

## Referat af Medicintilskudsnevnets møde nr. 449, tirsdag den 24. maj 2016.

### **Tid og sted:**

Mødet fandt sted i Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, tirsdag den 24. maj 2016.

### **I mødet deltog:**

Nævnsmedlemmer:

Ellen-Christine Beiter  
Nina Bjarnason  
Palle Mark Christensen (formand)  
Thomas Gjørup  
Thorkil Clement Kjær (patient- og forbrugerrepræsentant)  
John Teilmann Larsen  
Janne Unkerskov

Følgende nævnsmedlem havde meldt afbud til mødet:

Frank Ingemann Jensen (Danske Regioner)

Sekretariat:

Helle Holst  
Karen Kolenda  
Morten Krydsfeldt  
Nikolai Laursen  
Ulla Kirkegaard Madsen  
Michael Røder  
Mitra Salout  
Iben Lund Thonesen  
Safiye Øzer

Referent: Karen Kolenda

### **Dagsorden for mødet:**

1. 1. Referat fra møde nr. 448 den 19. april 2016.
2. Meddelelser fra formanden.
3. Habilitet.
4. Meddelelser fra sekretariatet.  
Månedstatistik.
  
2. Ansøgning om generelt tilskud.
  1. Brilique 60 og 90 mg (ticagrelor); tromboseprofylakse: Fortsat drøftelse
  2. Cortiment (budesonid); Colitis ulcerosa
  3. Xultophy (insulin degludec + liraglutid); Type 2 diabetes

3. Status over antal ansøgninger om enkelttilskud til lægemidler i 2015. Nævnet bedes vurdere, om der på baggrund af fordelingen mellem imødekomne og afslåede antal ansøgninger i 2015 er grundlag for at bevilge nogle af lægemidlerne/lægemiddelgrupperne generelt eller generelt klausuleret tilskud.
  4. Neuropatiske smerter og enkelttilskud.
  5. Individuelle tilskudsansøgninger.
  6. Eventuelt.
- 

## Meddelelser og beslutninger truffet på mødet:

- Ad 1. 1. Godkendelse af referat fra Medicintilskudsnetts møde nr. 448 den 19. april 2016.  
Referatet blev godkendt.
- Ad 1. 2. Meddelelser fra formanden.  
- Formanden orienterede om en henvendelse, han havde fået fra Amgen primært med spørgsmål om dosering og substitution mellem PCSK-9 hæmmerne i relation til enkelttilskud. Formanden oplyste, at han havde bedt Lægemiddelstyrelsen om at besvare henvendelsen.
- Ad 1. 3. Habilitet.  
Ingen bemærkninger.
- Ad 1. 4. Meddelelser fra sekretariatet.  
- Sekretariatet meddelte, at Thorkil Clement Kjærs 4-årige periode som medlem af Medicintilskudsnet som repræsentant for patient- og forbrugerinteresser udløber den 31. august 2016. Derfor har Lægemiddelstyrelsen indkaldt forslag til medlem for perioden 1. september 2016 til 31. august 2020.  
- Sekretariatet orienterede om, at Oramorph, orale dråber 20 mg/ml og oral opløsning 10 og 30 mg i enkelt dosisbeholdere får generelt klausuleret tilskud til patienter med stærke opioidkrævende smerter, hvor behandling med oralt stærkt opioid i fast lægemiddelform med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig. Og at Oramorph, oral opløsning 2 mg/ml *ikke* får generelt eller generelt klausuleret tilskud pga prisen i forhold til andre lægemidler i flydende formulering med indhold af morfin med generelt klausuleret tilskud, der har en væsentlig lavere behandlingspris.

- Sekretariatet oplyste, at Medicintilskudsnetts årsrapport - 2015 nu ligger på Lægemeddelstyrelsens hjemmeside.

## Ad 2. Ansøgning om generelt tilskud.

1. Brilique 60 og 90 mg (ticagrelor); tromboseprofylakse: Ansøgningen om generelt klausuleret tilskud til Brilique 60 mg indstilles til afslag. Ansøger har foreslået følgende klausul:

*Patienter der har tolereret behandling med Brilique 90 mg eller en anden ADP-receptorblokker i 12 måneder efter et myokardieinfarkt og har minimum én af følgende risikofaktorer: type 2 diabetes, >1 tidligere myokardieinfarkt, >65 år, kronisk nedsat nyrefunktion, der ikke er i slutstadiet og/eller flerkars-koronarsygdom, kan ved 12 måneder efter myokardieinfarkt påbegynde Brilique 60 mg som gives i tillæg til ASA i op til 3 år, hvis ophør med Brilique 90 mg eller anden ADP-receptorblokker er sket for højst 30 dage siden.*

Patienter med akut koronart syndrom anbefales ifølge produktresumeeet en dosis på 90 mg 2 gange dagligt i 12 måneder i tillæg til ASA. Patienter med myokardieinfarkt i anamnesen og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse anbefales en dosis på 60 mg 2 gange dagligt i tillæg til ASA. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed af Brilique ud over 3 års udvidet behandling.

Der er dokumenteret en signifikant bedre effekt af behandling med Brilique 60 mg 2 gange daglig i 3 år på forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med MI i anamnesen og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse i forhold til forebyggende behandling med ASA alene.

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der bygger på resultaterne af ovennævnte studie. Analysen finder en pris pr vunden QALY på ca. 240.000 kr. KORA har foretaget en evaluering af den sundhedsøkonomiske analyse og skriver i sin konklusion bl.a., at ”En modelleret meroverlevelse på ca. 20 dage er i en størrelsesorden, at selv små ændringer i antagelser kan påvirke omkostningseffektratioen relativt meget. Den samlede vurdering er dog, at modellen er veludført, og under forudsætning af, at behandlingen reelt seponeres efter de 36 måneder, så er forholdet mellem effekt og omkostninger ikke usædvanligt højt i forhold til anden ny medicin.” Nævnet anerkender den sundhedsøkonomiske analyses resultater, men bemærker samtidig forbeholdene i konklusionen fra KORA, og at prisen pr vunden QALY ligger tæt på grænsen for, hvad der normalt betragtes som omkostningseffektivt.

Nævnet begrundet indstillingen i relation til generelt tilskud med, at nævnet vurderer, at det fortsat er uafklaret, hvilke patienter der har så høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse, at de bør tilbydes behandling med Brilique 60 mg i tillæg til ASA. Det skyldes, at behandling med Brilique 60 mg ikke er omfattet af danske behandlingsvejledninger fra fx Dansk Cardiologisk Selskab eller RADS. Dermed har Brilique 60 mg ikke fundet sin plads i terapien. Derudover vurderer nævnet, at der er risiko for, at Brilique 60

mg vil blive anvendt til behandling af patienter, hvor nævnet ikke ved, om det vil være en effektiv behandling, fx patienter med MI i anamnesen og uden høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse. Nævnet mener, at ovenstående forhold er meget vigtige, fordi dobbelt antitrombotisk behandling er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger. Nævnet finder endvidere, at det er vigtigt, at behandlingen seponeres efter 36 måneder, hvilket ikke vil blive understøttet, såfremt Brilique 60 mg får generelt tilskud.

I relation til generelt klausuleret tilskud, har ansøger foreslået ovenstående klausul. Nævnet begrundet også her indstillingen med, at nævnet vurderer, at det fortsat er uafklaret, hvilke patienter der bør tilbydes behandling med Brilique 60 mg. Se yderligere ovenfor. Derudover vurderer nævnet, at der er risiko for, at Brilique 60 mg vil blive anvendt til behandling af patienter, der ikke er omfattet af den foreslåede klausul. Nævnet finder ikke, at det er muligt at identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Brilique 60 mg opfylder kriterierne for generelt tilskud.

-----

Nævnet indstiller samtidig, at Brilique 90 mg ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til patienter med akut koronart syndrom i tillæg til acetylsalicylsyre i 12 mdr.

Patienter med akut koronart syndrom anbefales ifølge produktresumeeet en dosis på 90 mg 2 gange dagligt i 12 måneder i tillæg til ASA. Patienter med myokardieinfarkt i anamnesen og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse anbefales en dosis på 60 mg 2 gange dagligt i tillæg til ASA. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed af Brilique ud over 3 års udvidet behandling.

Nævnet begrundet indstillingen i relation til generelt tilskud med, at nævnet vurderer, at det fortsat er uafklaret, hvilke patienter der har så høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse, at de bør tilbydes fortsat behandling med Brilique i tillæg til ASA efter 12 måneder. Det skyldes, at anvendelsen af Brilique til denne indikation ikke er omfattet af danske behandlingsvejledninger fra fx Dansk Cardiologisk Selskab eller RADS. Dermed har anvendelsen af Brilique på denne indikation ikke fundet sin plads i terapien. Derudover vurderer nævnet, at der er risiko for, at Brilique vil blive anvendt til behandling af patienter, hvor nævnet ikke ved, om det vil være en effektiv behandling, fx patienter med MI i anamnesen og uden høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse. Nævnet mener, at ovenstående forhold er meget vigtige, fordi dobbelt antitrombotisk behandling er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger i form af blødninger.

Nævnet vurderer, at generelt uklausuleret tilskud til Brilique 90 mg vil medføre risiko for, at nogle patienter med MI i anamnesen og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse vil blive behandlet med denne styrke, hvilket ikke er rationelt.

For så vidt angår den første del af den godkendte indikation – akut koronart syndrom – mener nævnet fortsat, at lægemidlets pris står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, som det er begrundet i nævnets indstilling fra 2011. Nævnet anbefaler

derfor, at der fortsat ydes generelt tilskud til patienter med akut koronart syndrom i til-læg til acetylsalicylsyre i 12 mdr.

2. Cortiment (budesonid); Colitis ulcerosa: Ansøgningen om generelt tilskud indstilles til afslag.

Nævnet begrundet indstillingen i relation til *generelt tilskud* med, at lægemidlets pris ef-ter nævnets vurdering ikke står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Dette gælder, når behandling med Cortiment stilles over for behandling med systemisk glukokortikoid, der anbefales som 2. valg til behandling af aktiv mild til moderat eksten-siv colitis ulcerosa<sup>1</sup>.

Der er udført to kliniske studier med Cortiment - begge over for placebo og henholdsvis mesalazin og Entocort. Studierne viser en signifikant effekt i form af remissionsinduk-tion sammenlignet med placebo med en effekt i størrelsesordenen 10-13%. Studierne over for mesalazin og Entocort var ikke designet med det formål at skulle sammenligne effekten over for Cortiment.

Nævnet har ved vurderingen lagt vægt på, at nævnet ikke har dokumentation for effekten af Cortiment i forhold til andre lægemidler til behandling af aktiv mild til moderat colitis ulcerosa fx 5-aminosalicylsyre-præparater og systemisk glukokortikoid. Nævnet lægger derudover vægt på, at den påviste effekt over for placebo er lille (10-13%). I The Public Assessment Report<sup>2</sup> stiller man desuden spørgsmålstegn ved den kliniske relevans af den observerede effekt af Cortiment samt ved brugen af Entocort som aktiv komparator, da Entocort ikke anbefales i klinisk praksis, fordi lægemiddelstoffet udløses i tyndtarmen og i den første del af tyktarmen. Bivirkningsprofilen er på niveau med andre formulerin-ger med budesonid til behandling af inflammatoriske tarmsygdomme og bedre end for systemisk glukokortikoid<sup>3</sup>, men da der er tale om kortere behandlingskure på op til 8 uger, finder nævnet, at det er af mindre betydning. Hertil kommer, at behandlingsprisen for Cortiment er betydeligt højere end for 2. valgsbehandling med systemisk glukoko-tikoid.

Nævnet finder ikke, at det er muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrup-per, til behandling af hvilke, Cortiment opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrun-delsen herfor er som ovenfor nævnt.

3. Xultophy (insulin degludec + liraglutid); Type 2 diabetes: Ansøgningen om klausuleret tilskud indstilles til afslag.

Xultophy er en kombination af to kendte lægemiddelstoffer – insulin degludec, der er en langtidsvirkende insulinanalog, som doseres individuelt og liraglutid, der er en GLP-1 analog, der normalt doseres i fast dosis på 1,2 mg eller 1,8 mg. Der er udført kliniske studier af Xultophy overfor henholdsvis placebo, liraglutid og insulin degludec. Resul-taterne viser et større fald i HbA1c med Xultophy vs. enkeltstofferne alene. Der var i studierne sat en grænse for optitrering af insulin degludec på 50 IE, hvilket gør det

<sup>1</sup> <http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/1BB99FE50C514CCE881DEB2FF1429363.ashx>

<sup>2</sup> <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h110023.pdf>

<sup>3</sup> <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h110023.pdf>

svært at sammenligne om Xultophy reelt er bedre end behandling med insulin degludec alene. Nævnet mener, at det kunne være relevant med et klinisk studie af behandling med Xultophy overfor kombinationsbehandling med liraglutid og insulin degludec som separate lægemidler, begge doseret som de bliver i klinisk praksis.

En række patienter med type 2-diabetes mellitus behandles i dag med insulin og en GLP-1 analog som separate lægemidler. Nævnet mener, at det for mange patienter ikke vil være hensigtsmæssigt at behandle med et kombinationslægemiddel med to lægemiddelstoffer, hvor det ene normalt doseres individuelt, og det andet doseres i fast dosis, da det giver mindre fleksibilitet i doseringen, at dosis af begge lægemiddelstoffer reguleres samtidig i et fastlåst forhold. Dertil kommer, at patienter, som kan behandles med en mindre dosis insulin, med Xultophy vil få så lille en dosis liraglutid, at denne formodentlig er uden klinisk relevans.

Nævnet mener endvidere, at for patienter, der hidtil udelukkende er behandlet med orale anti diabetika, er det mest hensigtsmæssigt at starte behandling med enten insulin eller en GLP-1 analog og ikke med begge antidiabetika samtidig, som vil være tilfældet, hvis disse patienter sættes direkte i behandling med Xultophy.

På baggrund af ovenstående mener nævnet, at generelt klausuleret tilskud til Xultophy til den foreslåede klausul, vil medføre risiko for u hensigtsmæssigt førstevalg af Xultophy.

Insulin degludec er dyrere end andre basal-insuliner, og nævnet mener, at det er mest rationelt at starte behandling med de billigste basal-insuliner, det vil sige at starte med NPH-insulin, derefter insulin detemir eller insulin glargin og først insulin degludec, når de billigste insuliner ikke kan anvendes. Nævnet mener, at denne behandlingsalgoritme også gælder i forhold til behandling med Xultophy.

Nævnet finder ikke, at det er muligt at identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Xultophy opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

- Ad 3. Status over antal ansøgninger om enkelttilskud til lægemidler i 2015.  
Lægemiddelstyrelsens status over antal ansøgninger om enkelttilskud til lægemidler i 2015 blev diskuteret. Lægemiddelgrupper, hvortil der hyppigst søges om enkelttilskud, blev gennemgået med henblik på at vurdere hensigtsmæssigheden i udviklingen, idet man lagde vægt på såvel totaltal som på fordelingen mellem imødekomne og afslåede antal ansøgninger inden for de respektive lægemidler/lægemiddelgrupper. Efter nævnets opfattelse er der ikke på det foreliggende grundlag for at indstille nogen af lægemidlerne/lægemiddelgrupperne til generelt eller generelt klausuleret tilskud.
- Ad 4. Neuropatiske smerter og enkelttilskud.  
Nævnet drøftede udkast til ændrede vejledende kriterier for enkelttilskud til gabapentin, duloxetin og Lyrica® som følge af prisfald på gabapentin og duloxetin.

Nævnet anbefalede følgende vejledende kriterier for enkelttilskud til gabapentin og duloxetin ved neuropatiske smerter: *Enkelttilskud til gabapentin og duloxetin vil normalt kunne imødekommes til patienter med neuropatiske smerter.*

Nævnet anbefalede følgende vejledende kriterier for enkelttilskud til Lyrica® ved neuropatiske smerter: *Enkelttilskud til Lyrica® vil normalt kunne imødekommes til patienter med neuropatiske smerter, der ikke kan behandles tilstrækkeligt eller får bivirkninger af TCA, venlafaxin/duloxetin og gabapentin.*

Ad 5. Individuelle tilskudsansøgninger.

Nævnet behandlede i alt 94 ansøgninger, fordi Lægemiddelstyrelsen havde behov for en lægefaglig vurdering af disse. Heraf fik 66 afslag og 3 ansøgninger blev sendt retur for yderligere oplysninger.

Ad 6. Eventuelt.

Ingen bemærkninger.

På nævnets vegne

Palle Mark Christensen  
Formand