



CampusPharma AB

Att.: Pernilla Strandberg, Nordic Product Manager Gynecology

21. oktober 2022
Sagsnr. 2022070874

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

Xonvea får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Xonvea får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 8. juli 2022 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Xonvea, enterotabletter, med indhold af doxylamin og pyridoxin i styrkerne 10 mg og 10 mg (herefter Xonvea).

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Xonvea fik markedsføringstilladelse den 20. juli 2022 og forventes markedsført i Danmark oktober 2022. Xonvea er placeret i udleveringsgruppe B.

Godkendt indikation

Xonvea er indiceret til behandling af graviditetskvalme og -opkastning under graviditet hos kvinder, der ikke responderer på konservativ behandling.¹

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Den maksimale anbefalede dosis er fire tabletter dagligt.

Den anbefalede startdosis er to tabletter ved sengetid (dag 1). Hvis denne dosis kontrollerer symptomerne tilstrækkeligt den næste dag, kan patienten fortsætte med at tage to tabletter ved sengetid. Såfremt symptomerne vedvarer hen over eftermiddagen på dag 2, skal patienten fortsætte den sædvanlige dosis med to tabletter ved sengetid (dag 2) og på dag 3 tage tre tabletter (en tablet om morgenen og to tabletter ved sengetid). Hvis disse tre tabletter ikke kontrollerer symptomerne i tilstrækkelig grad på dag 3, kan patienten tage fire tabletter startende på dag 4 (en tablet om morgenen, en tablet midt på eftermiddagen og to tabletter ved sengetid).

Xonvea bør tages som en daglig ordination og ikke efter behov. Fortsat behov for Xonvea bør revurderes efterhånden som graviditeten skrider frem.

For at forhindre en pludselig tilbagevenden af graviditetskvalme og -opkastning anbefales en gradvis nedtrappet dosis Xonvea på seponeringstidspunktet.

Hyperemesis gravidarum

Sygdomsdebut er tidligt i graviditeten. Sygdommen indebærer kvalme og opkastninger, der medfører påvirkning af almentilstanden, herunder dehydrering, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler^{2,3}. Behandlingsmålet er at gennemføre graviditeten med mindst muligt besvær og risiko for barnet. Behandlingsmuligheder omfatter non-farmakologisk behandling, vitamintilskud, medicinsk behandling og akupunktur. Ved mild kvalme og opkastning kan behandlingen varetages i almen

praksis og ved moderat til svær kvalme og opkastning henvises til behandling på hospital.²

Anbefalet behandling

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)³

Det fremgår af DSOGs guideline *Hyperemesis gravidarum* (2021), at patienter med mild graviditetskvalme og -opkastninger (GK) tilbydes non-farmakologisk behandling eller førstevalg farmakologisk behandling. Ved moderat GK og hyperemesis gravidarum (HG) tilbydes både non-farmakologisk og farmakologisk behandling. Den non-farmakologiske behandling består af diæt og alternativ behandling. For den farmakologiske behandling er pyridoxin førstevalg eventuelt suppleret med et antihistamin ved insufficient effekt. DSOG anbefaler antihistaminerne meclozin, cyclizin og diphenhydramin.

DSOG angiver, at kombinationspræparat med indhold af doxylamin og pyridoxin ikke markedsføres i Danmark, men kan skaffes som tilladelsespræparat. Kombinationspræparatet er grundigt undersøgt, hvor der ikke findes en overhyppighed af misdannelser. I stedet for kombinationspræparatet kan der benyttes andre antihistaminer (meclozin, cyclizin eller diphenhydramin), idet, det antages, at der er tale om en klasseeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer.

Studier af Xonvea

DIC-301^{4,5,a}

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie, der undersøgte effekt og sikkerhed af pyridoxin + doxylamin hos voksne gravide kvinder (≥ 18 år) med kvalme og opkastninger, som ikke havde responderet på konservativ behandling (samlet patientgruppe = 256). Behandlingsvarigheden var 14 dage med 2-4 tabletter dagligt afhængig af effekt. Patienterne var gennemsnitlig i 9,3 uger i gestationsalder og havde en gennemsnitlig *Pregnancy Unique-Quantification of Emesis* (PUQE) score ved baseline på $9,0 \pm 2,1$ for doxylamin + pyridoxin gruppen og $8,8 \pm 2,1$ for placebo-gruppen. PUQE-scoren inkluderer antallet af daglige opkastninger, antallet af daglige opkastfølelser og varigheden af daglig kvalme.

For det primære endepunkt, der var ændring i PUQE-score, sås en signifikant ændring på $-4,8 \pm 2,7$ for doxylamin + pyridoxin sammenlignet med $-3,9 \pm 2,6$ for placebo. Forskellen i effekt sås allerede efter 3, 4 og 5 dages behandling. For de enkelte elementer i PUQE-scoren, sås ingen statistisk signifikant forskel mellem placebo og doxylamin + pyridoxin.

DESI⁶

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie fra 1975, først publiceret i 2017, der undersøgte effekten af doxylamin, pyridoxin og dicyclomin på kvalme og opkastninger under graviditet hos kvinder i 1. trimester (samlet patientgruppe = 2308). Studiet viste, at kombinationen med pyridoxin + doxylamin havde signifikant bedre effekt end placebo efter 7 dages behandling. Publikationen konkluderer dog, at der i studiet er høj risiko for bias og tvivlsspørgsmål ved data integriteten.

^a Public Assessment Report, Scientific Discussion. April 2022. Health Products Regulatory Authority, Ireland.

Pris

I jeres høringssvar foreslår I at reducere prisen for Xonvea. Ud fra den reducerede pris beregner vi behandlingsprisen til [REDACTED] kr. per dag.

Behandlingsprisen for det billigste antihistamin (meclozin) anbefalet af DSOG er 6,23 - 11,17 kr. per dag.^b

Kosttilskud med indhold af pyridoxin (vitamin B6) koster 2,79 kr. per dag^c, svarende til en dosering på 22 mg 3 gange dagligt. DSOG anbefaler 25 mg 3 gange dagligt³.

Sagsforløb

I har den 8. juli 2022 ansøgt om generelt tilskud til Xonvea.

Jeres ansøgning blev forelagt Medicintilskudsnævnet den 15. august 2022.

I sin indstilling af den 9. september 2022 udtaler nævnet:

"Vi indstiller, at lægemidlet Xonvea ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at prisen for Xonvea ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når vi stiller Xonvea overfor behandling med antihistaminet meclozin.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at det fremgår af DSOGs guideline Hype-remesis gravidarum³ (2021), at førstevalgsbehandling til GK og HG er pyridoxin eventuelt suppleret med et antihistamin ved insufficient effekt, og at DSOG skriver, at i stedet for behandling med kombinationspræparat med indhold af pyridoxin og doxylamin, kan meclozin, cyclizin eller dipenhydramin anvendes i det, det antages, at der er klasseeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer.

Når vi stiller ovenstående overfor, at behandlingsprisen for Xonvea er [REDACTED] [REDACTED] kr. per dag, mens behandlingsprisen for meclozin er 5,98 - 10,37 kr. per dag, vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi af Xonvea ikke står i et rimeligt forhold til prisen. Meclozin har ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud, men der kan ansøges om enkelttilskud til præparatet. Pyridoxin er et kosttilskud. Der ydes ikke regionalt medicintilskud til kosttilskud.

Vi kan ikke identificere sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Xonvea opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt."

Vi har den 9. september 2022 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling.

I har den 30. september 2022 sendt et høringssvar. Vi har indsat vores kommentarer til jeres høringssvar nedenfor.

^b Tilskudspris i takstperioden 3. oktober til 16. oktober 2022. Prisen per dag er beregnet ud fra dosering ifølge produktresumé eller behandlingsvejledning.

^c B6-vitamin 22 mg. ApoPro.dk. Besøgt den 3. oktober 2022. Tilgængelig fra: <https://apopro.dk/b6-vitamin-22-mg-kosttilskud-100-stk-224488>

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.

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).

Xonvea opfylder ikke kriterierne for generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 9. september 2022.

Vi vurderer, at prisen for Xonvea ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, og dermed ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

I vores vurdering lægger vi, i lighed med Medicintilskudsnævnet, vægt på, at det fremgår af DSOGs guideline *Hyperemesis gravidarum* (2021)³, at førstevalgsbehandlingen til GK og HG er pyridoxin eventuelt suppleret med et antihistamin ved insufficient effekt, og at DSOG anbefaler antihistaminerne meclozin, cyclizin eller dipenhydramin og skriver, at de kan anvendes i stedet for doxylamin, idet det antages, at der er klasseeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer.

Behandlingsprisen på [REDACTED] kr. per dag for Xonvea med indhold af doxylamin og pyridoxin er væsentligt højere end behandlingsprisen for meclozin,

^d Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

som er det billigste anbefalede antihistamin, på 6,23 - 11,17 kr. per dag. Meclozin har ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud, men der kan ansøges om enkelttilskud til præparatet. Pyridoxin er et kosttilskud. Der ydes ikke regionalt medicintilskud til kosttilskud.

På dette grundlag vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi af Xonvea ikke står i et rimeligt forhold til prisen. Xonvea opfylder således ikke kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Xonvea opfylder kriterierne for generelt tilskud. Xonvea opfylder derfor heller ikke kriterierne for at få generelt klausuleret tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Kommentarer til jeres høringssvar

I høringssvaret af den 30. september 2022 skriver I, at de af DSOG anbefalede lægemidler ikke er testet på og godkendt til behandling af gravide kvinder. Vi er opmærksomme på, at de af DSOG anbefalede antihistaminer ikke er godkendt til behandling af gravide kvinder, men lægger vægt på, at Medicintilskudsrådet i sin indstilling af den 9. september 2022, lægger vægt på DSOGs guideline³. DSOG skriver, at meclozin, cyclizin eller dipenhydramin kan anvendes i stedet for doxylamin, idet, det antages, at der er klasseeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer.

I skriver i jeres høringssvar, at der ikke er kontrol med håndkøbsmedicin, og at der ikke bør gives mere end 50 mg meclozin til gravide. Vi har tillid til, at lægerne informerer patienterne om den rette dosis på 25 mg meclozin 2 gange dagligt i henhold til DSOGs anbefaling, uanset, at lægemidlet kan købes i håndkøb.

I skriver videre, at Xonvea er formuleret med en forsinket frigivelse, som tillader, at patienterne kan opleve effekt om morgenen, hvis tabletten indtages om aftenen, hvilket minimerer risikoen for, at GK udvikles til HG og ultimativt hospitalsindlæggelse. Vi lægger vægt på, at virkningsvarigheden for meclozin er 12-24 timer⁷ og at der for patienter, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med pyridoxin i kombination med meclozin, kan ansøges om enkelttilskud til behandling med Xonvea.

I tilbyder i høringssvaret at sænke prisen på Xonvea, hvilket I beregner til en behandlingspris på [REDACTED] kr. per dag. Såfremt I sænker prisen til det niveau, som anført i høringssvaret, beregner vi behandlingsprisen ud fra produktresuméets anbefalede dosering for Xonvea til [REDACTED] kr. per dag. Denne beregning af behandlingsprisen følger vores praksis for beregninger heraf og indgår jævnfør ovenfor i behandlingen af sagen.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens^d § 1, stk. 2, nr. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4.

Revurdering


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

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

Klagevejledning

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

- ¹ Produktresumé for Xonvea. Lægemiddelstyrelsen. 20. juli 2022. Offentliggjort 23. juli 2022. Besøgt 21. oktober 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/App-Builder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FX%252FXonvea%252C%252520enterotablet-ter%25252010%25252b10%252520mg.docx?button=S%C3%B8g&entity_id=3d0ce3f109b64594486fab5a2e734692&entity_type=productre-sume&q=xonvea&rank=0&type=&utf8=%E2%9C%93
- ² Hyperemesis gravidarum. Lægehåndbogen. Opdateret 8. marts 2022. Besøgt 21. oktober 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laege-haandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/svangerskabsgener/hyperemesis-gravidarum/>
- ³ Hyperemesis gravidarum. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 2021. Besøgt 21. oktober 2022. Tilgængelig fra: <https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/60bdb2537e99d538c4d62104/1623044695182/270521+Hyperemesis+gravidarum+final.pdf>
- ⁴ Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):571.e1-7.
- ⁵ Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Nov 24;16(1):371.
- ⁶ Zhang R, Persaud N. 8-Way Randomized Controlled Trial of Doxylamine, Pyridoxine and Dicyclomine for Nausea and Vomiting during Pregnancy: Restoration of Unpublished Information. PLoS One. 2017 Jan 4;12(1):e0167609.
- ⁷ Produktresumé for Postafen. Lægemiddelstyrelsen. 4. april 2022. Offentliggjort 4. april 2022. Besøgt 21. oktober 2022. Tilgængelig fra: http://produktresume.dk/App-Builder/logging_redirect/http%253A%252F%252Fspcweb.dkma.dk%252FSPCREPL%252FHu-man%252FP%252FPostafen%252C%252520tablet-ter%25252025%252520mg.doc?button=S%C3%B8g&entity_id=d1e242bf46335f5c58ca1bfa848c54c9&entity_type=productre-sume&q=postafen&rank=1&type=&utf8=%E2%9C%93