

Referat af Medicintilskudsnetts møde nr. 479

Tid og sted:

Mødet fandt sted i Lægemiddelstyrelsen, tirsdag den 23. januar 2018.

I mødet deltog:

Nævnsmedlemmer:

Janne Unkerskov
John Teilmann Larsen
Michael Røder
Nina Bjarnason
Palle Mark Christensen (formand)
Søren Boesgaard
Thorkil Clement Kjær (patient- og forbrugerrepræsentant)

Følgende nævnsmedlem havde meldt afbud:

Frank Ingemann Jensen (Danske Regioner)

Sekretariat:

Diana Ina Lauritzen
Iben Lund Thonesen
Kim Helleberg Madsen
Mitra Salout
Morten Krydsfeldt
Pernille Fønnesbæk Madsen
Safiye Özer
Thomas Øhlenschläger
Ulla Kirkegaard Madsen

Referent:

Ulla Kirkegaard Madsen

Dagsorden for mødet:

1.
 1. Referat fra møde nr. 478 den 19. december 2017
 2. Meddelelser fra formanden
 3. Meddelelser fra sekretariatet
 - Orientering om status for revurderingsprocessen
2. Ansøgning om generelt tilskud
 1. Zurampic (lesinurad): Urinsyreigt, tillægsbehandling
 - Habilitet
 - Vurdering af ansøgning
 2. Multaq (dronedaron): Atrieflimren
 - Habilitet
 - Vurdering af ansøgning

3. Entresto (sacubitril+valsartan): Hjertesvigt
 - Habilitet
 - Vurdering af ansøgning
4. Softacort (hydrokortison): Inflammation i konjunktiva
 - Habilitet
 - Vurdering af ansøgning
3. Revurdering af lægemidlers tilskudsstatus
 1. Tilskudsstatus for lægemidler mod astma/KOL (ATC-gruppe R03)
 - Habilitet
 - Drøftelse af endelig indstilling og høringsnotat.
 2. Tilskudsstatus for lægemidler til behandling af symptomer forbundet med overgangsalder (ATC-gruppe G03C og G03F)
 - Habilitet
 - Indledende drøftelse
4. Individuelle tilskudsansøgninger, jf. listen
5. Eventuelt

Meddelelser og beslutninger truffet på mødet:

Ad 1.1. Godkendelse af referat af Medicintilskudsnetts møde nr. 478 den 19. december 2017

Referatet blev godkendt.

Ad 1.2. Meddelelser fra formanden

- Intet under dette punkt

Ad 1.3. Meddelelser fra sekretariatet

- Sekretariatet orienterede om, at pensioneret overlæge Peer Tfelt-Hansen har skrevet et debatindlæg til ugeskrift for læger omkring revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler mod migræne. Lægemiddelstyrelsen har skrevet et svar til indlægget.
- Lægemiddelstyrelsen vil snarest melde ud på sin hjemmeside, at Medicintilskudsnet vil starte revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe S i 2. halvår 2018.

Ad 2. Ansøgning om generelt tilskud

1. Zurampic (lesinuradf): Urinsyreigt, tillægsbehandling

- Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemiddelstyrelsen i denne sag.
- Vurdering af ansøgning: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at Zurampic får generelt tilskud.

Zurampic er indiceret hos voksne som tillægsbehandling til xanthinoxidasehæmmer ved behandling af hyperurikæmi hos patienter med urinsyreigt (med eller uden tofi), som ikke

har opnået det tilstræbte serumurinsyre niveau med en optimal dosis af en xanthinoxidasehæmmer alene.

Der er udført sammenlignende studier af lesinurad+allopurinol over for allopurinol alene, som viser signifikant forskel i effekten af både lesinurad 200 mg+allopurinol og lesinurad 400 mg+allopurinol over for allopurinol alene på det primære effektmål, som var opnåelse af et serumurinsyre niveau på mindre end 0,36 mmol/L efter 6 måneder. Der blev ikke påvist signifikant forskel mellem lesinurad 200 mg+allopurinol, lesinurad 400 mg+allopurinol og allopurinol alene på de sekundære endepunkter, som var måling af behandlingskrævende arthritis urica-anfald samt andel af patienter, der oplevede total remission af et eller flere tofi efter 12 måneder.

Klinisk retningslinje for Arthritis Urica fra Dansk Reumatologisk Selskab anbefaler behandling med xanthinoxidasehæmmerne allopurinol som førstevalg og febuxostat som alternativ ved intolerans eller manglende effekt af andre uratsænkende lægemidler. Det urisokuriske middel probenecid anbefales ikke som førstevalg, da det er mindre effektivt end en xanthinoxidasehæmmer og desuden kræver specialistmonitorering. Det anføres dog, at probenecid kan bruges i kombination med allopurinol ved manglende effekt. Lesinurad omtales ikke i denne vejledning, men er godkendt som tillægsbehandling til xanthinoxidasehæmmer hos patienter, der ikke har opnået tilstrækkelig effekt på serumurinsyre niveauet med en optimal dosis af xanthinoxidasehæmmer alene. Lesinurad virker i lighed med probenecid urisokurisk, og vi vurderer derfor, at probenecid er den mest relevante komparator. Der er ikke udført head-head studier af lesinurad overfor probenecid. Nævnet lægger til grund for sin vurdering, at der ikke er behandlingsmæssige fordele fx bedre effekt ved behandling med probenecid i forhold til lesinurad. Nævnet bemærker dog, at der i de kliniske studier ikke er vist effekt af lesinurad på de klinisk relevante endepunkter.

Dertil kommer, at behandlingsprisen for Zurampic ligger på niveau med behandlingsprisen for lægemidler med indhold af probenecid, som aktuelt har generelt tilskud. Nævnet anbefaler således med henvisning til lighedsprincippet, at der bevilges generelt tilskud til Zurampic.

Nævnet anbefaler endvidere, at Lægemiddelstyrelsen overvejer muligheden for at starte revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af urinsyreigt.

2. Multaq (dronedaron): Atrieflimren

- Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemiddelstyrelsen i denne sag.
- Vurdering af ansøgning: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at Multaq ikke får generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud.

Multaq er indiceret til opretholdelse af sinusrytme hos voksne, klinisk stabile patienter med paroksyttisk eller persisterende atrieflimren (AF) efter vellykket kardiovertering. På grund af sikkerhedsprofilen bør Multaq kun ordineres, når alternative behandlingsmuligheder er overvejet. Multaq må ikke gives til patienter med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel eller til patienter med eksisterende eller tidligere episoder af hjerteinsufficiens.

Der findes flere studier, der dokumenterer effekten af dronedaron. I EURIDIS/ADONISstudie og i DIONYSOSstudiet blev der påvist en signifikant bedre effekt med

dronedaron over for placebo og amiodaron på tilbagefaldsrisiko af atrieflimren. ATHENAstudiet viste en relativ reduktion i risikoen for hospitalisering på grund af kardiovaskulær sygdom på 24 % og død på 30 % i forhold til placebo. EMA gennemgik i 2011 alle tilgængelige data, herunder PALLAS studiet og anbefalede på den baggrund følgende restriktion i den godkendte indikation for Multaq: *"På grund af sikkerhedsprofilen bør Multaq kun ordineres, når alternative behandlingsmuligheder er overvejet. Multaq må ikke gives til patienter med systolisk dysfunktion af venstre ventrikel eller til patienter med eksisterende eller tidligere episoder af hjerteinsufficiens"*. En metaanalyse fra 2012 viser ikke en øget mortalitetsrisiko eller en øget forekomst af proarytmi ved behandling med dronedaron.

Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) Nationale behandlingsvejledning for atrieflimren og atrieflagren anbefaler flere antiarytmika til behandling af patienter med paroxystisk AF. Patienter med "ingen eller minimal tegn til strukturel hjertesygdom" anbefales behandling med dronedaron, flecainid eller propafenon. Patienter med "kronararteriesygdom, betydende klapsygdom, venstre ventrikelhypertrofi (LVH>14 mm), grenblok" anbefales behandling med dronedaron eller amiodaron og patienter med "hjertesvigt" anbefales behandling med amiodaron. Behandlingsvejledningen sidestiller således dronedaron med klasse 1C antiarytmikaene propafenon og flecainid hos patienter uden strukturel hjertesygdom og sidestiller dronedaron og amiodaron hos patienter med koronarsygdom samt strukturel hjertesygdom.

Nævnet begrundet sin indstilling med, at lægemidlets pris efter nævnets vurdering ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når behandling med dronedaron stilles over for andre lægemidler til behandling af paroxystisk AF anbefalet i behandlingsvejledningen fra DCS.

Nævnet er opmærksomme på, at indledning af behandling med klasse 1C antiarytmika hos patienter uden strukturel hjertesygdom kræver indlæggelse på sygehus i mindst to døgn, hvilket medfører en relativ stor engangsudgift i opstartsfasen og at opstart med dronedaron ikke kræver indlæggelse. Behandlingsprisen for fx flecainid er dog herefter under 2 kr. om dagen, mens behandlingsprisen for dronedaron er væsentligt højere. Med henvisning til den lave behandlingspris på flecainid og at disse patienter oftest er i langvarig behandling, ændrer opstartsudgiften til behandling med flecainid ikke nævnets vurdering af, at prisen på dronedaron ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når der sammenlignes med flecainid.

Behandlingsvejledningen fra DCS sidestiller amiodaron og dronedaron til patienter med koronarsygdom samt strukturel hjertesygdom uden hjertesvigt. Med henvisning til at behandlingsprisen for dronedaron er væsentlig højere end behandlingsprisen på 2-3 kr. om dagen for amiodaron, mener nævnet ikke, at prisen på dronedaron står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, for de patienter, der kan behandles med amiodaron.

Nævnet mener ikke, at der er ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat og finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, dronedaron opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Nævnet anbefaler fortsat, at Lægemiddelstyrelsen imødekommer ansøgninger om enkelttilskud til dronedaron til patienter med paroxystisk AF, som i overensstemmelse

med behandlingsvejledningen fra DCS om atrieflimren og atrieflagren har forsøgt billigere behandling med klasse 1C antiarytmika eller amiodaron, hvor det er relevant og hvor der ikke er kontraindikation for behandling med disse stoffer.

3. Entresto (sacubitril+valsartan): Hjertesvigt

- Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemiddelstyrelsen i denne sag.
- Vurdering af ansøgning: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at Entresto ikke får generelt klausuleret tilskud.

Entresto er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion.

Der er udført et sammenlignende studie, PARADIGM-HF (P-HF), af sacubitril+valsartan overfor enalapril. Studiet viser en risikoreduktion på 20% med sacubitril+valsartan på det primære endepunkt, der var sammensat af kardiovaskulær død og hospitalisering pga hjertesvigt. Behandlingsprisen for Entresto er betydeligt højere end for lægemidler med indhold af enalapril. En sundhedsøkonomisk analyse viser, at behandling med Entresto er omkostningseffektivt for de patienter, der indgik i studiet.

Nævnet begrunder sin indstilling med, at nævnet fortsat vurderer, at der er risiko for, at sacubitril+valsartan vil blive anvendt til behandling af patienter med hjertesvigt, der ikke opfylder ovennævnte klausul, som er enslydende med inklusionskriterierne i P-HF-studiet og med de kriterier, som Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) har opstillet i sin behandlingsvejledning for kronisk hjertesvigt.

I nævnets risikovurdering lægger nævnet vægt på, at der er tale om en kompliceret klausul, hvor mange forhold skal være opfyldt. Der vil efter nævnets vurdering være risiko for, at det ikke afklares, om alle forhold i klausulen er opfyldt. Den alment praktiserende læge, der skal overtage ordinationen af sacubitril+valsartan, vil ikke nødvendigvis have oplysninger om patienten i relation til alle forhold i klausulen og vil dermed ikke kunne markere tilskud på recepten til trods for, at patienten måske opfylder klausulen eller kommer til at markere tilskud på recepten på trods af, at ikke alle forhold er opfyldt. Det er efter nævnets vurdering vigtigt for patientsikkerheden, at alle de nævnte forhold er opfyldt, da det er nævnets indtryk, at det ofte fx pga hypotension kræver tæt kontrol at nå relevante evidensbaserede doser af sacubitril+valsartan og at patienterne af den grund kan risikere at blive dårligere behandlet sammenlignet med standardbehandling med ACE-hæmmer. Hertil kommer, at patienter, der ikke opfylder alle forhold, risikerer at blive sat i en behandling, der er langt dyrere end standardbehandling med ACE-hæmmer uden dokumentation for behandlingsmæssige fordele.

Nævnet mener også fortsat, at der er risiko for, at behandling med sacubitril+valsartan vil blive opstartet af en alment praktiserende læge samt at behandlingsnaive patienter vil blive sat i behandling med sacubitril+valsartan. Behandlingsnaive patienter er ikke omfattet af inklusionskriterierne i P-HF-studiet, og DCS anbefaler ikke opstart af nye hjertesvigtspatienter med sacubitril+valsartan.

Nævnet mener ikke, at der er ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat og finder ikke, at det er muligt at identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper,

til behandling af hvilke, Entresto opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Nævnet anbefaler derfor fortsat, at Lægemedelstyrelsen imødekommer ansøgninger om enkelttilskud til sacubitril+valsartan til patienter, der er omfattet af inklusionskriterierne i P-HF-studiet, og hvor behandlingen er opstartet af en speciallæge i kardiologi eller en sygehusafdeling, som behandler kardiologiske patienter.

4. Softacort (hydrokortison): Inflammation i konjunktiva

- Habilitet: På baggrund af Thorkil Clement Kjærs stilling som direktør i Astma-Allergi Danmark erklærede nævnet ham inhabil i denne sag. Thorkil Clement Kjær forlod lokalet og deltog ikke i rådgivning af Lægemedelstyrelsen i denne sag. Nævnet vurderede, at de øvrige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemedelstyrelsen i sagen.
- Vurdering af udtalelse fra DOS: Lægemedelstyrelsen havde indhentet en udtalelse fra Dansk Oftalmologisk Selskab i relation til behandling med Softacort. Nævnet anbefaler Lægemedelstyrelsen, at Softacort får generelt tilskud.

Softacort er godkendt til behandling af milde, ikke-infektøse allergiske eller milde, ikke-infektøse inflammatoriske lidelser i konjunktiva

Der er ikke udført sammenlignende kliniske effektstudier over for andre øjenmidler med indhold af glukokortikoid. Der er udført et randomiseret studie med hydrokortison i styrkerne 0,5 %, 1 % og 2 %. Studiet viste, at der blev opnået en signifikant hurtigere symptomlindring og bedre effekt ved anvendelse af hydrokortison i styrkerne 1 % og 2 % sammenlignet med styrken 0,5 %.

Lægemedelstyrelsen har som nævnt rådført sig med Dansk Oftalmologisk Selskab (DOS) om blandt andet Softacorts plads i behandlingsalgoritmen for milde ikke-infektøse allergiske og milde, ikke-infektøse inflammatoriske lidelser i konjunktiva. Selskabet har blandt andet svaret: "*Softacort er et gruppe 1 steroid vil kunne bruges ved milde autoimmune tilstande i konjunktive som episklerit og Rosacea. Disse tilstande vil typisk være umiddelbare genkendelige for øjenlæger og praktiserende læger*" og "*Ved allergiske tilstande i konjunktiva vil antihistaminer og mastcellestabilisatorer være første valg. Softacort vil kunne bruges ved allergiske tilstande, hvor disse stoffer ikke virker. Alment praktiserende læger vil være i stand til at genkende øjenallergi og vil være bekendt med denne behandlings algoritme*". DOS skriver endvidere: "*Som sidegevinst vil introduktion af Softacort formentlig betyde reduktion i brug af Hydrocortison med Terra- og Polymycin (HTP) ved tilstande uden behov for antibiotika. Det er vores oplevelse, at HTP siden stop for flurolon har fået en vis udbredelse til milde, non infektøse tilstande i mangel af andet produkt. Dette brug af unødigt antibiotika vil derfor formentlig reduceres*".

Nævnet begrundet sin indstilling med, at lægemidlets pris efter nævnets vurdering står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Ifølge udtalelsen fra DOS er behandling med hydrokortison 3,35 mg/ml relevant ved milde autoimmune tilstande og ved allergiske tilstande, hvor behandling med antihistaminer og mastcellestabilisatorer ikke virker. Nævnet finder med henvisning til udtalelsen fra DOS og med henvisning til behandlingsprisen, at Softacort med indhold af hydrokortison 3,35 mg/ml opfylder betingelserne for generelt tilskud.

Ad 3. Revurdering af lægemidlers tilskudsstatus

1. Tilskudsstatus for lægemidler mod astma/KOL (ATC-gruppe R03)

- Habilitet: På baggrund af Thorkil Clement Kjærs stilling som direktør i Astma-Allergi Danmark erklærede nævnet ham inhabil i denne sag. Thorkil Clement Kjær forlod lokalet og deltog ikke i rådgivning af Lægemedelstyrelsen i denne sag. Nævnet vurderede, at de øvrige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemedelstyrelsen i sagen.
- Drøftelse af endelig indstilling og høringsnotat: Nævnet drøftede udkast til endelig indstilling og høringsnotat. Nævnet vil færdiggøre indstillingen og sende den til Lægemedelstyrelsen inden for kort tid.

2. Tilskudsstatus for lægemidler mod symptomer i forbindelse med overgangsalder (ATC-gruppe G03C og G03F)

- Habilitet: Nævnets medlemmer oplyste, at de ikke havde tilføjelser til deres habilitetserklæringer. Nævnet vurderede, at samtlige medlemmer var habile og kunne rådgive Lægemedelstyrelsen i denne sag.
- Indledende drøftelse: Nævnet havde en indledende drøftelse af tilskudsstatus for lægemidler mod symptomer i forbindelse med overgangsalder. Drøftelserne tog udgangspunkt i oversigter over lægemidlerne, behandlingspriser samt behandlingsvejledninger på området, se bilag 1.

Ad 4. Individuelle tilskudsansøgninger

Nævnet behandlede i alt 72 ansøgninger, som Lægemedelstyrelsen havde forelagt for nævnet. Nævnet anbefalede i 28 af ansøgningerne, at Lægemedelstyrelsen laver en bevilling, i 37 af ansøgningerne, at der gives afslag og i 7 af ansøgningerne, at der indhentes yderligere oplysninger.

Ad 5. Eventuelt

Der var intet under dette punkt.

På nævnets vegne

Palle Mark Christensen
Formand

Bilag 1

Behandlingsvejledninger: Behandling af symptomer i forbindelse med overgangsalder

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi - [Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline \(2017\)](#)

IRF, august, 2016 - [Hormonbehandling til klimakteriet og menopause - Månedssbladet Rationel Farmakoterapi](#).

DSAM - [Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis, 2007](#).

Lægehåndbogen - [Klimakteriet](#)