



Diurnal Ltd.
Att. Lotta Parviainen

12. april 2019
Sagsnr. 2019012198

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

Alkindi i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg får generelt klausuleret tilskud
Alkindi i styrken 5 mg får ikke generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Alkindi, granulat i enkeltdosisbeholder (med indhold af hydrocortison **i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg**) får - med virkning fra det tidspunkt, hvor lægemidlet markedsføres efter denne afgørelse er truffet - generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Erstatningsterapi ved binyreinsufficiens hos børn, hvor behandling med hydrocortison som tabletter ikke er mulig".

Alkindi, granulat i enkeltdosisbeholder (med indhold af hydrocortison **i styrken 5 mg**) får *ikke* generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

Diurnal Ltd. har den 14. januar 2019 søgt om generelt klausuleret tilskud til Alkindi til patienter omfattet af følgende klausul: "Erstatningsterapi ved binyreinsufficiens hos spædbørn, børn og unge (fra 0 til <18 år), hvor behandling med tabletter anses for at være uhensigtsmæssig".

Den godkendte indikation for Alkindi er ifølge produktresumeeet: "Erstatningsterapi ved binyreinsufficiens hos spædbørn, børn og unge (fra 0 til <18 år)".

Produktresumeeet indeholder en detaljeret beskrivelse af, hvordan Alkindi skal administreres. Det fremgår, at kapselskallen ikke må sluges, men skal åbnes forsigtigt. Granulatet må ikke kommes i væske, da det kan mindske dosis og påvirke smagsmaskeringen, hvorved hydrocortisonets bitterhed kan smages. Granulatet kan enten hældes direkte på barnets tunge eller kommes på en ske, der puttes i munden på barnet. Hos børn, der kan spise blød mad, kan granulatet kommes på en skefuld kold eller stuevarm yoghurt, frugtmos eller lignende og gives direkte. Lige efter administrationen skal barnet have noget at drikke, for eksempel vand, mælk, brystmælk eller modernmælkserstatning, for at sikre, at alt granulatet synkes.

Der findes på det danske marked tabletter med indhold af hydrocortison i styrkerne 10 og 20 mg, som begge har delekærv og generelt tilskud.

Der er i forbindelse med godkendelsen af lægemidlet Alkindi udført et åbent, enkeltdosis-studie, som omfattede 24 pædiatriske patienter i alderen nyfødt til 6 år med behov for erstatningsterapi på grund af binyreinsufficiens. Det primære outcome var absorptionen af hydrocortison målt ved cortisol-niveauet i serum 60 minutter efter oral indgift af Alkindi. Sekundære outcomes var respons på smag samt evaluering af sikkerhed. Der sås som forventet en forøgelse af cortisol-værdierne i forhold til baseline. I en spørgeskemaundersøgelse svarede over 50% af patienterne/forældrene "meget god" til "smag", "fornemmelse i mund" og "synkevenlighed".

Der er derudover udført et åbent, enkeltgruppe follow-up studie med inklusion af 18 patienter fra ovenstående studie. Patienterne fik erstattet hele deres daglige hy-

drocortison dosis med Alkindi. Det primære outcome var langsigtet sikkerhed. Sekundære outcomes var blandt andet væksthastighed, plasma-cortisol værdier samt binyre-androgen værdier. Studiet er ikke afsluttet på nuværende tidspunkt, men der foreligger data efter 24 måneders follow-up. De observerede bivirkninger blev af undersøger vurderet til at være ikke-relateret til behandlingen med Alkindi. Der sås ingen specifik trend i forhold til vækstacceleration eller væksthæmning.

Vi har forelagt sagen for Medicintilskudsnet, som i sin indstilling af den 11. marts 2019 blandt andet udtaler:

"Vi indstiller, at Alkindi i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg får generelt klausuleret tilskud og begrundet vores indstilling med, at der på nuværende tidspunkt ikke findes andre markedsførte lægemidler med indhold af hydrocortison i disse styrker og anbefaler derfor et generelt klausuleret tilskud til børn, der har behov for en dosis af hydrocortison under 5 mg, og som derfor ikke kan anvende billigere markedsførte tabletter, hvor den lavest mulige dosis er 5 mg ved deling af en tablet på 10 mg. Vi finder på dette grundlag og på trods af, at behandlingsprisen for Alkindi er høj, at lægemidlet i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud, når det ordineres til børn, som erstatningsterapi ved binyreinsufficiens, hvor behandling med hydrocortison som tabletter ikke er mulig.

Vi indstiller, at Alkindi i styrken 5 mg ikke får generelt tilskud og begrundet vores indstilling med, at patienter med behov for enkelt-doser på 5 mg bør anvende langt billigere behandling med hydrocortison i tabletter på 10 mg og indtage ½ tablet ad gangen. Vi finder således ikke, at prisen for Alkindi i styrken 5 mg står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi".

Nævnet anbefaler med denne begrundelse, at Alkindi i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg får generelt klausuleret tilskud samt at Alkindi i styrken 5 mg ikke får generelt klausuleret tilskud.

Vi har hørt jer over Medicintilskudsnet's indstilling, og I har sendt os jeres høringsvar den 15. marts 2019.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens¹ § 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.

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).

Styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg

Med henvisning til, at der ikke findes andre markedsførte lægemidler med indhold af hydrocortison i styrker lavere end 10 mg (tabletter med delekærv), og at der er børn, der har behov for disse lavere styrker, finder vi, at prisen på Alkindi i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af følgende klausul: *"Erstatningsterapi ved binyreinsufficiens hos børn, hvor behandling med hydrocortison som tabletter ikke er mulig"*.

Vi finder, at Alkindi opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul for styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg.

¹ bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud

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

Styrken 5 mg

Vi finder – i lighed med Medicintilskudsnet – at behandlingsprisen for Alkindi i styrken 5 mg ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, da der er markedsført tabletter med indhold af hydrocortison i styrken 10 mg med delekærv, som er væsentligt billigere end Alkindi. Vi mener, at patienter med behov for hydrocortison i enkeltdoser på 5 mg bør anvende behandling med hydrocortison tabletter på 10 mg, der har delekærv.

Vi kan med henvisning til ovenstående ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Alkindi 5 mg opfylder kriterierne for generelt tilskud. Alkindi 5 mg får derfor ikke generelt klausuleret tilskud.

Bemærkninger til jeres høringssvar

I skriver i jeres høringssvar, at de styrker, som Alkindi findes i, primært blev designet til at imødekomme behovene hos mindre børn med adrenal insufficiens (AI) og medfødt adrenogenitalt syndrom (AGS), da disse børn har behov for lavere styrker eller ikke kan indtage hydrocortison tabletter og at daglige vedligeholdelsesdoser opnås ved brug af styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg.

I skriver, at der i tilfælde, hvor yngre børn bliver syge fx får en infektion, er behov for højere doser på 5 mg for at undgå hospitalsindlæggelser og livstruende kriser. I vurderer, at forældre i sådanne stressede omstændigheder har brug for medicin, som de er vant til at dosere, og at Alkindi 5 mg netop giver samme nøjagtige dosering som Alkindi i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg. I mener, at det forhold, at forældrene skal skifte behandling fra Alkindi granulat til en ukendt tablet, som skal deles til en relevant dosis, ud over stress hos både forældre og barn, kan medføre unøjagtig dosering eller doseringsfejl. I anfører endelig, at der ikke stilles krav til producenter af 10 mg hydrocortison tabletter om at sikre en lige spredning af dosis på tværs af tablettens, så den fulde dosis vil muligvis ikke blive givet på dette kritiske tidspunkt. I henviser til en artikel af Hill et al., 2009.

Vi anerkender, at der ikke findes markedsførte orale lægemidler med indhold af hydrocortison, der kan administreres i doser lavere end 5 mg, som ofte anvendes til børn med AI/AGS og giver således generelt klausuleret tilskud til Alkindi i de lave styrker på 0,5 mg, 1 mg og 2 mg.

Det er ikke korrekt, at der ikke stilles krav til producenter om at sikre en lige spredning af dosis på tværs af tablettens. Tabletter med delekærv skal overholde Ph. Eur 0478 - test for delbarhed for at markedsføringsindehaver (MAH) må skrive, at tablettens kan deles i to lige store doser, hvilket netop fremgår af produktresuméets punkt 3 for Hydrokortison "Orion", tabletter på 10 mg. MAH af Hydrokortison "Orion" tabletter på 10 mg har påvist reproducerbar deling af tabletterne efter Ph. Eur 0478 - test for delbarhed.

I forhold til jeres bemærkning om, at forældre og børn har behov for medicin, som de er vant til at dosere og at en ukendt tablet kan øge stressniveauet, vurderer vi ikke, at fordelene herved kan begrunde den meget høje pris for Alkindi 5 mg. Fordelene for forældre og børn ændrer således ikke ved vores vurdering af, at behandlingsprisen for Alkindi i styrken 5 mg ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Lovgrundlag

Afgørelsen om bevilling af generelt klausuleret tilskud til styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, samt stk. 4, i medicintilskudsbekendtgø-

relsen¹. Afgørelsen om afslag på generelt klausuleret tilskud til styrken 5 mg er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 2, samt stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen.

* * *

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 Alkindi bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder