

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021090704 (LMST)
Sagsnr. 2021101797 (MTN)
Den 19. november 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Buronil

MediLink A/S har den 7. september 2021 ansøgt om generelt tilskud til Buronil.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 25. oktober 2021.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Buronil
(filmovertrukne tabletter med indhold af melperonhydrochlorid i styrken 25 mg)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Buronil er ifølge produktresuméet¹ godkendt til psykotiske tilstande bortset fra depressioner.

Buronil fik markedsføringstilladelse den 17. oktober 1967 (overtrukne tabletter 25 mg) og er aktuelt markedsført i Danmark.

Buronil er placeret i udleveringsgruppe B.

Dosis

Den anbefalede dosis er individuel, 25-400 mg per dag, eventuelt op til 600 mg per dag fordelt på flere doser.¹

Behandlingsvejledning fra Medicinrådet

Af Medicinrådets *behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne*² fremgår anbefalingerne for valg af antipsykotika til voksne patienter med psykotiske tilstande efter 1., 2. og 3. behandlingsforsøg (Tabel 1).

Tabel 1. Oversigt for anbefalede lægemidler til behandling af psykotiske tilstande hos voksne fra Medicinrådet²

1. valg	2./3. valg	3. valg
Amisulprid	Amisulprid	Haloperidol
Aripiprazol	Aripiprazol	Olanzapin
Brexpiprazol	Brexpiprazol	Perfenazin
Lurasidon	Cariprazin	Quetiapin
Paliperidon	Lurasidon	Sertindol
Risperidon	Paliperidon	Ziprasidon
	Risperidon	Zuclopenthixol

Medicinrådet² vurderer, at der imellem lægemidler angivet som 1. valg ikke er klinisk betydende forskelle og de anbefalede lægemidler kan betragtes som ligestillede. Lægemidlerne angivet som 2./3. valg betragtes som mulige andetvalgspræparater og kan anvendes ved behov for præparatskifte efter behandlingsforsøg med et af lægemidlerne angivet under 1. valg. Lægemidlerne angivet under 3. valg bør først anvendes ved behov for præparatskifte efter behandlingsforsøg med to af præparaterne angivet under 1. valg eller 2./3.valg. Det skyldes, at præparaterne er forbundet med øget risiko for bivirkninger, og/eller at der er andre særlige forhold, som taler imod brug af præparaterne.

Ved tredje behandlingsforsøg af behandlingsresistent skizofreni grundet manglende effekt af tidligere forsøgte præparater, bør patienten tilbydes behandling med clozapin, medmindre der er tungtvejende argumenter som taler herimod.²

Der er ikke evidens for, at samtidig behandling med flere antipsykotika medfører bedre effekt. Derimod ser det ud til at give flere bivirkninger.³

Visse antipsykotiske lægemidler er ikke inkluderet i behandlingsvejledningen, da de sjældent anvendes i behandling af psykoser, herunder flupentixol, primozid, periciazin, prochlorperazin, chlorprothixen, levomepromazin, melperon.⁴

Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Buronil er 1,33-31,80 per daglig dosis.

Der er aktuelt markedsført flere lægemidler til behandling af psykotiske tilstande i Danmark med forskellige behandlingspriser (se bilag A).

Tidligere revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler

I Medicintilskudsnetts indstilling^a af den 13. juni 2014, fremgår følgende om melperon:

"Andengenerations-antipsykotika:

Melperon (var tidligere klassificeret som højdosis FGA og er det fortsat i mange kilder)

...

I den Nationale Rekommandationsliste rekommanderes hovedparten af SGA (undtagen clozapin, paliperidon og sertindol, der rekommanderes med forbehold), hvorimod nogle FGA rekommanderes med forbehold (chlorprothixen, flupentixol, haloperidol, periciazin, perfenazin, penfluridol, pimozid, pipamperon og zuclophenitixol) og andre ikke rekommanderes (levomepromazin, melperon (er her klassificeret som et FGA) og prochlorperazin).

...

Indenfor gruppen af FGA er der forskellige anbefalinger for de forskellige lægemiddelstoffer, hvoraf nogle nærmest ingen anvendelse har i psykiatrien. Dertil kommer, at der er væsentlige prisforskelle på lægemidlerne. Med henvisning til en meget begrænset anvendelse i psykiatrien og en højere behandlingspris i forhold til alternative lægemidler anbefaler vi, at det generelle tilskud til levomepromazin, melperon, periciazin, pipamperon og prochlorperazin bortfalder.

...

Lægemidler med indhold af levomepromazin, melperon og chlorprothixen

Levomepromazin og chlorprothixen er højdosis FGA. Melperon var ligeledes tidligere klassificeret som et højdosis FGA, men er nu klassificeret som et SGA. De er alle primært godkendt til psykotiske tilstande bortset fra depressioner (10). Chlorprothixen er rekommanderet med forbehold i den Nationale Rekommandationsliste, hvorimod levomepromazin og melperon ikke er rekommanderet. Det er anført, at melperon har tvivlsom eller meget ringe antipsykotisk effekt, og at levomepromazin giver risiko for udtalt og langvarig sedation, risiko for kardiovaskulært kollaps og antikolinergt syndrom, specielt hos ældre (3). Dansk Psykiatrisk Selskab skriver i deres indledende bidrag og høringsvar, at levomepromazin og melperon ikke besidder behandlingsegenskaber, der ikke kan dækkes af lægemidler i de øvrige grupper.

^a Medicintilskudsnet. Revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler i ATC-gruppe N05A, N03AG01 og N03AX09. 13. juni 2014. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/revurdering/status/~media/8C9455811F7F4188AF7CB7C31007CDCE.ashx>

I 2013 indløste knap 8.000 personer recept på levomepromazin, ca. 450 på melperon og godt 23.000 på chlorprothixen. Antallet af personer i behandling med levomepromazin og melperon har været faldende de seneste år, mens det for chlorprothixen var stigende frem til 2012, hvorefter det fra 2012 til 2013 er faldet med knap 3.000 personer. Det er vores erfaring, at disse antipsykotika i høj grad anvendes ved uspecifik psykotisk angst. Dette understøttes af de indberettede indikationskoder til Lægemedelstatistikregistret, som for 2012 indikerer, at mindst halvdelen af de personer, der har indløst recept på levomepromazin og chlorprothixen, har fået det som beroligende.

De beregnede behandlingspriser i bilag C er for ækvieffektive doser ved behandling af skizofreni. Disse doser er ikke relevante ved angstdæmpende behandling. Her er doserne (angivet nu eller tidligere på pro.medicin.dk (8)) 25-100 mg for chlorprothixen, 10-50 mg for levomepromazin og 25-150 mg for melperon. Dette giver behandlingspriser for chlorprothixen på 0,60 – 2,46 kr., for levomepromazin på 2,32 – 5,20 kr. og for melperon på 1,15 – 6,90 kr.

Vi mener, at det er vigtigt, at der er adgang til behandling af uspecifik psykotisk angst med et antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud, da alternativet hertil vil være et benzodiazepin. På baggrund heraf og med henvisning til den lave behandlingspris for chlorprothixen mener vi, at chlorprothixen fortsat bør have generelt tilskud. Behandlingspriserne for levomepromazin og melperon ved angstdæmpende behandling er for en stor del af doseringsintervallet højere end for chlorprothixen. Med henvisning hertil samt til ovenfor nævnte manglende nationale rekommandation og udtalelserne fra Dansk Psykiatrisk Selskab anbefaler vi, at det generelle tilskud til levomepromazin og melperon bortfalder. Vi mener, at hovedparten af de patienter der i dag behandles med levomepromazin eller melperon, og hvor lægen vurderer, der fortsat er behov for behandling med et antipsykotikum, vil kunne skifte behandling til chlorprothixen. Vi finder det derfor ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, disse lægemidler opfylder kriterierne for generelt tilskud.”

Sundhedsstyrelsen (nu Lægemedelstyrelsen) traf den 17. september 2014 afgørelse^b om, at det generelle tilskud til melperon bortfaldt med henvisning til Medicintilskudsnetts anbefaling og begrundelse.

Forbrug

Tabel 2 viser antal personer, der årligt har indløst recept på melperon (ATC-kode N05AD03) i perioden 2015-2020^c.

Tabel 2. Oversigt over antal personer der har indløst recept på melperon i perioden 2015-2020^c

Årstal	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Antal personer	330	225	235	200	160	185

Enkelttilskud

Lægemedelstyrelsen har siden 2015 modtaget 12 ansøgninger om enkelttilskud til Buronil. Der er bevilget enkelttilskud i 1 sag og givet afslag i 11 sager.

Begrundelse

Vi indstiller, at Buronil ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at Buronil efter vores vurdering ikke har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation.

Vi vurderer, at der ikke er sket væsentlige ændringer siden Buronil mistede generelt tilskud i forbindelse med revurdering af tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler i 2014.

^b Sundhedsstyrelsen. Afgørelse om fremtidig tilskudsstatus for antipsykotiske lægemidler. 17. september 2014. Tilgængelig fra: <https://laegemedelstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/afgoerelse-om-tilskudsstatus-for-antipsykotisk-medicin/~media/F1748A8AE3A14C99A5EA0A9DD0536A56.ashx>

^c Data fra medstat.dk. Sidst opdateret 22. juli 2021. Besøgt 12. oktober 2021. Tilgængelig fra: https://medstat.dk/da/viewDataTables/medicineAndMedicalGroups/%7B%22year%22:%5B%222020%22,%222019%22,%222018%22,%222017%22,%222016%22,%222015%22%5D,%22region%22:%5B%220%22%5D,%22gender%22:%5B%22A%22%5D,%22ageGroup%22:%5B%22A%22%5D,%22searchVariable%22:%5B%22people_count%22%5D,%22errorMessages%22:%5B%5D,%22atcCode%22:%5B%22N05AD03%22%5D,%22sector%22:%5B%220%22%5D%7D

Medicintilskudsnet

I vores vurdering lægger vi vægt på, at der ikke foreligger randomiserede studier af tilstrækkelig høj kvalitet, der dokumenterer effekten af Buronil, og at Buronil ikke anbefales i *Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne* (2020)². Det fremgår af Medicinrådets *protokol for en behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til psykotiske tilstande hos voksne* (2019)⁴, at melperon ikke er inkluderet i Medicinrådets behandlingsvejledning, eftersom det sjældent anvendes til behandling af psykoser, hvilket kommer til udtryk i det lave forbrug og få ansøgninger om enkelttilskud.

Vi bemærker, at Medicinrådet angiver i deres baggrundsnotat³ for deres behandlingsvejledning², at der ikke er evidens for at kombination af flere antipsykotika medfører bedre effekt, men at det kan medføre flere bivirkninger. Specifikt bemærker vi, at der ikke foreligger dokumentation for bedre effekt af kombinationsbehandling med melperon sammenlignet med etablerede behandlingsalternativer. Det anføres videre i Medicinrådets behandlingsvejledning, at i tilfælde af behandlingsresistent skizofreni, bør der som tredje behandlingsforsøg tilbydes behandling med clozapin. Vi bemærker, at melperon ikke anbefales til denne patientgruppe.

På baggrund af ovenstående, kan vi ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Buronil opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Produktresumé for Buronil. Lægemiddelstyrelsen. 10. februar 2020. Offentliggjort 21. februar 2020. Besøgt 11. oktober 2021. Tilgængelig fra:

http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCR/EPL%252FHuman%252FBuronil%252C%252520filmovertrukne%252520tabletter%25252025%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=84aec96307a3f17731c0b019a2f1350b&entity_type=productresume&q=buronil&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93

² Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne. 2020. Besøgt 11. oktober 2021. Tilgængelig fra:

https://medicinraadet.dk/media/agfcugdi/medicinraadets_behandlingsvejledning_vedr-antipsykotika_til_voksne_-_vers-1-0-adlegacy.pdf

³ Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne. 2020. Besøgt 11. oktober 2021. Tilgængelig fra:

<https://medicinraadet.dk/media/41dd10ko/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-antipsykotika-til-voksne-vers-1-0-adlegacy.pdf>

⁴ Medicinrådet. Protokol for en behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til psykotiske tilstande hos voksne. 2019. Besøgt 11. oktober 2021. Tilgængelig fra:

https://medicinraadet.dk/media/ukngbybf/medicinraadets-protokol-for-en-behandlingsvejledning-vedr-antipsykotika-til-psykotiske-tilstande-hos-voksne-vers-10_adlegacy.pdf

Prisoversigt for Buronil

Priser per 4. oktober 2021

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ⁴	Dosis ⁵	Pris per daglig dosis (kr.)
Melperon, filmovertrukne tabletter (Buronil)	N05AD03	Psykotiske tilstande bortset fra depressioner.	-	B	25 mg	100 stk.	132,50	25-600 mg per dag.	1,33-31,80
Chlorprothixen, filmovertrukne tabletter (Truxal)	N05AF03	Psykotiske tilstande bortset fra depressioner.	Generelt tilskud	B	15 mg	100 stk.	54,30	50-600 mg per dag	<u>75-600 mg</u> 2,72-21,72
					25 mg		57,20		50-600 mg 1,14-13,73
					50 mg		116,30		<u>50-600 mg</u> 1,16-13,96
Førstegenerations antipsykotika									
Haloperidol, tabletter (Serenase)	N05AD01	Behandling af skizofreni og skizoaffektive lidelser, moderate til svære maniske episoder i forbindelse med bipolar type 1 lidelse, akut psykomotorisk agitation i forbindelse med psykose eller maniske episoder ved bipolar type 1 lidelse og vedvarende aggression og psykotiske symptomer hos patienter med moderat til svær Alzheimers demens og vaskulær demens.	Generelt tilskud	B	5 mg	100 stk.	93,15	0,5-10 mg per dag afhængig af indikation.	<u>5-10 mg</u> 0,93-1,86
Zuclopenthixol, filmovertrukne tabletter (fx clopixol)	N05AF05	Psykotiske tilstande bortset fra depressioner	Generelt tilskud	B	2 mg	100 stk.	65,50	10-50 mg per dag afhængig af indikation.	3,28-16,38
					10 mg	100 stk.	114,00		1,14-5,70
Andengenerations antipsykotika									
Sertindol, filmovertrukne tabletter (Serdolect)	N05AE03	Behandling af skizofreni	Klausuleret tilskud ²	B	4 mg	100 stk.	743,15	12-20 mg per dag.	<u>12-20 mg</u> 22,29-37,16
					12 mg	98 stk.	2.054,00		<u>12 mg</u> 20,96
					16 mg	98 stk.	3.824,00		<u>16 mg</u> 39,02
					20 mg	100 stk.	4.557,35		<u>20 mg</u> 45,57
Ziprasidon, hårde kapsler (fx Ziprasidon "Stada")	N05AE04	Behandling af skizofreni hos voksne.	Generelt tilskud	B	20 mg	56 stk.	241,45	20-80 mg 2 gange dagligt.	<u>20-80 mg</u> 8,62-34,49

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ⁴	Dosis ⁵	Pris per daglig dosis (kr.)
					40 mg		256,25		40-80 mg 9,15-18,30
					60 mg		265,65		60 mg 9,49
					80 mg		573,65		80 mg 20,49
Lurasidon, filmovertrukne tabletter (Latuda)	N05AE05	Behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 13 år og derover.	Klausuleret tilskud ²	B	18,5 mg	28 stk.	534,65	37-148 mg dagligt.	37-148 mg 38,19-152,76
				37 mg	521,20		37-148 mg 18,62-74,49		
				74 mg	507,75		74-148 mg 18,13-36,27		
Clozapin, tabletter (fx Froidir)	N05AH02	Til behandling af behandlingsresistent skizofreni og psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom	Generelt tilskud	NBS (neur.psyk.)	25 mg	100 stk.	53,15	50-450 mg per dag afhængig af indikation.	1,06-9,57
					100 mg	98 stk.	42,50		0,22-1,95
Olanzapin, filmovertrukne tabletter og tabletter (fx Olanzapin "Actavis")	N05AH03	Til behandling af skizofreni, manisk episode og forebyggelse af tilbagefald i bipolær lidelse.	Generelt tilskud	B	2,5 mg	100 stk.	52,75	5-20 mg per dag.	5-20 mg 1,06-4,22
					5 mg	90 stk.	54,50		5-20 mg 0,61-2,42
					7,5 mg	56 stk.	86,45		7,5-15 mg 1,54-3,09
					10 mg	100 stk.	83,45		10-20 mg 0,83-1,67
					15 mg	28 stk.	46,40		15 mg 1,66
					20 mg	28 stk.	27,60		20 mg 0,99
Quetiapin, filmovertrukne tabletter og depottabletter (fx Quetiapine "Teva")	N05AH04	Behandling af skizofreni, moderate til svære maniske episoder inden for bipolar lidelse og forebyggelse af tilbagevendende sygdomsperioder inden for bipolar lidelse.	Generelt tilskud	B	25 mg	100 stk. (film.tabl.)	31,60	200-800 mg per dag afhængig af indikation.	200-800 mg 2,53-10,11
					50 mg	100 stk. (depottabl.)	61,90		200-800 mg 2,48-9,90
					100 mg	100 stk. (film.tabl.)	41,05		200-800 mg 0,82-3,28
					150 mg	100 stk. (depottabl.)	86,70		150-750 mg 0,87-4,34
					200 mg	100 stk. (depottabl.)	73,10		200-800 mg 0,73-2,92
						120 stk. (film.tabl.)	73,30		200-800 mg 0,61-2,44
					300 mg	100 stk. (depottabl.)	130,50		300-600 mg 1,31-2,61
						120 stk. (film.tabl.)	111,10		300-600 mg 0,93-1,85

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ⁴	Dosis ⁵	Pris per daglig dosis (kr.)
					400 mg	100 stk. (depottabl.)	139,55		<u>400-800 mg</u> 1,40-2,79
Amisulprid, tabletter (fx Amisulprid "DLF")	N05AL05	Til behandling af akutte og kroniske skizofrene forstyrrelser.	Klausuleret tilskud ²	B	50 mg	90 stk.	108,00	50-800 mg per dag afhængig af symptomer og indikation.	<u>50-800 mg</u> 1,2-19,2
					200 mg		311,40		<u>200-800 mg</u> 3,46-13,84
Risperidon, filmovertrukne tabletter (fx Risperidon "Actavis")	N05AX08	Behandling af skizofreni og moderate til svære maniske episoder i forbindelse med bipolare lidelser.	Generelt tilskud	B	0,5 mg	500 stk.	483,55	1-6 mg per dag afhængig af indikation.	<u>1-6 mg</u> 1,93-11,61
					1 mg	500 stk.	268,35		<u>1-6 mg</u> 0,54-3,22
					2 mg	500 stk.	294,25		<u>2-6 mg</u> 0,59-1,77
					3 mg	60 stk.	44,00		<u>3-6 mg</u> 0,73-1,47
					4 mg	60 stk.	41,05		<u>4 mg</u> 0,68
Aripiprazol, tabletter (fx Aripiprazol "Accord")	N05AX12	Behandling af skizofreni, moderate til svære maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 og forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolær lidelse type 1.	Generelt tilskud	B	5 mg	56 stk.	31,55	10-30 mg per dag afhængig af indikation.	<u>10-30 mg</u> 1,13-3,38
					10 mg		35,65		<u>10-30 mg</u> 0,64-1,91
					15 mg		41,85		<u>15-30 mg</u> 0,75-1,49
					30 mg		57,20		<u>30 mg</u> 1,02
Paliperidon, depottabletter (fx Paliperidon "Krka")	N05AX13	Behandling af skizofreni og skizo-afektiv psykose.	Klausuleret tilskud ²	B	3 mg	28 stk.	225,50	3-12 mg per dag afhængig af indikation.	<u>3-12 mg</u> 8,05-32,21
					6 mg		120,40		<u>6-12 mg</u> 4,30-8,60
					9 mg		77,35		<u>9 mg</u> 2,76
Cariprazin, hårde kapsler (Reagila)	N05AX15	Behandling af skizofreni.	Klausuleret tilskud ³	B	1,5 mg	56 stk.	1.965,55	1,5-6 mg per dag.	<u>1,5-6 mg</u> 35,10-140,40
					3 mg				<u>3-6 mg</u> 35,10-70,20
					4,5 mg				<u>4,5 mg</u> 35,10
					6 mg				<u>6 mg</u> 35,10
Brexipiprazol, filmovertrukne tabletter (RXULTI)	N05AX16	Behandling af skizofreni.	Klausuleret tilskud ³	B	1 mg	28 stk.	947,55	2-4 mg per dag.	<u>2-4 mg</u> 67,68-135,36
					2 mg		971,65		<u>2-4 mg</u> 34,70-69,40
					3 mg				<u>3 mg</u> 34,70

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ⁴	Dosis ⁵	Pris per daglig dosis (kr.)
					4 mg				$\frac{4 \text{ mg}}{34,70}$

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Klausuleret tilskud til patienter, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller 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 antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering.

³ Klausuleret tilskud til patienter med skizofreni, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

⁴ Pris inklusive recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

⁵ Dosis ifølge produktresumé.