

MEDICINTILSKUDSNÆVNET

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Den 7. september 2006

Indstilling til tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler, ATC-gruppe C10

Regelmæssig revurdering af tilskudsstatus for hele lægemiddelsortimentet er besluttet af Folketinget og fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens § 3¹. Lægemiddelstyrelsen har som led i revurdering af alle lægemidlers tilskudsstatus bedt Medicintilskudsnævnet revurdere tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler, ATC-gruppe C10. Medicintilskudsnævnet har på sine møder den 22. marts, den 25. april, den 13. juni og den 22. august 2006 drøftet tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler.

Medicintilskudsnævnet har baseret sine drøftelser på vejledningen om proceduren for revurdering af tilskudsstatus² og retningslinierne for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus³. Bilag A er en grafisk oversigt over ATC-gruppe C10.

På den baggrund fremsender Medicintilskudsnævnet hermed følgende:

Indstilling

Generelt tilskud

Lægemidler med indhold af et af følgende statiner (C10AA) indstilles til generelt tilskud uden klausulering:

- C10AA01: Simvastatin
- C10AA02: Lovastatin
- C10AA03: Pravastatin

Generelt klausuleret tilskud

Lægemidler med indhold af visse statiner (C10AA), anionbyttere (C10AC), nikotinsyrederivater (C10AD), ezetimibe (C10AX09) og kombinationen af simvastatin og ezetimibe (C10BA02) indstilles til generelt klausuleret tilskud. Det drejer sig om:

- C10AA04: Fluvastatin
- C10AA05: Atorvastatin
- C10AA07: Rosuvastatin
- C10AC01: Colestyramin
- C10AC02: Colestipol

¹ Indenrigs- og sundhedsministeriets bekendtgørelse nr. 180 af 17. marts 2005 om medicintilskud.

² Lægemiddelstyrelsens vejledning af 8. juni 2005 om procedure for revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus.

³ Lægemiddelstyrelsens retningslinier af 4. juli 2006 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus.

- C10AD06: Acipimox
- C10AX09: Ezetimibe
- C10BA02: Kombination af simvastatin og ezetimibe

Det indstilles, at tilskud til disse lægemidler klausuleres til

”Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, for hvem behandling med generelt tilskudsberettigede statiner uden klausulering har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler. Ved primærprofylaktisk behandling skal indikationen være begrundet i samtidig tilstedeværelse af risikofaktorer for udvikling af iskæmisk hjertesygdom.”

Lægemidler med indhold af fibrat

- C10AB04: Gemfibrozil

indstilles til generelt klausuleret tilskud til

”Patienter med isoleret svær forhøjelse af triglycerid eller patienter med kombineret hyperlipidæmi evt. i kombination med statin.”

Medicintilskudsnævnets indstilling og tilhørende begrundelser er i vidt omfang baseret på stoftyper, da der er tale om klasseeffekt, men det skal understreges, at nævnets vurdering omfatter de enkelte lægemidler. Indstillingen omfatter således de lægemidler med indhold af de nævnte stoffer, der var godkendt per den 7. august 2006.

Begrundelse

Medicintilskudsnævnet finder, at indstillingen med de foreslåede ændringer i tilskudsstatus vil medvirke til en mere rationel anvendelse af de forskellige lipidsænkende lægemidler, og at kriterierne for bevilling af generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud, er opfyldt for såvel de forskellige typer af lipidsænkende lægemidler som de enkelte lægemidler, jf. tilskudsbekendtgørelsens § 1.

Det er nævnets opfattelse, at også de nyere lipidsænkende lægemidler i det væsentlige har fundet deres plads i behandlingen, og at risikoen for anvendelse som førstevalg, hvor dette ikke burde være tilfældet, er reduceret. Resultater fra videnskabelige undersøgelser gennem årene har ændret på de lipidværdier, som tilstræbes som endemål i behandlingen. Derudover viste Heart Protection Study fra 2002, at de værdier, hvorved man skulle behandle, var betydeligt lavere end de værdier, der hidtil havde været udgangspunktet. Den patientskare, der kan behandles, bliver dermed også større.

Det skal understreges, at Medicintilskudsnævnets opfattelse af hvilke patienter, der bør behandles med lipidsænkende lægemidler, er uændret. Nævnet mener fortsat, at den nuværende tilskudsklausul og de vejledende enkelttilskudskriterier tilsammen omfatter de patienter, som bør behandles, jf. vedlagte oversigt over gældende og foreslået tilskudsstatus for de enkelte grupper af lægemidler (bilag B).

Generelt tilskud

De lægemidler med indhold af statinerne *simvastatin*, *lovastatin* og *pravastatin*, der indstilles til generelt tilskud uden klausulering, er alle fuldt anvendelige som førstevalg i behandlingen af de fleste tilfælde af hyperkolesterolæmi, og lægemidternes tilskudspriser står mål med den behandlingsmæssige værdi (§ 1, stk. 2, pkt. 2, i tilskudsbekendtgørelsen).

Med et generelt tilskud til disse lægemidler kan det ikke udelukkes, at nogle personer sættes i primær-profylaktisk behandling, selvom de falder uden for de i dag gældende vejledende kriterier for enkelttilskud, men det er nævnets vurdering, at risikoen ikke er af et sådant omfang, at det taler imod et generelt tilskud uden klausulering. Herunder kan det nævnes, at man i England har overført simvastatin 10 mg til salg i håndkøb.

Generelt klausuleret tilskud

Statinernes effekt er vidtgående en klasseeffekt. Indstillingen til generelt klausuleret tilskud til lægemidler indeholdende de øvrige statiner – *atorvastatin*, *fluvastatin* og *rosuvastatin* – er derfor begrundet i lægemidternes tilskudspriser, som ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når der sammenlignes med tilskudspriserne for lægemidler med indhold af simvastatin, lovastatin og pravastatin, jf. tilskudsbekendtgørelsens § 1.

Lægemidler med indhold af anionbytterne *colestipol* og *colestyramin* og nikotinsyrederivatet *acipimox* har hver deres plads i terapien, næsten udelukkende som supplement til statiner.

For det nyere *ezetimibe* finder Medicintilskudsnævnet, at dette nu også har fundet sin plads i terapien, og at risikoen for førstevalg på bekostning af statin efterhånden er minimal.

Fælles for alle disse lægemidler er en pris, der efter Medicintilskudsnævnets opfattelse ikke står mål med lægemidternes behandlingsmæssige værdi til den store skare af patienter, som kan behandles - alene eller som udgangspunkt - med et af de billigere statiner, som indstilles til generelt tilskud uden klausulering. For den væsentligt mindre skare af patienter, som enten ikke kan behandles tilstrækkeligt med disse statiner, eller som ikke tåler dem, og derfor har brug for et nikotinsyrederivat, en anionbytter, et fibrat, *ezetimibe* eller et af de øvrige statiner som supplement eller erstatning vil prisen i højere grad stå mål med den behandlingsmæssige værdi. Disse lægemidler indstilles derfor til generelt tilskud klausuleret til netop disse patienter.

Kombinationen af *simvastatin* og *ezetimibe* har ikke været markedsført. De to stoffer indstilles enkeltvis til henholdsvis generelt tilskud og generelt klausuleret tilskud med de nævnte begrundelser. Medicintilskudsnævnet har valgt også at indstille kombinationsproduktet til generelt klausuleret tilskud, da kombinationen kan tænkes at bedre compliance. Det er dog samtidig nævnets holdning, at lægemidlets plads i behandlingen – i overensstemmelse med klausulen - bør følges nøje.

Behandlingsprisen per døgn (tilskudsprisen) for de enkelte stoffer ses i bilag C, som er en prisoversigt for lipidsænkende lægemidler. Nævnets overvejelser vedrørende prisaspektet er nærmere uddybet nedenfor.

Fibratet *gemfibrozil* anvendes som førstevalg ved isoleret svær forhøjelse af triglycerid og ved kombineret hyperlipidæmi og indstilles derfor til generelt klausuleret tilskud til specielt disse tilstande.

Medicintilskudsnævnet ønsker med denne opdeling at understøtte rationel farmakoterapi og tilskynde til, at man som udgangspunkt anvender de generelt tilskudsberettigede billigere statiner i behandlingen.

Der er siden midten af 90'erne offentliggjort en lang række studier om medicinsk behandling af hyperlipidæmi til patienter med iskæmisk hjertesygdom, apopleksi og diabetes etc. og til primærprofylaktisk behandling. En række kliniske vejledninger, referenceprogrammer o.lign. baseret på disse studier er efterfølgende udarbejdet af bl.a. videnskabelige selskaber. Medicintilskudsnævnet har som grundlag for sin faglige vurdering anvendt Dansk Cardiologisk Selskabs kliniske retningslinier for forebyggelse af

kardiovaskulær sygdom (1), IRFs rekommandationer og baggrundsnotater for lipidsænkende lægemidler (2) og NICE's teknologivurdering af statiner (3) suppleret med senere studier (4).

Ud over klinisk faglige forhold og priser er Medicintilskudsnævnets indstilling tillige baseret på forbrugsdata fra Lægemiddelstyrelsens lægemiddelstatistikregister, jf. nedenfor.

Uddybning af begrundelsen

Den foreslåede tilskudsstatus i relation til gældende tilskudsstatus

Indstillingen indebærer dels en overordnet lempelse af tilskudsvilkårene for alle lipidsænkende lægemidler, idet de alle foreslås omfattet af reglerne med generelt tilskud, klausuleret eller uklausuleret, dels en ændret skelnen imellem dem, jf. bilag B.

Derudover foreslås tilskudsklausulen ændret. I den gældende klausul og de gældende vejledende kriterier for enkelttilskud lægges vægt på diagnoser, lipidværdier og – ved primærprofylaktisk behandling – risikofaktorer for udvikling af iskæmisk hjertesygdom. Dette har været en naturlig følge af udviklingen på området og offentliggørelsen af en række studier efter 4S studiet i 1994, og nævnet foreslår disse præciseringer delvis videreført i den foreslåede klausul.

For patienter med iskæmisk hjertesygdom, TCI/iskæmisk cerebralt insult, perifer arteriel insufficiens samt diabetes skal der i praksis altid iværksættes lipidsænkende behandling, og Medicintilskudsnævnet finder ikke grundlag for en nærmere præcisering. Derimod finder nævnet, at det ved primær profylaktisk behandling bør præciseres, at indikationen for at give generelt klausuleret tilskud, ud over forhøjede lipidværdier efter livsstilsændring, skal være tilstedeværelsen af risikofaktorer for udvikling af iskæmisk hjertesygdom.

Den ændrede tilskudsklausul har overordnet til formål at præcisere patientens tilstand med behandlingskrævende hyperlipidæmi og at tilskynde til anvendelse af de generelt tilskudsberettigede billigere statiner, hvor dette er muligt, alene eller i kombination med et af de øvrige lipidsænkende stoffer. Derudover at understrege at tilskud til primærprofylaktisk behandling bør forudsætte tilstedeværelsen af risikofaktorer for udvikling af iskæmisk hjertesygdom.

Priser og ækvieffektive doser

Nævnets vurdering af behandlingspris per døgn for de enkelte lægemiddelstoffer er foretaget i overensstemmelse med de regler, der er fastsat i retningslinierne for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus. Beregningerne er baseret på de ækvieffektive doser, som er anbefalet af IRF i den nationale rekommandationsliste per 18. november 2005⁴ (eller evt. DDD-værdier) samt tilskudspriser for de enkelte stoffer.

En prisoversigt for samtlige lipidsænkende lægemidler baseret på priserne i 6 prisperioder (periodestart fra 22. maj til 31. juli 2006) med angivelse af de anvendte ækvieffektive doser (eller evt. DDD-værdier) og relevante styrker vedlægges som bilag C.

Oversigten viser et overordnet spænd i behandlingspris per døgn fra 0,91 til 24,32 kr. baseret på tilskudspriser. Prisstrukturen på lægemiddelområdet med fri prisdannelse og mulighed for prisændringer hver 14. dag nødvendiggør et vist spænd i priserne, og nævnet har derfor valgt at indstille lægemidler

⁴ Institut for Rationel Farmakoterapi, jf. www.irf.dk.

med indhold af 3 lægemiddelstoffer til generelt tilskud uden klausulering, også selv om tilskudsprisen for det dyreste af de 3 stoffer er mere end 3 gange så høj som tilskudsprisen for det billigste.

Et generelt tilskud til 3 lægemiddelstoffer er med til at sikre et rimeligt udvalg for lægerne baseret på klasseeffekt og – i forhold til alle øvrige lipidsænkende lægemidler – relativt tætliggende priser.

Forbrugsdata for lipidsænkende lægemidler

Medicintilskudsnævnets drøftelser og indstilling har også omfattet oplysninger om forbruget og forbrugsudviklingen inden for de enkelte stoffer. Bilag D er en oversigt over forbrug og omsætning af lipidsænkende lægemidler samt antal personer i behandling med disse lægemidler i årene 2001-2005.

Der er pt. 307.000 personer i behandling med lægemidler fra ATC-gruppe C10 – heraf 303.400 svarende til 99 pct. i behandling med statiner. Knap 15 pct. af statinbehandlede patienter er i behandling med de dyrere statiner (atorvastatin, rosuvastatin og fluvastatin). Udgiften til disse 3 lægemidler udgør 65 pct. af de samlede udgifter til statiner.

Der er patienter, for hvem det er rationelt at bruge dyre statiner. Dette gælder bl.a. de patienter, der ikke har kunnet bringes langt nok ned i kolesteroltal ved brug af fx simvastatin, pravastatin eller lovastatin.

En del af forbruget af de dyrere statiner ser imidlertid ikke ud til at være rationelt. Dels fordi 41 pct. af forbruget af atorvastatin ligger på styrken 10 mg, hvor man må formode, at en væsentlig del kunne opnå samme lipidreduktion med simvastatin 40 mg, dels fordi 31 pct. af nye atorvastatin brugere i 2005 (1.779 ud af 5.725) ikke umiddelbart forinden har været i behandling med simvastatin. På den anden side ser udviklingen over de seneste år ud til, at forbruget af atorvastatin falder.

Det samlede forbrug over de sidste 5 år af de 4 typer lipidsænkende lægemidler: statiner, fibrater, anionbytttere og nikotinsyrederivater viser, at stigningen udelukkende ligger på statinerne, hvilket er en rationel udvikling.

Hvad angår ezetemibe, viser udtræk fra Lægemiddelstyrelsens lægemiddelstatistikregister, at ca. 900 personer i 2005 har købt ezetimibe mindst én gang. Af disse har 80 pct. i samme periode købt et statinpræparat mindst én gang, og 20 pct. har ikke købt et statinpræparat i perioden.

Samlet set er det Medicintilskudsnævnets vurdering, at der formodentlig kan være grundlag for at omlægge en del af forbruget til de billigere generelt tilskudsberettigede statiner og fortsat at tilskynde til, at behandlingen indledes med disse.

Med denne indstilling vil lægerne principielt ikke længere skulle søge om enkelttilskud til de i dag markedsførte lipidsænkende lægemidler.

Medicintilskudsnævnet skal samtidig foreslå, at forbruget af lipidsænkende lægemidler, herunder fordelingen mellem de generelt tilskudsberettigede lægemidler uden klausulering og lægemidler med generelt klausuleret tilskud, følges nøje.

På nævnets vegne

Mogens Laue Friis
Formand

Litteratur:

1. Den tværfaglige arbejdsgruppe for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab. Kliniske retningslinier for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark. Dansk Cardiologisk Selskab, 2004 (www.cardio.dk).
2. Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF). Lipidsænkende lægemidler - Rekommandationer og baggrundsnotater. IRF, 2005 (www.irf.dk).
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. NICE, 2006 (www.nice.org).
4. SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.

Bilag:

- A. Grafisk oversigt over ATC-gruppe C10, lipidsænkende lægemidler.
- B. Oversigt over nuværende og foreslået tilskudsstatus for lipidsænkende lægemidler.
- C. Prisoversigt for lipidsænkende lægemidler i 6 prisperioder (periodestart fra 22. maj til 31. juli 2006).
- D. Oversigt over forbrug og omsætning af lipidsænkende lægemidler samt antal personer i behandling med disse lægemidler i årene 2001-2005.