



2care4 Generics ApS
Att. Karsten Christensen

3. juli 2020
Sagsnr. 2020042197

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

Dinetrel får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Dinetrel hårde kapsler med indhold af amantadin i styrken 200 mg får med virkning fra markedsføringstidspunktet generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Til behandling af dyskinesier hos patienter med Parkinsons sygdom, hvor behandlingen varetages under ansvar af en speciallæge i neurologi".

Sagsfremstilling

I har den 20. april 2020 ansøgt om generelt tilskud til det receptpligtige lægemiddel Dinetrel hårde kapsler med indhold af amantadin i styrken 200 mg (herefter Dinetrel).

Dinetrel er ifølge produktresumeeet¹ godkendt til behandling af Parkinsons sygdom.

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.

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 (muskeltivhed).
- (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 Bevægelsesforstyrrelser (DANMODIS) kliniske vejledning *Parkinsons sygdom*⁵ fra 2011 har levodopa, dopaminagonister og monoami-

nooxidase-B-hæmmere (MAO-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, MAO-B-hæmmere, catechol-O-methyltransferase hæmmer (COMT-hæmmer) og antikolinergika alle anvendes ved behandling af Parkinsons sygdom hos nydiagnosticerede patienter. Til patienter over 70 år anbefales levodopa kombineret med dekarboxylasehæmmer som første valg, 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 en 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 plasmakonzentrationen 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 DANMODIS⁵ anvendes til behandling af dyskinesier, herunder peak dose dyskinesier forårsaget af høje plasmakonzentrationer 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 til-læg/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 be-handling med amantadin, kræver monitorering af blodtælling.

Ifølge artiklen af Lian Chen Thomsen et al. (2017)¹¹ er amantadin aktuelt det ene-ste 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 eg-net til alle patienter og, at mange stopper behandlingen på grund af bivirkninger eller manglende effekt.

Studier af amantadin

I forhold til Dinetrels effekt på dyskinesier hos personer med Parkinsons sygdom, henviser I til tre randomiserede, placebo-kontrollerede studier^{12,13,14} og en meta-analyse¹⁵. Resultaterne af studierne og meta-analysen viser, at amantadin har ef-fekt på dels dyskinetiske symptomer i sig selv og dels på LID.

Behandlingspris

Vedligeholdelsesdosis er ifølge produktresumet 200 mg. Behandlingsprisen for denne dosis er ■■■■■ 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 mar-kedsførte lægemidler med indhold af clozapin i Danmark, som er godkendt til be-handling af dyskinesier ved Parkinsons sygdom.¹⁶ De markedsførte lægemidler er i stedet godkendt til behandling af behandlingsresistent skizofreni og psykotiske for-styrrelser/lidelser i forbindelse med Parkinsons sygdom, hvis der er manglende ef-fekt 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 medicinsalg¹⁷ viser, at 323 perso-ner indløste recept på magistrelt fremstillet amantadin i 1. kvartal 2020.

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

Medicintilskudsnettets anbefaling

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 26. maj 2020. Nævnet anbefaler, at Dinetrel får generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 26. juni 2020 udtaler nævnet:

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. 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 førstevalgslægemidlerne 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.

Partshøring

Vi partshørte jer den 26. juni 2020 over Medicintilskudsnettets indstilling.

I svarede den 30. juni 2020, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskudsnettets indstilling.

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.

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 Dinetrel 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:

"Til behandling af dyskinesier hos patienter med Parkinsons sygdom, hvor behandlingen varetages under ansvar af en speciallæge i neurologi".

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnettets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 26. juni 2020, og som citeret ovenfor.

Sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation

Vi vurderer, at Dinetrel har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at amantadin har vist klinisk relevant effekt på primært levodopainduceret dyskinesier men også på dyskinetiske sympto-

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

mer i sig selv hos patienter med Parkinsons sygdom. Effektdokumentationen stammer fra de tre randomiserede studier af Sawada et al. (2010), Ory-Magne et al. (2014), Wolf et al. (2010) og meta-analysen af Kong et al. (2017). 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 imidlertid det eneste godkendte lægemiddel i Danmark med dokumenteret effekt på den hyppigt forekommende behandlingskrævende bivirkning ved et af førstevalgslægemidlerne levodopa til behandling af Parkinsons sygdom. Der er dermed ingen farmakologiske behandlingsalternativer til amantadin. Med henvisning hertil finder vi på trods af lægemidlets relativt kortvarige virkning, at der er tale om en værdifuld terapeutisk virkning.

Vi vurderer, at det er specialister, der ordinerer lægemidlet, som må formodes, at kende til anbefalingerne for lægemidlets anvendelse herunder at optimering af levodopa dosering bør forsøges og eventuelt tillæg af en dopaminagonist, COMT-hæmmer eller MAO-B-hæmmer overvejes inden anvendelse af amantadin, samt er opmærksom på at seponere behandlingen ved aftagende eller utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger. For at understøtte at behandling med amantadin forbeholdes netop disse patienter vurderer vi, at behandling med Dinetrel bør varetages under ansvar af en speciallæge i neurologi. Med henvisning hertil vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en velafgrænset gruppe, som må forventes at have en værdifuld terapeutisk effekt af Dinetrel.

Vi vurderer, at Dinetrel ikke har en sikker og værdifuld effekt på resten af lægemidlets indikation inden for Parkinsons sygdom. Vi mener, at effektdata for andre dele af indikationen er utilstrækkelige, og vi lægger vægt på, at behandling med amantadin ikke er anbefalet som førstevalg til behandling af Parkinsons sygdom.

Rimeligt forhold mellem prisen og lægemidlets behandlingsmæssige værdi

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.

Når der markedsføres et godkendt lægemiddel, der kan erstatte det magistrelt fremstillede, kan lægemidlet ikke længere fremstilles magistrelt^b uden der i særlige tilfælde foreligger en tilladelse hertil fra Lægemiddelstyrelsen.

For nuværende findes der således ingen farmakologiske behandlingsalternativer at vurdere Dinetrels behandlingsmæssige værdi og prisen overfor på det danske marked.

Vi lægger vægt på, at Dinetrel er det eneste lægemiddel i Danmark med dokumenteret klinisk relevant effekt på den hyppigt forekommende behandlingskrævende

^b § 13, stk. 2 i lov om apoteksvirksomhed, se lovbekendtgørelse nr. 801 af 12. juni 2018. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2018/801>

bivirkning ved et af førstevalgslægemidlerne levodopa til behandling af Parkinsons sygdom. Vi lægger desuden vægt på, at de ovenfor nævnte studier og meta-analysen viser, at amantadin også har effekt på dyskinetiske symptomer i sig selv. Endvidere lægger vi vægt på, at Medicintilskudsnevnet vurderer, at der er tale om en rimelig pris for den behandlingsmæssige værdi af amantadin til behandling af patienter omfattet af klausulen.

Vi vurderer, at effektdata for andre dele af indikationen er utilstrækkelige og lægger vægt på, at behandling med amantadin ikke er anbefalet som førstevalg til behandling af Parkinsons sygdom. Vi finder med henvisning hertil, at prisen ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for andre dele af indikationen.

Øvrige forhold

Vi finder ikke, at der foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskuds bekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Dinetrel.

Vi har i den forbindelse vurderet, om der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Dinetrel, er risiko for, at det anvendes som førstevalg, jævnfør medicintilskuds bekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5.

Vi finder ikke, at der foreligger en sådan risiko, idet vi vurderer at behandling med amantadin varetages under ansvar af en speciallæge i neurologi.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Medicintilskudsnevnet vurderer, at det er specialister, der ordinerer amantadin. Vi vurderer, at når det afspejles i klausulen, at behandlingen med amantadin med generelt klausuleret tilskud, skal varetages under ansvar af en speciallæge i neurologi, vil det sikre, at behandling med amantadin sker efter optimering af levodopa dosering er forsøgt og eventuelt tillæg af en dopaminagonist, COMT-hæmmer eller MAO-B-hæmmer er overvejet, samt at behandlingen seponeres ved aftagende eller utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger.

Dinetrel opfylder dermed kriterierne for generelt klausuleret tilskud til behandling af dyskinesier hos patienter med Parkinsons sygdom, hvor behandlingen varetages under ansvar af en speciallæge i neurologi.

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

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2 og 4, i medicintilskuds bekendtgørelsen^c.

Klagevejledning

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

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

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

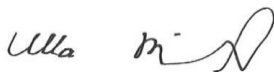
Revurdering

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

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

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

¹ Produktresumé for Dinetrel. Lægemiddelstyrelsen. 25. marts 2020. Publiceret 31. marts 2020. Besøgt 29. juni 2020. Tilgængelig fra:

http://produktresume.dk/AppBuilder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FPCREPL%252FHuman%252FD%252FDinetrel%252C%252520h%2525c3%2525a5rde%252520kapsle%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 29. juni 2020. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/ovrigt-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 29. juni 2020. Tilgængelig fra:

<https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2008/M%C3%A5nedsskrift-Rationel-farmakoterapi/M%C3%A5nedsskriftet-rationel-Farmakoterapi-12-2008.ashx?la=da&hash=DC6303A40089A920352AFFD7E90EC7C485787FC5>

⁴ Fakta om Parkinson. Parkinsonforeningen. Besøgt d. 29. 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 (DANMODIS). Klinisk vejledning. 2. udgave 2011. Besøgt d. 29. juni 2020.

Tilgængelig fra: https://neuro.dk/wordpress/wp-content/uploads/2012/09/Parkinsons_sygdom_Klinisk_Vejledning_2011.pdf

⁶ Parkinsonisme. Pro.medicin. Opdateret 27. maj 2020. Besøgt 29. 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 11. maj 2020. Besøgt 29. 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 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)

¹³ Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, Bonnet AM, Brefel-Courbon C et al. Withdrawing amantadine in dyskinesic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014 Jan 28;82(4):3007

¹⁴ 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

¹⁵ 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

¹⁶ Produktresuméer for lægemidler med indhold af clozapin, tabletter, 25 mg eller 100 mg. Tilgængelige fra produktresume.dk.

¹⁷ Kvartalstal medicinsalg. eSundhed. Lægemiddelstatistikregisteret. Sundhedsdatastyrelsen. Besøgt 29. juni 2020. tilgængelig fra:

<https://www.esundhed.dk/Registre/Laegemiddelstatistikregisteret/Kvartalstal-medicin#tabpanel158AFB3B131B4E8CAD6AEDC787AE3F98>