

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020042197 (LMST)
Sagsnr. 2020052038 (MTN)
Den 26. juni 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Dinetrel

Zcare4 Generics ApS har den 20. april 2020 søgt om generelt tilskud til Dinetrel.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 26. maj 2020.

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

Dinetrel,
hårde kapsler med indehold af amantadin i styrken 100 mg,
(herefter Dinetrel)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Til behandling af dyskinesier hos patienter med Parkinsons sygdom."

Godkendt indikation

Dinetrel er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til behandling af Parkinsons sygdom.

Dosis

Startdosis er 100 mg daglig den første uge, som efterfølgende øges til 100 mg to gange dagligt. Dosis kan titreres på baggrund af tegn og symptomer. Doser over 200 mg daglig kan give yderligere lindring, men kan også være forbundet med øget toksicitet. Den daglige dosis bør ikke overstige 400 mg. Dosisøgning bør ske gradvist ved intervaller på mindst en uge. Da patienter over 65 år ofte har lav renal clearance og dermed højere plasmakoncentrationer, bør der anvendes den laveste effektive dosis.

Parkinsons sygdom

Parkinsons sygdom er en degenerativ sygdom i hjernen karakteriseret ved tab af dopamin producerende celler.² Den egentlige årsag kendes ikke, men den fremherskende hypotese er, at Parkinsons sygdom formentlig skyldes interaktion mellem udefrakommende toksiske faktorer, en genetisk betinget følsomhed og alder.³

Ifølge Parkinsonforeningen⁴ lever ca. 8.000 danskere med Parkinsons sygdom. Den gennemsnitlige alder ved diagnosticering er 61 år.

Parkinsons sygdom er karakteriseret ved følgende kardinalsymptomer^{5,6}:

- Bradykinesi/hypokinesi/akinesi (langsomme/reducerede/manglende bevægelser),

samt mindst et af de øvrige symptomer:

- Rigiditet (muskelstivhed).
- (Hvile-)tremor.
- Postural instabilitet (kompromitteret gang og balancereflekser) udvikles i forløbet af sygdommen og ofte tidligt ved atypisk parkinsonisme.

Behandlingsvejledninger

Behandling af Parkinsons sygdom

Ifølge Dansk Selskab for Bevægeforstyrrelses (DANMODIS) kliniske vejledning *Parkinsons sygdom*⁵ fra 2011 har levodopa, dopaminagonister og monoaminoxidase-B-hæmmere alle dokumenteret effekt på de motoriske symptomer ved Parkinsons sygdom og kan alle anvendes som førstevalg ved start af behandling af Parkinsons sygdom. Amantadin kan ifølge selskabet anvendes alene eller i tillæg til levodopa og dopaminagonister, men er ikke førstevalg ved start af behandling af Parkinsons sygdom.

Ifølge DANMODIS⁵ kan amantadin anvendes ved:

- fluktuationer og dyskinesier, i tillæg til anden antiparkinsonbehandling.
- atypisk Parkinsons sygdom, hvor levodopa ofte har kortvarig eller ingen virkning på parkinsonsymptomerne.
- vedvarende svær funktionshæmmende tremor i specielle tilfælde. I disse tilfælde kan andre antikolinerge lægemidler også anvendes.

Ifølge Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) artikel *Medicinsk behandling af Parkinsons sygdom*³ kan levodopa i kombination med dekarboxylasehæmmer med eller uden entakapon, dopaminagonister, monoaminoxidase-B-hæmmere (MAO-B-hæmmere), catechol-O-metyltransferase hæmmere (COMT-hæmmere) og antikolinergika alle anvendes ved behandling af Parkinsons sygdom hos nydiagnosticerede patienter. Til patienter over 70 år anbefales levodopa kombineret med dekarboxylasehæmmer som førstevalg, da levodopa er det mest effektive symptomdæmpende lægemiddel og ældre patienter udvikler sjældnere motoriske senbehandlingskomplikationer end yngre patienter. For yngre og midaldrende patienter anbefales MAO-B-hæmmerne selegilin eller rasagilin som monoterapi, dopaminagonisterne ropinirol, pramipexol og rotigotinplaster som monoterapi eller dopaminagonist i kombination med MAO-B-hæmmer.

Herudover nævner The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee⁷ i deres seneste anbefalinger, at amantadin og clozapin kan anvendes ved behandling af dyskinesier, og at amantadin sandsynligvis er effektiv og muligvis klinisk relevant som symptomatisk monoterapi eller symptomatisk tillægsbehandling hos nyligt diagnosticerede eller stabile personer med Parkinsons sygdom. Selskabet vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt med evidens for amantadins effekt på fluktuationer, men nævner blandt andet, at dyb hjernestimulation (DBS) af både nucleus subthalamicus (STN) og globus pallidus pars interna (GPI) er effektive og klinisk relevant ved behandling af fluktuationer.

Dyskinesier, herunder behandling

Dyskinesier (abnorme ufrivillige bevægelser) er ifølge Lægehåndbogen² og Pro.medicin⁸ en almindelig bivirkning til levodopabehandlingen, som ofte optræder ved fremskreden Parkinsons sygdom.

Et studie af Hauser et al. (2007)⁹ har vist, at efter henholdsvis fem og 10 års behandling får 45% og 78% af patienter med Parkinsons sygdom i behandling med levodopa levodopainducerede dyskinesier (LID).

Udviklingen af LID menes at skyldes uhensigtsmæssige svingninger i plasmakoncentrationen af levodopa, da lægemidlet har en forholdsvis kort halveringstid (ca. 90 minutter) og absorberes uregelmæssigt.¹⁰

Ifølge DANMODIS kliniske vejledning *Parkinsons sygdom*⁵ kan peak-dose dyskinesier behandles ved at reducere dosis af levodopa samtidig med at tidsintervallet mellem doserne forkortes. Tillæg af en dopaminagonist, COMT-hæmmer eller MAO-B-hæmmer kan bedre tilstanden.

Amantadin kan ifølge DANMODIS anvendes til behandling af dyskinesier, herunder peak dose dyskinesier forårsaget af høje plasmakoncentrationer af levodopa, i tillæg til anden antiparkinsonbehandling. Amantadins effekt er ifølge selskabet ofte kortvarig (uger til måneder) og bør undgås ved kognitivt svækkede patienter med demens eller tidligere hallucinationer på grund af bivirkninger i form af konfusion eller hallucinationer.

Ifølge IRFs udgivelse *Medicinsk Behandling af Parkinsons sygdom*³ kan peak dose dyskinesier behandles med mindre og hyppigere levodopadoser, eventuelt tillæg/justering af dopaminagonister eller eventuelt amantadin. Ved behandling af bifasiske dyskinesier anvendes primært tillæg/justering af dopaminagonister.

The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee⁷ nævner, at både amantadin og clozapin er effektiv og klinisk relevant ved behandling af dyskinesier. Selskabet nævner dog, at behandling med clozapin, i modsætning til behandling med amantadin, kræver monitorering af blodtælling.

Ifølge artiklen af Lian Chen Thomsen et al. (2017)¹¹ er amantadin aktuelt det eneste lægemiddel til behandling af LID i Danmark. I artiklen nævnes det, at man ofte vil forsøge at anvende amantadin til behandling af LID i en periode inden patienten sættes i mere avanceret behandling. Derudover fremgår, at amantadin ikke er egnet til alle patienter og, at mange stopper behandlingen på grund af bivirkninger eller manglende effekt.

Behandlingspris

Vedligeholdelsesdosis er ifølge produktresumet 200 mg. Behandlingsprisen for denne dosis er [REDACTED] kr. per dag.

Farmakologiske behandlingsalternativer

Der er på nuværende tidspunkt ikke markedsført andre lægemidler med indhold af amantadin i Danmark. Aktuelt fremstilles og forhandles amantadin magistrelt som tabletter i styrkerne 50 mg og 100 mg. Behandlingsprisen for magistrelt fremstillet amantadin 200 mg per dag er cirka 6 kr.

Clozapin kan ifølge The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee⁷ anvendes ved behandling af dyskinesier. Der er aktuelt ingen markedsførte lægemidler med indhold af clozapin i Danmark, som er godkendt til behandling af dyskinesier ved Parkinsons sygdom.¹² De markedsførte lægemidler er i stedet godkendt til behandling af behandlingsresistent skizofreni og psykotiske forstyrrelser/lidelser i forbindelse med Parkinsons sygdom, hvis der er manglende effekt ved standardbehandling.

Clozapin nævnes hverken af DANMODIS⁵ eller IRF³ som behandlingsalternativ ved dyskinesier hos personer med Parkinsons sygdom.

Antal patienter i behandling med amantadin

Data fra Sundhedsdatastyrelsens kvartalstal for medicinsalg¹³ viser, at 274 indløste recept på magistrelt fremstillet amantadin i 4. kvartal 2019.

Lægemiddelstyrelsen gav enkelttilskud til magistrelt fremstillet amantadin til 132 personer i 2019.

Begrundelse

Vi indstiller at lægemidlet Dinetrel får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Til behandling af dyskinesier hos patienter med Parkinsons sygdom".

Vi begrundet vores indstilling med, at Dinetrel, har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen på Dinetrel, efter vores vurdering står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ovenstående klausul.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at amantadin har vist effekt på primært levodopainduceret dyskinesier men også på dyskinetiske symptomer i sig selv hos patienter med Parkinsons sygdom. Effektdokumentationen stammer fra randomiserede studier^{14,15,16,17}. Vi har desuden lagt vægt på, at DANMODIS, IRF og The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee anbefaler amantadin til behandling af dyskinesier.

Effekten af amantadin kan være relativt kortvarig (uger til måneder) og amantadin er desuden ikke egnet til alle patienter med Parkinsons sygdom fx kognitivt svækkede patienter med demens eller tidligere hallucinationer på grund af bivirkninger i form af konfusion eller hallucinationer. Mange patienter stopper behandlingen på grund af bivirkninger.

Dinetrel er det eneste godkendte lægemiddel i Danmark med dokumenteret effekt på den hyppigt forekommende bivirkning ved et af førstevalgs-lægemidlerne levodopa til behandling af Parkinsons sygdom.

På denne baggrund og i det vi forudsætter, at det er specialister, der udskriver lægemidlet, som må formodes, at kende til anbefalingerne for lægemidlets anvendelse, (at seponere behandlingen ved aftagende eller utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger,) vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en velafgrænset gruppe, som må forventes at have en værdifuld effekt af Dinetrel.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på [REDACTED] kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi af amantadin til behandling af dyskinesier. Aktuelt er det kun magistrelt fremstillet amantadin, som nævnes som farmakologisk behandling af dyskinesier ved Parkinsons sygdom i Danmark, og der findes således ingen markedsførte lægemidler at sammenligne med.

Vi vurderer, at Dinetrel ikke har en sikker og værdifuld effekt på resten af lægemidlets indikation inden for Parkinsons sygdom, ligesom vi med henvisning hertil ikke finder, at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for disse patienter. Vi vurderer, at effektdata for andre dele af indikationen er utilstrækkelige og at behandling med amantadin ikke er anbefalet som førstevalg til behandling af Parkinsons sygdom.

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Dinetrel, og som kunne betyde, at lægemidlet ikke kan oppebære generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Dinetrel. Lægemiddelstyrelsen. 25. marts 2020. Publiceret 31. marts 2020. Besøgt 16. juni 2020. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHuman%252FD%252FDinetrel%252C%252520h%2525c3%2525a5rde%252520kapsler%252520100%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=c17925f7e25355be188c821f31d73de4&entity_type=productresume&q=Dinetrel&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Parkinsons sygdom. Lægehåndbogen. Opdateret 27. april 2020. Besøgt 18. juni 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/parkinsons-sygdom/>
- ³ Henriksen T, Karlsborg M, Korbo L, Regeur L og Werdelin L. Medicinsk behandling af Parkinsons sygdom. Rationel Farmakoterapi. Institut for Rationel Farmakoterapi. Nr. 12. December 2008. Besøgt 18. juni 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2008/M%C3%A5nedssblad-Rationel-farmakoterapi/M%C3%A5nedssbladet-rationel-Farmakoterapi-12-2008.ashx?la=da&hash=DC6303A40089A920352AFFD7E90EC7C485787FC5>
- ⁴ Fakta om Parkinson. Parkinsonforeningen. Besøgt d. 18. juni 2020. Tilgængelig fra: <https://www.parkinson.dk/fakta-om-parkinson>
- ⁵ Parkinsons sygdom. Diagnose, forløb og behandling fra et tværfagligt perspektiv. Dansk Selskab for Bevægelsesforstyrrelser (DAN-MODIS). Klinisk vejledning. 2. udgave 2011. Besøgt d. 18. juni 2020. Tilgængelig fra: https://neuro.dk/wordpress/wp-content/uploads/2012/09/Parkinsons_sygdom_Klinisk_Vejledning_2011.pdf
- ⁶ Parkinsonisme. Pro.medicin. Opdateret 12. august 2019. Besøgt 17. juni 2020. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318186>
- ⁷ Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. Mov Disord. 2018 Aug;33(8):1248-1266.
- ⁸ Midler mod dyskinesi. Pro.medicin. Opdateret 10. juli 2019. Besøgt 17. juni 2020. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/219025>
- ⁹ Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. Mov Disord 2007;22:2409-17.
- ¹⁰ Pezzoli G, Zini M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future. Expert Opin Pharmacother 2010;11:627-35.
- ¹¹ Liang Chen Thomsen B, Herz DM, Siebner HR, Løkkegaard A. Dyskinesier ved Parkinsons sygdom: Opdatering om nye billeddannende metoder og behandlingsmuligheder. Ugeskrift for læger, 2017. 179(9): s.784-788.
- ¹² Produktresuméer for lægemidler med indhold af clozapin, tableter, 25 mg eller 100 mg. Tilgængelige fra produktresume.dk.
- ¹³ Kvartalstal medicinsalg. eSundhed. Lægemiddelstatistikregisteret. Sundhedsdatastyrelsen. Besøgt 18. juni 2020. tilgængelig fra: <https://www.esundhed.dk/Registre/Laegemiddelstatistikregisteret/Kvartalstal-medicin#tabpanel158AFB3B131B4E8CAD6AEDC787AE3F98>

¹⁴ Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K et al. Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. PLoS One. 2010 Dec 31;5(12) ¹⁴ Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease:the AMANDYSK trial. Neurology. 2014 Jan 28;82(4):3007

¹⁵ Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease:the AMANDYSK trial. Neurology. 2014 Jan 28;82(4):3007

¹⁶ Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Jul 30;25(10):1357-63

¹⁷ Kong M, Ba M, Ren C, Yu L, Dong S et al. An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. Oncotarget. 2017 May 5;8(34):57316-57326