

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020022901 (LMST)
Sagsnr. 2020040988 (MTN)
Den 20. maj 2020

Medicintilskudsrådets indstilling – Ethosuximide "Orifarm"

Orifarm Generics A/S har den 20. februar 2020 søgt om generelt tilskud til Ethosuximide "Orifarm".

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 21. april 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:

Ethosuximide "Orifarm",
bløde kapsler med indhold af ethosuximid i styrken 250 mg,
(herefter Ethosuximide "Orifarm")

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Til behandling af absencer hos piger og fertile kvinder. Til behandling af absencer hos drenge, hvor behandling med valproinsyre har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres. Til behandling af absencer hos mænd og ikke-fertile kvinder, hvor behandling med antiepileptika med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres. Derudover til velbehandlede patienter, hvor det efter lægens samlede kliniske vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte til et andet antiepileptikum."

Godkendt indikation

Ethosuximide "Orifarm" er ifølge produktresuméet¹ godkendt til:

"Voksne, ældre og børn over 6 år:

- Pyknoleptisk absence såvel som kompleks og atypisk absence.
- Myoklonisk-atonisk petit mal og myokloniske anfald hos unge (impulsiv petit mal), hvis andre lægemidler ikke er effektive og/eller ikke tåles."

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1000-1500 mg daglig.

Forekomst af epilepsi herunder absencer

Ifølge Sundhedsstyrelsens Nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge² var der 2.311 børn og unge under 18 år med en epilepsidiagnose i Danmark i 2014. Epilepsiforeningen oplyser på sin hjemmeside³, at ca. 50.000 personer har epilepsi i Danmark.

¹ Produktresumé for Ethosuximide "Orifarm". 12. september 2019. Tilgængelig fra www.produktresume.dk

² National Klinisk Retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge. Sundhedsstyrelsen. 2015. Tilgængelig fra <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/NKR-Epilepsi-hos-børn-og-unge/NKR-epilepsi-rapport---endelig-version-til-hjemmesiden.ashx?la=da&hash=679278FC052A7BA00774B0E521498E260CED2673>

³ Epilepsi i tal. Epilepsiforeningen. Besøgt 6. maj 2020. Tilgængelig fra: <https://www.epilepsiforeningen.dk/epilepsi/epilepsi-i-tal/>

Ifølge Lægehåndbogen⁴ forekommer absencer sjældent hos voksne, mens børneabsenceepilepsi udgør ca. 5% af epilepsier hos børn med overvægt af piger. Børneabsenceepilepsi debuterer oftest i 6-7 årsalderen hos normalt udviklede børn med en genetisk disposition til epilepsi.

Symptomer

Absencerne kan optræde hyppigt og varer oftest 5-15 sekunder. Hos 50% af børnene er fjernhedsepisoderne associeret med milde kloniske komponenter som blinken eller en let atonisk komponent med for eksempel nik med hovedet. 50-80% har også generaliserede tonisk-kloniske anfald ved opvågning. Som oftest går epilepsien spontant i remission, men 15% går over i myoklon epilepsi i puberteten. 40% af patienterne responderer ikke på det først valgte antiepileptikum.⁵

Behandlingsvejledninger

National Institute of Health and Care Excellence (NICE) skriver i behandlingsvejledningen *Epilepsies: diagnosis and management*⁶, at ethosuximid bør tilbydes som førstevalgsbehandling af absencer hos fertile piger og kvinder, inklusive piger, der vurderes at have brug for antiepileptisk behandling ind i deres fertile alder, samt at drenge, mænd og ikke-fertile kvinder bør tilbydes behandling med enten ethosuximid eller valproinsyre. Derudover anbefaler NICE at anvende lamotrigin hos børn, unge og voksne med absenceepilepsi i de tilfælde, hvor ethosuximid eller valproinsyre er uegnet, er uden tilstrækkelig effekt eller ikke tolereres. Absenceepilepsi hos børn kan ifølge Sundhedsstyrelsens Referenceprogram for epilepsi⁷ behandles med ethosuximid, lamotrigin eller valproat (listet alfabetisk). Lægehåndbogen⁵ og Pro.medicin⁸ skriver, at valproinsyre eller ethosuximid er førstevalg ved absencer hos børn.

Ifølge Lægehåndbogens generelle oversigt om epilepsi⁹ kan ethosuximid anvendes alene, når der udelukkende er tale om absencer. Herudover nævnes, at lamotrigin og valproinsyre anvendes hyppigt til behandling af epilepsi, hvor absencer er en del af epilepsisyndromet. Pro.medicin¹⁰ skriver, at lamotrigin, levetiracetam eller valproinsyre er 1. valg som monoterapi ved behandling af absencer hos voksne og at ethosuximid kan betragtes som et andet 1. linjepræparat. Valproinsyre anbefales dog generelt ikke til behandling af fertile piger og kvinder.

Udtalelse fra Dansk Epilepsi Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab

Lægemiddelstyrelsen har indhentet en samlet udtalelse fra Dansk Epilepsi Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab om ethosuximids anvendelse i Danmark.

Lægemiddelstyrelsen har spurgt, hvilken behandling danske læger anvender til patienter med absenceepilepsi – opdelt på henholdsvis piger/kvinder og drenge/mænd. Hertil svarer selskabet, at ethosuximid anvendes til behandling af børneabsenceepilepsi, men at valproinsyre også kan anvendes. Selskabet angiver desuden, at valproinsyre ikke foretrækkes ved behandling af piger og kvinder i den fertile alder på grund af risiko for fostermisdannelser, hvorfor anbefalingerne for behandling af piger og kvinder er forskellige fra drenge og mænd.

I udtalelsen henvises derudover til et studie af Glauser et al. (2010)¹¹, som viser, at ethosuximid og valproinsyre er mere effektive sammenlignet med lamotrigin til behandling af absenceepilepsi hos børn.

⁴ Epilepsi hos børn, Lægehåndbogen. Opdateret 17. december 2018. Besøgt 2. marts 2020. Tilgængelig fra <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/neurologi/epilepsi-hos-boern>

⁵ Epilepsi hos børn, Lægehåndbogen. Opdateret 17. december 2018. Besøgt 2. marts 2020. Tilgængelig fra <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/neurologi/epilepsi-hos-boern>

⁶ Epilepsies: diagnosis and management, clinical guideline [CG137], afsnit 1.9.5. NICE. Opdateret februar 2020. Besøgt d. 2. marts 2020. Tilgængelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance>

⁷ Referenceprogram for epilepsi. Sundhedsstyrelsen. 2005. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2005/Publ2005/CEMTV/Refprog_epilepsi/referenceprogram_epilepsi_180505.-d.-pdf.ashx

⁸ Epilepsi hos børn. Pro.medicin. Opdateret 3. juni 2019. Besøgt 11. maj 2020. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318166>

⁹ Epilepsi. Lægehåndbogen. Opdateret 24. marts 2020. Besøgt 12. maj 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/kramper/epilepsi/>

¹⁰ Epilepsi hos voksne. Pro.medicin. Opdateret 23. juli 2019. Besøgt 6. Maj 2020. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318206#a050>

¹¹ Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in the childhood absence epilepsy. N Engl J Med. 2010;362(9):790-99.

Lægemiddelstyrelsen har også spurgt, om danske læger anvender ethosuximid til andre patienter med epilepsi fx patienter med myokloniske anfald. Hertil svarer selskabet, at ethosuximid kan forsøges hos børn ved behandling af absencer ved for eksempel juvenil myoklon epilepsi. Ethosuximid har ikke effekt på andre anfaldstyper og er derfor heller ikke nævnt som førstevalg ved juvenil myoklon epilepsi. Selskabet skriver endvidere, at det er sjældent, at absencer er den eneste anfaldstype hos voksne og derfor anbefales ethosuximid ikke som førstevalg til behandling af absencer hos voksne.

Behandlingspriser

På det danske marked findes på nuværende tidspunkt oral opløsning med indhold af ethosuximid, som har generelt tilskud og koster 44,60-66,90 kr. per daglig dosis (1.000-1.500 mg).

Læger kan ansøge om udleveringstilladelse til det ikke-registrerede lægemiddel Petnidan, som er bløde kapsler med indhold af ethosuximid i styrken 250 mg, til patienter, der ikke kan anvende den orale opløsning. Prisen for en pakning med 100 stk. bløde kapsler lå i 2019 mellem 646-686 kr.

Valproinsyre findes i forskellige faste og flydende formuleringer til priser på 2,76-15,88 kr. per daglig dosis (900 mg-1.000 mg) for depottabletter, enterotabletter og depotkapsler, 7,81 kr. per daglig dosis (1.000 mg) for orale dråber og 25,33-25,58 kr. per daglig dosis (1.000 mg) for oral opløsning.

Lamotrigin findes i forskellige faste orale formuleringer. Behandlingsprisen er 3,39-12,34 kr. per daglig dosis (200 mg) for dispergible tabletter, tabletter og tygge-/dispergible tabletter.

Levetiracetam findes i forskellige faste og flydende orale formuleringer, hvor prisen for tabletbehandlingen er 2,50-8,24 kr. per daglig dosis (1.000 mg). Behandling med oral opløsning med indhold af levetiracetam er 8,02-19,19 kr. per daglig dosis (1.000 mg).

Behandlingsprisen for Ethosuximide "Orifarm" bløde kapsler med indhold af ethosuximid i styrken 250 mg ligger på niveau med prisen på den allerede markedsførte orale opløsning med indhold af ethosuximid og er højere end prisen på valproinsyre i forskellige faste formuleringer samt som orale dråber. Behandlingsprisen for Ethosuximide "Orifarm" er desuden højere end behandlingsprisen for de forskellige orale formuleringer med indhold af lamotrigin eller levetiracetam.

Begrundelse

Vi indstiller, at Ethosuximide "Orifarm", bløde kapsler, 250 mg, får generelt klausuleret tilskud

"Til behandling af absencer hos piger og fertile kvinder. Til behandling af absencer hos drenge, hvor behandling med valproinsyre har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres. Til behandling af absencer hos mænd og ikke-fertile kvinder, hvor behandling med antiepileptika med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres. Derudover til velbehandlede patienter, hvor det efter lægens samlede kliniske vurdering af patienten vil være uhensigtsmæssigt med et præparatskifte til et andet antiepileptikum."

Vi begrundet vores indstilling med, at Ethosuximide "Orifarm", har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på et studie af Glauser et al. (2010), som viser, at ethosuximid og valproinsyre er mere effektive sammenlignet med lamotrigin til behandling af absencer hos børn.

Derudover lægger vi vægt på, at NICE anbefaler, at ethosuximid tilbydes som førstevalgsbehandling af absencer hos piger og fertile kvinder, inklusive piger, der vurderes at have brug for antiepileptisk behandling ind i deres fertile alder, samt at drenge, mænd og ikke-fertile kvinder bør tilbydes behandling med enten ethosuximid eller valproinsyre.

Endelig lægger vi vægt på udtalelsen fra Dansk Epilepsi Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab om ethosuximids anvendelse i Danmark, der siger, at ethosuximid anvendes til behandling af børneabsenceepilepsi, men at valproinsyre også kan anvendes, om end ethosuximid foretrækkes til piger og kvinder i den fertile alder på grund af risiko for forstermisdannelser.

Vi vurderer på denne baggrund og med henvisning til, at det er specialister, der udskriver lægemidlet og må formodes at kende til anbefalingerne for lægemidlets anvendelse, at ovennævnte klausul udgør en velafgrænset gruppe, som må forventes at have en værdifuld effekt af Ethosuximide "Orifarm".

Vi begrundet endvidere vores indstilling med, at prisen på Ethosuximide "Orifarm", efter vores vurdering står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ovenstående klausul.

For så vidt angår piger og fertile kvinder har vi ved vores vurdering lagt vægt på, at ethosuximid ifølge Dansk Epilepsi Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab samt NICE anvendes til behandling af børneabsenceepilepsi og at effekten er sammenlignelig med valproinsyre, men at valproinsyre ikke bør anvendes til piger og kvinder i den fertile alder på grund af risiko for forstermisdannelser. Uanset, at Ethosuximide "Orifarm", bløde kapsler, er væsentligt dyrere end valproinsyre i faste orale formuleringer, finder vi, at den behandlingsmæssige værdi af Ethosuximide "Orifarm", bløde kapsler, står i rimeligt forhold til prisen for denne patientgruppe.

For så vidt angår drenge har vi ved vores vurdering lægt vægt på, at valproinsyre ifølge udtalelsen fra Dansk Epilepsi Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab samt NICE kan anvendes til behandling af absencer hos drenge på linje med ethosuximid. Med henvisning til at behandlingsprisen per dag for de markedsførte faste orale formuleringer med indhold af valproinsyre er langt billigere end behandlingsprisen for Ethosuximide "Orifarm", finder vi, at prisen for Ethosuximide "Orifarm" alene står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for drenge med absencer, som ikke har tilstrækkelig effekt eller ikke tåler behandling med valproinsyre.

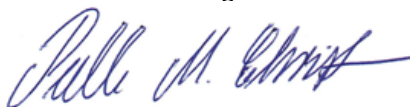
For så vidt angår ikke-fertile kvinder og mænd har vi lagt vægt på, at ethosuximid ifølge Dansk Epilepsi Selskab og Dansk Pædiatrisk Selskab ikke anbefales som førstevalg til behandling af absencer hos voksne. Dette begrundes med, at ethosuximid kun har effekt på absencer og absencer er sjældent den eneste anfaldstype hos voksne med epilepsi. Vi lægger desuden vægt på, at Lægehåndbogen foruden ethosuximid og valproinsyre, nævner at lamotrigin hyppigt anvendes til behandling af epilepsi, hvor absencer er en del af epilepsisyndromet og at Pro.Medicin nævner valproinsyre, lamotrigin og levetiracetam som førstevalgsbehandling til voksne og ethosuximid kan betragtes som et andet 1. linjepræparat. På denne baggrund finder vi, at prisen for Ethosuximid "Orifarm" alene står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til behandling af mænd og ikke-fertile kvinder, hvor behandling med andre antiepileptika med generelt tilskud har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Endelig vurderer vi, at der kan være patienter, der i dag er velbehandlede med ethosuximid oral opløsning eller med bløde kapsler med indhold af ethosuximid, som patienten fx har fået på udleveringstilladelse, hvor det efter lægens samlede kliniske vurdering af patienten vil være u hensigtsmæssigt med et præparatskifte til et andet antiepileptikum. Til sådanne patienter vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi af Ethosuximide "Orifarm" står i et rimeligt forhold til prisen. Vi har ved denne vurdering lagt vægt på, at behandlingen af epilepsi er en kompleks og individuel behandling, der i høj grad varetages af speciallæger i neurologi og pædiatri og at der kan være patienter, hvor lægen vurderer, at et præparatskifte er forbundet med for stor risiko for tilbagefald.

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

Hvis Lægemiddelstyrelsen følger vores indstilling, anbefaler vi, at Lægemiddelstyrelsen genoptager spørgsmålet om den fremtidige tilskudsstatus til ethosuximid oral opløsning med henblik på ændring af tilskudsstatus til generelt klausuleret tilskud med en tilsvarende klausul med henvisning til samme begrundelse som ovenfor.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen