ad 27 og 30 - Rektalvæske med indhold af diazepam og mundhulevæske med indhold af midazolam

Der er flere forhold der gør sig gældende, som udvalget ikke har taget højde for. Siden indstillingen er Buccalam, oral midazolam markedsført. For børn og voksne er der tale om betydelig krænkelser når der skal administreres rektal diazepam i det offentlige rum; det er grænseoverskridende for plejere uden sundhedsfaglig uddannelse at skulle administrere rektal medicin og der er en betydelig forsinkelse i at skulle administrere rektal medicin frem for oral

administration. DES anbefaler derfor at der gives generelt klausuleret tilskud til oral midazolam på indikationen "til akut behandling af længerevarende epileptiske anfald". I særlige tilfælde kan det være indiceret at anvende rektalvæske diazepam, hvorfor det anbefales at der gives generelt klausuleret tilskud til dette. Det er vigtigt at være opmærksom på at Buccalam er indregistreret til brug op til 18 år – alligevel afslås tilskud til Epistatus med henvisning til anvendelse af det billigere Buccolam – også til voksne over 18 år.

Vi håber ovenstående kommentarer vil indgå i de endelige overvejelser

Med venlig hilsen
På selskabets vegne



Helle Hjalgrim,
Formand for Dansk Epilepsi Selskab

Medicintilskudsnet
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

18. juni 2013

Den danske Sundhedsstyrelse sendte den 22. marts 2013 Medicintilskudsnetts forslag til indstilling af revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i høring hos en række interessenter.

Desitin Pharma markedsfører flere af de berørte produkter hvorfor det vil være os magtpåliggende at fremføre et høringssvar til forslaget.

Vi vil specifikt argumentere mod den påtænkte fjernelse af det generelle tilskud til Apydan (oxcarbazepin) som vi ikke finder begrundet i korrekte faktuelle forhold.

Substitution imellem originale oxcarbazepin produkter

Apydan blev i 2003 på Lægemiddelstyrelsens foranledning fjernet fra den generiske gruppe af oxcarbazepin på baggrund af henvendelser om flere bivirkninger for Trileptal.

Lægemiddelstyrelsen begrundede ændringen med at der *"på tidspunktet for ansøgning om markedsføringstilladelse til Apydan, var noget nær essentially similarity med Trileptal i original formulering...og videre... Efter ændring af Trileptal formuleringen i 2000, er de to formuleringer ikke længere essentially similar."*

Ændringen blev effektueret af Lægemiddelstyrelsen efter en henstilling af et samlet Registreringsnævn på møde d 2. oktober 2003 og blev underbygget af indhentede voteringer af to uafhængige specialister: henholdsvis Prof Dr. Med Steffen Loft og Ass. Prof. PhD. Per Damkier.

Den ophævede G-mærkning, der skulle sikre at patienter ikke blev flyttet de to produkter imellem og som var begrundet i den indhentede faglig vurdering, ønsker Nævnet nu at tilsidesætte idet det anføres: *"Det er vores opfattelse at langt hovedparten af patienterne vil kunne skifte behandling fra Apydan til en anden oxcarbazepin tablet..."*

Dette argument virker en anelse vilkårligt, idet der ikke siden 2003 er foretaget videnskabelige undersøgelser af præparaterne der bør kunne svække de konklusioner der blev truffet af Lægemiddelstyrelsen i 2003.

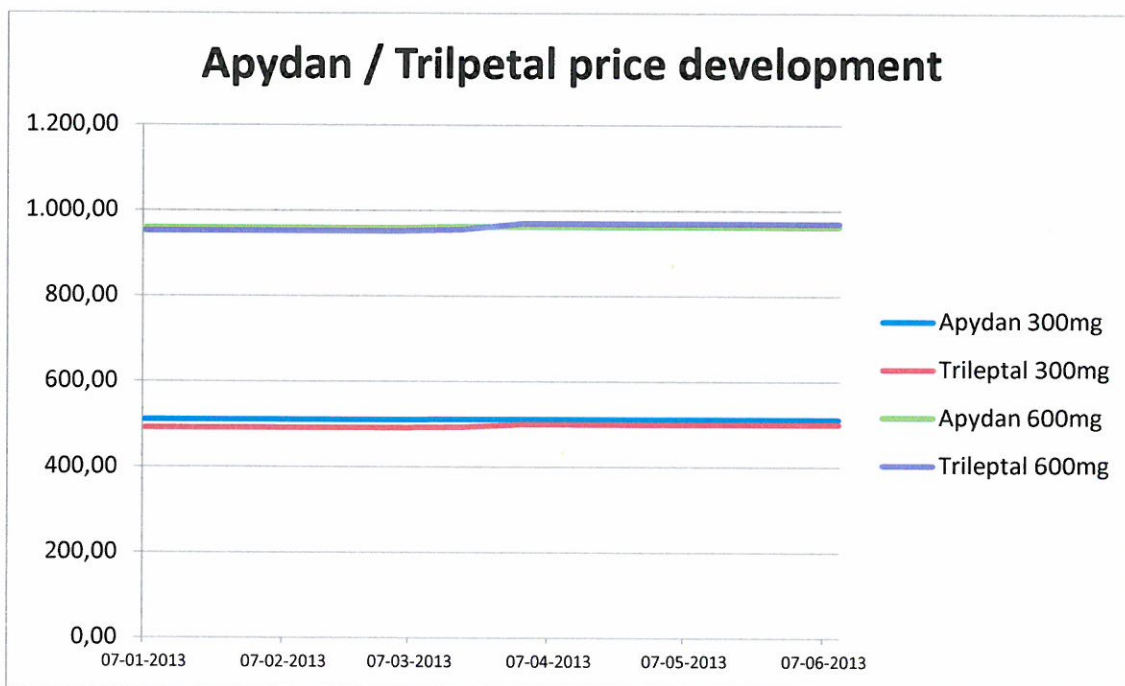
Apydan er, som Nævnet fremfører, langt det mest anvendte oxcarbazepin produkt på det danske marked. Anvendelsen er baseret på et aktivt tilvalg af de danske neurospecialister og er netop begrundet i den vurdering som Lægemiddelstyrelsen kom frem til i 2003 af bedre profil og færre bivirkninger end for Trileptal fra Novartis.

Vi vedlægger en faglig medicinsk vurdering og sammenligning af de to produkter samt argumentation for hvor problematisk det er at skifte præparat for epilepsipatienter i stabil behandling. En del af denne argumentation er sammenfaldende med hvad Lægemiddelstyrelsen lagde til grund for sin beslutning i 2003.

Prissammenligning

Lægemiddelstyrelsen anfører et andet argument for at fratage det generelle tilskud fra Apydan mens Nævnet til gengæld foreslår at Trileptal bibeholder generelt tilskud. Det fremføres at *"Apydan er 75-115% dyrere end de øvrige oxcarbazepin tabletter."* Dette argument vækker yderligere undren idet prisen på Apydan og Trileptal (original) er stort set identisk.

En grafisk prissammenligning for de to mest solgte pakninger af henholdsvis Apydan og Trileptal er vist nedenfor for de sidste 6 måneder.



Der ses et næsten fuldstændigt sammenfald af de to kurver.

De faktuelle priser i DKK (AUP) der dannet grundlaget for kurven er som følger:

Lægemiddel/prisperiode	Apydan 300mg	Trileptal 300mg	Apydan 600mg	Trileptal 600mg
07-01-2013	511,05	491,95	959,65	953,20
21-01-2013	511,05	491,95	959,65	953,20
04-02-2013	511,05	491,95	959,65	953,20
18-02-2013	511,05	491,95	959,65	953,20
04-03-2013	511,05	491,95	959,65	953,20
18-03-2013	512,40	493,25	962,25	955,80
01-04-2013	512,40	500,35	962,25	969,80
15-04-2013	512,40	500,35	962,25	969,80
29-04-2013	512,40	500,35	962,25	969,80
13-05-2013	512,40	500,35	962,25	969,80
27-05-2013	512,40	500,35	962,25	969,80
10-06-2013	512,40	500,35	962,25	969,80

Højeste prisforskel for 300 mg, 100 stk er **3,9%**. Højeste prisforskel for 600 mg, 100 stk er **0.7%**. I nærværende prisperiode er Trileptal DKK 7,55 dyrere end Apydan.

Der er for os at se ikke nogen prisforskel på at behandle patienter med Apydan eller med det originale Trileptal. Medicinnævnets forslag med at fratage det ene produkt generelt tilskud mens dette fastholdes for det andet virker derfor som en ganske vilkårlig beslutning.

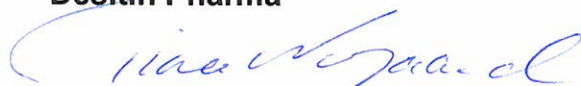
Desitin Pharma er en professionel lægemiddelvirksomhed og vi ønsker fortsat at have en fornuftig dialog med de danske myndigheder herunder Medicintilskudsnet. I dette forslag til fjernelse af det generelle tilskud til et af vores produkter vurderer vi imidlertid at Nævnet tilsidesætter *good governance* og at det handler i direkte modstrid med tidligere egne afgørelser samt ud fra ikke korrekte prissammenligninger.

Vi må fastholde, at vi siden 2003 har haft og fortsat har et produkt som Lægemiddelstyrelsen selv har vurderet som havende en mere hensigtsmæssig profil end konkurrerende produkt. Yderligere er prisen på de mest solgte pakninger af de to produkter for praktiske forhold identiske.

Vi mener at Medicintilskudsnet har lavet sin indstilling på et fejlagtigt grundlag og at forslag til fjernelse af det generelle tilskud til Apydan bør bortfalde.

Vi står naturligvis til rådighed for uddybning af det fremsendte samt for en fortsat dialog med Medicintilskudsnet.

Med venlig hilsen
Desitin Pharma



Tina Nørgaard, M.Sc. MPA
Administrerende direktør

Official Statement to "Forslag til indstilling: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i ATC-gruppe N03, N05BA og N05CD (20.marts 2013)" regarding reimbursement status of Apydan (oxcarbazepine)

1. Executive Summary

With this report we refer to DKMA's recent recommendation to withdraw Apydan's general reimbursement and initiate a switch to other OXC-products. This recommendation neglects the particular needs of epilepsy treatment and the fact of **non-bioequivalence between Apydan and Trileptal (and other OXC-generics) already stated by DKMA in 2003.**

This recent statement contradicts DKMA's decision dated December 2003 which recognizes the essential differences between Apydan and Trileptal and therefore assigned both products in separate substitution groups. The decision was solidly based on the fact that switching of products with such significant different pharmacokinetic profiles - **Apydan can be considered as a slow release drug** (Scientific Statement Prof. Dr. med. Steffen Loft, Copenhagen, 2003, attached) - would have relevant implications on efficacy (breakthrough seizures, increase of seizure frequency) and tolerability (increase of adverse drug reactions; Letter Birthe Pedersen, Aalborg, 2003, attached).

These statements by Danish specialists support DKMA's initial decision dated 2003 by describing the peculiarities of successful epilepsy treatment and by showing scientific studies and statements which demonstrate serious risks for epilepsy patients when switching between antiepileptic drugs with identical active ingredient occurs.

Generic substitution in epilepsy has been subject of numerous publications which confirm high risks of breakthrough seizures in patients and an increase in economical burden due to hospitalization (Hansen et al., 2009; Duh et al., 2009; Le Lorier et al., 2008).

Our report delivers profound and scientific based reasons why a withdrawal of general reimbursement for Apydan (and the consequently occurring switch to non-bioequivalent OXC-products) **would have a clinically significant negative impact on approximately 5.000 epilepsy patients currently treated with Apydan. Therefore we strongly suggest to keep Apydan's current reimbursement status.**

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

Postfach 630164 · D-22311 Hamburg · Weg beim Jäger 214 · D-22335 Hamburg · Tel.: 040 59101-0 · Fax: 040 59101-366
Geschäftsführer: Dieter Peitz · Dr. Martin Zentgraf (Sprecher)

Vorsitzender des Verwaltungsrates: Dr. Harald Falckenberg · Sitz Hamburg: Amtsgericht Hamburg HRB 4235

Deutsche Bank AG 5711999, BLZ 200 700 00 · Commerzbank AG 287 115 000, BLZ 200 400 00 · Postbank Hamburg 123 675 203, BLZ 200 100 20

Commerzbank AG IBAN: DE93200400000287115000, BIC: COBADEHH

Steuer-Nr. 4971400485 · Ust.-ID-Nr. DE 118646651

2. Epilepsy – a “critical indication”

Indications are called critical when a particularly elaborate titration and stabilization process is needed to achieve optimum treatment results with the medication.

Epilepsy is a serious chronic neurological disorder often accompanied by serious psychosocial consequences. The main goal of drug treatment of epilepsy is to avoid occurrence of seizures, which on one hand represent a health risk to patients and on the other hand restrict patients' psychosocial development. Ideally, complete freedom from seizures can be achieved and maintained on a long-term basis with an individual drug therapy.

Freedom from seizures allows epilepsy patients to pursue a largely undisturbed academic, professional and social life. In most cases, this goal can be achieved with antiepileptic drug therapy. As Epilepsy is a chronic disease long-term therapy over many years is normally needed

The objective of the medical treatment should therefore be **to achieve freedom from seizures with the lowest possible dose so as to avoid adverse effects. Variations in plasma concentration of the active substance are a relevant factor in epilepsy treatment.** The relevance is both in terms of freedom from seizures and development of adverse effects. To prevent seizure recurrence, patients are therefore dependent on the maintenance of constant plasma levels for the prescribed drug therapy, since a single bout of recurrence can have serious psychosocial consequences for affected patients – even loss of employment or driving licence.

Against this background, epilepsy represents a critical indication in which plasma level variations potentially due to the use of different generics or substitution must be avoided.

3. Bioequivalence does not necessarily mean therapeutical equivalence

Beyond the background of treatment of critical indications like epilepsy, the framework for generic approvals and the definition of bioequivalence must be considered critically.

The definition of bioequivalence of generic drugs plays a crucial role in the context of substitution. The current definition for generic medicinal product is found in Directive 2001/83/EC, Article 10(2)(b), which states that *a generic medicinal product is a product which has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference*

medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies. Concerning the term of bioequivalence the EMA Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **, 2010) defines:

“Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure comparable in vivo performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy”.

Bioequivalence is usually investigated in pharmacokinetic studies with healthy volunteer subjects. Two products are considered to be bioequivalent if their bioavailability lies between 80% and 125% within a 90% confidence interval (measured against relevant pharmacokinetic parameters such as “area under curve - AUC” or maximum serum concentration C_{max}). Under this definition, a variation in plasma level by up to 45% may occur in individual cases when one generic drug is substituted for another one. These potential variations may be acceptable in specific indications in individual cases, e.g. acute short-term therapy with analgesics, where maintaining a constant and accurate plasma concentration level is not the primary concern.

Epilepsy however is a chronic disease where it is of utmost importance, that plasma concentration remains always within the “therapeutic corridor” of the individually titrated minimum and maximum plasma concentration. Once the plasma concentration falls below this individual minimum level needed for seizure control, breakthrough seizures or increase of seizure frequency may occur. Exceeding the maximum plasma concentration means increase of risk of side effects.

Therefore for epilepsy patients and treatments with antiepileptic drugs respectively the definition of pharmaceutical equivalence cannot be taken as similar with therapeutical equivalence (Krämer et al., 2006).

In summary:

- **Epilepsy treatment with antiepileptic drugs needs highly individual dose finding / dose titration**
- The general definition of bioequivalence for two products allows wide variations of bioavailability in predefined limits (→ EMA guideline).
- Minimal changes of plasma concentration levels (which are unavoidable with generic switching) may be associated with the risk of breakthrough seizures or increase of side effects or seizure frequency.
- Due to the special situation of epilepsy treatment these predefined limits for generic drugs are considered to be too wide for substitution (Mayer et al., 1999, Nielsen et al., 2008).

- Pharmaceutical bioequivalence does not necessarily mean therapeutical equivalence.

4. Clinical consequences of substitution in epilepsy treatments

The particular challenge involved in substitution of generics in epilepsy therapies are as mentioned that freedom from seizures is of utmost importance to patients' life. At worst switching between different products with the same active substance may result in breakthrough seizures or increase of seizure frequency (Bautista et al. 2011; Gagne et al. 2010; Chaluvadi et al. 2011).

It has to always be kept in mind that every seizure represents a potentially life-threatening event due to the risk of development of a grand mal status epilepticus, which may be fatal in up to 35 % (Prasad A et al. 2001).

Far-reaching psychosocial consequences are also associated. In everyday life, every seizure is potentially disastrous. It may result in accidents in a wide variety of areas (at work, in the household or on the road) (Labiner et al 2010, Duh et al. 2009). Seizure free patients who experience breakthrough seizures **will lose their driving licence** (according to expert guidelines on motor vehicle operator suitability, after a seizure recurrence the patient must not drive for at least six months).

In certain professions, this could result in **loss of employment**, thus threatening the economic existence of patients who are no longer free of seizures. Absenteeism from work or school also present a general threat to workplace safety or learning success and may also lead to social isolation.

Once a seizure recurrence has resulted from a generic substitution, it is often difficult to get back to control again. In simple cases a higher dose of the antiepileptic drug may be sufficient to regain seizure freedom but this includes the risk of increased side effects. (Duh et al. 2009; Le Lorier et al. 2008 Neurology; Andermann et al. 2007, LeLorier et al. 2008 Curr med research).

A significant increase of the antiepileptic dosage (in this analysis lamotrigine) has been observed in patients who did not switch back to the original product (Andermann et al. in 2007 and Le Lorier et al. 2008)

A relapse may even be followed by a persistently increased seizure tendency that often results after a "switch-back" to the original drug.

Studies investigating the consequences of generic substitution detected switch-back rates for antiepileptic drugs to be much higher than in other drug groups (Andermann et al., 2007). In this study switch-back rates for antiepileptic drugs were found to be between 11 and 27% versus only ~ 2,5% in antidepressants (SSRI) and about 1,5% in statins (figure 1).

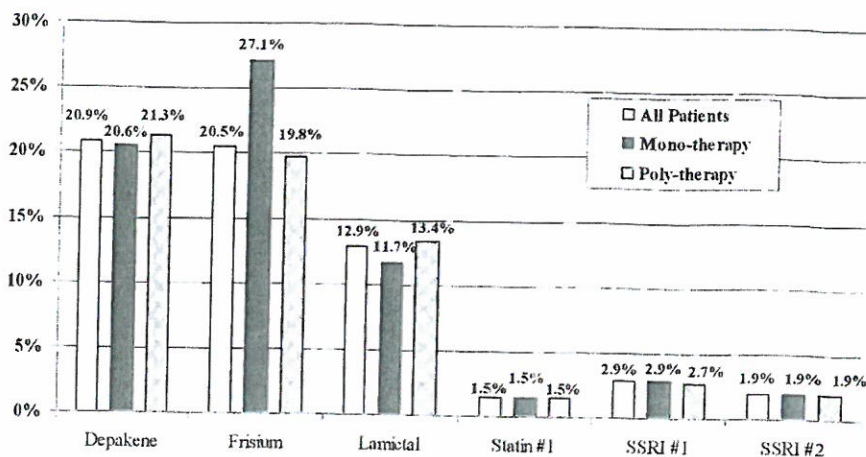


FIG. 2. Switchback rates: Kaplan–Meier estimations. SSRI, selective serotonin re-uptake inhibitor.

Figure 1: Switchback rates of different product groups (adapted from Andermann et al., 2007)

Further evaluations document even higher switch-back rates for antiepileptic drugs with up to 42% (Le Lorier et al. 2008; Chaluvadi et al., 2011, LeLorier et al. 2008).

But switching back to the initial antiepileptic drug or increasing the dosage does not always result in success concerning the seizure control. It may be necessary to switch to a different antiepileptic drug or even use a second, additional antiepileptic substance to achieve the previous freedom from seizure. This may also involve corresponding additional expense and the risk of new or more severe adverse effects.

Besides the risk of seizure recurrence at low plasma levels, generic substitution may also present the risk of increased side effects as a result of a rise in plasma concentration. This is described in particular for substances with a narrow therapeutic range (e.g. carbamazepine), but it is an issue with almost all antiepileptic drugs in many different generic products (Bautista et al, 2010; Chaluvadi et al., 2011; Labiner et al. 2010; Papsdorf et al. 2009).

5. Socioeconomic impact of substitution in epilepsy treatment

In addition to risks directly affecting patients, generic substitution may also entail additional indirect expenses due to:

- increased medical appointments (e.g. due to adverse effects),
- hospitalization (seizure event, injuries due to seizures)
- additional costs arising from switching to different medications
 - add-on of an additional AED
 - switch to a different AED
 - dosage adjustments



Numerous studies with different patient collectives groups have documented the risks applying to epilepsy patients for recurrent seizures, increasing side effects and occurring of epilepsy related events as consequences of generic substitution.

Hansen et al. documented in a large case-control analysis a 78% higher rate of emergently treated epilepsy-related events for patients after a generic switch (Hansen et al. 2009).

In another Canadian open-cohort study the consequences of **generic switching of topiramate** were investigated. Especially in patients experiencing multiple generic switching Duh et al. found:

- significantly higher rates of utilization of other prescription drugs (incidence ratio rate = 1.27)
- **higher hospitalization rates** (0.48 vs. 0,83 visit / person-year)
- **longer hospital stays** (2.6 vs 3.6 days/ person-year).

These effects could be documented even after single generic switch. An important finding was, that the higher risk of head injury or fracture was nearly three times higher (hazard ration = 2.84) following a generic to generic switch compared to continuously brand use. Due to these complications the total annualized health care costs per patients were significantly higher in the multiple generic than brand periods by 1.716 Canadian Dollar (cost ratio = 1.21, p=0.0420) (Duh et al. 2009).

An analysis of LeLorier et al. in Canada for lamotrigine could document **overall higher costs in “generic-switched” patients as well. An increase of overall costs for patients experiencing generic switch relative to brand use were found despite the lower costs of the generic product** (Canadian \$ 7.902 vs. Canadian \$ 6.419/person-year; cost ratio = 1.22; p=0.05).

In this analysis the non-Lamotrigin costs were one third (33%) higher in the generic switch period compared with the brand use (Le Lorier et al. 2008 current med research and Neurology).

Despite the initially lower costs of generics numerous examples from the literature have shown that the above mentioned risks and consequences following generic switching the overall costs for the health care system will increase.

Based on the comprehensive literature data outlined and broad experiences in the German Health Care market with compulsory substitution for so called “critical dose drugs” we provide you in the following with a specific cost development evaluation for the scenario withdrawing Apydan’s general reimbursement and initiating a switch to other OXC-products.

Cost development scenario (switch of brand to generic carbamazepine in Germany)

This scenario is based on a cohort analyses conducted with IMS for carbamazepine in Germany in 2008 (IMS 2008) Due to the introduction of rebate contracts and related compulsory substitution of antiepileptic drugs the situation is comparable with the the potential withdrawal of reimbursement from Apydan (oxcarbazepine) in Denmark.

From the methodological side we have transferred the economic results from the IMS analyses for carbamazepine to a potential oxcarbazepine switch in Denmark. The modelling analyses from IMS in Germany based on the following:

Tab 1: Assumptions cost data (modelling analyses for carbamazepine)

<p>c_original = 51,06 € average daily cost for branded generic carbamazepine (Timonil® sustained release in Germany) Source: Lauer database April 2008</p>	<p>burden (cost) of a three months treatment of a epilepsy patient without compulsory substitution. View of SHI (Statutory Health Insurance in Germany)</p>
<p>c_generic = 37,33 € average daily cost for carbamazepine generics Source: Lauer database April 2008</p>	<p>burden (cost) of a three months treatment of a epilepsy patient with a carbamazepine generic view of SHI (Statutory Health Insurance in Germany)</p>
<p>c_blood-level = 8,70 € average cost for measuring blood levels Source: federal self governing body for physicians; KBV and EBM 2008 (EBM: remuneration catalogue of physicians in the outpatient sector)</p>	<p>Cost of blood-level recording according item 321342 of the EBM catalogue</p>
<p>c_clinic = 1966,52 € cost of a DRG Source: InEK; DRG catalogue 2008</p>	<p>weighted median cost of a hospital stay based on the official disease related group (DRG) catalogue (items: B 76B - B76G) 2008</p>

Tab 2: Assumptions p-values (modelling analyses for carbamazepine: probabilities based on literature data)

<p>p_dosage adjustment= 0,1000</p> <p>Source: conservative assumption based on the outlined literature data in chapter 4 (e.g. Duh et al)</p>	<p>Probability to adapt the dosage after compulsory substitution</p>
<p>p_seizure = 0,0384 Scenario "min"</p> <p>Source: federal statutory health insurance institute (2007): scientific report for the sample of 50-80 diseases based on the morbidity-oriented risk structure compensation scheme (Morbi-RSA)</p>	<p>Probability to get a seizure after compulsory substitution; this seizure is related with a hospital stay</p>
<p>p_seizure =0,2170 Scenario "max"</p> <p>Source: assumption based on the outlined literature data</p>	<p>Probability to get a seizure after compulsory substitution; this seizure is related with a hospital stay</p>

Results of the modelling analyses are confirmed with comprehensive sensitivity analyses for the assumptions used. The modelling analyses considered 80 % compulsory substitution rate from Timonil® to carbamazepine generics.

Results of the modelling analyses:

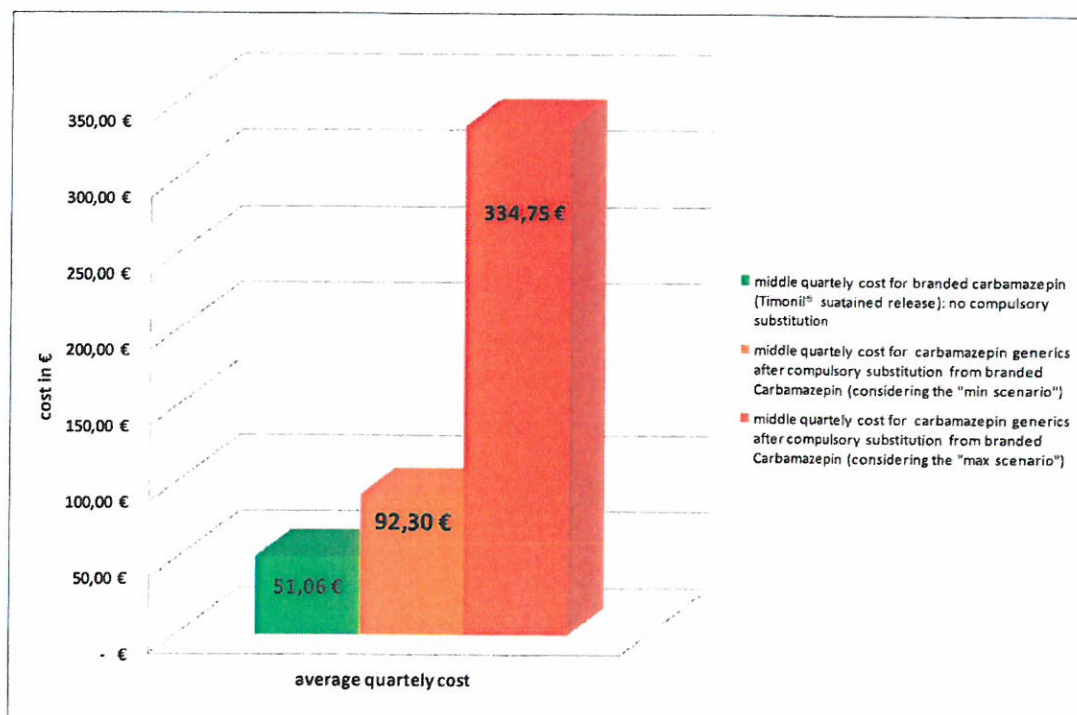


Figure 2: Quarterly cost carbamazepine based modelling analyses

The conservative scenario related to compulsory substitution of branded Carbamazepin sustained release (“min scenario”) caused **81 % higher quarterly costs per treated patient** for the Statutory Health Insurance (SHI) in Germany. In the “max scenario” the costs were even 656 % higher.

Modelling analysis of a potential switch from Apydan to OXC-products in Denmark

Our calculation is based on market data from IMS and the official WHO-data for DDD’s (N03AF02; DDD: 1 g).

Tab 3: IMS OXC-market data (packs MAT 12/2012), AIPs and DDD-calculation

Company	Product	Form	Strength	mg	Pack	Pharmacy Purchasing Price	Packs in 2012	calculated patients	average DDD-Price (DKK)
Mylan Aps	Oxcarbazep	tabl.	300	mg	50	161,00 €	na		
Desitin	Apydan	tabl.	300	mg	50	180,34 €	1600	66	12,02
Mylan Aps	Oxcarbazep	tabl.	300	mg	100	101,25 €	3400	279	3,38
2Care4	Oxcarbazep	tabl.	300	mg	100	102,83 €	4300	353	3,43
Novartis	Trileptal	tabl.	300	mg	100	351,65 €	6700	551	11,72
Desitin	Apydan	tabl.	300	mg	100	360,50 €	28700	2.359	12,02
Desitin	Apydan	tabl.	600	mg	50	348,35 €	400	33	11,61
2Care4	Oxcarbazep	tabl.	600	mg	100	199,62 €	1300	214	3,33
Mylan Aps	Oxcarbazep	tabl.	600	mg	100	259,45 €	2500	411	4,32
Singad Phar	Trileptal (pa	tabl.	600	mg	100	636,00 €	na		
Desitin	Apydan	tabl.	600	mg	100	690,35 €	15200	2.499	11,51
Novartis	Trileptal	tabl.	600	mg	100	695,91 €	1800	296	11,60

Based on this data the weighted average price for all Apydan packs is currently **11,76 DKK**. Other oxcarbazepine products have a weighted average price of **6,91 DKK**. From the currently approx. **7.000 patients treated with oxcarbazepine** roughly **70 % receive Apydan**. To be in accordance with the reference calculation for Carbamazepin in Germany we referred to the assumptions outlined in Tab 1 and Tab 2. The performed Markow-model in Germany calculated with a 80 % compulsory substitution rate for branded Carbamazepine (Timonil®). For simplicity we transferred the “min scenario” relatively (see Figure 2) to the Apydan case Denmark.

Tab 4: Economical conclusion based on the outlined assumptions (“min scenario”):

	Patients	yearly cost per patient (currently)	Economic burden for DKMA (currently)	yearly cost per patient after compulsory substitution	Economic burden for DKMA after switch
Apydan	5.000	4.292 DKK	21.460.000 DKK	7.769 DKK	38.846.220 DKK
OXC-competitors	2.000	2.522 DKK	5.044.300 DKK	2.522 DKK	5.044.300 DKK

Based on the above assumptions a switch from Apydan to other OXC-products would **result in significant extra economic burden** (see table above).

In summary:

- switching in medication contains high risks for the epilepsy patients
- In most cases overall higher costs will occur after a generic switch

6. Recommendation for handling of generic drugs in epilepsy treatment

The risks associated with generic substitution in epilepsy patients are well described in the literature including study results as well as numerous experiences from daily medical practice. This resulted in repeated statements by leading experts in epileptology and their expert bodies on **recommendations which consider these particular circumstances in epilepsy treatment.**

Consequently adoptions of appropriate guidelines and recommendations from experts in epilepsy therapy have been adopted in several European countries like:

- **Germany:** current treatment guidelines of the German Neurological Society recommend especially **in seizure free patients to avoid generic switching** due to variable bioavailability and the risk seizure recurrence (Diener et al., 2012).
- **Italy:** Italian League against Epilepsy state that **generic substitution is not recommended in patients who achieved seizure remission.** Switches between a particular generic product and another generic drug should preferably also be avoided (Perruca et al. 2006).
- **Spain:** The Andalusian Epilepsy Society makes the following recommendations:
 - **not replacing an AED by its generic in a controlled patient;**
 - beginning treatment with a generic AED in monotherapy or in association is acceptable;
 - not exchanging generic AED from different pharmaceutical companies;
 - explaining to the patient the rules governing the authorization of generics and the importance of avoiding exchanges between different generic AED (Cañadillas-Hidalga et al., 2009).

In some European countries **these expert recommendations have already been considered and implemented in prescribing guidelines** by health care bodies:

- **Norway:** The Norwegian Medicines Agency states on its website ([http://www.legemiddelverket.no/Blaa resept og pris/medisinbytte i apot](http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/medisinbytte_i_apot)

[ek/Om%20byttelisten/Sider/default.aspx](#)) in the chapter „Begrenset bytte“ the following:

„... **drugs against epilepsy** are examples for medicines which are **on the list of limited substitution**. For patients with epilepsy already **small differences in medicine in the blood concentration can have serious consequences** such as epileptic seizures or side effects...“ (translated from Norwegian into English).

- In **Germany** the federal organization of the payers representing the statutory health insurance (SHI) and the federal organization of the pharmacists are currently updating the framework contract which contains the substitution respectively non-substitution guideline for so called “critical dose drugs”. These two bodies are responsible for the operating implementation of a framework contract that is legal compulsive for all stakeholders in the German health care system.

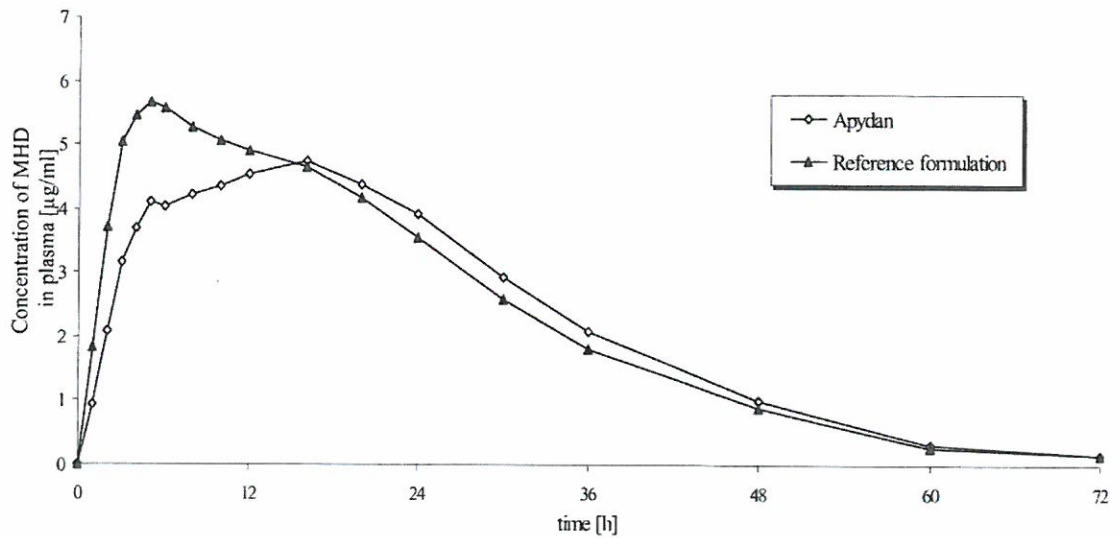
This binding law will come into effect July 1st, 2013 and contains a rule **excluding antiepileptic drugs like carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoine and valproate generally from substitution** (according draft version § 129 SGB V section § 4 paragraph 1). The reason for this decision was the **proven** negative socioeconomic effect of substitution for a range of “critical dose drugs”.

In summary:

- A clear consensus is adopted that primarily in well-stabilized, **seizure-free epilepsy patients there should be no (generic) switching**.
- This statement and the general recommendations for the use of generics refer not only to a specific active substance but to all antiepileptic drugs.

**7. Denmark - an even more “critical” situation to be expected:
Switching between non-bioequivalent oxcarbazepine drugs?**

Apydan was approved in Denmark in 1999 based on a bioequivalence study with the originator product Trileptal (Retzow, 1998). The plasma concentration profile of the bioequivalence study of Apydan in comparison to the originator Trileptal (=reference formulation) is shown in the following figure:



The pharmacokinetic profile of **Apydan in comparison to Trileptal** is showing a more “**extended release-like**” pharmacokinetic-profile of Apydan, meaning:

- slower increase of plasma concentration
- lower C_{max} values
- higher t_{max} values (C_{max} is reached later)
- “smoother” plasma concentration profile.

There is a general consensus among clinical and pharmaceutical experts that a fast increase in plasma concentration and high C_{max} values (“peak concentrations”) are most responsible for “CNS-related side effects such as dizziness, vertigo, blurred vision etc. in antiepileptic drugs (Steinhoff 2007). These differences may also appear from products that are bioequivalent in terms of AUC but show differences in the above mentioned C_{max} parameters.

For Apydan the differences in the pharmacokinetic profile result in clinically meaningful differences in terms of superior tolerability compared to the originator Trileptal. The better tolerability of Apydan could be demonstrated in a clinical trial in 2007. In this study 89 patients, who experienced adverse drug reactions under Trileptal treatment were switched in a dose equivalent manner to Apydan. The side effects subsided completely after the switch. Additionally in 48 patients the Apydan dosage could be increased to achieve improvement in seizure control without causing adverse events (430 mg mean OXC dose elevation). (Czapinski P, 2007).

After the launch of Apydan in Denmark a number of clinical experts experienced in clinical practice, that **the same dosage of oxcarbazepine product Trileptal was associated with a relevant higher occurrence of side effects than with Apydan**. These experiences were communicated to the DKMA by kursusreservelæge PhD Jacob Christensen, Farmakologisk Inst., Aarhus Universitet in 2002.

Due to the described pharmacokinetic differences and the clinical experiences the DKMA appointed two external specialists to evaluate the case (Prof. Dr. med. Steffen Loft, Panuminstituttet, Copenhagen; Prof. PhD Per Damkier, University of Southern Denmark).

Based on their evaluation in 2003 DKMA concluded: After the change of Trileptal formulation in the year 2000 the two formulations are no longer essentially similar (Approval of oxcarbazepine preparations, 2nd October 2003) The DKMA therefore decided to remove the generic substitution between the two OXC products and implement that Apydan and Trileptal could not be substituted against each other.

This decision has been in place since 2003 and was supported right from the start by prominent Danish specialists and has been valid until now (Letter Birthe Pedersen, Aalborg to Laegemiddelstyrelsen, Nov. 2003).

In summary:

- In 2002 DKMA initiated an evaluation of the two specific products Trileptal and Apydan based on enquiries
- Prof. Dr. med. Steffen Loft (one of the independent specialists assigned by DKMA in 2003) voted that the two different oxcarbazepine products on the Danish market are bioequivalent with regard to AUC but not regarding t_{max} and C_{max} (scientific statement Prof. Dr. med. Steffen Loft, Panuminstituttet, Copenhagen, 2003).
- Prof. Loft summarized that Apydan can be considered as slow-release drug and switching to other OXC-products might result in side effects or a difference in antiepileptic effect (scientific statement Prof. Dr. med. Steffen Loft, Panuminstituttet, Copenhagen, 2003)
- Based on the two independent specialist evaluations **DKMA voted that "... after the change of Trileptal formulation in 2000 the two formulations are no longer essentially similar" (DKMA, 2nd October 2003).**
The DKMA therefore decided to remove the generic substitution between the two OXC products and implement that Apydan and Trileptal could not be substituted against each other.
- This DKMA resolution has been accepted and complied with by Danish specialists since 2003.

8. Breakthrough seizures and severe side effects cannot be prevented by doctor's (intensive) monitoring while switching to other OXC-products

In the current paper (Forslag til indstilling: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i ATC-gruppe N03, N05BA og N05CD) DKMA states that **despite the pharmacokinetic differences between Apydan and**



Trileptal incl other OXC-generics the products can be switched in most patients without problems provided the change is initiated and monitored by their treating physician (Forslag til indstilling: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i ATC-gruppe N03, N05BA og N05CD p. 12).

This statement is in diametrically **in opposition to DKMA's decision in 2003 to separate Apydan and Trileptal due to not being bioequivalent.**

In contrast to other chronic diseases in **epilepsy there are neither measurements nor monitoring approaches that reliably detect approaching seizure recurrence in advance on-hand.** In addition there are no valid tools available that can be used to predict the outcome of a generic switch in epilepsy.

To prevent seizure recurrence, patients are crucially dependent on maintenance of constant plasma levels of the prescribed drug therapy, since a single bout of recurrence can have serious consequences for affected patients.

The only possibility to decrease the risk of undercutting the individually needed minimum plasma concentration for seizure freedom - when a generic substitution is unavoidable - can be to **increase the dosage when a switch is performed. The risk of potential side effects is thereby evident.** Even if this strategy could provide the chance of maintaining seizure freedom, the patients will most likely suffer from side effects. Side effects like dizziness or blurred vision may even evoke accidents at work or elsewhere.

It is known that the superior tolerability of Apydan compared to OXC products is due to the pharmacokinetic profile (Czapinski P., 2007; Letter Birthe Pedersen, 2003).

Therefore switching from Apydan to Trileptal in identical dosages already carries the risk of increasing side effects (especially CNS – related side effects like dizziness, blurred vision, vertigo etc.). Switching to a higher dose of Trileptal or other OXC-products will undoubtedly increase the risk of additional or severe side effects even more.

In summery

- The current opinion of the DKMA is not in line with the DKMA decision from 2003
- Due to the specific characteristics of the indication epilepsy, there is no secure measure or tool that will reliably detect approaching seizure recurrence in advance.
- For maintaining a seizure free status of the patient, constant plasma levels above an individually needed minimum plasma concentration are crucial
- The only way to avoid the risk to fall below this individual therapeutic threshold after switching to a generic product would be to increase its dosage



- An increase of the daily dosage after switching to the generic drug will be accompanied by an increased risk of adverse drug reactions
- This is especially true for a change from Apydan to a generic OXC product, since the tolerability profile of Apydan is superior to other OXC products

9. Withdrawal of Apydan's general reimbursement would have an immense impact on approx. 5.000 epilepsy patients in Denmark!

- All patients on Apydan have been evaluated by a specialist in neurology and Apydan has been found to be the best treatment option for the individual patient.
- Without reimbursement most of the Apydan patients will have to be re-evaluated by their treating specialist and in most of the cases be subject to applications for individual reimbursement
- If denied most patients will not be able to pay for the installed medication they have been in a stable treatment with for years. So the majority of them will be switched to one of the OXC-products.
- Switch in epilepsy treatment is considered as critical due to the the risk of breakthrough seizure and / or increase of side effects following substitution. Substitution of Apydan with other OXC products is even higher than in generic substitution because bioequivalence is not given.
- Even an intensive monitoring by doctors cannot assure freedom from seizure and guarantee a continuous seizure-free OXC-treatment which patients have experienced under Apydan.
- Breakthrough seizures would have a tremendous impact on patient's daily life which has been stabilized under the treatment with Apydan, which for example could lead to a loss of driver's license and potential threat to unemployment.
- Danish neurologists would face a massive influx of patients as these anguished patients (in particular children with their parents) would look for professional advice.

10. Brief review and conclusion of this report

- In 2003 DKMA stated that Apydan is not bioequivalent compared to the other OXC products on the Danish market and declared that Apydan and Trileptal could not be substituted against each other.
- Since 2003 experts continuously documented that the benefit-risk assessment of Apydan clearly is superior to other OXC products on the Danish market.
- In diametrically opposition to the DKMA resolution from 2003, the DKMA proposes now to withdraw the reimbursement of Apydan.
- As a result the majority of the patients currently treated with Apydan would have to be switch to another OXC-product.
- As Apydan can be considered as a slow-release drug such a switch would be clinically relevant to these epilepsy patients.
- In opposite to the current DKMA proposal (see in particular pt. 8) switching from Apydan to other OXC-products physician's monitoring cannot not prevent breakthrough seizures.
- It is widely accepted in the community of epileptologists that switching between generic antiepileptic drugs, that meet the criteria for bioequivalence already carries a risk in terms of seizure recurrence and/or increased side effects (see pt. 4 and 6).
- In 2003 DKMA has already concluded switching from Apydan to OXC (two products that are accepted not to be bioequivalent) will raise an even higher risk for the patients suffering from breakthrough seizures, side effects followed by associated disadvantages and handicaps for their daily living like loss of drivers license or potential unemployment.
- It is not justified to conclude that Apydan can be substituted with other OXC-products as no scientific documentation has been put forward which impair the conclusions from 2003 based on statement of Prof. Steffen Loft and Prof. Per Damkier.
- Since any decision under Danish law must be based on objectivity and cannot be based on arbitrariness Desitin claims that the current reimbursement statement must be sustained.



Last but not least, focus on expenses of OXC-medication only does not reflect the total financial impact to health care system. It can be anticipated that savings for medication will be relevantly lower than additional costs for emergency treatment, hospitalisations and dosage-level adjustments as demonstrated comprehensively above (see calculations in pt. 5)

Desitin Arzneimittel GmbH
Hamburg, 17th June 2013
Katrin Kuhn MD, Head of Medical Department
Alexander Fröhlich, Head of Market Access

References

1	Diener, H.C.; Weimar, C. (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5., vollst. überarb.Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012. S.28-47, DGN Leitlinien 2012
2	Perruca et al. Recommendations of the Italian league against epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. <i>Epilepsia</i> (2006); 47/Suppl.5: 16-20
3	Cañadillas-Hidalga et al. Consensus clinical practice guidelines of the Andalusian Epilepsy Society on prescribing generic antiepileptic drugs <i>Revista neurologica</i> , 2009 Jul 1-15;49(1):41-7
4	Retzow, A.; Wangemann, M. Biopharmaceutical properties of a new oxcarbazepine-containing drug preparation (Apydan(R). World Congress on Tuberous Sclerosis. The 10th International Symposium. 16-17 October 1998, Göteborg, Sweden. Abstract
5	Czapinski, P.; Czapinska, E. Oxcarbazepine (OXC) in Epilepsy: Should We be Wary of a Generic Drug ? <i>Epilepsia</i> (2007); 48/Suppl.7: 113
6	Prasad A et al., <i>Epilepsia</i> , 42(3):380-386
7	Bautista, R. E. D. et al. Factors associated with poor seizure control and increased side effects after switching to generic antiepileptic drugs. <i>Epilepsy Research</i> (2011) 95, 158-167
8	Gagne, J. J., et al. Refilling and Switching of Antiepileptic Drugs and Seizure-Related Events. <i>Clinical Pharmacology & Therapeutics</i> , Volume 88 Number 3, September 2010
9	Chaluvadi, S. et al. Clinical experience with generic Levetiracetam in people with epilepsy. <i>Epilepsia</i> , 52 (4): 810-815, 2011
10	Labiner, D. M. et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. <i>Neurology</i> 2010; 74: 1566-1574
11	Duh, M. S. et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. <i>Neurology</i> 72, June 16, 2009
12	LeLorier, J. et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. <i>Neurology</i> 2008; 70: 2179-2186
13	LeLorier, J. et al. Economic impact of generic substitution of lamotrigine: projected costs in the US using findings in a Canadian setting. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , Vol. 24, No. 4, 2008, 1069-1081
14	Andermann, F. et al. Compulsory Generic Switching of Antiepileptic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes. <i>Epilepsia</i> 48 (3); 464-469, 2007
15	Papsdorf, T. B. et al. Patient perception of generic antiepileptic drugs in the Midwestern United States. <i>Epilepsy & Behavior</i> 14 (2009) 150-153
16	Hansen, R. et al. Association between antiepileptic drug switching and epilepsy-related events. <i>Epilepsy & Behavior</i> 15 (2009) 481-485
17	Krämer, G. et al. GENERIKA IN DER EPILEPSIETHERAPIE: WAS IST ZU BEACHTEN? <i>Aktuelle Neurologie</i> (2005); 32/5: 275-278
18	Steinhoff BJ. Differences in biopharmaceutical properties of oxcarbazepine preparations may improve tolerability especially in higher dosages. <i>Z</i>

	Epileptol (2007); 20: 76-80
19	Scientific statement Prof. Dr. Steffen Loft, Copenhagen, 15.08.2003 "Notat vedr. APYDAN / OXANIL oxcarbazepine 300 og 600 mg tabletter"
20	Letter Birthe Pedersen (Aalborg Sygehus, Neurologisk Afdeling, Aalborg) , 13.11.2003 to Laegemiddelstyrelsen concerning "Vedrørende oxcarbazepin-formuleringer"
21	P. Mentz, letter DKMA to Desitin, 10. December 2003
22	Mayer, T et al. Clinical problems with generic antiepileptic drugs. Comparison of sustained-release formulations of Carbamazepin. Clinical Drug Investigation (1999); 18/1: 17-26
23	Nielsen, K.A et al. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine: a pilot investigation. Epilepsy & behavior (2008); 13/1: 127-30
24	Krämer, G. et al. Generika in der Epilepsietherapie. Was ist zu beachten? Z. Epileptol 19:1-5 (2006)
25	Elger, E. at al. „Aut-idem“ -regulation and rebate contracts – a guarantor of cost containment, Monitor Versorgungsforschung (2010/3); 3. Jahrgang: 51-53
26	Fröhlich, A. et al. Generic Substitution in epilepsy – influence and effects of rebate contracts, Monitor Versorgungsforschung (2011/6); 4. Jahrgang: 40-43
27	IMS 2008: Die möglichen Folgen von "Aut idem" in der Epilepsie-Therapie: Modellierung mit einem Markow-Modell am Beispiel von Carbamazepin; internal confidential data



(16)

Professor, dr. med. Steffen Loft
Panuminstituttet
Afd. for Farmakologi
Bygning 18, 5. sal, rum 32
Blegdamsvej 3
2200 København N

Vedr. bioækvivalens mellem Apydan og Trileptal, oxcarbazepin

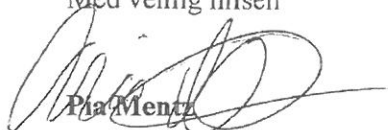
Som opfølgning på registreringsnævns mødet torsdag d. 14. august 2003 fremsendes hermed de originale data anvendt ved godkendelsen af Apydan.

Der vedlægges desuden de oprindelige voteringer i sagen, samt votering af Per Damkier.

Lars Pilebo, Lægemiddelstyrelsen (tlf. 44 88 93 50), kan evt. kontaktes.

Kontakt venligst undertegnede, når din endelige vurdering foreligger, så skal jeg sørge for det kommer på dagsordenen til registreringsnævns mødet.

Med venlig hilsen


Pia Møntz

15. august 2003

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Journal nr:
2202-717
Vor ref:
PME/ik

Tlf: 44 88 95 95
Man-tor 8.30 - 16.00
Fre 8.30 - 15.30
Fax: 44 88 95 99
E-mail: dkma@dkma.dk
Internet:
laegemiddelstyrelsen.dk

X400:
c=dk; a=dk400;
p=dkma; s=dkma

Notat vedr. APYDAN / OXANIL oxcarbazepin 300 og 600 mg tabletter.

Apydan/Oxanil er synonym med Trileptal. Registrering blev første gang ansøgt i 1996, men først opnået i 1999. Der var overvejelser om biotilgængelighedsundersøgelsen og kvalitet, især spørgsmål om partikelstørrelse og udløsningshastighed, som kunne være anderledes (langsommere) for produktionsbatch i forhold til batch testet klinisk.

Sagen har tilsyneladende ikke været forelagt registreringsnævnet.

Biotilgængelighedsdata er vurderet to gange, i 1996 af Anders Lassen Nielsen, og i 1998 af Iben Aagard Knudsen, og desuden foreligger en finsk assessment af samme fra 1997.

Biotilgængelighedsundersøgelsen er udført på klassisk vis i overkrydsningsdesign med 24 deltagere. Den aktive metabolit monohydroxycarbamazepin er fulgt ud til 72 timer

Der er enighed om at Apydan og trileptal udviser samme omfang af biotilgængelighed, således at AUC (om end kun angivet fra tid 0 til sidste plasmaprøve, dækkende >80% af AUC) er meget ens indenfor snævre rammer (98% - 94%-101%). Imidlertid er der betydelig forskel på C_{max} og især T_{max}, som er median 16 timer for Apydan og 5 timer for Trileptal. Ved inspektion af plasma-koncentrationstidskurverne er forskellen på de to meget tydelig og Apydan kan for praktiske formål og på den baggrund opfattes som et slow-release præparat. Forskellene vil formentligt udjævnnes betydeligt ved steady, som antydtes af en computersimulering, som ansøgeren har inkluderet i den oprindelige dokumentation. Selve computermodellen er ikke med i det materiale, jeg har fået, og det er lidt svært at forstå, hvordan den kan laves, da der er problemer med at finde eliminations-konstant/t_{1/2}. Under alle omstændigheder kræver det mere sikker dokumentation i form af undersøgelse af steady-state kinetic.

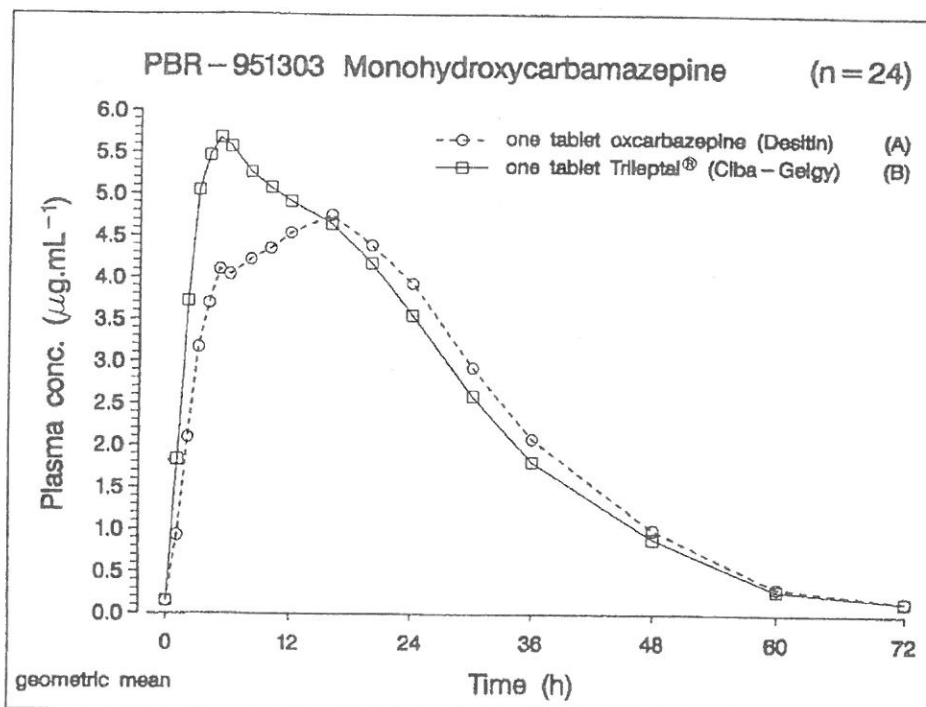



Figure 1. Mean plasma concentration-time curves of monohydroxycarbamazepine as observed after a single oral dose of 600 mg oxcarbazepine
A = one tablet oxcarbazepine (Desitin)
B = one tablet Trileptal® (Ciba-Geigy)

Den kliniske betydning af forskellen i Tmax (og Cmax) er svær at bedømme og vil formentlig kun kunne belyses sikkert i et steady-state forsøg.

Siden registreringen af Apydan er forskellen mellem de to muligvis accentueret af en ændring i formulering af Trileptal i år 2000, hvor jeg ikke har set originaldokumentationen, men henviser til Per Damkiers votering af 25.7.2003. 

Konklusion

Der er i den udførte biotilgængelighedsundersøgelse betydelig forskel i absorptionshastigheden mellem Apydan og Trileptal, med median Tmax på henholdsvis 16 og 5 timer. Betydningen er usikker, da forskellen formentligt udjævnes i steady-state. Man kan diskutere, om dette falder indenfor essential similarity – det ville det ikke gøre ved ansøgning i dag. Det er i hvert fald ikke absolute similarity, og jeg mener at forskellen er for stor til at opretholde G-mærkning uden yderligere dokumentation, da skift mellem de to præparater hos en patient kan tænkes at medføre forskelle i effekt eller bivirkninger. Derimod vil det være forsvarligt at starte behandling på det eller det andet, og det vil formentligt under alle omstændigheder være vanskeligt at skabe grundlag for afregistrering.

Jeg ser ikke nogen principielle problemer i at adskille essential similarity og G-mærkning, således at sidste godt kan kræve større dokumentation eller strammere bioækvivalenskrav. Det kan være ved et problemlægemiddel, hvor den trods alt ekstra variation, der vil være mellem præparaterne, kan volde problemer ved skift. Dette er helt i tråd med de tidligere formulerede kriterier for generisk substitution (SS.j.nr. 2800-42-1991).

09-09-03

Steffen Loft



AALBORG SYGEHUS

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att.: Kontorchef Per Helboe

13.11.03

Vedrørende oxcarbazepin-formuleringer

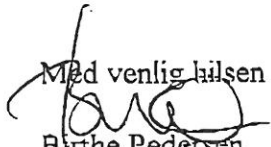
Det er glædeligt at erfare, at Lægemiddelstyrelsen nu anerkender, at der er så stor forskel på Trileptal- og Apydan-formuleringerne, at det ikke er tilfredsstillende for patienter med substitution.

Problemet har været åbenbart helt fra det tidspunkt årsskiftet 2000, hvor den nye Trileptal-formulering kom på markedet, og hvor mange patienter velbehandlet på den gamle formulering fik massive bivirkninger i form af voldsom svimmelhed og dobbeltsyn. Disse bivirkninger forsvandt, når det blev skiftet til Apydan, hvor formuleringen ligner den oprindelige Trileptal-formulering.

Situationen op til den 27.10.03 har været, at mange stadig har Trileptal-recepter, men på grund af substitution har fået Apydan gennem en længere periode. Når Lægemiddelstyrelsen ændrer dette uden varsel til lægerne, der udskriver recepterne og apotekerne, der udleverer medicinen til patienterne, vil mange af patienterne opleve igen at få den nye Trileptal-formulering, og derved få bivirkninger, der ofte vil være så voldsomme, at de bliver bange, og det fører til ekstra henvendelser til læger og hospitaler. Denne problemstilling er gældende både for børn og voksne.

Problemet for epilepsipatienterne er, at trods samme biotilgængelighed, så er tidsforholdene ved absorption og udskillelse af afgørende betydning, dels for bivirkningsniveau (peak-værdien), og for anfaldsgennembrud (dalværdien). Begge dele medfører dårligere kontrol af anfaldslidelsen, medfører utryghed og forringet livskvalitet for patienterne.

Jeg synes, som anført øverst, at det er en meget god idé, at man undlader substitution for de to forskellige oxcarbazepin-formuleringer, men måden hvorpå det er sket, er alt for kortvarig og uden varsel til de relevante parter, nemlig de praktiserende læger og speciallægerne, både praktiserende og på hospitalerne og apotekerne, og ved en lidt længere overgangstid ville det have været muligt for alle parter at blive opmærksom på problemstillingen, så vi undgår endnu en gang at gøre patienterne utrygge.

Mød venlig hilsen

Birthe Pedersen
overlæge

Aalborg Sygehus er en del af
Århus Universitetshospital.



Århus Universitetshospit

Overlæge Birthe Pedersen
Neurologisk Afdeling
Epilepsiambulatoriet
Ladegårdsgade 5, 9. sal
Postboks 561
9100 Aalborg

Lægeseekretær
Charlotte Kragh Hartvig

Telefon: 99 32 19 25
Telefax: 99 32 19 27

Telefontid: kl. 9 - 14

Hjemmeside:
www.aalborg-sygehus.dk

19 June 2013

Consultation Response From Eisai AB

Refererat: Forslag til indstilling: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i ATC-gruppe N03, N05BA og N05CD

Eisai AB recognizes the overall goal of the reassessment of reimbursement of antiepileptic drugs (AED) to ensure a rational use of medicine, as this will benefit current and future treatment of epilepsy in Denmark.

However, Eisai AB assumes that the Reimbursement Committee recognizes the fundamental principles of medical treatment of epilepsy, which emphasizes the need for individualized treatment, and requires that the treating physician has access to a wide range of drugs.

With reference to the reassessment report (Sagsnr 2013033446, 20 marts 2013) from the Reimbursement Committee, Eisai AB would like to address its comments to the recommendations regarding its products containing the following substances:

- Rufinamide (N03AF03)
- Eslicarbazepine acetate (N03AF04)
- Perampanel (N03AX22)
- Zonisamide (N03AX15)

Eisai AB is accepting the proposed changes in reimbursement status for rufinamide (N03AF03), eslicarbazepine acetate (N03AF04) and perampanel (N03AX22), from general reimbursement to general conditional reimbursement.

Eisai AB is does not accept the proposed change in reimbursement for zonisamide (N03AX15), with reference to the recently approved monotherapy indication.

Eisai AB argues for maintaining the **general reimbursement status (generelt tilskud)** for **zonisamide (N03AX15)** including both adjunctive therapy and monotherapy. In particular we would like to bring attention to its newly approved monotherapy indication and the benefits of it.

Eisai AB

Svärdvägen 3A, SE-182 33 Danderyd, SWEDEN, Phone +46 501 01 600 · Fax +46 8 501 01 699
Org no 556683-3934 · VAT no SE556683-393401
www.eisai.co.uk

1. BURDEN OF DISEASE

In terms of both prevalence and cumulative incidence, epilepsy is one of the most common serious neurological disorders, with the same burden of disease as lung cancer in men or breast cancer in women.

The humanistic burden of epilepsy may arise from the physical hazards of the condition due to the unpredictability of seizures; the social exclusion due to the negative attitudes of others; and the stigma associated with the condition. The disease may restrict the patient in their daily life activities.

Epilepsy has adverse effects on patients' quality of life due to the physical effects of the condition and side effects of treatment and emotional effects, such as anxiety about the consequences of epilepsy. The type and frequency of seizures has a marked impact on the patient's emotional, cognitive and physical functioning.

Because of the seriousness of the disorder and its epidemiological dimension, it is of concern that epilepsy is often suboptimally diagnosed and managed, even in the European region.

In addition, epilepsy is associated with an elevated risk of mortality. Patients with epilepsy are at 2–3 times higher risk of premature death compared with the general population (World Health Organization [WHO], 2009). The risk of sudden death (SUDEP) is 24 times higher for a patient with epilepsy than for the general population. The single greatest risk factor is a new seizure.

The burden of epilepsy for patients, in terms of severely reduced QOL, and for payers, in terms of both direct and indirect costs, would be best addressed and reduced by achieving optimal control of seizures.

2. THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF EPILEPSY IN ADULTS

Antiepileptic drug (AED) monotherapy is the preferred initial management approach in epilepsy care, since most patients may be successfully managed with the first or second monotherapy utilized.

The ultimate goal of epilepsy treatment is lasting freedom from seizures without adverse effects. Therefore, selection of the first AED should be guided primarily by evidence of efficacy for the patient's seizure type or epilepsy syndrome and by tolerability considerations.

The predicted efficacy of AEDs has to be weighed against potential adverse effects, while at the same time considering the risks associated with withholding of treatment. These risks should be assessed in the broadest sense, taking into account the patient's perspective in relation not only



to the risk of further seizures but also the risk of seizure-related morbidity and mortality, as well as AED toxicity.

The vast majority of patients with untreated epilepsy become seizure free during treatment with the first, second or third antiepileptic drug (AED), thus achieving the ultimate goal of epilepsy therapy.

Because AED therapy is typically maintained for several years and often for life, particularly in adults, a decision to initiate treatment has far-reaching consequences and needs to be based on careful risk-benefit analyses.

AED choice is determined by seizure type, adverse-effect profile, and patient-specific features, including age, sex (with special reference to childbearing potential), and comorbidities.

How a patient is going to respond to a treatment is not always predictable. Individuals respond and tolerate treatment differently, wherefore there is a great need of a different therapeutic options for these patients in order to design the treatment individually, reduce seizure frequencies and improve patients' quality of life.

3. RECOMMENDATIONS/GUIDELINES

The International League Against Epilepsy (ILAE) recently published (April 2013) an updated review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for patients with newly diagnosed or untreated epilepsy. New efficacy/effectiveness findings included zonisamide, which now has level A evidence in adults with partial onset seizures, i.e zonisamide is established as efficacious or effective as initial monotherapy.

The relation between clinical trial ratings, level of evidence and conclusions about efficacy/effectiveness as initial monotherapy are shown in the table below:

Eisai AB

Svärdvägen 3A, SE-182 33 Danderyd, SWEDEN, Phone +46 501 01 600 · Fax +46 8 501 01 699
Org no 556683-3934 · VAT no SE556683-393401
www.eisai.co.uk



Table 3. Relationship between clinical trial ratings, level of evidence, and conclusions

Combination(s) of clinical trial ratings	Level of evidence	Conclusions
<p>≥ 1 Class I studies or meta-analysis meeting class I criteria sources OR</p> <p>≥ 2 Class II studies</p>	A	AED established as efficacious or effective as initial monotherapy
<p>1 Class II study or meta-analysis meeting class II criteria</p> <p>≥ 2 Class III double-blind or open-label studies</p>	B	AED probably efficacious or effective as initial monotherapy
<p>1 Class III double-blind or open-label study OR</p> <p>≥ 1 Class IV clinical studies OR</p> <p>Data from expert committee reports, opinions from experienced clinicians</p>	C	AED possibly efficacious or effective as initial monotherapy
<p>Absence of directly applicable clinical evidence upon which to base a recommendation</p>	D	AED potentially efficacious or effective as initial monotherapy
<p>Positive evidence of lack of efficacy or effectiveness based on class I to IV studies OR</p> <p>Significant risk of seizure aggravation based on class I to IV studies</p>	E	No data available to assess if AED is effective as initial monotherapy
	F	AED established as ineffective or significant risk of seizure aggravation

Eisai AB

Svärdvägen 3A, SE-182 33 Danderyd, SWEDEN, Phone +46 501 01 600 · Fax +46 8 501 01 699
 Org no 556683-3934 · VAT no SE556683-393401
 www.eisai.co.uk

The summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome is shown in the table below:

Table 4. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome				
Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	1	34	Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: CZP, PRM
Children with partial-onset seizures	1	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	1	1	3	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM, VPA
Adults with generalized onset tonic-clonic seizures	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA Level D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized-onset tonic-clonic seizures	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA Level D: OXC
Children with absence seizures	1	0	7	Level A: ESM, VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	0	0	3	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, VPA Level D: GBP, LEV, OXC, STM
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	1	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM, VPA

The National Danish guidelines/treatment recommendations in epilepsy are as follows:

- The Reference programme for epilepsy by Sundhedsstyrelsen recommend that the treatment initially occurs as monotherapy with an anti-epileptic drug.
- Adjunctive therapy should only be started when the patient has not responded to monotherapy.

The Swedish treatment recommendation from Läkemedelsverket has the same recommendation.



4. REIMBURSEMENT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN DENMARK

Reimbursement for zonisamide represents a very small part of the total grant in ATC group N03A, and sales of zonisamide in Denmark represent a very small proportion of total consumption.

In June 2012, the approval of the monotherapy indication for zonisamide was granted and since then the growth in DDD (patient doses as defined by WHO) has increased by 16% (MAT May 2013). To put this into a perspective, since the approval of the monotherapy indication, the growth in DDD for zonisamide was 19% (MAT May 2012).

This shows that zonisamide, including the approved monotherapy indication, is used limited and rational, which is in accordance with applicable national treatment guidelines and recommendations.

5. ZONISAMIDE (N03AX15)

Zonisamide offers an alternative to other anti-epileptic drugs in some patients, because of its broad mechanism of action, a long half-life allowing once-daily dosing, and safety- and interaction profiles. Unlike some other anti-epileptic drugs, zonisamide does not affect the pharmacokinetics of other medicines, such as oral contraceptives, through cytochrome P450-mediated mechanisms.

In the latest phase III study, which supported the registration of the monotherapy indication, the efficacy and tolerability of once-daily zonisamide was compared with twice-daily controlled-release carbamazepine monotherapy for adults newly diagnosed with partial epilepsy. This study was multicenter, randomized, double-blind and it was a non-inferiority trial. The trial was designed and done according to European regulatory recommendations and International League Against Epilepsy (ILAE) guidelines, used a clinically meaningful outcome, had a minimum total duration of 1 year, and used flexible dosing to reproduce clinical practice as closely as possible.

Eisai AB

Svärdvägen 3A, SE-182 33 Danderyd, SWEDEN, Phone +46 501 01 600 · Fax +46 8 501 01 699
Org no 556683-3934 · VAT no SE556683-393401
www.eisai.co.uk



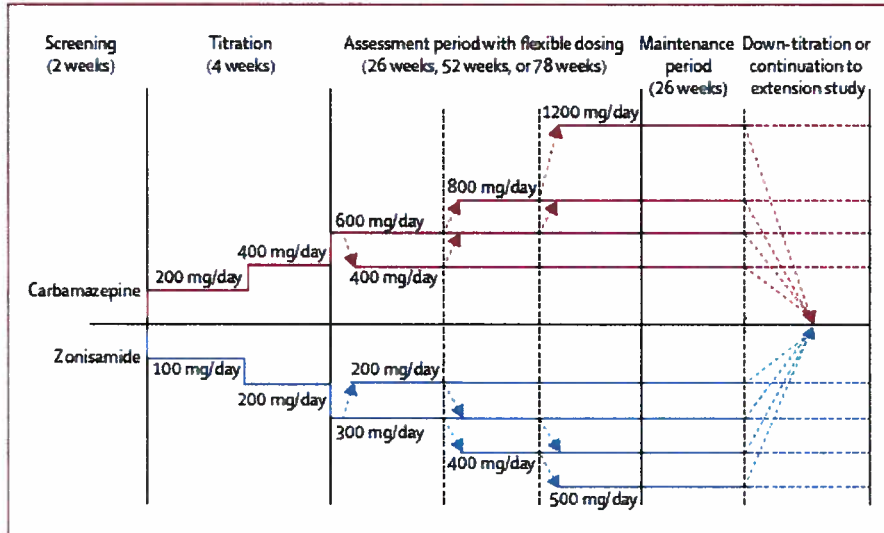
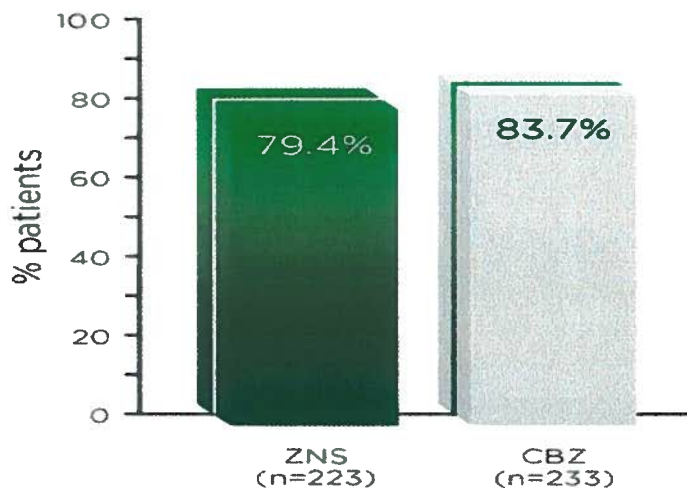


Figure 1: Dosing schedule

5.1 Findings

583 patients were randomly assigned to treatment groups (282 zonisamide, 301 carbamazepine), of whom 456 were analysed for the primary endpoint (per-protocol population: 223 zonisamide, 233 carbamazepine). 177 of 223 (79.4%) patients in the zonisamide group and 195 of 233 (83.7%) patients in the carbamazepine group were seizure-free for 26 weeks or more (adjusted absolute treatment difference -4.5%, 95% CI -12.2 to 3.1).

**26-WEEK SEIZURE FREEDOM RATES FOR ZONEGRAN[®]
AND CARBAMAZEPINE*[†]**



Adapted from Baulac M et al. 2012

No safety findings were new or unexpected. Most adverse events were of mild or moderate severity. The incidence of treatment-emergent adverse events was 170 (60%) in the zonisamide group versus 185 (62%) in the carbamazepine group, of which 15 (5%) versus 17 (6%) were serious and 31 (11%) versus 35 (12%) led to withdrawal.

The most frequently reported treatment-emergent adverse events ($\geq 5\%$ patients in either group) were headache, decreased appetite, somnolence, dizziness and weight loss.

In both groups, 26-week seizure freedom was mainly attained at the lowest target dose. Of patients in the per-protocol population who were seizure free for 26 weeks 154 (87.0%) of those treated with zonisamide were taking a dose of 300 mg and 173 (88.7%) of those treated with carbamazepine were taking a dose of 600 mg.

Eisai AB

Svärdvägen 3A, SE-182 33 Danderyd, SWEDEN, Phone +46 501 01 600 · Fax +46 8 501 01 699
Org no 556683-3934 · VAT no SE556683-393401
www.eisai.co.uk

Dose at which patients had no seizure for 26 weeks:

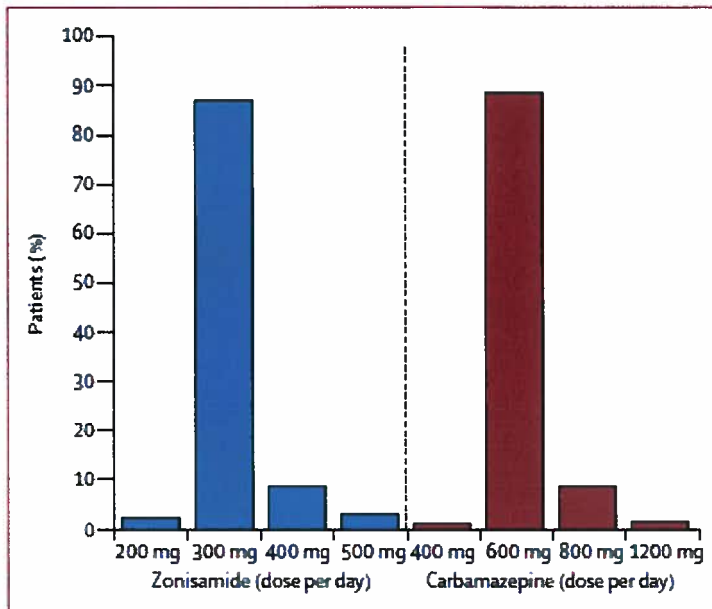


Figure 5: Dose at which patients had no seizure for 26 weeks in the per-protocol population.

5.2 Interpretation of study results:

The results show that zonisamide is not inferior to carbamazepine and is well tolerated when administered as monotherapy to patients with partial epilepsy. Zonisamide could prove to be a useful initial monotherapy in patients with newly diagnosed partial epilepsy since it is unlikely to interact with other drugs and has the advantage of once-daily dosing.

5.3. Zonisamide in summary:

- Zonisamide is indicated as adjunctive therapy in adult patients with partial seizures, with or without secondary generalization and monotherapy in adult patients with newly diagnosed epilepsy, with or without secondary generalization.
- Zonisamide provides comparable seizure freedom with CR carbamazepine with a favourable tolerability profile.
- The long half-life with zonisamide minimises any fluctuation in drug level in the event of a missed dose
- Zonisamide is dosed once-daily and a once-daily regimen helps to minimise the impact on daily activities.
- Zonisamide has a low risk of drug-drug interactions and has been shown not to affect the combined oral contraceptives.

Eisai AB

Svärdvägen 3A, SE-182 33 Danderyd, SWEDEN, Phone +46 501 01 600 · Fax +46 8 501 01 699
Org no 556683-3934 · VAT no SE556683-393401
www.eisai.co.uk

7. DOSE & PRICE COMPARISON:

Referring Bilaga C in the reassessment report (Sagsnr 2013033446, 20 marts 2013) Eisai AB would like to rectify the information.

As per approved SPC the maximum daily dose is 500 mg and the starting dose is 100 mg, which give a price range of 13.93-69.65 DKK.

Table 1. Adults – recommended dosage escalation and maintenance regimen

Treatment Regimen	Titration Phase			Usual Maintenance Dose
	Week 1 + 2	Week 3 + 4	Week 5 + 6	
Monotherapy - Newly diagnosed adult patients	100 mg/day (once a day)	200 mg /day (once a day)	300 mg / day (once a day)	300 mg per day (once a day). If a higher dose is required: increase at two-weekly intervals in increments of 100 mg up to a maximum of 500 mg.
Adjunctive therapy - with CYP3A4- inducing agents (see section 4.5)	Week 1 50 mg/day (in two divided doses)	Week 2 100 mg /day (in two divided doses)	Week 3 to 5 Increase at weekly intervals in increments of 100 mg	300 to 500 mg per day (once a day or two divided doses).
	- without CYP3A4- inducing agents; or with renal or hepatic impairment	Week 1 + 2 50 mg/day (in two divided doses)	Week 3 + 4 100 mg / day (in two divided doses)	



8. CONCLUSION

Eisai AB would urge the Reimbursement Committee to maintain the general reimbursement status (generelt tilskud) for zonisamide (N03AX15) including both adjunctive therapy and monotherapy.

- The burden of epilepsy for patients, in terms of severely reduced QOL, and for payers, in terms of both direct and indirect costs, would be best addressed and reduced by achieving optimal control of seizures.
- The ultimate goal of epilepsy treatment is lasting freedom from seizures without adverse effects.
- Zonisamide has a level A evidence in adults with partial onset seizures and is established as efficacious or effective as initial monotherapy.
- Zonisamide provides comparable seizure freedom with CR carbamazepine with a favourable tolerability profile.
- Zonisamide is currently the only AED dosed once-daily without any interaction with oral contraceptives.

Eisai AB would urge the Reimbursement Committee to be consistent in the recommendations for reimbursement of antiepileptic drugs in Denmark. In the current proposal, all other AEDs with monotherapy indication, will receive general reimbursement (generelt tilskud), except for Zonisamide. This means that it will be more complicated for the prescriber to choose Zonisamide in monotherapy compared to other monotherapy options.

Kind regards

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Helene Plank'.

Helene Plank M.Sc Pharm
Nordic & Baltic Market Access & Regulatory Manager
Tel: +46 (0)733 10 64 10
E-mail: helene_plank@eisai.net

References:

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 342(5), 314–319, 2000.
2. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev. Neurother.* 6(3), 397–406, 2006.
3. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):446-56.
4. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av epilepsi – ny rekommendation, 2011.
http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/2011_02_02_Rek%20Eilepsi-webb.pdf
5. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for epilepsi, maj 2005.
http://www.sst.dk/publ/publ2005/CEMTV/Refprog_epilepsi/referenceprogram_epilepsi_180505.pdf
6. Glauser T et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, vol 54, No. 3, 551-561, 2013. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12074/pdf>
7. Baulac M et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jul;11(7):579-88.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442212701059>
8. Summary of Product Characteristics for Zonegran latest update 6 March 2013
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000577/WC500052431.pdf
9. St.Louis et al. Antiepileptic Drug Monotherapy: The initial Approach in Epilepsy Management. *Curr Neuropharmacology* 2009;7:77-82.
10. Cardelli et al. The burden of epilepsy to patients and payers. *Am J Manag Care* 2010 Dec;16(12 Suppl): 331-6

Eisai AB

Svärdvägen 3A, SE-182 33 Danderyd, SWEDEN, Phone +46 501 01 600 · Fax +46 8 501 01 699
Org no 556683-3934 · VAT no SE556683-393401
www.eisai.co.uk

Sundhedsstyrelsen
Medicintilskudsnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Kommentarer til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi i ATC-gruppe N03, N05BA og N05CD.

Overordnet et problem at man ikke har mere præcise tal for forbruget af antiepileptika der bruges til epilepsi.

De enkelte lægemidler:

Ad 1 og 2:

Fenemal og primidon bruges meget lidt i dagens epilepsibehandling men der er en del patienter der er og har været velbehandlede gennem mange år på små doser af disse stoffer. Netop pga. tilvænning er det ikke uproblematisk at skifte primidonbehandlede til fenemal. Der bør tilbydes klausuleret til epilepsi for primidons vedkomne og med den passus der benyttes andetsteds i oplægget: "Derudover til velbehandlede patienter hvor det efter lægens samlede kliniske vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med præparatskifte til et antiepileptikum med generelt tilskud uden klausulering".

Ad 10 og 11:

Trileptal og dets generika er ikke substituerbare med Apydan.

Oxcarbazepin anvendes i stor udstrækning som førstevalg til nydiagnosticeret epilepsi.

Den aktuelle Apydan formulering er en modificeret release type, som giver en væsentlig fladere døgnkurve og dermed færre peak-relaterede bivirkninger og mindre fald i koncentrationen i døgnets løb og dermed mindre risiko for anfaldsgennembrud, der for epilepsipatienterne kan have store sociale konsekvenser (kørselsforbud).

Det vil være uforudsigeligt hvilke patienter der løber ind i anfaldsgennembrud trods intensiv plasmamonitorering som vil være nødvendigt og har patienten først fået anfald er skaden sket.

Der bør også her være en mulighed for at velbehandlede patienter kan få lov til at fortsætte på Apydan.

Det er også tankevækkende at 70 % af forbruget er på Apydan, det kunne godt være fordi det er en bedre formulering.

Filadelfia

Dato
21. juni 2013

Ref.
BP/cmas

Lokal tlf.
58 27 12 22

E-mail
BPSN@filadelfia.dk

Deres Jr.nr.
2013033446

Filadelfia
Kolonivej 1
4293 Dianalund

Filadelfia: Epilepsihospitalet, Forskning, Neurorehabilitering, Neurofysiologi, Laboratoriet, Søvnklinik, Skoler, Botilbud, Værkstedscenter, Conferencecenter, Specialrådgivning og Diakoni

Telefon 58 26 42 00
Telefax 58 27 10 50

E-mail: filadelfia@filadelfia.dk · www.filadelfia.dk

Ad 8 og 16

Rektale lægemidler, dette gælder både for carbamazepin og valproat:
Her kan man udmærket fjerne tilskud for denne administrationsform er kun til akutte situationer og ikke at anbefale til fast brug idet optagelsen af lægemidlet er alt for ustabil. Herved ville det manglende tilskud blive analogt til i.v. behandling.

Ad 18

Vigabatrin er trods risiko for synsfeltsdefekter et overordentlig effektivt stof til behandling af partielle anfald og der er trods alt fortsat en hård kerne af patienter der får det på denne indikation og som det ikke er lykkedes at skifte til anden behandling.

Igen ville det her være godt at få: "Derudover til velbehandlede o.s.v."

Ad 24:

Vedr.: zonisamid forstår vi ikke hvordan dette stof er havnet i denne gruppe. Zonisamid har udover indikationen tillægsbehandling til partielle anfald også monoterapiindikation til nydiagnosticeret epilepsi til overflod evidens A i gruppe med karbamazepin, levetiracetam og fenytoin, jvf. ILAE's opdaterede evidens review (Epilepsia,1-13, 2013).

Prisen har også været faldende på grund af parallelimport.

Ad 27 og 30:

Buccal midazolam er uden for Danmark den anbefalede behandling til at bryde generaliserede krampeanfald, jvf. NICE – den samme indikation der er for rektal diazepam. Begge stoffer er benzodiazepiner med tilvænningsrisiko. Hvorfor er tilskudsreglerne så ikke ens?

Da denne tilskudsgennemgang klart er en økonomisk spareøvelse kommer det til at forringe forholdene for epilepsipatienterne og medføre øget forbrug af tid til administration og den tid kommer til at gå fra patienterne.

Med venlig hilsen

På vegne af overlæger, speciallæger i pædiatri og neurologi ved Epilepsihospitalet

Birthe Pedersen

Medicintilskudsnet
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att: Farmaceut Ulla Kirkegaard Madsen

København d. 12.6.2013

Vedr. revurdering af tilskud til antiepileptika

1. Indledning

GSK har gennem flere år forsket og udviklet medicin til patienter med epilepsi. I Danmark har vi på nuværende tidspunkt indregistreret de to præparater Lamictal(Lamotrigin) og Trobalt(Retigabin).

GSK er tilhænger af en rationel anvendelse af epilepsi medicin, da en sådan anvendelse kan være med til at frigøre økonomiske ressourcer til gavn for danske epilepsi patienter.

GSK antager at Medicintilskudsnet anerkender de grundlæggende principper bag behandling af epilepsi, som fordrer individuel behandling, og at behandlende læge har mulighed for at individualisere behandlingen af epilepsi, med henblik på at opnå størst mulig anfaldsfrihed for den enkelte patient.

Vi vil i dette høringssvar gerne opfordre til, at der inden revurdering af tilskudsstatus i ATC N03A gruppen, foretages en analyse af behandlingsindsatsen og udskrivningsmønstrene indenfor terapiområdet.

2. Generelle aspekter for behandling med antiepileptika, AED

Valg af AED er helt individuelt og tages fra patient til patient, idet det er nødvendigt og afgørende at vurdere det enkelte præparats effekt over for anfaldstypen samt vurdere bivirkningsprofilen hos den enkelte patient. Ud over effekt og bivirkninger er det også vigtigt at vurdere alder, køn, eventuelle kontraindikationer, interaktioner samt mulig co-morbiditet. Herudover kommer de sociale og socioøkonomiske konsekvenser af ikke optimal behandling.

Det er således helt afgørende for at opnå den bedst mulige behandling for patienten, at specialisten har mulighed for på baggrund af en vurdering af patientens forhold at prøve forskellige præparater for at finde det der er bedst egnede, når ovenstående betragtninger er gjort.

3. Behandlingsvejledning ved partielle anfald

Ifølge Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for Epilepsi 2005 anbefales det, at tillægsbehandling først initieres, når monoterapi er afprøvet uden tilfredsstillende effekt hos patienten. Også i behandlingen af partielle anfald gælder det således, at det er afgørende for at opnå det bedst mulige behandlingsresultat, at lægen har mulighed for at afprøve og tilbyde patienten forskellige behandlingsmuligheder herunder forskellige præparater.

4. Medicin tilskud til AED i Danmark

Medicintilskud til Trobalt og Lamictal udgør en meget begrænset del af det samlede tilskud indenfor ATC-gruppe N03A.

Salget af Trobalt udgjorde i 2012 ca. 350.000 kr. og salget af Lamictal 15,5 millioner kr.

Markedsandelen i 2012 for de to præparater målt i DDD er henholdsvis: Trobalt: 0,03 % og Lamictal 1,8%. Patentet på Lamictal er udløbet, hvilket naturligvis allerede har medført betydeligt generisk tilstedeværelse og substitution.

Derudover anbefales Trobalt(Retigabin) ikke til standard brug af IRF, som i anmeldelse af 29.5.2011 konkluderer at: **"Retigabin bør derfor kun anvendes, når andre alternativer ikke har vist tilstrækkelig effekt eller har uacceptable bivirkninger"**.

Institut for Rationel Farmakoterapi 29-05-2011

De samlede udgifter til ATC N03A er substantielle, hvilket med overvejende sandsynlighed kan føres tilbage til det faktum, at der er flere indikationer for visse AED, hvoraf nogle repræsenterer en markant del af det samlede forbrug i ATC gruppen. Vi vil derfor gerne tilskynde, at der udarbejdes en mere dybdegående analyse af forbrugsmønstret og behandlingsindsatsen, sådan at det kortlægges meget mere præcist hvori det reelle forbrug, i forbindelse med epilepsi behandlingen, består.

5. Behandling med Lamictal og Trobalt

Lamictal (lamotrigin) er indiceret til voksne og unge i alderen 13 år og derover som monoterapi eller tillægsbehandling af epilepsi med partielle og generaliserede anfald, herunder tonisk/kloniske anfald. Samt anfald associeret med Lennox-Gastaut syndrom. Lamictal gives som tillægsbehandling, men kan være det første antiepileptikum til at starte med ved Lennox-Gastaut syndrom.

Børn og unge i alderen 2-12 år som tillægsbehandling af epilepsi med partielle og generaliserede anfald, herunder tonisk/kloniske anfald og anfald associeret med Lennox-Gastaut syndrom. Samt monoterapi ved typiske absencer.

Trobalt (retigabin) er indiceret som tillægsbehandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne i alderen 18 år eller derover med epilepsi. EMA anbefaler, at Trobalt kun anvendes til patienter, hvor anden antiepileptisk medicin ikke har tilstrækkelig effekt eller ikke tåles.

Dette skyldes, at man i kliniske langtidsforsøg har observeret blå-grålig misfarvning/pigmentering af hud, læber og negle samt pigmentering i øjne, herunder retina. Forandringerne er set hos patienter, der har været behandlet med retigabin i lang tid, typisk mere end to år. Pigmentforandringerne i øjnene kan muligvis indebære en risiko for synsnedsettelse.

Dette indebærer bl.a. at Trobalt kun skal anvendes til behandlingsresistente patienter efter en nøje vurdering af fordele og ulemper, og at patienterne skal følges med regelmæssige øjenundersøgelser.

I de studier der ligger til grund for godkendelsen af retigabin ved partielle anfald ses, at over 75 % af alle patienterne var i samtidig behandling med ≥ 2 antiepileptika. Patienterne havde på tværs af alle studierne haft epilepsi i gennemsnitligt 22 år og en medianfrekvens af anfald ved baseline på 8-12 pr. 28 dage. Patienterne blev randomiseret til placebo eller doser af retigabin på 600, 900 eller 1.200 mg/dag (se tabel 1). Patienterne skulle have ≥ 4 partielle anfald pr. 28 dage i løbet af en

baselineperiode på 8 uger. Patienterne måtte ikke være anfaldsfri i ≥ 21 dage. Vedligeholdelsesfasen varede 8 eller 12 uger. Retigabin var effektiv som tillægsbehandling hos voksne med partielle anfald i tre kliniske studier. Retigabin var statistisk signifikant bedre end placebo, ved dosis på 600 mg/dag (ét studie), 900 mg/dag (to studier) og 1.200 mg/dag (to studier).

Den videnskabelige komite for lægemidler til mennesker (CHMP) under Det europæiske

6. Afslutning

Med udgangspunkt i de ovenfor nævnte behov for individuel behandling, og vigtigheden af denne ifht. størst mulig anfaldskontrol, vil GSK hermed opfordre til en Medicintilskudsnet til at indhente yderligere informationer omkring forbrugsmønstre, samt at få kortlagt behandlingsindsatsen mere i detaljer.

Det samlede mål, må være fortsat at give danske læger størst mulig terapeutisk handlefrihed i forhold til at målrette behandlingen til den enkelte epilepsi patient, hvorved der opnås mest gunstig terapeutisk effekt.

Med Venlig Hilsen



Mette Corell Rebien
Head of Medical Affairs



Thomas Nielsen
Market Access Manager

GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykær 68, 2605 Brøndby, Danmark.

Vedlagte kilder – Sundhedsstyrelsens referenceprogram, behandling af Epilepsi 2005; SPC Trobalt; SPC Lamictal



Høringssvar

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi

Med henvisning til Medicintilskuds nævnets høringsmail af 22. marts 2013 vedr. forslag til nævnets indstilling til Sundhedsstyrelsen om fremtidig tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi skal det oplyses, at Lægeforeningen generelt bakker op om og ser positivt på nævnets arbejde med en revurdering af lægemidlernes tilskudsstatus, herunder også lægemidler mod epilepsi.

Lægeforeningen har noteret, at de relevante lægefaglige selskaber er orienteret om nævnets arbejde med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod epilepsi og på denne baggrund har mulighed for at fremsætte konkrete faglige input til nævnets forslag til indstilling.

Lægeforeningen har ikke yderligere bemærkninger.

Med venlig hilsen

Mads Koch Hansen

Sundhedspolitik

31-05-2013

Jr. 2013-2021/778164

GA

Domus Medica
Kristianiagade 12
2100 København Ø

Tlf.: 3544 8500

Tlf.: 3544 8214 (direkte)

E-post: dadl@dadl.dk

E-post: ga@dadl.dk (direkte)

Fax: 3544 8505

www.laeger.dk



UCB NORDIC A/S – Arne Jacobsens Allé 15 – 2300 København S - Danmark

København, den 20. juni 2013

**Medicintilskudsnet
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
att: Ulla Kirkegaard Madsen**

Vedr. Revurdering af tilskud til antiepileptika AED

UCB har gennem mange år forsket og udviklet medicin til patienter med epilepsi, og på nuværende tidspunkt har UCB i Danmark de godkendte præparater Keppra (levetiracetam) og Vimpat (lacosamid). UCB anerkender sundhedsstyrelsens (SST) arbejde med revurdering af medicintilskud for at sikre et rationelt brug af medicin, og vi har derfor sendt første bidrag vedr. epilepsi til SST. (ref. brev 31.aug 2012)

Med stor interesse kan vi konstatere, at behandlingen af epilepsi vurderes af tilskudsnet som:

- en meget individualiseret og kompleks behandling
- der i højgrad varetages af speciallæger i neurologi og pædiatri
- det er vigtigt at behandlingen kan tilpasses nemt og hurtigt
- patientregister data viser hensigtsmæssig og rationel udskrivning af AED

Det har stor betydning for den store og ikke ubetydelige gruppe af patienter med epilepsi, at der opnås en tilstrækkelig behandlingsindsats. Vi finder det her vigtigt at understrege, at patienter med anfaldsfrihed og samtidig god tolerabilitet overfor valgte AED ikke bør udsættes for medicinskifte.

Ligeledes er det nødvendigt at kommende ændringer ikke øger behandlingsforløbet for de relativt mange patienter (35 %), der ikke er tilstrækkeligt behandlet i monoterapi og derfor har behov hurtig tilpasning af behandlingen.

Den seneste markedsundersøgelse i Danmark viser, at der gns. går 7 – 8 måneder, fra behandlingsstart til der vælges en supplerende behandling til patienter med ekstra behov. Der går yderligere gns. 11- 12 måneder inden yderligere supplerende behandling tilbydes patienterne, der fortsat har anfald. Altså ses forholdsvis lange behandlingsforløb i Danmark og det rejser naturligvis et behov om at fremskaffe yderligere information om den nuværende behandling af epilepsi i Danmark.

Denmark: Phone.: +45 32 46 24 00 – Fax: +45 32 46 24 01
CVR-nr.: 26688949



UCB NORDIC A/S – Arne Jacobsens Allé 15 – 2300 København S - Danmark

Vi kan derfor være bekymrede for, om vurderingen af behovet for nemt og hurtigt behandlingsskifte bliver imødeset med nuværende behandlingskapacitet i Danmark og om de nye tilskudsregler vil sikre tilstrækkelige muligheder og dermed rette behandling for epilepsi patienter.

En løsning på dette dilemma kunne være, at sundhedsstyrelsen ved vedtagelsen af de mange tilskudsændringer samtidig sikre sig, gennem klar kommunikation og øget samarbejde med regionerne, at ingen patienter med fortsat utilstrækkelig behandling skal opleve lange og unødvendige behandlingsforløb.

Med venlig hilsen

Jens Agerholm
Market Access Manager, Danmark
UCB Nordic a/s