

MEDICINTILSKUDSNÆVNET

SEKRETARIATET
Tlf. 44 88 95 95
AXEL HEIDES GADE 1
2300 KØBENHAVN S

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Den 2. september 2008

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C02, C03, C07, C08 og C09

Lægemiddelstyrelsen har sendt Medicintilskudsnævnets indstilling af den 29. januar 2008 vedrørende fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 (blodtryksmidlerne) i høring. Høringsfristen udløb den 5. maj 2008.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 7 høringssvar fra berørte virksomheder, 9 indlæg fra videnskabelige selskaber, 4 fra patientforeninger og 4 fra andre. En liste over høringssvarene er offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens netsted.

Samtlige svar har været forelagt Medicintilskudsnævnet og drøftet på nævnets møder den 20. maj 2008, den 17. juni 2008 og den 26. august 2008.

På baggrund af de indkomne høringssvar har nævnet besluttet at foreslå en ændret klausul for lægemidler omfattet af pkt. 9 i Medicintilskudsnævnets indstilling af den 29. januar 2008, jf. nedenfor.

Nævnet har ikke vurderet eventuelle pris- og forbrugsændringer, der er indtrådt efter indstillingen af den 29. januar 2008, men nævnet forudsætter, at Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med sin afgørelse foretager en vurdering af eventuelle indtrufne pris- og forbrugsændringer og betydningen heraf for Lægemiddelstyrelsens afgørelse.

Nævnet fastholder i øvrigt sin indstilling af den 29. januar 2008.

Nedenfor gengives Medicintilskudsnævnets samlede indstilling for lægemidler i ATC-gruppe C02, C03, C07, C08 og C09 med den ændrede klausul i pkt. 9. Herefter følger nævnets kommentarer til en række af de forhold, som er rejst i høringssvarene, og nævnets begrundelse for den ændrede klausul.

Medicintilskudsnævnets indstilling

Medicintilskudsnævnet indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe C02 (antihypertensiva)¹ med indhold af

enkeltstofferne: methyldopa eller moxonidin

bevarer gældende tilskudsstatus.

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der ikke indledes sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler.

2.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe C03 (diuretika) med indhold af

enkeltstofferne: bendroflumethiazid, indapamid, furosemid, bumetanid, spironolacton eller eplerenon

kombinationerne: bendroflumethiazid og kalium, bumetanid og kalium, hydrochlorthiazid og amilorid, furosemid og amilorid.

bevarer gældende tilskudsstatus.

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der ikke indledes sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler.

3.

Perorale lægemidler i ATC-gruppe C07 (betablokkere) med indhold af

enkeltstofferne: pindolol, propranolol, sotalol, metoprolol, atenolol, acebutolol, bisoprolol, nebivolol, labetalol eller carvedilol

kombinationerne: metoprolol og hydrochlorthiazid, atenolol og chlorthalidon, metoprolol og felodipin

bevarer gældende tilskudsstatus.

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der ikke indledes sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler.

4.

Lægemidler til injektion i ATC-gruppe C07 (betablokkere) med indhold af

enkeltstofferne: sotalol, metoprolol og labetalol

ændrer tilskudsstatus.

¹ Doxazosin (C02CA04) revurderes sammen med lægemidler, der anvendes til behandling af prostatahyperplasi, jf. afsnittet om Medicintilskudsnævnets synspunkter i relation til lægemidler i ATC-gruppe C02 (antihypertensiva).

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der indledes en sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler med henblik på, at lægemidlerne ikke fremover skal oppebære generelt eller generelt klausuleret tilskud.

5.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe C08 (calciumantagonister) med indhold af

enkeltstofferne:	amlodipin, felodipin, isradipin, nifedipin, nitrendipin, lacidipin, lercanidipin, verapamil eller diltiazem
kombinationen:	verapamil og trandolapril

bevarer gældende tilskudsstatus, jf. dog pkt. 6.

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der ikke indledes sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler.

6.

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der indledes en sag om ændring af tilskud til nimodipin (C08CA06) med henblik på tildeling af generelt tilskud.

7.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe C09A og C09B (ACE-hæmmere) med indhold af

enkeltstofferne:	captopril, enalapril, lisinopril eller ramipril
kombinationerne:	captopril og hydrochlorthiazid, enalapril og hydrochlorthiazid, lisinopril og hydrochlorthiazid, ramipril og hydrochlorthiazid

bevarer gældende tilskudsstatus.

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der ikke indledes en sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler.

8.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe C09A og C09B (ACE-hæmmere) med indhold af

enkeltstofferne:	perindopril, quinapril, benazepril, fosinopril eller trandolapril
kombinationen:	perindopril og indapamid

ændrer tilskudsstatus.

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der indledes en sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler med henblik på, at lægemidlerne ikke fremover skal oppebære generelt eller generelt klausuleret tilskud.

9.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe C09C og C09D (angiotensin-II antagonist) og C09X (renin-hæmmere) med indhold af

enkeltstofferne:	losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, olmesartan eller aliskiren
kombinationerne:	losartan og hydrochlorthiazid, eprosartan og hydrochlorthiazid, valsartan og hydrochlorthiazid, irbesartan og hydrochlorthiazid, candesartan og hydrochlorthiazid, telmisartan og hydrochlorthiazid, olmesartan og hydrochlorthiazid, valsartan og amlodipin

ændrer tilskudsstatus og meddeles generelt klausuleret tilskud med følgende klausul:

”Patienter med behandlingskrævende hypertension eller anden form for hjerte-kar-sygdom, hvor behandling med generelt tilskudsberettigede billigere lægemidler med virkning på renin-angiotensin systemet

- har vist sig utilstrækkelig eller ikke kan tolereres, eller
- i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens tilstand ikke er hensigtsmæssig.”

Medicintilskudsnævnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen, at der indledes en sag om ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler.

Begrundelse og kommentarer til høringssvar

De indkomne høringssvar berører en række emner, som nævnet finder anledning til at kommentere. Disse er:

- Klasseeffekt inden for gruppen af ACE-hæmmere henholdsvis gruppen af angiotensin-II antagonist
- Valg af ACE-hæmmere kontra valg af angiotensin-II antagonist
- Indvendinger mod præparatskift
- Forslag om ændring af den foreslåede klausul for angiotensin-II antagonist
- Underbehandling i relation til de foreslåede tilskudsændringer
- Økonomiske forhold

Klasseeffekt inden for gruppen af ACE-hæmmere henholdsvis gruppen af angiotensin-II antagonist

Nævnet har i sin indstilling af den 29. januar 2008 lagt til grund, at der er klasseeffekt inden for gruppen af ACE-hæmmere og inden for gruppen af angiotensin-II antagonist. Dette anfægtes af flere af høringssvarerne.

Begrebet klasseeffekt er almindeligt anvendt i behandlingsvejledninger, kliniske guidelines mv. og omhandler en række analoge stoffers sammenlignelige effekt(er) og bivirkninger, uanset at dokumentationen for de enkelte stoffer varierer. Klasseeffekten inden for en analoggruppe er sjældent dokumenteret, men bygger på randomiserede studier omfattende flere lægemidler inden for samme analoggruppe og på, at stofferne ligner hinanden kemisk og har samme virkningsmekanisme.

Der er i høringssvarene refereret til en del studier, som hver for sig dokumenterer enkeltstoffers egenskaber i behandlingen af specifikke patientgrupper. Det er imidlertid nævnets holdning, at hvis fx farmakologiske og kinetiske forhold skal inddrages som argument for at vælge ét stof frem for andre analoge stoffer, må det være vist, at der er *klinisk betydende* fordele ved dette stof. Dette viser studierne

ikke. Erfaringer fra den kliniske hverdag er et af de aspekter, som indgår i revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Inden for gruppen af ACE-hæmmere og inden for gruppen af angiotensin-II antagonist finder nævnet ikke, at der ved behandling af den store gruppe af hypertensionspatienter er grundlag for at skelne imellem de enkelte stoffer i daglig klinisk anvendelse, selv om der i ganske særlige tilfælde måske kan være begrundelse for at vælge en specifik ACE-hæmmer eller en specifik angiotensin-II antagonist. Dette forhold er der taget højde for i den nu foreslåede tilskudsklausul for angiotensin-II antagonisterne.

Det er tilsvarende i nogle høringssvar anført, at forskelle i de godkendte indikationer skal begrunde en forskel i tilskudsstatus. Nævnet har foretaget en individuel vurdering af de enkelte lægemidler og indtaget lægemidlernes godkendte indikationer, jf. bilag B5 i indstillingen af 29. januar 2008. Med henvisning til klasseeffekten og de kliniske erfaringer mener nævnet imidlertid ikke, at forskelle i de godkendte indikationer kan begrunde en forskel i tilskudsstatus.

Det er i høringssvarene anført, at captopril, som må doseres flere gange i døgnet, ikke er en hensigtsmæssig behandling. Nævnet er enig i, at antihypertensiv behandling med en enkelt daglig dosering er at foretrække, men fastholder sin indstilling til fortsat generelt tilskud til captopril, da antallet af personer i behandling er faldet 44 % fra 2003 til 2007, og nævnet forventer, at denne udvikling fortsætter, og at nye patienter næppe vil blive sat i behandling med captopril.

Valg af ACE-hæmmere kontra valg af angiotensin-II antagonist

Der er i flere høringssvar sat spørgsmålstejn ved, at Medicintilskudsnævnet behandlingsmæssigt generelt sidestiller ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist i sin indstilling af den 29. januar 2008, og at nævnet derfor med henvisning til prisen i langt de fleste tilfælde anser de billige ACE-hæmmere for det mest klinisk rationelle valg.

Nævnet har i sin indstilling lagt stor vægt på, at der i de nyeste europæiske guidelines i relation til behandling af forhøjet blodtryk ikke skelnes mellem ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist. Generelt anbefales "ACE-hæmmer/angiotensin-II antagonist" eller "behandling med en ACE-hæmmer eller angiotensin-II antagonist". Det betyder ikke, at der ikke kan være tilfælde, hvor den ene type kan være at foretrække frem for den anden, eller at der kan være behov for kombinationsbehandling af ACE-hæmmer og angiotensin-II antagonist, men det er nævnets vurdering, at der som altovervejende hovedregel i daglig klinisk praksis ikke er et fagligt relevant grundlag for at skelne mellem de to grupper af lægemidler.

I de indkomne høringssvar henvises til, at der er indikationsområder (type 2 diabetikere med diabetisk nefropati og patienter med venstre ventrikelhypertrofi), hvor man kun har videnskabelig evidens for effekten af angiotensin-II antagonist. Det er korrekt, at der tidligere primært var evidens for brug af angiotensin-II antagonist til behandling og forebyggelse af nefropati hos patienter med type II diabetes. Imidlertid viser nyere studier², at effekten af ACE-hæmmere synes at være ligeværdig med angiotensin-II antagonist med hensyn til behandling og progression af nefropati hos patienter med type II diabetes samt forebyggelse af kardiovaskulære tilfælde hos højrisiko populationer. Disse data afspejles i

² Herunder også ONTARGET fra 2008: ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008;358:1547-59 (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/15/1547>).

de nye europæiske guidelines³, som angiver frit valg mellem ACE-hæmmer og angiotensin-II antagonist hos patienter med diabetes.

Der er vist effekt på reduktion af forøget venstre ventrikel hypertrofi hos hypertensionspatienter med både angiotensin-II antagonist og ACE-hæmmere. Kun enkelte studier har sammenlignet angiotensin-II antagonist og ACE-hæmmere med hensyn til denne effekt og fundet tilsyneladende ligeværdig virkning. I de nyeste europæiske guidelines skelnes ikke mellem ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist til behandling af patienter med venstre ventrikel hypertrofi.

Indvendinger mod præparatskift

I en del høringssvar anføres det, at et præparatskift kan indebære, at patienten i en overgangsfase bliver dårligere reguleret og dermed får en øget risiko for kardiovaskulære events. Der henvises i høringssvarene til et studie fra 2004, VALUE⁴.

Nævnet mener ikke, at de præparatskift, som den foreslåede tilskudsændring kan give anledning til, generelt udgør en risiko for patientsikkerheden. Med den ændrede klausul for generelt tilskud til angiotensin-II antagonist, jf. ovenfor, tages der nu højde for de helt særlige tilfælde, hvor det efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens tilstand ikke er hensigtsmæssigt at omstille patientens behandling.

VALUE er et randomiseret, dobbelt-blindt multicenter studie af 15.245 højrisikopatienter, som har til formål at sammenligne et regime indeholdende valsartan med et regime indeholdende amlodipin over 4,2 år i forhold til tid til første kardielle event, idet det antages, at valsartan har fordele frem for amlodipin ved samme blodtryksreduktion.

I høringssvarene bruges VALUE-studiet imidlertid til at argumentere for risiko ved skift fra angiotensin-II antagonist til ACE-hæmmer, som man frygter, vil være til stede, hvis velregulerede patienter med hypertension ændrer behandling fra angiotensin-II antagonist til ACE-hæmmer.

VALUE studiet rejser mistanke om, at seponering af samtlige antihypertensive lægemidler hos hypertensionspatienter med samtidig høj risiko for hjertekarsygdom og påbegyndelse af behandling på ny, hvor det tager 3-6 måneder at regulere blodtrykket, medfører flere kardielle events på et regime indeholdende valsartan sammenlignet med et regime indeholdende amlodipin. Dette tages i flere høringssvar som udtryk for, at en eventuel ændring fra angiotensin-II antagonist til ACE-hæmmer hos en velreguleret hypertensionspatient vil medføre en tilsvarende øget risiko.

Der er efter nævnets opfattelse imidlertid flere forhold, der taler imod denne ekstrapolation, fx at patienterne primært blev skiftet fra ACE-hæmmer over på en angiotensin-II antagonist, og ikke omvendt, og at forsøgspersonerne generelt set ikke var velregulerede. Desuden er det centralt, at VALUE studiet ikke havde til formål – og dermed ikke er tilrettelagt efter – at belyse en eventuel risiko ved overkrydsning fra angiotensin-II antagonist til ACE-hæmmer.

³ 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertension vol. 25(6):1105-1187, June 2007 (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/arterial-hypertension.aspx>).

⁴ Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31 (<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673604164519/abstract>).

Nævnet finder desuden anledning til at bemærke, at præparatskift altid skal foretages gradvis, hvilket ikke var tilfældet i VALUE-studiet, og under overvågning.

Ændring af den foreslåede klausul for angiotensin-II antagonisterne

Det har fra flere sider været foreslået, at det bør bero på den behandlende læges skøn, om det vil være hensigtsmæssigt at omstille en patient til anden behandling, og at den af nævnet foreslåede klausul for angiotensin-II antagonisterne i nævnets indstilling af den 29. januar 2008 derfor burde opblødes.

Medicintilskudsnævnet er enig i, at hvis lægen i *helt særlige tilfælde* efter en samlet klinisk vurdering af patientens tilstand ikke finder behandling med generelt tilskudsberettigede billigere lægemidler med virkning på renin-angiotensin systemet hensigtsmæssig, bør omstilling ikke finde sted. Ligesom det i ganske enkelte tilfælde kan være fornuftigt at sætte en patient i behandling med en angiotensin-II antagonist uden forudgående ACE-hæmmer behandling.

Derfor anbefaler Medicintilskudsnævnet den foreslåede klausul ændret.

Underbehandling i relation til de foreslåede tilskudsændringer

Der er i flere høringssvar peget på behovet for en særlig indsats for at komme underbehandlingen på hypertensionsområdet til livs og udtrykt bekymring for, om de af nævnet foreslåede ændringer i tilskudsstatus for de blodtryksænkende lægemidler bidrager yderligere til underbehandlingen i Danmark. Nævnet er som anført i indstillingen af den 29. januar 2008 opmærksom på underbehandlingsproblematikken som eksisterer til trods for, at antihypertensiva altid har haft generelt tilskud, og deler opfattelsen af, at der er behov for fokus på at komme underbehandlingen til livs.

Nævnet finder imidlertid ikke, at de foreslåede ændringer er i modstrid med en afhjælpning af underbehandlingen, da de foreslåede ændringer går hånd i hånd med de gældende behandlingsrekommandationer og er i overensstemmelse med rationel farmakoterapi.

Vælger Lægemiddelstyrelsen at følge nævnets indstilling, hvorefter de dyreste ACE-hæmmere ikke længere skal oppebære generelt tilskud, og det generelle tilskud til angiotensin-II antagonisternes klausuleres, vil der også herefter være en bred vifte af lægemidler i disse ATC-grupper med generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud.

Statistisk set er ca. en fjerdedel af i dag de behandlede hypertensionspatienter ikke tilstrækkelig reguleret. Medicintilskudsnævnet er af den overbevisning, at den øgede fokus på disse patienter i forbindelse med omstilling af medicinen vil medvirke til at afhjælpe dette forhold og sikre en bedre behandling til mål. Hertil kommer, at en lavere udgift til behandlingen efter et præparatskifte kan tænkes at bedre patientens compliance.

Økonomiske forhold

Nævnet har på foranledning af Lægemiddelstyrelsen og som led i den periodiske revurderingsproces, der blev indført med ændringen af sygesikringsloven, som trådte i kraft i april 2005, vurderet ovenstående lægemidlers behandlingsmæssige værdi over for de pågældende lægemidlers pris med henblik på en anbefaling om lægemidternes fremtidige tilskudsstatus.

Med de foreslåede ændringer i forhold til gældende tilskudsstatus finder nævnet, at lægemidlerne i de omhandlede ATC-grupper vil få den tilskudsstatus, som deres effekt – og øvrige forhold – berettiger til

vurderet ud fra en rationel farmakoterapeutisk synsvinkel. At forslaget kan betyde mindre udgifter for såvel det offentlige som patienten vil være en positiv sidegevinst.

Det er i en række høringssvar påpeget, at omstilling af patienter fra et lægemiddel til et andet vil medføre et øget antal behandlingskontroller. Det er nævnets opfattelse, at præparatskift naturligt kan finde sted i forbindelse med disse patienters rutinemæssige kontrolbesøg hos lægen, men nævnet forventer dog, at en omstilling typisk vil udløse ekstra konsultationer hos lægen for den enkelte patient. Da det lægemiddel, som patienten må forventes at blive omstillet til, imidlertid er væsentligt billigere, end det patienten er i behandling med, og da der normalt er tale om en livslang behandling, er det nævnets vurdering, at de ekstra udgifter i forbindelse med omstillingen hurtigt vil blive tjent ind.

På nævnets vegne

Mogens Laue Friis
Formand