



Arvelle Therapeutics Sweden
Östermalmstorg 1,
114 42 Stockholm, Sweden

5. oktober 2021
Sagsnr. 2021064288
Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Att.: Lars Nicklasson, Director, Market Access and Public Affairs, Nordics

Ontozry får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Ontozry, tabletter med indhold af cenobamat i styrken 12,5 mg og filmovertrukne tabletter med indhold af cenobamat i styrkerne 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg får med virkning fra den 18. oktober 2021 generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Supplerende behandling af epileptiske anfald, hvor supplerende behandling med antiepileptika med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres".

Sagsfremstilling

I har den 15. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Ontozry, tabletter med indhold af cenobamat i styrken 12,5 mg og filmovertrukne tabletter med indhold af cenobamat i styrkerne 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg (herefter Ontozry).

Godkendt indikation

Ontozry er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til supplerende behandling af fokale krampeanfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne patienter med epilepsi, som ikke er blevet tilstrækkeligt kontrolleret på trods af tidligere behandling med mindst 2 antiepileptiske lægemidler.

Udleveringsgruppe

Ontozry er placeret i udleveringsgruppe NBS (neurologi).

Anbefalet dosis

Den anbefalede startdosis af cenobamat er 12,5 mg per dag, titreret gradvist til den anbefalede måldosis på 200 mg per dag (se Tabel 1). Baseret på klinisk respons kan dosis øges til maksimalt 400 mg per dag.¹

Tabel 1: Anbefalet dosis af Ontozry til voksne med fokale anfald ved epilepsi¹

Behandlingsfase	Dosis (per dag, oral)	Varighed
Behandlingsstart	12,5 mg	Uge 1 og 2
	25 mg	Uge 3 og 4
Titring	50 mg	Uge 5 og 6
	100 mg	Uge 7 og 8
	150 mg	Uge 9 og 10
Måldosis	200 mg	Uge 11 og 12 og fremefter
Dosisoptimering	Nogle patienter, som ikke opnår optimal anfaldskontrol, kan have gavn af doser over 200 mg (med forøgelse på 50 mg/dag hver anden uge) op til maksimalt 400 mg dagligt.	

Anbefalet behandling

Dansk Neurologisk Selskab (DNS) har i 2020 opdateret deres behandlingsvejledning *Antiepileptisk behandling*² og instruks *Valg af antiepileptisk præparat*³ (offentliggjort før markedsføringstilladelse til cenobamat).

Til valg af første antiepileptika til behandling af fokal epilepsi oplister DNS² følgende lægemidler i prioriteret rækkefølge:

- Lamotrigen eller levetiracetam (ligestillet 1. eller 2. valg),
- brivacetam,
- carbamazepin depot,
- eslicarbazepin,
- lacosamid,
- oxcarbazepin,
- perampenal,
- topiramat,
- valproat depot eller
- zonisamid.

Herudover nævner DNS clobazam som tillægsbehandling i instruks for *Valg af antiepileptisk præparat*³.

Valg af behandling afhænger derudover af køn (kvinder i fertil alder) samt virknings- og bivirkningsprofil.^{2,3}

Ved manglende effekt kan behandlingen forsøges omlagt til et andet præparat i monoterapi. I tilfælde hvor omlægning af behandlingen ikke har effekt, kan det overvejes at kombinere flere præparater med forskellige virkningsmekanismer.² Medicinsk behandlingsrefraktær epilepsi foreligger når to velvalgte præparater i optimale doser i monoterapi eller når et velvalgt præparat i monoterapi og efterfølgende kombinationsterapi ikke medfører behandlingskontrol eller intolerable bivirkninger.²

Studier af Ontozry

Studie C017^{4,5}

Et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret, dosis-respons fase II studie, som undersøgte effekten af cenobamat 100 mg, cenobamat 200 mg, cenobamat 400 mg eller placebo administreret én gang dagligt i tillæg til behandling med 1-3 antiepileptiske lægemidler hos voksne med ukontrolleret fokal epilepsi (samlet patientgruppe = 437). Størstedelen af patienterne var i forvejen i behandling med 2-3 antiepileptika, heraf var de hyppigst anvendte levetiracetam, lamotrigin og carbamazepin.

For det primære effektmål, $\geq 50\%$ reduktion i anfaldsfrekvens ved 12-ugers vedligeholdelsesbehandling, viste cenobamat i styrkerne 100 mg, 200 mg og 400 mg en signifikant stigning i responsraterne sammenlignet med placebo. For det sekundære effektmål, median procentvis ændring i anfaldsfrekvens ved 12-ugers vedligeholdelsesbehandling, viste cenobamat i styrkerne 100 mg, 200 mg og 400 mg en signifikant ændring sammenlignet med placebo.

En post-hoc analyse^{6,a} viste, at klinisk relevante reduktioner i anfaldsfrekvens ved behandling med cenobamat i styrkerne 100 mg, 200 mg og 400 mg sammenlignet med placebo var uafhængige af antallet af antiepileptiske lægemidler (1, 2 eller >2), baseline anfaldsfrekvens eller varighed af epilepsi, samt at effekten var uafhængig af virkningsmekanismen af det antiepileptiske lægemiddel anvendt ved baseline.

Studie C013⁷

Et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase II studie, som undersøgte effekten af cenobamat 200 mg eller placebo administreret én gang dagligt i tillæg til behandling med 1-3 antiepileptiske lægemidler hos voksne med ukontrolleret fokal epilepsi (samlet patientgruppe = 222). Størstedelen af patienterne var i forvejen i behandling med 2-3 antiepileptika, heraf var levetiracetam, carbamazepin, lamotrigen og oxcarbazepin de hyppigst anvendte.

For det primære effektmål, procentvis ændring i 28-dags fokal anfaldsfrekvens fra baseline, viste cenobamat 200 mg en signifikant median procentvis reduktion af anfaldsfrekvens sammenlignet med placebo. For det sekundære effektmål, $\geq 50\%$ reduktion i anfaldsfrekvens og vurdering af anfaldsfrekvens baseret på anfaldstype, viste cenobamat en signifikant højere responsrate sammenlignet med placebo og signifikant reduktion i anfaldsfrekvens baseret på anfaldstype.

Post-hoc analysen⁷ viste, at der var signifikant flere personer i behandling med cenobamat, der var anfaldsfrie i vedligeholdelsesperioden sammenlignet med placebo.

Indirekte sammenligningsstudier

Ansøger har i sin ansøgning vedlagt upublicerede indirekte sammenligningsstudier^{b,c} af cenobamat som supplerede behandling overfor andre antiepileptiske lægemidler. Studierne er nedenfor benævnt *netværksmeta-analyse* og *Bucher indirekte sammenligningsanalyse*.

Den upublicerede netværksmeta-analyse^b er baseret på data fundet via en systematisk litteratursøgning (56 randomiserede kliniske studier og 18 open-label extensions). Der blev udført to forskellige analysemodeller med tre separate analyser af cenobamat overfor henholdsvis, 1) tredje generations antiepileptiske lægemidlerne lacosamid, brivaracetam, eslicarbazepin acetat og perampanel, 2) tredje generations antiepileptiske lægemidlerne og levetiracetam og 3) tredje generation antiepileptiske lægemidlerne samlet som én komparator.

For andelen af patienter med $\geq 50\%$ responsrate i vedligeholdelsesfasen viste analyse 1 at,

[redacted]
[redacted] Analyse 2 viste, [redacted]
[redacted] I den anden analysemodel var [redacted]

^a Poster vedlagt ansøgningen: Brandt C, Serratos JM, Sanchez-Alvarez JC et al. Efficacy of adjunctive cenobamate: post-hoc analysis in patients grouped by concomitant anti-epileptic drug type. Præsenteret ved the German Society of Epileptology Annual Meeting, 6-9 September 2020, Freiburg, Tyskland.

^b Indirect treatment comparisons of cenobamate versus third generation anti-seizure medications and levetiracetam. Report. PHMR for Arvelle Therapeutics. 25. januar 2021.

^c Bucher indirect treatment comparisons of cenobamate and third generations ASMs for the TLV submission. Report. PHMR for Arvelle Therapeutics. 12. marts 2021.

den samlede analyse med én komparator (analyse 3) var [REDACTED]
[REDACTED] For opnåelse af anfaldsfrihed var [REDACTED]

Bucher indirekte sammenligningsanalyse^c er baseret på data fra ovenstående litteratursøgning, sammenlignede cenobamat med lægemidlerne lacosamid, brivaracetam, eslicarbazepin acetat og perampanel. Der blev udført to forskellige analysemodeller med fem separate analyser med cenobamat mod de individuelle lægemidler og mod lægemidlerne samlet som én komparator.

For andelen af patienter med $\geq 50\%$ responsrate i vedligeholdelsesfasen viste analyserne, [REDACTED]
[REDACTED] or opnåelse af anfaldsfrihed viste analyserne [REDACTED]

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Ontozry er 26,87 – 107,49 kr. per daglig dosis afhængig af dosering fra 12,5 mg til 400 mg.

Prisen per daglig dosis for tablet- eller kapselformer af lægemidler med indhold af levetiracetam, lamotrigin, carbamazepin, oxcarbazepin, valproinsyre, topiramet og zosamid, der har generelt tilskud, ligger på mellem 0,76 – 53,22 kr.

Prisen per daglig dosis for tabletformer af lægemidler med indhold af eslicarbazepin, lacosamid, perampanel og brivaracetam, der har generelt klausuleret tilskud, ligger på mellem 16,42 – 118,92 kr.

Detaljeret prisoversigt findes i Medicintilskudsnettets indstilling af den 24. september 2021.

Sagsforløb

I har den 15. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Ontozry.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 17. august 2021. I deres indstilling af den 24. september 2021 anbefalede nævnet, at Ontozry får generelt klausuleret tilskud.

Nævnet anbefalede, at Ontozry får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Supplerende behandling af epileptiske anfald, hvor supplerende behandling med antiepileptika med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres".

I sin indstilling af den 24. september 2021 udtaler nævnet:

"Vi vurderer, at Ontozry har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Ontozry står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Ontozry er godkendt til supplerende behandling af fokale krampeanfald med eller uden sekundær generalisering hos

voksne patienter med epilepsi, som ikke er blevet tilstrækkeligt kontrolleret på trods af tidligere behandling med mindst 2 antiepileptiske lægemidler¹. Vi lægger desuden vægt på studierne C017^{4,5,6,a} og C013⁷, der viser, at cenobamat 100 mg til 400 mg som tillægsbehandling, signifikant reducerer anfaldsfrekvens og øger andelen af anfaldsfrie patienter sammenlignet med placebo.

På denne baggrund og i det, at vi forudsætter, at det er specialister, der varetager behandlingen med lægemidlet, som formodes at have kendskab til lægemidlets anvendelse, vurderer vi, at indikationen udgør en lille velafgrænset gruppe af voksne patienter med behov for supplerende behandling af epilepsi anfald, som må forventes at have en værdifuld effekt af Ontozry.

Vi vurderer imidlertid, at behandlingsprisen på 26,87 – 107,49 kr. per dag for Ontozry kun står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af ovenstående klausul.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at behandlingsprisen for de lægemidler i tablet- eller kapselform, der anbefales af DNS^{2,3} og har generelt tilskud uden klausulering, er væsentligt lavere end behandlingsprisen for Ontozry i tilsvarende doser, og at prisen for Ontozry derfor ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, der kan behandles med disse lægemidler også hvor de anvendes som supplerende behandling.

Behandling af fokal epilepsi er en meget individuel behandling² og der vil være patienter, der ikke kan behandles tilstrækkeligt eller ikke tåler ovenstående lægemidler med generelt tilskud.

For disse patienter vurderer vi, at Ontozry kan være et relevant og rationelt behandlingsalternativ. Ved denne vurdering lægger vi vægt på, at behandlingsprisen for Ontozry ligger inden for prisspændet for de lægemidler i tabletform, der anbefales af DNS^{2,3} til behandling af fokal epilepsi, og som har generelt klausuleret tilskud til en lignende patientgruppe samt, at de indirekte sammenligningsstudier^{b,c} tyder på, at cenobamat ikke har dårligere effekt end disse lægemidler.

Med henvisning hertil finder vi, at behandlingsprisen for Ontozry på mellem 26,87 kr. for laveste dosis og 107,49 kr. for højeste dosis står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet anvendes som supplerende behandling af epileptiske anfald, hvor supplerende behandling med andre antiepileptika med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Ontozry, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.”

Vi har den 24. september 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling.

I oplyste den 27. september 2021, at I ikke har bemærkninger til nævnets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^d § 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.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Ontozry har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til patienter omfattet af klausulen:

"Supplerende behandling af epileptiske anfald, hvor supplerende behandling med antiepileptika med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres".

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 24. september 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Ontozry har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at Ontozry er godkendt til supplerende behandling af fokale krampeanfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne patienter med epilepsi, som ikke er blevet tilstrækkeligt kontrolleret på trods af tidligere behandling med mindst 2 antiepileptiske lægemidler¹.

^d Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

Vi lægger desuden vægt på, at behandling med Ontozry 100 mg til 400 mg som til-lægsbehandling, har påvist signifikant reduktion i anfaldsfrekvens og øger andelen af anfaldsfrie patienter sammenlignet med placebo i studierne C017^{4,5,6} og C013⁷.

Vi finder imidlertid, at prisen på 26,87 – 107,49 kr. per daglig dosis for Ontozry udelukkende står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når læge-midlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul, og at Ontozry såle-des alene opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, når lægemidlet ordineres til disse pa-tienter.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at behandlingsprisen for de lægemidler i tablet- eller kapselform, der anbefales af DNS^{2,3} og har generelt tilskud uden klau-sulering, er væsentligt lavere (0,76 – 53,22 kr.) end behandlingsprisen for Ontozry i tilsvarende doser, og vi mener derfor, at prisen for Ontozry ikke står i et rimeligt for-hold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, der kan behandles med disse lægemidler, som også kan anvendes som supplerende behandling.

For patienter, der ikke kan behandles tilstrækkeligt eller ikke tåler disse lægemid-ler, vurderer vi ligesom Medicintilskudsnævnet, at Ontozry kan være et relevant og rationelt behandlingsalternativ. Dette gælder, når vi stiller Ontozry overfor de læge-midler i tabletform, der anbefales af DNS^{2,3} til behandling af fokal epilepsi, og som har generelt klausuleret tilskud til en lignende klausul.

Vi lægger ved denne vurdering i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at be-handlingsprisen for Ontozry ligger inden for prisspændet på 16,42 – 118,92 kr. for behandling med de disse lægemidler i henholdsvis laveste og højeste dosis. Vi lægger endvidere vægt på, at Medicintilskudsnævnet skriver, at sammenlignings-studierne tyder på, at Ontozry ikke har en dårligere effekt end disse lægemidler.

På denne baggrund og idet vi i lighed med Medicintilskudsnævnet forudsætter, at det er specialister, der varetager behandlingen med lægemidlet, som formodes at have kendskab til lægemidlets anvendelse, vurderer vi, at ovennævnte klausul ud-gør en lille velafgrænset gruppe af voksne patienter med fokal epilepsi, som må forventes at have en værdifuld effekt af Ontozry.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Ontozry til ovennævnte klausul.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles gene-relt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, i me-dicintilskudsbekendtgørelsen^e.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

^e Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

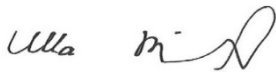
Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

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

Tilskudsstatus for Ontozry bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Ontozry. European Medicines Agency. Offentliggjort 13. april 2021. Opdateret 2. juni 2021. Besøgt 13. juli 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_da.pdf

² Dansk Neurologisk Selskab. Antiepileptisk behandling. Opdateret 11. maj 2020. Besøgt 13. juli 2021. Tilgængelig fra: <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/antiepileptisk-behandling-3/>

³ Dansk Neurologisk Selskab. Valg af antiepileptisk præparat. Instruks. Opdateret 4. maj 2020. Besøgt 13. juli 2021. Tilgængeligt fra: <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/valg-af-antiepileptisk-praeparat-2/>

⁴ Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jan;19(1):38-48

⁵ Vossler DG. Remarkably High Efficacy of Cenobamate in Adults With Focal-Onset Seizures: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Epilepsy Curr.* 2020 Feb 24;20(2):85-87.

⁶ Rosenfeld WE, Nisman A, Ferrari L. Efficacy of adjunctive cenobamate based on number of concomitant antiseizure medications, seizure frequency, and epilepsy duration at baseline: A post-hoc analysis of a randomized clinical study. *Epilepsy Res.* 2021 May;172:106592.

⁷ Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2311-e2322.