

Svar på Medicintilskudsnevnets høring over nævnets forslag til indstilling af 29. oktober 2013 til tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler

Vi har modtaget høringssvar fra følgende:

- AstraZeneca A/S
- Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning, Psykiatrisk Center Glostrup
- Danmarks Apotekerforening
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Lægeforeningen
- Lægemiddelindustriforeningen
- MediLink A/S
- Otsuka Pharma Scandinavia AB
- Sanofi-aventis Denmark A/S

Medicintilskudsnevnet, den 27. februar 2014

Sundhedsstyrelsen
Medicintilskudsnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Den 29. januar 2014

Høringsvar vedrørende revurdering af antipsykotiske lægemidler i ATC-gruppe N05A, N03AG01 og N03AX09

Medicintilskudsnet har den 30. oktober 2013 sendt nævnets forslag til revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler i høring.

AstraZeneca bifalder tilskudsnetts indstilling om fortsat generelt klausuleret for Seroquel Prolong, idet dette grundlag understøtter en særdeles sårbar patientpopulation og sikrer:

- En kvalitetsmæssig og uforandret ensartet udskrivnings- og udleveringspraksis.
- At alle mennesker med psykiske lidelser har fri og lige adgang til specialiseret og differentieret behandling tilpasset den enkelte patients behov (ref.: Danske Regioners rapport: "Udfordringer i psykiatrien")
- Fastlagte mål for den patient rettede forebyggelsesindsats, ifølge aftale om regionernes økonomi for 2014:
 - Færre uhensigtsmæssige genindlæggelser.
 - Færre forebyggelige indlæggelser.
 - Færre uhensigtsmæssige akutte korttidsindlæggelser.
 - Færre færdigbehandlede patienter, der optager en seng på sygehusene
(ref: Økonomiaftale 2014)

Det faktum, at Seroquel Prolong bidrager til opfyldelse af flere af de definerede kvalitetsmål, der er fastsat for medicinsk behandling af danske psykiatriske patienter, understreges af at:

- Der anbefales antipsykotiske lægemidler, der giver den enkelte patient færrest mulige bivirkninger, herunder depotmedicin. (ref: NIP skizofreni 2011, Psykiatrifonden.dk)
- Såvel nationale som internationale guidelines for behandling af patienter med skizofreni rekommanderer antipsykotisk monofarmaci. (ref.: NIP skizofreni 2011)
- Andelen af patienter, som har søvn og sedations bivirkninger, må højst være 15 % (ref: NIP skizofreni 2011)

Med venlig hilsen
AstraZeneca A/S


Mikkel Rostholm

Price & Reimbursement Manager

Høringssvar til indstilling fra Medicintilskudsnævnet om revurdering af tilskudsstatus for
antipsykotika af 29. oktober 2013

Behandlingen af patienter med skizofreni og andre psykotiske lidelser i det skizofrene spektrum er en vanskelig og kompleks opgave. Patientgruppen er heterogen og responderer meget forskelligt på antipsykotisk behandling, hvorfor der ofte er brug for skift af antipsykotisk præparat og individuel justering af behandlingen. Der er for nyligt udarbejdet nationale evidensbaserede retningslinjer for 1., 2. og 3. valg af antipsykotika til såvel debuterende som mere kroniske patienter med skizofreni i regi af RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Vejledningen sigter på at minimere omfanget af alvorlige bivirkninger relateret til behandlingen med antipsykotika hos patienter med skizofreni. Efter udbudsrunder blev resultatet af RADS behandlingsvejledningen, at risperidon anbefales som førstevalgspræparat efterfulgt af følgende andetvalgspræparater: quetiapin, amisulprid, paliperidon og aripirazol. Rækkefølgen af disse præparater er udelukkende et resultat af prisfastsættelsen. Effektmæssigt er de ligestillede, men den forskellige bivirkningsprofil vil være afgørende i forbindelse med valg af præparat til den enkelte patient. En ændring af medicintilskudsreglerne som foreslået i indstillingen fra Medicintilskudsnævnet understøtter således resultatet af den aktuelle udbudsrunder, men det forventes, at RADS-udbuddet bliver opdateret med kortere mellemrum end medicintilskudsreglerne, hvorfor der vil opstå en diskrepans, hvis kommende udbudsrunder i RADS-regi medfører ændring af førstevalgspræparatet. Indstillingen foreslår klausuleret tilskud til 3 af præparaterne i 1./2. valggruppen – det vil således ikke være muligt at behandle med aripirazol, amisulprid eller paliperidon som første valg, hvis dette skulle blive resultatet af kommende RADS udbudsrunder. Dette finder vi, er et tilbageslag for patienterne, idet behandlingsmulighederne derved begrænses unødigt, med mindre der kontinuerligt finder en justering af medicintilskudsreglerne sted, så de følger den til hver tid gældende RADS-vejledning. Vi anbefaler derfor, at alle præparaterne i 1./2.-valggruppen i RADS behandlingsvejledningen (dvs. amisulprid, aripirazol, paliperidon, risperidon, quetiapin) bevarer generelt ikke-klausuleret tilskud.

Herudover foreslås det i indstillingen, at olanzapin depotpræparat får klausuleret tilskud, mens depot-præparaterne hørende til gruppen af førstegenerationspræparater bevarer det generelle ikke-klausulerede tilskud. Dette vil i praksis medføre, at en given patient skal have afprøvet et førstegenerations-depotpræparat inden olanzapin depot kan anvendes, hvilket vi ikke finder rimeligt

fra et patientperspektiv. Mange patienter har compliance-problemer, og hvis en patient er i behandling med olanzapin (efter at have prøvet 2 andre præparater i hht. RADS-vejledningen), finder vi det urimeligt, at der kræves et nyt behandlingsforsøg med et førstegenerationspræparat, før olanzapin depot kan anvendes. Risperidon depot-præparatets status i denne sammenhæng er ikke klart beskrevet, men her ændres ligeledes til klausuleret tilskud (dog ikke med så streng klausul som for olanzapin).

Den medicinske behandling af patienter med skizofreni i er høj grad individuel, og de begrænsninger, de foreslåede tilskudsregler vil medføre, vil medvirke til at indskrænke mulighederne for individuel justering af medicinen – til skade for patienterne.

Endeligt er et snævert fokus på omkostningerne til den medicinske behandling af patienter med skizofreni et irrationelt standpunkt, idet alle sundhedsøkonomiske beregninger viser, at omkostningerne til den medicinske behandling udgør en brøkdel af de samlede omkostninger til skizofreni. I dette perspektiv fremtræder de foreslåede medicinændringer ikke tilstrækkeligt gennemtænkte, og vi vil derfor henstille, at man ændrer indstillingen, så der bevares generelt ikke-klausuleret tilskud til aripiprazol, amisulprid, paliperidon, olanzapin depot og risperidon depot.

Herudover fremstår det uforståeligt, at der i indstillingen argumenteres for at bevare generelt ikke-klausuleret tilskud til chlorprothixen (Truxal) som uspecifikt sederende og angstdæmpende lægemiddel. Der er tale om et højdosis førstegenerationsantipsykotikum med bred receptorprofil og derfor mange bivirkninger, bl.a. kognitiv dysfunktion, konfusion og prodelirøs virkning grundet antikolinerg effekt samt kardiovaskulære bivirkninger herunder påvirkning af hjertets overledning, hvilket fordrer monitorering af hjertefunktion med ekg. Der kan være særlige situationer, hvor chlorprothixen kan være indiceret, men grundet bivirkningerne og den meget ringe dokumentation for angstdæmpende effekt finder vi, at anvendelsen bør begrænses og anbefaler derfor, at man ændrer tilskuddet for chlorprothixen til ikke generelt tilskud (som tilfældet er for levopromazin). Der argumenteres i Medicintilskudsnavnets indstilling for, at chlorprothixen er et vigtigt præparat til behandling af angst. Men præparatet er ikke godkendt til og således ikke tilstrækkelig undersøgt til, at behandlingen på denne måde accepteres med generelt ikke-klausuleret tilskud. Til kortvarig behandling af angst er benzodiazepiner langt bedre undersøgt, og til behandling af primære kroniske angstlidelser er der evidens for behandling med antidepressiva optimalt kombineret med kognitiv

terapi. Til behandling af angst komorbidt til andre psykiske lidelser bør man først og fremmest optimere den primære psykofarmakologiske behandling i stedet for på ikke-dokumenteret grundlag at kombinere med chlorprothixen og risikere interaktioner og generelt øget bivirkningsbyrde ved polyfarmaci.

Med venlig hilsen

Lone Baandrup, 1. reservelæge, phd og
Birte Glenthøj, overlæge, dr. med., professor

Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning
Psykiatrisk Center Glostrup
Nordre Ringvej 29-67
2600 Glostrup

Danmarks Apotekerforening
Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Medicintilskudsnet
medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

27. januar 2014
HS/GHE/610/00005

Høring vedr. revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler (ATC-gruppe N05A m.fl.)

Sundhedsstyrelsen har med meddelelse af 30. oktober 2013 udsendt høring over Medicintilskudsnetts forslag til indstilling til fremtidig tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler.

Apotekerforeningen gav allerede ved præhøring i marts 2013 udtryk for, at vi finder det vigtigt, at velbehandlede patienter i antipsykotisk behandling kan fortsætte deres behandling med tilskud. Denne sårbare patientgruppe bør ikke tvinges ud i et medicinskift, som kan medføre øgede bivirkninger, dårligere compliance og svigtende effekt. Vi gav også udtryk for, at det er vigtigt, at eventuelle tilskudsklausuler til klausuleret tilskud udformes på en måde, som gør dem enkle og overskuelige at anvende for både læge og patient.

Behandlingsvejledningen for behandling af psykotiske tilstande, som er udarbejdet af RADS, anbefaler fem forskellige lægemiddelstoffer, som bør vælges til 1. og 2. behandlingsforsøg. Det er lægemiddelstofferne amisulprid, aripiprazol, paliperidon, quetiapin og risperidon. I behandlingsvejledningen anbefales det også, at behandlingsvalget i høj grad baseres på bivirkningsprofilen hos den enkelte patient. Derfor undrer det meget, at Medicintilskudsnet indstiller, at alle disse fem lægestoffer helt eller delvist skal fratages det generelle tilskud.

For patienter i antipsykotisk behandling ydes der i hele sundhedsvæsenet en særlig indsats for at øge compliance og motivere patienterne til at blive i deres behandling. Medicintilskudsreglerne bør støtte op om denne indsats ved at sikre, at lægemidler, som anbefales som de primære valg i behandlingen, også har generelt tilskud.

Vi kan konstatere, at Medicintilskudsnet har valgt at indstille, at tilskuddet til visse lægemidler ikke alene skal følge lægemiddelstoffet, men også skal variere for de enkelte lægemiddelformer. Selvom behandlingsprisen for flydende lægemidler og injektionspræparater umiddelbart forekommer høj sammenlignet med prisen for tabletter, kan både den samlede samfundsmæssige og personlige gevinst ved en bedre compliance, hvor risikoen for tilbagefald og indlæggelser minimeres, vise sig at være meget stor.

Erfaringerne fra andre lægemidler, hvor kun visse lægemiddelformer har generelt tilskud, viser, at det er svært for lægerne at have overblik over hvilken behandling, der har tilskud, og i hvilke situationer der skal tages særlig stilling til klausuleret tilskud eller ansøges om enkelttilskud. Myndighederne bør derfor nøje overveje om differentieringen i tilskuddet reelt kommer nogen til gavn.

Patienter med skizofreni kan de første to år af deres sygdomsforløb få udleveret deres medicin vederlagsfrit fra sygehuset. Når de to år er gået, skal patienten selv hente medicinen på apoteket. Apotekerne har erfaring for, at denne overgang desværre ikke altid forløber gnidningsfrit, især fordi patienten nu selv skal betale for sin medicin. Selv mindre udfordringer, som fx den varierende egenbetaling, bevillinger der mangler, etablering af aftaler om henstand mv., kan påvirke patienten så meget, at de vælger at udsætte behandlingen eller helt opgiver den.

Vi ved, at denne gruppe patienter er meget følsomme overfor ændringer i prisen på deres medicin. Udsving i egenbetalingen på medicinen kan have direkte indflydelse på medicinanvendelsen. Det gælder naturligvis især for udsatte borgere med lavt økonomisk råderum, som også omfatter mange af de psykisk syge.

Det nuværende medicintilskudssystem, som revurderingerne har resulteret i, forudsætter i praksis, at der systematisk foretages en aktiv stillingtagen og handling fra lægens side, før der kan ydes tilskud til medicinen på apoteket. De senere års erfaringer viser, at det er en forudsætning for, at dette system kan fungere, at det i højere grad må understøttes af lægernes IT-systemer. Systemet bør kunne fortælle lægen, om medicinen er omfattet af generelt tilskud, klausuleret tilskud (og i givet fald hvilke betingelser der gælder), eller om der skal søges om enkelttilskud. Patienten bør principielt ikke kunne forlade lægen med en ordination, uden at der er taget stilling til tilskudsspørgsmålet.

Apotekerforeningen har desuden ved tidligere lejligheder foreslået, at markeringen af, om den enkelte patient opfylder betingelserne for klausuleret tilskud, skal registreres i CTR, således at både andre læger og apoteket kan se, om der tidligere er taget stilling til dette spørgsmål. En sådan funktion vil sikre patienterne det rette tilskud hver gang.

For et af de mest brugte antipsykotiske lægemidler – aripiprazol – indstilles det, at tilskuddet ændres fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud. Aripiprazol står over for et snarligt patentudløb. Når et patent udløber, overtager generika sædvanligvis en del af salget med kraftigt prisfald til følge. Et markant prisfald på et lægemiddel, som ifølge behandlingsvejledningen kan anbefales som 1. valg, vil med stor sandsynlighed medføre en ny vurdering i Medicintilskudsnet. Det vil sandsynligvis betyde, at aripiprazol inden for ganske kort tid vil skifte tilskudsstatus flere gange, hvis det besluttet at fjerne det generelle tilskud på nuværende tidspunkt. Dette er ikke hensigtsmæssigt, hverken set fra lægens eller patientens synspunkt.

Apotekerforeningen vil afslutningsvist understrege, at det er essentielt for en succesfuld implementering, at tidspunktet for ikrafttrædelsen varsles i god tid, så patienter og læger sammen kan tage stilling til den fremtidige behandling.

Med venlig hilsen

Helle Sandager



København 30.1.2014

Til Medicintilskudsnet

Dansk Psykiatrisk Selskab finder at det er i patienternes og de behandlingsansvarlige lægers interesse, at der findes en bred vifte af farmakologiske behandlingsmuligheder ved psykotisk sygdom, både for at tilgodese den store biologiske variation i behandlingsrespons hos patientgruppen, og fordi forskellige præparater har forskellig bivirkningsprofil, og på denne måde har forskellig rolle ved den individuelle tilpasning af behandlingen.

På given foranledning skal DPS komme med følgende anbefalinger i tilslutning til Nævnets arbejde med revision af medicintilskud til gruppen af antipsykotika.

A. Rekommanderede præparater:

Gruppen omfatter præparaterne:

1. generations antipsykotika perphenazin, haloperidol, flupenthixol, zuclopenthixol, chlorprothixen og pimozid, 2. generations antipsykotika risperidon, ziprazidon, olanzapin, quetiapin og clozapin samt depotinjektionspræparaterne haloperidol, zuclopenthixol og perphenazin.

DPS anbefaler at alle præparater i denne gruppe opretholder generelt tilskud.

Baggrund: Præparaterne der tilhører de såkaldte atypiske (2. generations) antipsykotika, udmærker sig ved god antipsykotisk effekt og få neurologiske bivirkninger. De finder hyppigt anvendelse på grund af deres status som rekommanderede lægemidler i psykosebehandlingen, og repræsenterer forskellige virknings- og bivirkningsprofiler. Ligeledes anbefales det at de 1. generationspræparater der anbefales fortsat opretholder generelt tilskud da de kan være nødvendige til patienter der i responderer på 2. generations præparater.

Dansk Psykiatrisk Selskab
www.dpsnet.dk

Psykiatrisk Center København, Distriktpsikiatrisk Center, Strandboulevarden 96, 2100 København Ø
Tlf. 3864 4634

Formand: Thomas Middelboe, thomas.middelboe@regionh.dk
Sekretær Lena Bjørn Rasmussen, lana.bjoern.rasmussen@regionh.dk



B. Præparater rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde:

Gruppen omfatter 2. generationspræparaterne

amisulprid, aripiprazol, asenapin, sertindol, sulpirid og ziprasidon, seroquel prolong

og depotinjektionspræparaterne der også tilhører 2. generations antipsykotika:

risperidon, olanzapin og paliperidon

DPS anbefaler at alle disse præparater i opretholder generelt tilskud.

Baggrund: Præparaterne, der tilhører de såkaldte atypiske (2. generations) antipsykotika, udmærker sig ved god antipsykotisk effekt og få neurologiske bivirkninger. Disse præparater har en vigtig plads i behandlingen af psykotiske lidelser.

Der er klinisk erfaring for at quetiapin depottabletter, hos mange patienter giver færre bivirkninger end almindelige quetiapin tabletter, og præparatet har fået udbredt anvendelse pga. sin indikation ved alle faser af bipolar lidelse (akut mani, akut depression og som vedligeholdelsesbehandling). Aripiprazol har en anden farmakologisk virkningsmekanisme end de øvrige præparater, idet det også har en partiel dopamin D2 receptor agonistisk virkning og en mild bivirkningsprofil i forhold til metaboliske bivirkninger.

Amisulprid bør også nævnes. Dette præparat er i blandt andet EUFEST studiet (stort europæiske multicenter studie) vist at have god klinisk effekt på unge med debuterende skizofreni (Boter et al. 97-103). I en nylig metaanalyse af 15 præparater er amisulprid vist at være blandt de bedste præparater målt i forhold til effekt (Leucht et al. 951-62).

Derudover indgår flere af disse præparater som første eller andet valg i RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehus medicin) vejledningen vedrørende antipsykotika, hvorfor det vil være svært uhensigtsmæssigt at netop disse præparater ikke får generelt tilskud.



C. Ikke rekommanderede præparater:

Gruppen omfatter 1. generations antipsykotika acepromazin, levomepromazin, melperon, prochlorperazin og tetrabenazin, pipamperon, droperidol samt 2. generations præparatet ziprasidon i depot formulering.

DPS finder ikke at disse præparater, fraset ziprasidon i depot formulering, besidder behandlingsegenskaber, der ikke kan dækkes af præparater nævnt i grupperne herover.

DPS anbefaler at ziprasidon i depot formulering bibeholder generelt tilskud grundet argumentationen om depotpræparater som beskrevet ovenfor.

D. Stemningsstabiliserende præparater, ikke antipsykotika:

De antikonvulsive præparater lamotrigin og valproat og lithium er ligeledes til revurdering og vi støtter den aktuelle vurdering af at de beholder generelt tilskud.

Afsluttende bemærkninger:

Dansk Psykiatrisk Selskab vil gerne fremhæve, at det er væsentligt at der er en vifte af depotpræparater i klassen af 2. generationspræparater, da denne gruppe medikamenter har færre neurologiske bivirkninger end 1. generations antipsykotika. Det er ydermere vist at patienter oplever neurologiske bivirkninger som de værste bivirkninger i forhold til øvrige bivirkninger (Angermeyer and Matschinger 64-68). Depotpræparater skønnes desuden generelt at kunne medvirke til reduktion af polyfarmaci hos psykiatriske patienter.

I forbindelse med ændring af tilskudsreglerne, vil vi desuden gerne henlede opmærksomheden på to forhold. Dels at behandlingsansvarlige læger har behov for en bred vifte af alternative behandlingsmuligheder, såfremt der ikke er tilstrækkelig effekt af førstevalgs-præparatet.

Erfaringsvis vil patienter med psykose repræsentere en stor biologisk variation i behandlingsrespons

Dansk Psykiatrisk Selskab
www.dpsnet.dk

Psykiatrisk Center København, Distriktspsykiatrisk Center, Strandboulevarden 96, 2100 København Ø
Tlf. 3864 4634

Formand: Thomas Middelboe, thomas.middelboe@regionh.dk
Sekretær Lena Bjørn Rasmussen, lana.bjoern.rasmussen@regionh.dk



Dansk Psykiatrisk Selskab

og oplevede bivirkninger. Så den individuelt tilpassede, skræddersyede psykofarmakologiske behandling bør ikke besværliggøres unødigt af stramninger i tilskudsreglerne.

Desuden vil vi understrege, at udgiften til antipsykotika kun udgør en meget lille del af de samlede udgifter til behandling af skizofreni, og de samfundsmæssige omkostninger ved at begrænse mulighederne for individualiseret antipsykotisk behandling, kan risikere at overstige besparelser ved i medicinudgifter. Dette kunne blive tilfældet fx hvis de nye regler medfører pludselige ændringer i behandling hos ellers stabile patienter.

Det vil følgelig være vigtigt at patienter, der måtte være i stabil behandling med et præparat der mister generelt tilskud, får mulighed for at opnå et klausuleret tilskud på den igangværende behandling, såfremt lægen vurderer, at behandling med/skift til andre præparater vil være uhensigtsmæssigt.

Thomas Middelboe

Formand, Dansk Psykiatrisk Selskab

Reference List

Angermeyer, M. C. and H. Matschinger. "[Neuroleptics and quality of life. A patient survey]."

Psychiatr.Prax. 27.2 (2000): 64-68.

Boter, H., et al. "Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST)." Schizophr.Res. 115.2-3 (2009): 97-103.

Leucht, S., et al. "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis." Lancet 382.9896 (2013): 951-62.

Dansk Psykiatrisk Selskab
www.dpsnet.dk

Psykiatrisk Center København, Distriktpsikiatrisk Center, Strandboulevarden 96, 2100 København Ø
Tlf. 3864 4634

Formand: Thomas Middelboe, thomas.middelboe@regionh.dk
Sekretær Lena Bjørn Rasmussen, lena.bjoern.rasmussen@regionh.dk



Høringssvar

Høring over forslag til fremtidig tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler

Med henvisning til Medicintilskudsnevnets høringsmail af 31. oktober 2013 vedr. forslag til nævnets indstilling til Sundhedsstyrelsen om fremtidig tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler (ATC-gruppe N05A m.fl.) skal det oplyses, at Lægeforeningen generelt bakker op om og ser positivt på nævnets arbejde med en revurdering af lægemidlernes tilskudsstatus, herunder også antipsykotiske lægemidler.

Lægeforeningen har noteret, at de relevante lægefaglige selskaber er orienteret om og inddraget i nævnets arbejde med revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler 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 & Kommunikation

30-01-2014

Jr. 2013-6556/
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



Medicintilskudsnevnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

info@lif.dk
www.lif.dk

medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

Dato: 29-01-2014

Høringssvar vedrørende revurdering af antipsykotiske lægemidler i ATC-gruppe N05A, N03AG01 og N03AX09

Medicintilskudsnevnet har den 30. oktober 2013 sendt nævnets forslag til revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler i høring.

Lif vurderer, at Medicintilskudsnevnets indstilling giver anledning til en række bemærkninger af generel principiel karakter og finder derfor grund til at skrive til Sundhedsstyrelsen, selvom foreningen ikke formelt er part i de konkrete sager.

Med forslaget lægger Medicintilskudsnevnet overordnet set op til at fastholde det generelle almene tilskud til en række relativt billige 1.- og 2. generations antipsykotiske lægemidler, mens de relativt dyrere 2. generations antipsykotiske lægemidler tildeles generelt klausuleret tilskud. Enkelte 1. generations antipsykotika fratages generelt tilskud.

Medicintilskudsnevnet lægger i sin indstilling vægt på, at behandlingen af de forskellige psykotiske tilstande er meget individuel, samt at det er vigtigt, at det er nemt at tilpasse den medicinske behandling til den enkelte patient ud fra bl.a. tidligere erfaringer og lægemidlers bivirkningsprofil. Medicintilskudsnevnet fremhæver videre vigtigheden af at fastholde patienterne i behandling for at minimere risikoen for tilbagefald og indlæggelser, men konstaterer dog samtidig, at dårlig compliance er en stor udfordring inden for behandlingsområdet, og at det er vigtigt at forsøge at forbedre den enkelte patients compliance med de tilgængelige midler, herunder depotformuleringer.

Behov for bredt udvalg af behandlingsalternativer

Lif finder det positivt, at det er inden for rammerne af ovennævnte hensyn, at Medicintilskudsnevnet ønsker at fremme rationel farmakoterapi. Det danske medicintilskudssystem har, som en integreret del af det danske sundhedsvæsen, til formål at sikre borgerne en let og lige adgang til sundhedsydelser af en tidssvarende kvalitet. Dette forudsætter, at den ordinerende læge har et bredt udvalg af lægemidler til rådighed, som kan udskrives med tilskud. Lægemeddeludvalget skal være bredt, fordi patienter med samme lidelse ikke vil opleve samme effekt af samme lægemiddel. Et bredt udbud af lægemidler giver flere behandlingsalternativer og øger dermed chancen for, at flere patienter kan behandles med en tilfredsstillende effekt. Det brede lægemiddeludvalg skal understøttes af den generelle tilskudsordning, herunder generelt klausuleret tilskud, fordi al erfaring viser, at lægemidler, der ikke er omfattet af den generelle tilskudsordning, kun i meget begrænset omfang finder anvendelse i det danske sundhedsvæsen.

Lif er således enig i de grundlæggende hensyn, som Medicintilskudsnet lægger til grund for sin indstilling, men finder, at nævnets konkrete forslag til en tilskudsreform vil kunne resultere i en forringet medicinsk behandlingskvalitet. Der redegøres nærmere for dette synspunkt nedenfor.

Kvalitetsfokus afgørende

Lif konstaterer indledningsvist, at Medicintilskudsnet har valgt at klausulere det generelle tilskud til alle de patentbeskyttede lægemidler, der i forbindelse med den netop afsluttede RADS-procedure blev anbefalet som 1.- og 2.-valg. Det er betænkeligt, at nævnet i sin indstilling tillægger lægemidlets pris så stor vægt i forhold dets behandlingsmæssige kvaliteter, at det konsekvent er de relativt billige lægemidler, der fremhæves som 1.-valg og tildeles generelt alment tilskud. Det vil medføre, at man i den primære sundhedssektor ikke udnytter det fulde behandlingspotentiale ved de lægemidler, der markedsføres i Danmark. Dette på trods af, at omkostningerne til den medicinske behandling kun udgør en marginal andel af de samlede årlige omkostninger for en patient med skizofreni.

Set i lyset af, at Ministeren for sundhed og forebyggelse ved flere lejligheder har udtrykt ønske om at løfte kvaliteten af behandlingen af psykisk syge, og at de offentlige udgifter til medicintilskud er faldet med ca. 1,4 mia. kr. siden 2010, er det paradoksalt, at man ikke har fundet økonomisk råderum til at fastholde det generelle tilskud til disse lægemidler.

Lif bemærker herudover, at Medicintilskudsnet foreslår at tildele generelt alment tilskud til en række ældre lægemidler blandt de såkaldte 1. generations antipsykotika.

Lif skal hertil bemærke, at Medicintilskudsnet de seneste år har anvendt det generelle almene tilskud til at signalere, at et givent lægemiddel bør anvendes som 1.-valg, mens tildelingen af generelt klausuleret tilskud er blevet anvendt til at signalere, at lægemidlet har en mere tilbagetrukket position i behandlingsalgoritmen. Medicintilskudsnetts forslag om at tildele generelt alment tilskud til en række 1. generations antipsykotika kan derfor meget vel medføre signalforvirring og resultere i, at disse lægemidler i stigende omfang anvendes som 1.-valg til debuterende patienter. Dette vil være i modstrid med de generelle retningslinjer for behandlingsområdet og utvivlsomt medvirke til at sænke kvaliteten af den medicinske behandling.

Lif anerkender, at 1. generations antipsykotika har en berettiget position i behandlingsalgoritmen, men finder ikke, at lægemidlerne bør være 1.-valg. Lif skal derfor opfordre Medicintilskudsnet til nærmere at overveje, om det fra et kvalitetsmæssigt perspektiv vil være mere hensigtsmæssigt at tildele alle de markedsførte 1. generations antipsykotika generelt klausuleret tilskud. Dette vil sikre en optimering af den fremtidige behandling uden at tvinge de patienter, der er velbehandlede ud i et uhenigtsmæssigt skifte.

Fare for unødigt detailregulering

Lif konstaterer, at nævnet de seneste år har forsøgt at detailregulere lægemiddelforbruget ved at udforme stadigt mere detaljerede tilskudsklausuler, der prioriterer behandlingsrækkefølgen helt ned til 4.-valgspræparater. Lif er overordnet set positivt indstillet overfor brugen af generelt klausuleret tilskud. I de situationer, hvor myndighederne ikke finder grundlag for at yde tilskud til alle patienter, der anvender det givne lægemiddel, er generelt klausuleret tilskud et hensigtsmæssigt alternativ. Når tilskuds-

klausulerne udformes med en stadig større detaljeringsgrad, er der imidlertid en fare for, at det sker på bekostning af den enkelhed, der efter Lifs vurdering er en forudsætning for, at tilskudssystemet også i praksis anvendes efter hensigten.


Lif skal således opfordre til, at Medicintilskudsnettet iagttager den nødvendige balance ved udformningen af de konkrete klausuler. Særligt set i lyset af, at det antipsykotiske område generelt er kendetegnet ved rationel farmakoterapi, jf. Medicintilskudsnettet's egen vurdering, synes forsøget på at detailregulere forbruget af disse produkter via forskellige tilskudsklausuler som unødvendigt bureaukratisk.

Vejledning for enkelttilskud

Som tidligere nævnt er det Lifs opfattelse, at kvaliteten af den medicinske behandling afhænger af, at lægerne råder over et bredt lægemiddeludvalg, hvorfra der kan ordineres lægemidler med generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. I det omfang Medicintilskudsnettet alligevel vælger at indstille, at visse lægemidler undtages fra den generelle tilskudsordning, skal Lif opfordre til, at styrelsen parallelt hermed etablerer vejledende kriterier for enkelttilskud, ikke mindst af hensyn til de patienter, der i dag oplever at være velbehandlede ved et af de lægemidler, der fratages tilskud.

Lif skal i forlængelse heraf opfordre til, at lægerne gives et rimeligt tidsrum til at omstille patienter, som vil skulle skifte medicin for at opretholde offentligt tilskud til lægemiddelbehandlingen. Der er som tidligere nævnt tale om en skrøbelig patientgruppe, hvor kontinuert medicinsk behandling er en vigtig forudsætning for at undgå tilbagefald. Det er derfor afgørende, at lægerne gives et tilstrækkeligt tidsrum til at gennemføre den medicinske omstilling i tæt dialog med patienten. Lif kan i den forbindelse henvise til fremgangsmåden i forbindelse med revurderingen af antidepressive, hvor myndighederne fastlagde ikrafttrædelsestidspunktet sådan, at den medicinske omstilling ikke blev berørt af sommerferien samtidig med, at lægerne fik mere end fem måneder til at identificere og omstille de relevante patienter.

Venlig hilsen



Henrik Vestergaard
Viceadm. direktør

Medicintilskudsnevnet

Att.: Ulla Kirkegaard Madsen

Sekretariatet

Axel Heides Gade 1

2300 København S.

27. januar 2014

Indsigelse

Med Medicintilskudsnevnes brev af 30. oktober 2013 ønsker MediLink hermed, at gøre indsigelse mod fjernelse af generelt tilskud på Buronil, der indeholder Melperon. Årsagen er, at der forekommer grundlæggende faktuelle og urigtige oplysninger om Melperon, som vi mener ikke er behørigt behandlet i *Forslag til indstilling*.

Det er især den Nationale Rekommandationsliste fra Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF)ⁱ fra 2010, (reference 3 i *Forslag til indstilling*), som indeholder udokumenterede og forældede påstande. Det er vores indtryk, at netop denne Rekommandationsliste vedr. *ATC-gruppe N05A – Antipsykotika*, har været afgørende for Medicintilskudsnevnets forslagⁱⁱ.

MediLink ønsker med denne indsigelse at fremlægge dokumenteret argumentation for, at Medicintilskudsnevnet bør opretholde generelt tilskud til Melperon.

Melperon – et atypisk antipsykotikum

Melperon omtales som et typisk førstegenerations antipsykotikum (FGA) af IRF i 2010.

Allerede i 2007 blev Buronilⁱⁱⁱ - der på daværende tidspunkt tilhørte amerikanske Ovation, klassificeret som et atypisk antipsykotikum. Tilhørende variationsansøgning blev godkendt af Sundhedsstyrelsen (dengang Lægemiddelstyrelsen) i 2009^{iv} og må derfor anses for at være den gældende klassifikation i Danmark.

Desuden omtales Melperon af IRF som *højdos*, hvilket vi vil tilbagevise i afsnittet om *Dosering*.

IRFs klassifikation er således forældet, idet Melperon blev klassificeret som et atypisk antipsykotikum før Rekommandationslisten udkom. Denne fejlklassificering har en række konsekvenser for, hvordan Melperon bedømmes i Rekommandationslisten, da de fleste konklusioner er foretaget ud fra IRFs klassificering.

Farmakologi og bivirkningsprofil

Atypiske antipsykotika er kendetegnet ved deres farmakodynamiske profil^{i,iv}. Melperon blokerer dopaminreceptorer i det limbiske center i pandelappen og kun i mindre grad dopaminreceptorer i corpus striatum. Desuden blokerer medicinen med stor sandsynlighed 5-HT (serotonin) receptorerⁱⁱⁱ. Denne receptorbindingsprofil karakteriserer Melperon, som et atypisk antipsykotikum^{i,iv}.

Melperon har herudover ingen signifikant klinisk effekt på plasmaprolaktinniveauer^{i,iv} og meget få rapporter om EPS symptomer (slet ikke nævnt i Produktresumeeet) og tardiv dyskinesi (<1/10.000 ved langtidsbehandling eller seponering). IRF skriver på side 11 i Rekommandationslisten:

Inddelingen er baseret på graden af ekstrapyramidale bivirkninger, hvor SGA generelt har færre ekstrapyramidale bivirkninger end FGA.

Det er overraskende, at et produkt med så få forekomster af EPS, er blevet placeret i FGA-klassen. Melperon burde i Rekommandationslisten have været sammenlignet og placeret sammen med de øvrige atypiske antipsykotika.

Generelt er konklusionerne vedrørende bivirkningsprofilen, som følge heraf forkerte. I vedlagte bivirkningsoversigt fremgår uddrag fra SPC'er med Melperon og det typiske førstegenerations antipsykotikum Chlorprothixen^v, hvilket understreger forskellen i bivirkningerne (se Bilag A).

Klassebivirkningen QT-forlængelse ses ikke indrapporteret for Buronil.

Produktresumeeet for Buronil viser i det hele taget en bivirkningsprofil, med et stærkt begrænset antal *meget almene bivirkninger*.

Derfor anser vi de konklusioner vedrørende sikkerhedsprofilen for typiske FGA, som fremføres i Rekommandationslisten fra 2010, for at være direkte misvisende med hensyn til Melperon.

MediLink er således uenig i Medicintilskudsnettets vurdering af at Melperon ikke har plads i psykiatrien, på grund af en ufordelagtig bivirkningsprofil. Med ovenævnte begrundelser finder MediLink, at Buronil bør beholde *Generelt tilskud*.

Dosering og pris

DDD for Melperon er fastsat af WHO til 300mg. Medicintilskudsnettets data, bilag B side 3, opgiver antal patienter på produktet i primærsektoren i perioden 2008-2012. Disse data er en tro gengivelse af www.medstat.dk datagrundlag i samme tidsperiode.

Medstat opgiver desuden, hvor mange DDD det enkelte produkt sælger i primærsektoren. I bilag B til dette dokument er opgivet antal patienter samt antal solgt DDD for Melperon i perioden 1999-2012. Efterfølgende er det beregnet, hvor mange mg Melperon en gennemsnitlig patient indtager dagligt. En gennemsnitlig patient i Danmark indtager ca. 31mg Melperon dagligt i 2012. Tallet er relativt konstant i perioden 1999-2012.

Vi udleder af denne opgørelse:

1. Melperon er i perioden 1999-2012 ikke blevet anvendt som et høj-dosis antipsykotikum i den danske psykiatri.
2. Produktet koster i 2013 priser, kr. 1,40 pr. gennemsnitlig døgnbehandling på 31mg.

Når et produkt, som Melperon, gives i gennemsnitlige doser på 31mg/døgn til en behandlingspris på kr. 1,40 pr. døgn, mener vi, at produktet har samme prismæssige berettigelse som Chlorprotixen, hvilket strider imod tilskudsnettets opfattelse som nævnt på side 15. Da Melperon samtidig har færre bivirkninger, forekommer det ikke rimeligt overfor patienterne, at Melperon nedgraderes økonomisk i forhold til Chlorprotixen.

Som det yderligere ses af bilag B, er det muligt at estimere, at mere end 80 % indtager en døgndosis på 25mg, svarende til en behandlingspris på kr. 1,14 pr. døgn. Derfor vil langt de fleste patienter sandsynligvis behandles til en pris, der er i den laveste ende af det interval, der angives på side 15 i *Forslag til indstilling*.

Vi kan se, at dette interval er beregnet ud fra endnu en artikel, Gartner et al., der ikke nævner Melperon. Der er ikke redegjort for, hvordan man er kommet frem til en behandlingspris for Melperon på kr. 1,14 – 6,84, uden at have ækvivalente doser at sammenligne med.

Man kan frygte, at intervallet er beregnet på baggrund af generaliseringer omkring Melperon, ud fra den fejlagtige betragtning, at det skulle opfattes som et typisk FGA.

Ændringer i udskrivningsmønster for antipsykotika

I juni 2012 var der offentlig debat i danske medier om hvorvidt psykiatere udskrev for høje doser til psykiatriske patienter, den såkaldte Glostrup sag. Dette medførte ændringer i behandlingen med antipsykotika, da psykiateres udskrivningsmønster, som følge heraf blev genstand for øget fokus i den efterfølgende tid. Vi vil understrege, at Rekommandationslisten udkom før dette tidspunkt.

Den forbedring i behandlingen, som vi håber den øgede overvågenhed på området fører med sig, vil vi nødig se Melperon afskåret fra, som følge af de mange misforståelser, præsenteret ovenfor.

Med baggrund i de anførte oplysninger ønskes, at Medicintilskudsnettet forsat opretholder 'Generelt tilskud' for Buronil.

Med venlig hilsen

MediLink



Christian Kjerulf-Jensen
Administrerende direktør

ⁱ Institut for Rationel Farmakoterapi. National Rekommandationsliste, ATC-gruppe N05A – Antipsykotika, juni 2010.

http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/nervesystemet_analgetika_og_psykofarmaka/atc-gruppe_n05a_-_antipsykotika.htm#Rekommandation

ⁱⁱ Medicintilskudsnettet. Forslag til indstilling: Revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler i ATC-gruppe N05A, N03AG01 og N03AX09, Sagsnr: 2013034167, 29. oktober 2013

<http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/DDC9BAF86F77483F92C09B02C5CDC6C5.ashx>

ⁱⁱⁱ Godkendt Produktresume, Buronil, 24. september 2012

<http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/GetRendition/Document-14740/html>

^{iv} data on file (tilgængelige for Sundhedsstyrelsen eller hos MediLink ved forespørgsel fra Nævnet)

^v Godkendt Produktresume, Truxal, 21. februar 2012

<http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/GetRendition/Document-22002/html>

Bilag A. Melperon bivirkninger sammenlignet med Chlorprothixen

	Buronil (Melperon)	Truxal (Chlorprothixen)
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig ($\geq 1/10$)		
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)		Øget appetit, vægtøgning.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)		Nedsat appetit, vægttab.
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)		Hyperglykæmi, nedsat glykosetolerans.
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)		
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)		
Mave-tarmkanalen		
Meget almindelig ($\geq 1/10$)		Mundtørhed, forøget spyttsekretion.
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mundtørhed, oftest forbigående.	Forstoppelse, dyspepsi, kvalme.
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)		Opkastning, diaré.
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)		
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)		
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)		
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig ($\geq 1/10$)		
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)		
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)		
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)		Dyspnø.
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)		
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)		

Buronil (Melperon)**Truxal (Chlorprothixen)****Øjne**

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Akkommodationsforstyrrelser, synsforstyrrelser.
	Oculogyration.

Nyrer og urinveje

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Miktionsforstyrrelser, urinretention.

Hud og subkutane væv

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Stærkt forøget svedtendens.
	Udslæt, pruritus, fotosensibilitet, dermatitis.
Stevens-Johnson syndrom.	

Buronil (Melperon)**Truxal (Chlorprothixen)****Knogler, led, muskler og bindevæv**

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100,<1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000,<1/10)
Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000)
Meget sjælden (≤1/10.000)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Myalgi.
	Muskelstivhed.

Det endokrine system

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100,<1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000,<1/10)
Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000)
Meget sjælden (≤1/10.000)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Hyperprolaktinæmi.

Det reproduktive system mammae

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100,<1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000,<1/10)
Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000)
Meget sjælden (≤1/10.000)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

	Manglende ejakulation, erektil dysfunktion.
	Gynækomasti, galaktoré, amenoré.
	Galaktoré, gynækomasti, oligomenoré, amenoré, erektil dysfunktion.

Buronil (Melperon)**Truxal (Chlorprothixen)**

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100,<1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000,<1/10)
Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000)
Meget sjælden (≤1/10.000)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Nervesystem	
Initialt sederende, svimmelhed.	Sløvhed (søvntrang), svimmelhed.
Parkinsonisme.	Dystoni, hovedpine.
Dystoni, dyskinesi, hovedpine, antikolinerg syndrom.	Tardiv dyskinesi, parkinsonisme, kramper, akatisi.
Tardiv dyskinesi (ved langtidsbehandling eller efter seponering) som kan være irreversibelt. Malignt neuroleptikasyndrom.	Malignt neuroleptisk syndrom.

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100,<1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000,<1/10)
Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000)
Meget sjælden (≤1/10.000)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Hjerte	
	Takykardi, hjertebanken.
	QT-forlængelse.
	Som det gælder for andre lægemidler, der tilhører den terapeutiske klasse af antipsykotika, er der i forbindelse med chlorprothixen set sjældne tilfælde af QT forlængelse, ventrikulære arytmier - ventrikelfibrillation, ventrikeltakykardi - Torsade de pointes og pludselig, uforklarlig død.

Meget almindelig (≥1/10)
Almindelig (≥1/100,<1/10)
Ikke almindelig (≥1/1.000,<1/10)
Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000)
Meget sjælden (≤1/10.000)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Blod- og lymfesystem	
Pancytopeni, agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni.	
	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, agranulocytose.

Buronil (Melperon)**Truxal (Chlorprothixen)**

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Vaskulære sygdomme	
Ortostatisk hypotension.	Hypotension, hedeure.
	Venøs tromboemboli.
Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af pulmonær emboli og tilfælde af dyb venøs trombose.	

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Almene symptomer og reaktioner på administrationssted	
	Asteni, træthed.
Pludselig uforklarlig død, ubehag i brystet	Pludselig seponering af chlorprothixen kan medføre seponeringssymptomer. De mest almindelige symptomer er kvalme, opkastning, anorexi, diarré, næseflåd, svedtendens, myalgier, paræstesier, insomnia, rastløshed, angst og agitation. Patienterne kan også opleve svimmelhed, følelse af at være hhv. varm og kold og tremor.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Immunsystemet	
	Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion.

Buronil (Melperon)**Truxal (Chlorprothixen)**

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Lever og galdeveje	
Ikterus, intrahepatisk galdestase.	Ændring i leverprøver.
	Gulsot.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Psykiske forstyrrelser	
	Insomni, nervøsitet, agitation, nedsat libido.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Undersøgelser	
Forhøjede transaminase værdier.	
Vægtøgning.	
Forlænget QT-interval.	

Buronil (Melperon)**Truxal (Chlorprothixen)**

Meget almindelig ($\geq 1/10$)
Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000, < 1/10$)
Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Meget sjælden ($\leq 1/10.000$)
Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Graviditet, puerperium og den perinatale periode	
Neonatalt abstinenssyndrom.	Neonatalt abstinenssyndrom.

Dato: 2014-01-17

Bilag B. Buronil (Melperon) 1999-2012 primær sektor

N05AD03 BURONIL (MELPERON)	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Antal patienter i primær sektor	1,505	1,492	1,379	1,444	1,301	1,299	1,316	1,223	1,265	1,047	992	845	688	537
Solgt mængde DDD i primær sektor	56,000	60,000	57,000	60,000	58,000	58,000	58,000	57,000	55,000	47,000	43,000	39,000	24,000	20,000

Kilde: Medstat 1999-2012.

N05AD03 BURONIL (MELPERON)	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
DDD pr. patient pr. år i primær sektor ¹	37.2	40.2	41.3	41.6	44.6	44.6	44.1	46.6	43.5	44.9	43.3	46.2	34.9	37.2
Mg pr. dag pr. patient i primær sektor ²	30.6	33.1	34.0	34.2	36.6	36.7	36.2	38.3	35.7	36.9	35.6	37.9	28.7	30.6
Antal tabletter pr. dag pr. patient (25mg) i primær sektor ³	1.2	1.3	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4	1.5	1.4	1.5	1.4	1.5	1.1	1.2

Kilde: MediLink beregning baseret på Medstat.

FORUDSÆTNINGER	DDD i mg
N05AD03 Buronil (Melperon)	300

Kilde: WHO CC ATC.

¹ DDD pr. patient pr. år er beregnet ved, at dividere antal patienter i primær sektor med solgt mængde DDD i primær sektor.

² Mg pr. dag pr. patient, er beregnet ved at gange antal DDD pr. patient pr. år med 300 mg (opgivet af WHO), for at finde det årlige antal mg pr. patient. Herefter divideres med 365 for at finde antal mg pr. dag pr. patient.

³ Kun 25 mg tabletter har været markedsført i Danmark i perioden 1999-2012.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Att.: Ulla Kirkegaard Madsen

27. Januar 2014

Vedrørende medicintilskuds-nævnet 1. forslag til indstilling i revurdering af tilskuds-status for antipsykotiske lægemidler i ATC-gruppe N05A,N03AG01 og N03AX09.

I lyset af forestående høring over Medicintilskudnævnets forslag til fremtidig tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler, ønsker Otsuka Pharma at indsende høringssvar.

Det er vores mål, at kommunikere ønsket om en styrket, tidlig og helhedsorienteret indsats for psykiatrien. Dette understøttes af vedhæftede evidens- og vidensbaseret høringssvar.

Otsuka Pharma er specialiseret i psyko-farmaka og har betragtelig global erfaring med klinisk forskning, udvikling og investering i dette specialeområde. Det er derfor naturligt, at Otsuka Pharma bidrager til diskussionen vedrørende ændringsforslag til tilskudsordningen for antipsykotiske lægemidler.

Moderne, åbne og inddragende ramme og retning for indsatsen på psykiatriområdet

Otsuka pharma vil i første omgang gerne takke for muligheden for at kommentere på nævnets indstilling offentliggjort den 31/11-2013. Med henvisning til nævnets baggrundsnotater, ønsker Otsuka Pharma at benytte muligheden for at fremhæve og kommentere enkelte forhold i denne indstilling.

Aripiprazol er et antipsykotika som effektivt reducerer positive symptomer ved skizofreni samt forbedre de negative og de kognitive symptomer uden at kompromittere patientens livskvalitet og fysiske helbred^{1,2,3,4,5,6,7,8}. Sammenlignet med de øvrige andengenerations antipsykotika (SGA) har patienter behandlet med Aripiprazol reduceret risiko for udvikling af hjertekar sygdomme (CVD), type 2 diabetes, og udvikling af metabolisk syndrom.^{9,10} Abilify har i tillæg en fordelagtig profil i forhold til den i litteraturen velbeskrevne øget dødelighed blandt skizofrenipatienter.¹¹

Med henvisning til nyligt publiceret RADS guideline inden for medicinsk behandling af psykotiske tilstande, er den relative skånsomme bivirkningsprofil velbeskrevet. Dels er den beskrevet i den overordnede behandlingsvejledning, samt gentaget i vejledningen for børn og unge som er offentliggjort efterfølgende:

”Risiko for akatasi” og henholdsvis ”risiko for akatasi.Lav risiko for metaboliske bivirkninger”^{12,13}

Aripiprazol er således også anbefalet som et muligt førstevalg i RADS guidelines for medicinsk behandling af psykotiske tilstande. RADS har ligeledes anbefalet aripiprazol som muligt førstevalg til børn og unge mellem 13-17.^{12,13}

Børn og unge mennesker er meget følsomme for bivirkninger. Abilify har på baggrund af solid evidens godkendt indikation i Europa ned til 13 år (mani ved bipolar lidelse) og i USA helt ned til 6 år (autisme).¹ Abilify er det eneste antipsykotikum i klassen, som er en godkendt behandlingsmulighed til både skizo-

freni og bipolar lidelse hos børn og unge i Europa. Otsuka pharma påskønner, at nævnet i sin første indstilling har anerkendt dette faktum ved at unge fra 15-17 år er omfattet af klausulen.

Rationel farmakoterapi

Otsuka pharma anerkender nævnets forbehold og nødvendighed for løbende revurderinger af lægemidler. Vi har alle et samlet ansvar for at sikre rationel anvendelse af tilgængelige ressourcer i vores sundhedsvæsen. Samtidig vil Otsuka også gerne påskønne, at nævnet anerkender at bl.a. Aripiprazol er et vigtigt lægemiddel i psykiatrien.

Med hensyn til rationel anvendelse, er der i KORA rapporten beskrevet, at 70,5% af det medicinske forbrug af antipsykotika udgøres af de billige præparater, opgjort i antal udskrevne recepter. Kun 5 ud af samlet 25 præparater udgør 70,5% af det totale udskrivning af antipsykotika i primærsektoren.¹⁴

Når der tages højde, hvor sårbar denne patientgruppe er, både med hensyn til egen accept af behandlingen, mulige bivirkninger og compliance, synes det ikke irrationelt, at en mindre gruppe af patienter, har et medicinsk behandlingsbehov, der ligger udenfor denne gruppe. Dette er fakta beskrevet i KORA rapporten, hvor alle præparater er tilkendt generelt tilskud. Otsuka støtter denne tilgang, som udtryk for en rationel anvendelse af antipsykotika.

Otsuka pharma ser det derfor vigtigt, at betragte de begrænsede udgifter til lægemiddel i den samlede sundhedsydelse, herunder ikke begrænse læger og patienter adgang til enkelte antipsykotiske lægemidler.

Regeringens udvalg for psykiatri

Ultimo 2013 fremlagdes forslag til hvordan indsatsen overfor mennesker med psykisk sygdom tilrettelægges og gennemføres bedst muligt, herunder fokus på både forebyggelse, tidlig opsporing og optimalt behandlingsforløb.¹⁵ Otsuka Pharma er af den holdning at forebyggende og tidlig indsats beror på adgang til optimal medicinsk behandling i kombination med psykoterapi for denne patientgruppe, og den medicinske behandling bør ikke baseres på restriktivt medicineringsvalg.

Nævnet beskriver i overordnede synspunkter:

"Behandlingen af de forskellige psykotiske tilstande er meget individuel og varetages i høj grad af speciallæger psykiatri. Det er vigtigt, at det er nemt at tilpasse behandlingen til den enkelte patient ud fra bl.a. tidligere erfaringer og lægemidlernes bivirkningsprofiler. Det er ligeledes meget vigtigt at fastholde patienterne i behandlingen for at minimere risikoen for tilbagefald og indlæggelser."

Nævnet henviser ligeledes til RADS som anfører, at det fra den kliniske hverdag er velkendt, at præparatskift kan være vanskeligt bl.a. pga. lægemidlernes forskellige receptoraffinitet. Otsuka påskønner nævnets anbefaling om, at det i mange tilfælde ikke vil være hensigtsmæssigt, udelukkende pga. behandlingspriserne, at skifte behandling for patienter, der er velbehandlede, da det kan være forbundet med risiko for tilbagefald.

I den kliniske hverdag beskrives Aripiprazol som et præparat, der ofte vælges meget tidligt i behandlingen af skizofreni. Dette kan skyldes den gunstige bivirkningsprofil, men også den ovenfor beskrevne receptorprofil. Receptorprofilen på aripiprazolmolekylet har en begrænset affinitet til kolinerge og histaminergerceptorer som betyder, at det er set fra et farmakodynamisk synspunkt, er enkelt at sepo-

ner.¹ Udfra dette perspektiv vil den indstillede klausul være en væsentlig begrænsning i behandlingsmulighederne, specielt i forhold til de yngre patienter.

Det har ved tidligere tilskudsomlægninger vist sig, at der efter relativt kort tid har været behov for en ad hoc revurdering, foranlediget af et kraftigt prisfald på enkelte lægemidler, f.eks. i forbindelse med patentophør. Dette er beskrevet fra Danmarks apotekerforening. Danmarks apotekerforening fraråder beslutninger som resulterer i at et præperat skifter tilskudsstatus inden for kort tid.¹⁶

Vi henleder således også nævnets opmærksomhed på, at data eksklusiviteten på aripiprazol tabletten ophører i Juni 2014. Når data eksklusiviteten ophører er det muligt for andre farmaceutiske virksomheder at bruge data udviklet af original producenten til at søge regulatorisk godkendelse med aripiprazol som reference produkt.

Relevant for patienter, pårørende og civilsamfund

Danske erfaringer fra OPUS behandlingstilbud de sidste 10 år har vist, at en tidlig og helhedsorienteret indsats med involvering af tværfaglige teams og systematisk inddragelse af familien har bidraget til bedre effekt på psykotiske symptomer, negative symptomer, misbrug, frafald fra behandlingen, medicinsk behandling, sengedagsforbrug og patienttilfredshed.^{17,18,19,20} Den medicinske behandling er designet individuelt og har til formål at sikre et effektivt antipsykotisk resultat med så få bivirkninger som muligt. Retningslinjerne er givet af Dansk Psykiatrisk Selskabs anbefalinger for brug af de nyere atypiske antipsykotika ved første gangs psykose og i de tidlige stadier af sygdommen.²¹

Otsuka vil med baggrund i ovenstående samt vedhæftede medicinske beskrivelse appellere til, at nævnet revurderer om der kan være nye oplysninger der støtter, at aripiprazol bevarer status med generelt tilskud eller muligheden for at udvide klausuleringen til, ud over de 15-17 årige, også at omfatter unge (18-35år). Dette vil betyde at klinikken ikke fratages muligheden for at initiere Aripiprazol som førstevalg til patienter med skizofreni.

Afslutningsvis vil vi også håbe, at nævnets afgørelse vil kunne afspejles i psykiatriudvalget anbefalinger for psykiatrien, herunder styrke værdier som selvbestemmelse, inddragelse, recovery og inklusion, som beviseligt udgør en væsentlig del af grundlaget for indsatsen for mennesker med psykiske lidelser.¹⁵ Derfor er det Otsuka's håb, at den nye indstilling vil være baseret på disse værdier, i både planlægningen, tilrettelæggelse og samarbejdet om indsatser og forløb.

Otsuka Pharma bidrager gerne med yderligere baggrundsinformation og deltager gerne i den kommende dialog om revurdering af anti-psykotika.

Venlig hilsen

Annette Giversen
e-post annette.giversen@otsuka.dk
tlf. 20 24 01 92

Vedlagt materiale:

Bilag I: Medical Summary Aripiprazole – A clinical rationale for aripiprazole as a first line treatment option in Schizophrenia

Bilag II: Produktresumé (5/10/15/30 mg tabletter, 10/15/30 mg smeltetabletter, 1 mg/ml oral opløsning, 7,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning)

Referenceliste:

1. SmPC; Abilify Prescribing Information (US), Bristol-Myers Squibb and Otsuka, 19 nov 2012; Abilify Prescribing Information (DK), Bristol-Myers Squibb and Otsuka, 19 nov 2012
2. Robert S. Kern et al., The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine, *Psychopharmacology* (2006) 187:312–320
3. Effectiveness of Switching to Aripiprazole From Atypical
Kim S-W et al. *Antipsychotics in Patients With Schizophrenia, Clinical Neuropharmacology & Volume 32, Number 5, September/October 2009*
4. Bervoets *CNS Drugs* DOI 10.1007
5. Schlagenhauf *Schizophrenia Research* 118 (2010) 189–200
6. M. Riedel et al., Effect of Aripiprazole on Cognition in the Treatment of Patients with Schizophrenia, *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 50 – 57
7. Hori *Journal of Psychiatric Research* 46 (2012) 757-761
8. Robert Kerwin et al., A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients *Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study, European Psychiatry* xx (2007) 1-11
9. de Hert: Metabolic and cardiovascular effects associated with antipsychotic drugs *Nat.rev Endocrinol.* 2011
10. Nielsen Jimmi, Skadhede Søren, Correll Christoph : *Neuropsychopharmacology*, (2010) 35 (9), p: 1997-2004
11. Björling G, Wilhelmsen L, Björnberg A, Odén A, Welin L. Fewer side effects and lower mortality from modern antipsychotic drugs. But they are more expensive than older antipsychotics, based on a study from Västra Götaland. *Läkartidningen*. 2012 Jul 18-Aug 8;109(29-31):1350-3
12. [http://www.regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/Radet%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Psyk%20Behandling-145412_\(1\).ashx](http://www.regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/Radet%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Psyk%20Behandling-145412_(1).ashx)
13. <http://www.regioner.dk/~media/Filer/Sundhed/RADS/Baggrundsnotat%20vedr%20medicinsk%20behandling%20af%20psykotiske%20tilstande.ashx>
14. <http://www.kora.dk/media/1279/dsi-3585.pdf> , side 14
15. http://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Psykiatri/2013/Oktober/~media/Filer%20-%20Publikationer_i_pdf/2013/Rapport-psykiatriudvalg-okt-2013/21-10-2013/21102013Enmodernebenoginkluderendeindsatsweb.ashx
16. <http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/F69AAF32857E4A419D960EEDD9DD1B83.ashx> , Høringssvar fra Danmarks apotekerforening side 1.
17. Lone Pedersen, Merete Nordentoft, Pia Jeppesen, Johan Øhlenschläger, Anne Thorup, Torben Stergaard Christensen, Gertrud Krarup, Jytte Dahlstr M, Bodil Haastrup & Per Jørgensen: [Improving 1-year outcome in first-episode psychosis](#). *The British Journal of Psychiatry* (2005) 187: s98-s103
18. Anne Thorup; Lone Petersen; Pia Jeppesen; Johan Øhlenschläger; Torben Christensen; Gertrud Krarup; Per Jørgensen & Merete Nordentoft: [Social network among young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders](#). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (2006) 41:761–770



Otsuka

Otsuka-people creating new products for better health worldwide

19. A. Thorup; T. L. Petersen; P. Jeppesen; J. Øhlenschläger; T. Christensen; G. Krarup; P. Jørgensen & M. Nordentoft: [Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first episode psychosis—results from the Danish OPUS trial](#). Schizophrenia Research 79 (2005), p. 95– 105
20. Merete Nordentoft, Anne Thorup; Lone Petersen; Johan Øhlenschläger; Marianne Melau; Torben Østergaard Christensen; Gertrud Krarup; Per Jørgensen & Pia Jeppesen: [Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment](#) Schizophr Res. (2006) Mar;83(1):29-40
21. Henriette Andreasen; The Opus Project: Clinical treatment and research in Copenhagen, Denmark; http://www.ispn-psych.org/docs/Opus_Project.pdf

Medical Summary Aripiprazole – A clinical rationale for aripiprazole as a first line treatment option in Schizophrenia

Schizophrenia is a chronic disease characterized by multiple relapses, persistence of psychotic symptoms and enduring cognitive and functional deficits (1). Course of the disease is not static. It has been suggested that there are 2 phases – a time limited active phase of deterioration starting from in the prodrome and persisting through the early years after a first episode, followed by a chronic plateau phase with relative stability of illness (2). It has been proposed that the first years of illness represent a « critical period » ranging from 18 to approx. 35 – 40 years where the illness is at its most aggressive, risk of relapse is high, and deterioration is most likely to occur (3).

Despite the prioritization of relapse prevention as a treatment goal (4), about 4 out of 5 patients experience multiple relapses within the first 5 years of treatment (5).

Relapses, characterized by acute psychotic exacerbation, may have serious psychosocial implications – in addition to the risk of self-harm and harm to others, relapses may cause patients and families distress, jeopardize friendships and relationships, disrupt education or employment, diminish personal autonomy, contribute to stigma (6) and add to the economic burden of treating schizophrenia (7).

Relapse may carry a risk of biological harm. Active psychosis reflects a period of disease progression insofar as patients may not return to their previous level of function and treatment refractoriness may emerge (8) (9). Some authors suggested that psychosis may be biologically toxic for the brain and that antipsychotics could prevent deterioration by having a neuroprotective effect (10).

Considerable evidence suggests deterioration after relapse (11). It has been observed that treatment response is better in first-episode patients than in chronic multi-episode patients (12). As the disease progresses, patients may experience some decrease in their treatment response (8) (12). Step-wise deterioration has been reported in patients with multiple psychotic episodes (13). Lengthy periods of social and occupational recovery after relapse have been reported in a prospective follow-up study of patients with schizophrenia who discontinued antipsychotic therapy (14). Another long term follow-up study has shown that 80% of patients with chronic schizophrenia had deteriorated and that the degree of deterioration was significantly correlated with the number of relapses (15). In another 15-year follow-up study, poor treatment response in terms of persistence of positive and/or negative symptoms increased from 27% after the first psychotic episode to 47% after the 4th psychotic episode (16). In another 7-year cohort study in which treatment responses were compared after the first and second episodes in schizophrenic patients who were treated with identical protocol during the 2 years after each episode, it was found that treatment failure emerged in 16% of the participants who responded well to treatment during first episode and relapsed after an intermittent antipsychotic treatment regimen (17). These results concur with other observations suggesting that some patients do not remit after relapse and that relapse may be biologically harmful in perhaps 1 in 6 patients (16).

Apart from this clinical evidence of deterioration in schizophrenia, neuro-imaging studies have demonstrated that structural brain alterations occur extensively in schizophrenia. A recent meta-analysis in over 18000 subjects reported that intra-cranial and total brain volume was significantly decreased. Most prominent changes were observed for gray matter structures and this was associated with longer duration of illness and higher doses of antipsychotic medication (18). There is now accumulating evidence from longitudinal studies that brain volume changes are progressive during the course of the illness (11). In a large longitudinal study, it has been shown that different age-related trajectories of brain tissue loss are present in patients compared with healthy subject, suggesting that brain maturation that occurs in the third and fourth decade of life is abnormal in schizophrenia (19). In another study, it has been found

that relapse duration, but not relapse frequency, was related to significant decreases in general and regional (particularly frontal) brain measures. The authors concluded that extended periods of relapse may have a negative effect on brain integrity in schizophrenia (20).

Because of the devastating consequences of the disease progression in the first years during the active phase of schizophrenia, it is absolutely critical to treat it adequately in order to limit as much as possible onset of new relapses as well subsequent deterioration including brain damages and functional decline. In that regards, antipsychotic agents offer to patients effective therapeutic options able to improve psychotic symptoms in phases of acute exacerbations of the disease and to prevent relapses (21). All available agents (with the exception of clozapine) have comparable efficacy levels with small differences reported in short term and long term studies (22). When an antipsychotic agent is being initiated, mostly during acute exacerbation phases of the disease, the same drug is continued in the longer term after initial response to treatment has been achieved. As of today, it is still not possible to predict how a patient will respond to a specific antipsychotic agent as there are no available predictors of response (21). Therefore, antipsychotic agents are still considered as non-substitutable in the scientific community (21). This supports the need for a wide selection of antipsychotic agents.

Although it is also difficult to predict how a patient will tolerate a specific antipsychotic agent, available evidence clearly indicates that these agents differ much more from each other in terms of tolerability (22), making it easier and relevant for healthcare professionals to choose for every single patient the best tolerable drug based on its safety profile and previous medical history. Although antipsychotic agents are mostly initiated during acute exacerbation phases, long term tolerability aspects should be considered in the decision making process of which drug should be given. Indeed, many long term adverse events reported with antipsychotic agents will either impact quality of life, deteriorate physical health, increase stigma, or, even more importantly, decrease adherence to treatment/lead to treatment discontinuation which will considerably increase the risk of further relapse and subsequent progression of the disease.

The most frequent adverse events seen in the longer term with antipsychotic drugs are:

- Neurological side effects like EPS and tardive dyskinesia which both carry stigma, decreased quality of life and poor functioning.
- Weight gain which affects self-esteem and quality of life and which also increases risk for CV morbidity together with lipid abnormalities.
- Glucose elevation which increases the risk of diabetes and CV morbidity.
- prolactin elevation which is associated with amenorrhea and galactorrhea in women, gynecomastia and sexual dysfunction in men, decreased quality of life, decreased mineral bone density, possible increased risk of cancer (25).
- Sedation which is associated with possible falls/injuries and poor functioning.
- QTc prolongation which is associated with torsades de pointes and sudden death.

Aripiprazole is an atypical antipsychotic agent with a unique mechanism of action. As of today it is the first and only partial agonist at D2 receptors approved for the treatment of schizophrenia in the European Union. It also acts as a partial agonist at 5HT1a receptors and as an antagonist at 5HT2a receptors. Aripiprazole is able to modulate the dopamine signal at D2 receptors whereas most of the other atypical antipsychotics act as dopamine blockers on this receptor which increases the risk of adverse events like EPS or prolactin elevation (24).

Aripiprazole has been approved in the European Union for the first time in June 2004 for the treatment of Schizophrenia. In 2009, this indication has been extended to adolescents aged 15 and older.

Aripiprazole has been studied in several short and long term studies, either sponsored by pharmaceutical companies or institutions. Because of the important amount of data available, it is preferable to refer

to recent meta-analyses in order to get a more accurate view of its potential benefits for patients although it is important to say here that these meta-analyses usually focus on some endpoints only and sometimes do not fully reflect what can be expected from a specific drug.

In a very recent review published in January 2014 and conducted by the Cochrane collaboration group (23), aripiprazole was compared to other antipsychotics. Key findings were the following:

- When compared with quetiapine, results were significantly in favour of aripiprazole for quality of life (no significant difference was found on the other outcomes).
- When compared with risperidone, results were significantly in favour of aripiprazole for improvement in mental state using the BPRS scale with higher adverse effects seen in patients receiving risperidone of general EPS symptoms (no significant difference was found on the other outcomes).
- When compared to olanzapine, significantly more people receiving aripiprazole left the study early due to any reason and significantly more people receiving olanzapine gained weight (no significant difference was found on the other outcomes including general state and mental state).

Although authors conclude with the fact that the data is difficult to interpret in clinical practice due to various reasons, it is important to highlight that the advantages of aripiprazole found in this research in terms of tolerability have also been found in another recent meta-analysis published by Leucht et al. in 2013 (22).

In this analysis, the efficacy and tolerability of 15 antipsychotic agents have been compared. In terms of safety, key findings were the following (22):

- Sedation: Aripiprazole was ranked as a less sedative agent versus risperidone, olanzapine and quetiapine. Results versus olanzapine and quetiapine were significant.
- Prolactin elevation: Aripiprazole was ranked as an agent inducing less prolactin elevation versus quetiapine, olanzapine and risperidone. Results versus olanzapine and risperidone were significant.
- QTc prolongation: Aripiprazole was ranked as an agent associated with less QTc prolongation versus quetiapine, olanzapine and risperidone. Results versus olanzapine and risperidone were significant.
- Weight gain: Aripiprazole was associated with less weight gain when compared to risperidone, quetiapine and olanzapine. All reported differences were significant.
- EPS: Aripiprazole was associated with significant less extrapyramidal side effects in comparison to risperidone. No significant difference was seen versus quetiapine and olanzapine.

In terms of efficacy this research concluded that differences seen between drugs were small and smaller overall than those for side effects (22).

In conclusion, these 2 very recent meta-analyses confirm the robust efficacy of aripiprazole both in the short term and in the long term as well as its advantages in terms of safety and tolerability over other atypical antipsychotics on multiple endpoints.

Summary:

- It is critical to adequately treat the active phase of schizophrenia where every single relapse will translate into further brain damages and functional decline as the disease progresses quickly in this phase. This active phase of the disease ranges approximately from 18 to 35-40 years.

- Antipsychotic agents are effective in controlling psychotic symptoms and preventing relapses in this phase. None of them are substitutable to each other which supports the need for several agents.
- Differences seen between antipsychotics on efficacy parameters are minimal whereas differences are much more pronounced on safety and tolerability.
- Aripiprazole offers a superior tolerability profile in comparison to quetiapine, risperidone and olanzapine on multiple endpoints. This has been confirmed by 2 recently published meta-analyses.
- As long term tolerability of antipsychotic agents have a significant impact on stigma, quality of life, physical health and adherence to treatment, agents with better long term safety profiles like aripiprazole should be recommended first line in the treatment of the active phase of schizophrenia (18 to 35/40 years).
- Not providing a better tolerated antipsychotic agent first line to schizophrenic patients in the active phase of the disease would limit available treatment options to lesser tolerable antipsychotic agents which could potentially impact the outcome of patients on an individual basis

References:

- (1) Andreasen NC et al. 2005 Am J Psychiatry 162, 441-449.
- (2) McGlashan TH et al. 2006 Schizophrenia Bulletin 32, 609-613.
- (3) Birchwood M et al. 1998 Br J Psychiatry Suppl 172, 53-59
- (4) Kane JM 2006 CNS Spectr. 11, 1-7
- (5) Robinson D et al. 1999 Arch Gen Psychiatry 56, 241-247
- (6) Kane JM 2007 J Clin Psychiatry 68 (Suppl. 14) 27-30
- (7) Ascher-Svanum et al. 2010 BMC Psychiatry 10, 2
- (8) Lieberman et al. 1996 Neuropsychopharmacology 14, 13S-21S
- (9) Wyatt RJ 1997 Schizophrenia Bulletin 23, 3-9
- (10) Wyatt RJ 1991 Schizophrenia Bulletin 17, 325-351
- (11) Emsley R et al. 2013 Schizophrenia Research 148, 117-121
- (12) Lieberman et al. 1993 Arch Gen Psychiatry 50, 369-376
- (13) Bleuler M 1978 Yale University Press, New Heaven, CT
- (14) Johnson DA et al. 1983 Acta Psychiatr Scand 67, 339-352
- (15) Curson DA et al. 1985 Br J Psychiatry 146, 474-480
- (16) Wiersma D et al. 1998 Schizophrenia Bulletin 17, 75-85
- (17) Emsley R et al. 2013 J Clin Psychopharmacology 33 (1), 80-83
- (18) Haijma SV et al. 2013 Schizophrenia Bulletin 39(5), 1129-1138
- (19) Van Haren NE et al. 2008 Biol Psychiatry 63, 106-113
- (20) Andreasen NC et al. 2013 Am J Psychiatry 170(6), 609-615
- (21) Castle D et al. August 2013 Australas Psychiatry 21, 329-334
- (22) Leucht et al. 2013 Lancet 382, 951-962
- (23) Khanna P et al. 2014 Cochrane Database Syst Rev
- (24) Keck PE Jr et al. 2003 Expert Opin Investig Drugs 12(4), 655-62
- (25) Berinder K et al. 2011 European Journal Endocrinology 165, 209-215
- (26) Jónsdóttir H et al. 2013 Acta Psychiatr Scand 127(1), 23-33



Otsuka

Otsuka-people creating new products for better health worldwide



Medicintilskudsnet
Sekretariatet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Hørsholm, den 27. januar 2014

Høringssvar vedr. revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler

Sanofi ønsker at gøre indsigelse mod medicintilskudsnetts revurdering af tilskudsstatus til antipsykotiske lægemidler.

Vi er ikke enige i Medicintilskudsnetts indstilling om at ændre tilskud til Nozinan (*levomepromazin*) fra generelt til ikke generelt tilskud.

Vi finder ikke at der findes en tilstrækkelig økonomisk eller behandlingsmæssig grund til denne ændring.

Medicintilskudsnettet fremhæver en at grundene til denne ændring er den Nationale Rekommandationsliste hvor levomepromazin og melperon ikke er rekommanderet.

Samt at DPS skriver

"DPS finder ikke at disse præparater besidder behandlingsegenskaber, der ikke kan dækkes af præparater nævnt i grupperne herover."

Det er forståeligt at Nozinan ikke er rekommanderet som behandling af nye patienter. Men vi mener at det er problematisk at anvende en rekommandation vedr. opstart af patienter, til at vurdere om de patienter der allerede er i behandling skal fortsætte med at have tilskud.

En vigtig information er at antallet af personer i behandling med Nozinan er støt faldende, i 2008 var der 13.000 personer i behandling, og antallet falder med ca. 1000 personer om året, således at der nu er 9000. I øvrigt har dette fald på ca. 1000 patienter pr. året været stabilt siden 1999, hvor der var 23.000 i behandling. Dette indikerer at der ikke er mange nye patienter der sættes i behandling med Nozinan, samt at de fleste af de patienter der er på Nozinan har været det længe.



Der er ligeledes en tendens til at den gennemsnitlige behandlingsdosis er faldende, der har over de sidste 5 år været et fald på ca. 10%. Dette tyder på at Nozinan primært anvendes til andre indikationer end psykoser, og derfor som sådan falder uden for den nærværende revurdering.

Medicintilskudsnettet lægger vægt på at Nozinan er dyrere end Chlorprotixen. Ud fra data i medstat.dk er det vores vurdering at der ved skifte af alle patienter i behandling maksimalt årligt kan spares omkring 4,6 millioner kroner (ca. 500 kroner pr. person i behandling), begge beløb er i AUP eksklusiv moms. Det er spørgsmålet om ikke omkostningerne ved et sådant skifte vil overstige besparelsen. Der vil ligeledes, fra et økonomisk perspektiv være en risiko for at Nozinan patienter i tilfælde af en tilskudsændring, skiftes til dyrere antipsykotika med generelt tilskud, samt være en risiko for et øget forbrug af benzodiazepiner. Samlet set er der en stor risiko for at denne ændring vil medføre en dyrere og muligvis uhensigtsmæssig behandling.

Udgifterne til Nozinan udgjorde en ganske lille del af udgifterne til antipsykotika med ca. 7 millioner kroner ud af en samlet omsætning for antipsykotika på ca. 460 millioner kroner – AUP eksklusiv moms.

Patienter i behandling med Nozinan har typisk prøvet mange andre behandlinger forinden. Vi kan derfor være bekymrede for om et skifte vil være hensigtsmæssigt eller overhovedet muligt. 86% af de patienter der er i behandling er over 40 år, så det er ikke en behandling der anvendes til ny diagnosticerede psykoser.

Sanofi vil derfor opfordre Medicintilskudsnettet til at Nozinan bevarer det nuværende generelle tilskud eller alternativt generelt klausuleret tilskud med en klausul i lighed med den der er givet til dyrere anden generations antipsykotika.

”aktuelt/tidligere velbehandlede patienter, for hvem det efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens psykiske tilstand vil være uhensigtsmæssigt at behandle med eller skifte til et billigere antipsykotisk lægemiddel.”

Såfremt nævnet fastholder sin indstilling om at fjerne tilskud, er det vigtigt at ovennævnte klausul bliver en del af tilskudskriterierne før ændringen træder i kraft.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Frank Stærmose".

Frank Stærmose
Business Unit Director
Sanofi Denmark A/S