

Referat af Medicintilskudsnetts møde nr. 482

Tid og sted:

Mødet fandt sted i Lægemiddelstyrelsen, tirsdag den 24. april 2018.

I mødet deltog:

Nævnsmedlemmer:

Frank Ingemann Jensen (Danske Regioner)

Janne Unkerskov

John Teilmann Larsen

Michael Røder

Nina Bjarnason

Palle Mark Christensen (formand)

Søren Boesgaard

Følgende nævnsmedlem havde meldt afbud:

Thorkil Clement Kjær (patient- og forbrugerrepræsentant)

Sekretariat:

Diana Ina Lauritzen

Helle Holst

Iben Lund Thonesen

Morten Krydsfeldt

Nikolai Laursen

Pernille Fonnesbæk Madsen

Safiye Özer

Ulla Kirkegaard Madsen

Referent:

Ulla Kirkegaard Madsen

Dagsorden for mødet:

1. 1 Referat fra møde nr. 481 den 20. marts 2018
 - 2 Meddelelser fra formanden
 - 3 Meddelelser fra sekretariatet
 - Orientering om status for revurderingsprocessen

2. Ansøgning om generelt tilskud
 - 1 Reagila (cariprazine): Skizofreni
 - Habilitet
 - Vurdering af ansøgning om generelt (klausuleret) tilskud

 - 2 Colrefuz (colchicin): Urinsyreigt
 - Habilitet
 - Vurdering af ansøgning om generelt tilskud

 - 3 Multaq (dronedaron): Atrieflimren

- Habilitet
 - Vurdering af hørings svar
3. Revurdering af lægemidlers tilskudsstatus
- Ingen punkter
4. Individuelle tilskudsansøgninger, jf. listen
5. Eventuelt

Meddelelser og beslutninger truffet på mødet:

Ad 1.1. Godkendelse af referat af Medicintilskudsnetts møde nr. 481 den 20. marts 2018

Referatet blev godkendt.

Ad 1.2. Meddelelser fra formanden

- Formanden orienterede om, at tidligere nævnsmedlem John Larsen er afgået ved døden.
- Formanden orienterede fra årsmøde i Dansk Selskab for Klinisk farmakologi.

Ad 1.3. Meddelelser fra sekretariatet

- Læremiddelstyrelsen afholder dialogmøde med virksomhederne den 2. maj 2018. På mødet skal bl.a. drøftes initiativerne omkring risikodeling og foretræde for Medicintilskudsnet.
- Sekretariatet har deltaget i IRFs forårsmøde med fokus på smertebehandling.
- Regeringspartierne og Dansk Folkeparti har 22. marts 2018 indgået aftale om, at der fra 1. januar 2019 skal være tilskud til køb af de cannabisprodukter, der indgår i forsøgsordningen. Tilskuddet skal gives med tilbagevirkende kraft, så man også får tilskud til cannabisprodukter købt i 2018.
- Orientering om status for revurderingsprocessen:
 - o Nævnets endelige anbefaling om tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL er offentliggjort den 23. marts 2018.
 - o Nævnets endelige anbefaling om tilskudsstatus for lægemidler mod overaktiv blæresyndrom og inkontinens er offentliggjort den 30. marts 2018.
 - o Lægemiddelstyrelsen har truffet afgørelse om, at det generelle tilskud til metoprololtartrat skal bortfalde den 13. august 2018

Ad 2. Ansøgning om generelt tilskud

1. Reagila (cariprazine): Skizofreni

- 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 hørings svar: Nævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen at Reagila får generelt klausuleret tilskud til denne klausul: *Patienter med skizofreni, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.*

Den godkendte indikation er ifølge produktresuméet: *"Reagila er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne patienter"*.

Der er udført 3 kliniske korttidsstudier over for placebo, risperidon og aripiprazol hos patienter med akut forværring af skizofreni, som viser en signifikant større effekt af Reagila i forhold til placebo og en sammenlignelig effekt i forhold til risperidon og aripiprazol. Der er derudover udført 2 langtidsstudier overfor henholdsvis placebo og risperidon. Studiet over for placebo viser, at behandling med Reagila er statistisk signifikant mere effektiv end placebo i forhold til at forebygge relaps hos patienter med skizofreni. I studiet over for risperidon af Németh et al.¹ indgik patienter, der var diagnosticeret med skizofreni mindst 2 år tidligere med vedvarende, overvejende negative symptomer. Resultaterne viser, at behandling med Reagila er mere effektiv end risperidon på det primære endepunkt, som var negativ symptom-score.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) skriver i assessment report vedrørende Reagila², at der i studiet overfor risperidon¹ er påvist forbedring af negative symptomer både hos patienter behandlet med cariprazin og hos patienter behandlet med risperidon, forbedringen var statistisk bedre for patienter behandlet med cariprazin sammenlignet med risperidon-gruppen. EMA skriver videre, at den kliniske relevans af forskellen i resultaterne mellem cariprazin og risperidon imidlertid er vanskelig at fortolke. EMA anbefaler markedsføringstilladelse til indikationen *"Behandling af skizofreni hos voksne patienter"*, der dækker både positive og negative symptomer.

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse, som bygger på resultaterne af langtidsstudiet over for risperidon¹. Analysen er blevet vurderet af VIVE³, som i sin konklusion blandt andet skriver følgende: *"Den samlede vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse af Reagila er således, at resultatet synes at være forholdsvis robust, og at cariprazin i sammenligning med risperidon kan være en omkostningseffektiv behandling. Overordnet er der dog behov for en lægefaglig vurdering af, om der er klinisk tiltro til de anvendte transitionssandsynligheder fra det grundlæggende studie"*^{Fejl! Bogmærke er ikke defineret.}.

Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne fra RADS⁴ anbefaler oral behandling med lægemidler med indhold af amisulprid, aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin eller risperidon ved 1. og 2. behandlingsforsøg. De seks lægemidler er ligestillede i behandlingsvejledningen, hvor det også fremgår, at lægen ved valg af behandling bør tage hensyn til, hvilke lægemidler patienten tidligere har prøvet, de særlige karakteristika for de enkelte lægemidler, som er angivet i tabel 1 i vejledningen, samt prisen.

Behandlingsprisen for Reagila er høj sammenlignet med behandlingsprisen for lægemidler til oral administration med indhold af risperidon, aripiprazol og quetiapin, der har generelt tilskud uden klausulering og på niveau med behandlingsprisen for lægemidler til oral administration med indhold af paliperidon, lurasidon og amisulprid, som aktuelt har generelt klausuleret tilskud til følgende klausul: *"Patienter, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig"*

¹ Németh et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet 2017; 389: 1103-13

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002770/WC500234926.pdf

³ VIVE – Det nationale forsknings- og analysecenter for velfærd

⁴ RADS behandlingsvejledning for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne, version 1.6, december 2015

eller ikke tolereres, eller aktuelt/tidligere velbehandlede patienter, for hvem det efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens psykiske tilstand vil være uhensigtsmæssigt at behandle med eller skifte til et antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering”.

Nævnet begrundet sin indstilling i relation til *generelt tilskud* med, at det vil være mest rationelt at starte behandling med et af de billigere anbefalede antipsykotika, risperidon, aripirazol eller quetiapin, som har generelt tilskud uden klausulering. Vi mener dermed, at prisen på Reagila ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for alle patienter med skizofreni.

Den sundhedsøkonomiske analyse bygger på studiet over for risperidon hos patienter med overvejende negative symptomer og viser, at cariprazin i sammenligning med risperidon kan være en omkostningseffektiv behandling hos denne patientgruppe. Vi lægger dog vægt på, at EMA skriver, at den kliniske relevans er vanskelig af fortolke.

Vi anbefaler, at Reagila får generelt klausuleret tilskud til *”patienter med skizofreni, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres”*. Vi finder, at prisen på Reagila står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af denne klausul, når vi sammenligner med lægemidler til oral administration med indhold af paliperidon, lurasidon og amisulprid, der har generelt klausuleret tilskud til en lignende klausul.

I relation til ansøgers forslag om generelt klausuleret tilskud til patienter med skizofreni med overvejende negative symptomer, som allerede er i behandling med antipsykotika, bemærker vi i lighed med EMA, at disse vil være omfattet af betegnelsen ”skizofreni” og dermed vil være omfattet af tilskudsklausulen.

Vi opfordrer Lægemiddelstyrelsen til at følge forbruget af Reagila.

2. Colrefuz (colchicin): Urinsyreigt

- **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 lægemidler med indhold af colchicin får generelt tilskud.

Lægemidler med indhold af colchicin er ifølge produktresumeerne godkendt til:

”Voksne

- Behandling af akut gigt
- Profylakse mod gigtanfald under indledning af behandling med allopurinol og urikosuriske lægemidler”

Klinisk retningslinje for Arthritis Urica fra Dansk Reumatologisk Selskab (DRS)⁵ anbefaler behandling med NSAID (ibuprofen og naproxen), colchicin og glukokortikoider til akut anfaldsbehandling. Lægemidlerne kan kombineres efter behov og valg af lægemiddel bør ske efter individuel vurdering af risikofaktorer og ved medinddragelse af patienten. Af NSAID anbefaler retningslinjen ibuprofen og naproxen på grund af en mindre uhensigtsmæssig kardiovaskulær sikkerhedsprofil og foreslår en dosis af ibuprofen på

⁵ Arthritis Urica – Klinisk retningslinje, Dansk Reumatologisk Selskab, revideret 2015

600 mg 3 gange daglig eller naproxen 500 mg 2 gange daglig. Colchicin anbefales i doser på 0,5 mg 2-3 gange daglig. Glukokortikoid til systemisk behandling anbefales som kure i doser på 20-50 mg daglig i 3-5 dage. Derudover kan glukokortikoid gives intraartikulært som depot ved akut mono- eller oligo arthritis urica.

Colchicin anbefales også anvendt til forebyggelse af akutte anfald under opstart eller ændring af uratsænkende behandling. Ifølge retningslinjen er der bedst dokumentation for colchicin, men NSAID (naproxen) kan også anvendes i kombination med en proton pumpe hæmmer (PPI).

Behandlingsprisen for lægemidler med indhold af colchicin, når de anvendes til akut anfaldsbehandling, er lidt højere end behandlingsprisen for ibuprofen og naproxen som tabletter, på niveau med prisen for naproxen som enterotabletter samt på niveau med prisen på såvel oral som intraartikulært administreret prednisolon. Alle disse lægemidler har aktuelt generelt tilskud. Behandlingsprisen for lægemidler med indhold af colchicin, når de anvendes til forebyggelse af akutte anfald under opstart af uratsænkende behandling, er på niveau med prisen for naproxen både som almindelige tabletter og som enterotabletter. Behandling med PPI koster under 1 kr. om dagen.

Med henvisning til den kliniske retningslinje og behandlingspriseme begrundet nævnet sin indstilling med, at lægemidler med indhold af colchicin opfylder kriterierne for generelt tilskud, herunder at prisen står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når vi sammenligner med andre lægemidler til akut anfaldsbehandling af arthritis urica og som forebyggelse af akutte anfald under opstart af uratsænkende behandling, som er anbefalet i den kliniske retningslinje fra DRS.

3. Multaq (dronedaron): Artieflimren

- 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 høringssvar samt yderligere data fra Sundhedsdatastyrelsen om behandlingsvarigheden af de forskellige antiarytmika: Nævnet fandt ikke, at det fremsendte høringssvar gav anledning til ændringer i nævnets anbefaling til Lægemiddelstyrelsen.

Nævnet har vurderet nedenstående nye oplysninger og havde følgende bemærkninger til høringssvaret:

sanofi-aventis Denmark A/S henviser i sit høringssvar af 21. februar 2018 til et studie af Andersen et al., 2009⁶, hvor den gennemsnitlige behandlingstid for flecainid angives til 2,4 år. Lægemiddelstyrelsen har på nævnets foranledning bedt Sundhedsdatastyrelsen (SDS) lave en opgørelse over den gennemsnitlige behandlingsvarighed for de forskellige antiarytmika, herunder flecainid. SDS har opgjort den gennemsnitlige behandlingsvarighed for personer, som har indløst mindst én recept på et primærapotek i 2017, og som har afsluttet deres behandling enten i 2017 eller 2018. For disse personer er behandlingsvarigheden estimeret ved både at se på personernes receptindløsninger

⁶ Andersen et al. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace* 2009; 11, 886-891

bagud og frem i tid. Resultatet viser en gennemsnitlig behandlingsvarighed for patienter i behandling med flecainid på 1670 dage, hvilket svarer til 4,57 år.

sanofi-aventis har med virkning fra den 23. april 2018 sænket prisen på Multaq med 15% fra 1268,75 kr. til 1080,15 kr. for en pakning med 100 stk.

I vores indstilling af den 7. februar 2018 skrev vi: "Med henvisning til den lave behandlingspris på flecainid og at disse patienter oftest er i langvarig behandling, ændrer opstartsudgiften til behandling med flecainid ikke vores vurdering af, at prisen på dronedaron ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når der sammenlignes med flecainid". Vi mener – med udgangspunkt i tal fra SDS, hvor den gennemsnitlige behandlingsvarighed for flecainid er opgjort til 4,57 år samt prissænkningen pr. 23. april 2018 på 15% på Multaq - fortsat ikke, at prisen på Multaq står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når der sammenlignes med flecainid.

Vi mener derfor ikke, at der er grundlag for at ændre vores tidligere anbefaling til Lægemiddelstyrelsen om ikke at give generelt tilskud til Multaq.

sanofi-aventis skriver derudover i sit høringssvar: "Sanofi anerkender ikke MTN's bemærkning om at behandlingsvejledningen fra DCS sidestiller amiodaron og Multaq til patienter med koronararteriesygdom, betydende hjerteklapsygdom, venstre ventrikelhypertrofi (LVH>14 mm) og grenblok. Behandlingsvejledningen angiver netop for denne patientpopulation, at "Amiodaron ikke er førstevalg hos mange patienter pga. udtalt ekstrakardial bivirkningsprofil". Vi er opmærksomme på dette forhold og henviser til, at vi i vores indstilling har sat en fodnote (nr. 7) efter amiodaron, hvor vi netop anfører dette. Sanofi henviser til guideline fra European Society of Cardiology om Atrial Fibrillation 2016 (Management of) ⁷, hvor det fremgår, at amiodaron er det mest effektive lægemiddelstof til behandling af paroxystisk atrieflimren, men at det ikke bør være førstevalg på grund af ekstrakardielle bivirkninger og derfor anbefaler guidelinen, at andre antiarytmika forsøges først. Guidelinen anbefaler således dronedaron til patienter med stabil koronararteriesygdom uden hjertesvigt og amiodaron til patienter med hjertesvigt.

Vi lægger traditionelt vægt på nationale behandlingsvejledninger, i dette tilfælde NBV om atrieflimren og atrieflagren fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) ⁸, som sidestiller dronedaron og amiodaron hos patienter med koronararteriesygdom og/eller strukturel hjertesygdom. Dog er amiodaron, som ovenfor nævnt, ikke førstevalg hos mange patienter pga. udtalt ekstrakardial bivirkningsprofil.

Vi anbefaler fremadrettet, at Lægemiddelstyrelsen imødekommer ansøgninger om enkelttilskud til dronedaron til 1) patienter med paroxystisk atrieflimren med ingen eller minimale tegn til strukturel hjertesygdom, som har forsøgt eller har kontraindikationer til billigere behandling med klasse 1C antiarytmika samt til 2) patienter med paroxystisk atrieflimren og samtidig koronararteriesygdom, betydende klapsygdom, venstre ventrikelhypertrofi (LVH>14 mm) og/eller grenblok, som har forsøgt behandling med amiodaron eller hvor lægen finder, at behandling med amiodaron er uhensigtsmæssig.

Ad 3. Revurdering af lægemidlers tilskudsstatus

⁷ <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>

⁸ <http://www.nbv.cardio.dk/af>

Der var intet under dette punkt.

Ad 4. Individuelle tilskudsansøgninger

Nævnet behandlede i alt 73 ansøgninger, som Lægemiddelstyrelsen havde forelagt for nævnet. Nævnet anbefalede i 26 af ansøgningerne, at Lægemiddelstyrelsen laver en bevilling, i 36 af ansøgningerne, at der gives afslag og i 11 af ansøgningerne, at der indhentes yderligere oplysninger.

Ad 5. Eventuelt

Der var intet under dette punkt.

På nævnets vegne
Palle Mark Christensen
Formand