



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

DANISH MEDICINES AGENCY

AbbVie A/S
Emdrupsvej 28C
2100 København Ø
Att.: Nicolai Espenhein, Market Access & Value Proposition Manager

12. december 2023
Sagsnr. 2023090182

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

BOTOX, pulver til injektionsvæske, opløsning får *ikke* generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

BOTOX, pulver til injektionsvæske, opløsning med indhold af botulinumtoksin type A i styrkerne 50, 100 og 200 enheder får *ikke* generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 1. september 2023 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til BOTOX, pulver til injektionsvæske, opløsning i styrkerne 50, 100 og 200 enheder, til:

"Patienter med kronisk migræne, som har oplevet ≥ 2 behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst et antihypersentivum og mindst et antiepileptikum. Kronisk migræne skal være dokumenteret ved hovedpinedagbog i mindst 4 uger, og evt. medicin ved medicinoverforbrugshovedpine skal være saneret".

Godkendt indikation

BOTOX er indiceret til symptomlindring hos voksne patienter, der opfylder kriterierne for kronisk migræne (hovedpine ≥ 15 dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage med migræne), og som har udvist utilstrækkeligt respons eller intolerans over for migræneprofylaktiske lægemidler.¹

BOTOX er også indiceret til andre neurologiske sygdomme samt blæresygdomme og sygdomme i hud og hudadnexer.

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

BOTOX fik markedsføringstilladelse den 12. november 2008 og er markedsført i Danmark. BOTOX er placeret i udleveringsgruppe NBS og må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger i oftalmologi, neurologi, plastikkirurgi, dermato-venerologi eller urologi.¹

Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede dosis til behandling af kronisk migræne er 155-195 enheder administreret intramuskulært som injektioner med 0,1 ml (5 enheder) på 31-39 steder. Injektionerne bør fordeles over 7 specifikke muskelområder. Det anbefales at gentage behandlingen hver 12. uge.¹

Kronisk migræne bør diagnosticeres af speciallæger i neurologi, og BOTOX må kun administreres under supervision af neurologer med erfaring i behandling af kronisk migræne.¹

Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

Migræne

Migræne er en af de hyppigste neurologiske problemstillinger. Størstedelen af personer med migræne, der søger hjælp, kan behandles i almen praksis. Migræne er en neurologisk sygdom karakteriseret ved anfaldsvis hovedpine af moderat til svær intensitet, som ofte ledsages af kvalme, opkast, lys- og lydoverfølsomhed. Migræne underinddeles i 3 hovedkategorier: migræne uden aura, migræne med aura og kronisk migræne.² Episodisk migræne er defineret ved <15 migrænedage/måned. Kronisk migræne defineres ved ≥15 hovedpinedage om måneden, hvoraf ≥8 er migrænedage.

I en almindelig dansk lægepraksis har mere end 10% af patienterne migræne³. Op til 3% af patienterne udvikler kronisk migræne, hvor anfald forekommer særdeles hyppigt.² På grund af hyppigheden er de samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved hovedpine meget omfattende og hovedpinesygdomme tegner sig for 20% af det samlede sygefravær på det danske arbejdsmarked. Tab af livskvalitet for den hovedpineramte og dennes nærmeste er også betydeligt.³

Behandlingsvejledninger

Dansk Hovedpine Selskab

Det fremgår af Dansk Hovedpine Selskabs (DHS) referenceprogram vedrørende *Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter*³ fra 2020, at de generelle retningslinjer for forebyggende behandling af migræne, er for at reducere frekvensen eller sværhedsgraden af anfald. Forebyggende behandling bør overvejes, hvis antallet af dage med migræne per måned er 4 eller højere, der er dårlig effekt af anfaldsmedicin, patientens livskvalitet er betydeligt forringet på grund af migrænen. Ved ≥15 hovedpinedage per måned skal medicinoverforbrug udelukkes.

Det fremgår videre, at profylaktisk behandling generelt anses for succesfuld, hvis hyppigheden eller styrken af migræne kan halveres uden, at der forekommer for generende bivirkninger. Profylaksebehandlingen bør forsøges i minimum 2-3 måneder på fuld dosis før det endeligt kan vurderes, om der er effekt (med mindre det ikke tolereres på grund af bivirkninger). Ved effekt bør medicinen forsøges seponeret hver 6-12 måneder for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen. Manglende effekt af en type profylakse udelukker ikke effekt af andre typer profylakse. Hovedpinekalender bør bruges for at dokumentere effekten. Der foreligger ikke evidens for effekt ved kombination af flere former for profylakse.

DHS nævner følgende lægemidler, som forebyggende medicin mod kronisk migræne: metoprolol (50-200 mg), propranolol (40-240 mg), candesartan (16 (24-32) mg), topiramate (50-100 (200) mg), valproat (1000 (500-1800) mg), botulinum type A toxin (155-195 enheder i.m. hver 12. uge), og CGRP-antistofferne, erenumab, fremanezumab, galcanezumab og eptinezumab. Det fremgår af referenceprogrammet, at behandlingen med botulinum type A toxin og CGRP-antistoffer er en specialistergave.

Dansk Neurologisk Selskab

Dansk Neurologisk Selskabs (DNS) nationale behandlingsvejledning *migræne – behandling*⁴ fra 2023 er i overvejende grad overensstemmende med DHSs referenceprogram vedrørende *Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter*³ fra 2020, dog har DNS i sin vejledning lavet en prioriteret rækkefølge og rekommanderede doser af lægemidlerne, hvor 1. prioritet er, candesartan (16-32 mg), metoprolol (100-200 mg), propranolol (160-240 mg); 2. prioritet er, Topiramate (100-200 mg); 3. prioritet er CGRP-antistoffer og botulinum type A toxin.

Det fremgår af vejledningen, at der er dokumenteret effekt af botulinum type A toxin ved kronisk migræne, og at behandlingen gives efter PREEMPT protokol. Behandlingen er en specialistbehandling.

Sundhedsstyrelsen (SST)

I en artikel fra Sundhedsstyrelsen, Rationel Farmakoterapi, *Behandling af migræne hos voksne i almen praksis*² fra 2022 fremgår det, at forebyggende behandling bør tilbydes patienter, hvor antallet af dage med migræne er ≥ 4 dage om måneden. Forebyggende behandling i almen praksis vil typisk omfatte (1) metoprolol (50-200 mg) eller propranolol (40-240 mg) som førstevalgspræparat efterfulgt af (2) candesartan (16-32 mg) som andevalgspræparat. Topiramet (25-200 mg) kan også overvejes som tredjevalgspræparat i almen praksis, om end klinisk erfaring tyder på en lavere tolerance sammenlignet med førnævnte.

Det fremgår videre, at det primære effektmål for forebyggende behandling er, at patienten opnår en halvering eller mere i antallet af migrænedage eller moderate/svære hovedpinedage uden generende bivirkninger. Antallet af månedlige dage med migræne eller moderat/svær hovedpine bør kvantificeres såvel før som under behandling. Patienten bør udfylde en hovedpinekalender i 2-4 uger inden opstart af behandling for at have det bedste sammenligningsgrundlag. Lægen bør evaluere behandlingsrespons 2-3 måneder efter terapeutisk dosis eller ændring i behandling, da effekten typisk først indtræder efter adskillige uger. Patienten bør tilbydes et andet præparat, hvis den forebyggende behandling har været ineffektiv. Pausering af medicin kan overvejes efter vellykket behandling i 6-12 måneder for de fleste præparater. Formålet er at afklare, om den forebyggende behandling kan seponeres, hvilket reducerer unødigt lægemiddeleksponering og giver mulighed for behandling udelukkende med anfaldsmedicin. Pausering af forebyggende behandling bør evalueres på individuel basis.

SST angiver, at patienter med kronisk migræne eller hvis patienten har manglende virkning af mindst to forskellige præparater med dokumenteret effekt til forebyggende migrænebehandling bør henvises til specialistbehandling. SST angiver, at forebyggende behandling hos privatpraktiserende neurolog typisk vil være topiramet, hvis det ikke allerede er blevet afprøvet i almen praksis, samt flunarizin, amitriptylin og valproat. Behandlingsmulighederne ved hovedpineambulatorium omfatter forebyggende behandling med onabotulinumtoksin A og anti-CGRP (receptor) monoklonalt antistof (mAb). SST skriver endvidere, at Medicinrådet har vurderet, at disse behandlinger udelukkende tilbydes patienter med kronisk migræne, der ikke har haft gavn af eller tolereret ≥ 1 antihypertensivum og ≥ 1 antiepileptikum.

Det Rådgivende Udvalg for Specialeplanlægning

På det 73. møde i det Rådgivende Udvalg for Specialeplanlægning informerede SST⁵ om, at behandling af kronisk migræne med Botox kan varetages af en speciallæge i neurologi på hovedfunktionsniveau. SST vurderede, at behandling af kronisk migræne med Botox og CRGP-antistoffer er ligeværdige behandlinger, og der er ikke forskel på de faglige krav og forudsætninger mellem de to behandlinger. Diagnostisering, indikationer og behandling kan udføres af specialister inden for neurologi, mens teknikken til behandling med Botox ikke er kompleks, og kan delegeres til andet sundhedspersonale efter oplæring.

Udvalget spurgte om der dermed er taget stilling til om Botox kan anvendes i neurologisk speciallægepraksis, hvor SST henviste til, at det spørgsmål rejses i Moderniseringsudvalget for speciallægepraksis i Danske Regioner.

Sundhedsstyrelsens specialevejledning

I Specialevejledningen for Neurologi⁶ fra november 2023 fremgår det, at punktet omkring varetagelse på højt specialiseret niveau af vurdering, diagnosticering og behandling af primære og sekundære hovedpineformer med utilstrækkelig behandlingseffekt på hovedfunktionsniveau, herunder hyppig migræne, er nedlagt den 1. august 2023.

Moderniseringsudvalget

Moderniseringsudvalget drøftede i deres rapport om *Modernisering af specialet i Neurologi i speciallægepraksis*⁷ fra 2022, muligheden for, at praktiserende speciallæger i neurologi skulle kunne tilbyde avanceret hovedpinebehandling med henholdsvis botulinumtoksin og CGRP-antistoffer. Arbejdsgruppen anbefalede, at parterne skulle drøfte muligheden for at indføre en ydelse og rekvisitionsordning for avanceret hovedpinebehandling med CGRP-antistoffer, botulinumtoksin eller lignende, når/hvis det bliver fagligt muligt at tilbyde disse behandlinger i neurologisk speciallægepraksis.

Arbejdsgruppen anbefalede, at ydelserne vedrørende botulinumtoksin behandling inklusiv ultralyd skulle udgå, da det nødvendige patientvolumen i speciallægepraksis ikke var tilstrækkeligt. Botulinumtoksin inklusiv ultralyd udgik af overenskomsten 1. november 2022.

Pris

Prisen for BOTOX er 46,32-73,59 kr. per dag og 5021,02-6340,2 kr. hver 12. uge afhængig af pakningsstørrelsen.

Sagsforløb

Vi har den 30. oktober 2023 partshørt jer over Lægemiddelstyrelsens påtænkte afgørelse om ikke at bevilge generelt klausuleret tilskud til BOTOX. I har den 13. november 2023 sendt et høringssvar. I svaret skriver I, at I undrer jer over, hvorfor Lægemiddelstyrelsen afviser muligheden for at gøre behandlingen med BOTOX tilgængelig i speciallægepraksis, da det synes modstridende med Sundhedsstyrelsens vejledninger.⁵

I skriver, at Neurologisk Afdeling på Aalborg Universitetshospital har et samarbejde med privatpraktiserende neurologer om at sikre et neurologisk tilbud til regionens borgere. Derudover har sygeplejerskerne en rammeaftale omkring BOTOX-behandling. I Region Syddanmark har regionen indgået en §66-aftale med to privatpraktiserende neurologer, der frigør op til 20% af deres kapacitet til diagnosticering og behandling af regionens hovedpinepatienter, hvilket vidner om, at behandling i speciallægepraksis er mulig, blandt andet på baggrund af Region Syddanmarks lokalaf-tale. I skriver, at I undrer jer over, at Lægemiddelstyrelsen vurderer, at BOTOX ikke kan behandles i speciallægepraksis på grund af manglende ydelses- og rekvisitionsordning, når der er klare beviser på, at den organisatoriske struktur omkring BOTOX-behandling bevæger sig mod speciallægepraksis, hvor et generelt klausuleret tilskud gør det muligt for patienten at få behandlingen.

I skriver, at Lægemiddelstyrelsen bør genoverveje den påtænkte afgørelse i lyset af, at det kan være i modstrid med Sundhedsstyrelsens anvisninger, fordi det synes uklart, hvem der skal tage initiativet til at gøre behandlingen tilgængelig i speciallægepraksis og aflaste de danske hovedpineambulatorier. I skriver, at et generelt klausuleret tilskud vil være næstsidste skridt, som vil stimulere forhandlingerne mellem FAPS og RTLN og muliggøre tilgængeligheden i praksis. I anmoder desuden om, at sagen præsenteres for Medicintilskudsnet.

I skriver endvidere, at I mener, at der er et betydeligt forbrug af BOTOX i den primære sektor baseret på data fra MEDSTAT, hvilket indikerer et klart behov og forbrug af BOTOX i den primære sektor. I vurderer, at data tyder på, at der eksisterer et større privat marked, hvor patienter modtager BOTOX-behandling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

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

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

BOTOX opfylder ikke kriterierne for generelt klausuleret tilskud til:

"Patienter med kronisk migræne, som har oplevet ≥ 2 behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst et antihypersensitivum og mindst et antiepileptikum. Kronisk migræne skal være dokumenteret ved hovedpinedagbog i mindst 4 uger, og evt. medicin ved medicinoverforbrugshovedpine skal være saneret".

Vi vurderer, at BOTOX ved behandling af kronisk migræne hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling og dermed ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 8, jævnfør stk. 4.

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

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at det, som det fremgår af Moderniseringsudvalgets rapport *Modernisering af speciallægepraksis i Neurologi i speciallægepraksis*⁷ fra 2022, traditionelt ikke har været muligt at tilbyde behandling med botulinumtoksin i neurologisk speciallægepraksis, da botulinumtoksinbehandling tidligere var forbeholdt regionsfunktionsniveau. Vi er opmærksomme på, at SST siden har vurderet, at behandling af kronisk migræne med botulinumtoksin kan varetages af en speciallæge i neurologi på hovedfunktionsniveau⁵, men vurderer, at behandlingen i praksis fortsat hovedsageligt sker på sygehus. Dette understøttes af data fra Medstat.dk, der viser, at kun 2 pct. af salget i primærsektoren i 2022 var personhenførbart.⁸

Vi lægger derudover vægt på, at der ikke er aftalt en ydelse og rekvisitionsordning for avanceret hovedpinebehandling med Botox i neurologisk speciallægepraksis. Det forhold, at der i to regioner er lavet enkeltstående aftaler med specialpraktiserende neurologer ændrer ikke denne vurdering.

Endelig lægger vi ved vurderingen vægt på, at SST i Rationel Farmakoterapi, *Behandling af migræne hos voksne i almen praksis*² fra 2022, skriver, at forebyggende behandling hos privatpraktiserende neurolog typisk vil være topiramal, hvis det ikke allerede er blevet afprøvet i almen praksis, samt flunarizin, amitriptylin og valproat, mens behandlingsmulighederne ved hovedpineambulatorium omfatter forebyggende behandling med onabotulinumtoksin A og anti-CGRP (receptor) monoklonalt antistof (mAb).

På ovenstående baggrund vurderer vi, at BOTOX i behandlingen af kronisk migræne hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling.

Lægemidlet kan med henvisning til medicintilskuds bekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 8, dermed ikke oppebære generelt klausuleret tilskud til patienter omfattet af den foreslåede klausul med mindre ganske særlige forhold foreligger.

Vi vurderer, at der ikke foreligger sådanne ganske særlige forhold i denne sag.

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, BOTOX opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Kommentarer til jeres høringssvar

Vi henviser til vores begrundelse ovenfor.

Som argumentation for, at Lægemiddelstyrelsen bør genoverveje den påtænkte afgørelse henviser I til, at det synes uklart, hvem der skal tage initiativet til at gøre behandlingen tilgængelig i speciallægepraksis og aflaste de danske hovedpineambulatorier, og tilføjer, at et generelt klausuleret tilskud vil være næstsidste skridt, som vil stimulere forhandlingerne mellem FAPS og RTLN og muliggøre tilgængeligheden i praksis.

I vores vurdering af om et lægemiddel skal have generelt klausuleret tilskud skal vi efter de gældende kriterier i medicintilskuds bekendtgørelsen vurdere, om lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling. Det vurderer vi, at BOTOX gør, når det anvendes til behandling af kronisk migræne. Det forhold, at et generelt klausuleret tilskud til BOTOX-behandling vil kunne anvendes som løftestang for at behandlingen kan bevæge sig mod speciallægepraksis, udgør ikke et ganske særligt forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi mener endvidere ikke, at data fra Medstat.dk om forbruget af BOTOX i den primære sektor kan anvendes til støtte for, at lægemidlet ikke hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling af kronisk migræne, da disse tal ikke siger noget om, til hvilken indikation lægemidlet er anvendt.

Vi vurderer, at der ikke er forhold i sagen, der gør, at sagen skal forelægges for Medicintilskudsnævnet.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 3, nr. 8, sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen^b.

Enkelttilskud til BOTOX

Vi kan efter ansøgning fra praktiserende speciallæger i neurologi og ud fra en konkret vurdering bevilge enkelttilskud til BOTOX til patienter med kronisk migræne.

Revurdering

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

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10-12, 1216 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for BOTOX, pulver til injektionsvæske, opløsning 50, 100 og 200 Allergenenheder. Lægemiddelstyrelsen 31. maj 2023. Offentliggjort 6. juni 2023. Besøgt 12. december 2023. Tilgængelig fra: https://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/https%253A%252F%252Fspcweb.produktresume.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FB%252FBOTOX%252C%252520pulver%252520til%252520injektionsv%2525c3%2525a6ske%252C%252520opl%2525c3%2525b8sning%2525200%252C%252520100%252520og%252520200%252520Allergan-enheder.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=cee73e6eae7e71cfd3a428df56ce5638&entity_type=productresume&q=botox&rank=2&type=&utf8=%E2%9C%93

² Behandling af migræne hos voksne i almen praksis. Sundhedsstyrelsen. Rationel Farmakoterapi. August 2022. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Rationel-Farmakoterapi/4/Rationel-Farmakoterapi-4-2022.ashx?sc_lang=da&hash=502EAC94030304D1D6EC076068487CC6

³ Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. Dansk Hovedpine Selskab. 2020. Besøgt 12. december 2023. Tilgængelig fra:

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

https://dhos.dk/wp-content/uploads/2020/06/2932-Referenceprogram_2020_final_web-24.06.20.pdf

⁴ Migræne – behandling. Dansk Neurologisk selskab. 21. marts 2023. Besøgt 12. december 2023. Tilgængelig fra: <https://neuro.dk/wordpress/nbv/migraene-behandling/>

⁵ Sundhedsstyrelsen. Det Rådgivende Udvalg for Speciallægeplanlægning. Referat fra møde nr. 73. 16. marts 2023. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Vi-den/Sundhedsv%C3%A6sen/Sygehusplanl%C3%A6gning/Speciale-planl%C3%A6gning/R%C3%A5dgivende-udvalg/Referat-fra-73_-moede-i-Det-Raadgivende-Udvalg-for-Specialeplanlaegning.ashx?sc_lang=da&hash=B73E4C042BAB5B2E52A5C13387E54FCD

⁶ Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Neurologi. 20. november 2023. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Fagperson/Specialeplaner/Neurologi/Specialevejledning-for-Neurologi-den-20-november-2023.ashx?sc_lang=da&hash=5B7A6F80811EED13B6030F819FAF1282

⁷ Foreningen af Praktiserende Speciallæger (FAPS). Modernisering af specialet Neurologi i speciallægepraksis. 1. november 2022. Tilgængelig fra: <https://laeger.dk/media/yykfprcc/modernisering-af-specialet-neurologi-p-1-9-22.pdf>

⁸ Medstat.dk. ATC-kode M03AX01, Botulinum toxin. Data fra Lægemiddelstatistikregisteret. Alt salg i primærsektoren. Sundhedsdatastyrelsen. Opdateret 13. marts 2023.