

## **Svar på Lægemiddelstyrelsens høring over tilskudsstatus for dihydropyridin-calciumantagonisterne (ATC-gruppe C08CA)**

Boehringer Ingelheim  
Danmarks Apotekerforening  
Dansk Hypertensionsselskab  
Meda  
Novartis  
Paranova

Lægemiddelstyrelsen den 26. november 2008

Karen Kolenda  
Lægemedelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

**Boehringer Ingelheim  
Danmark A/S**  
Public Affairs

11. november 2008

---

### **Høringssvar vedr. revurdering af tilskudsstatus for calcium- antagonister**

Lægemedelstyrelsen har med brev af 14. oktober sendt styrelsens indstilling om fremtidig tilskudsstatus for ATC-gruppen C08CA i partshøring.

Lægemedelstyrelsen indstiller, at de dyreste calcium-antagonister ikke længere skal oppebære generelt tilskud. Lægemedlerne skal i stedet have klasuleret tilskud. Dette sker til trods for, at Nævnet har anbefalet uændret tilskudsstatus for calciumantagonisterne.

Boehringer Ingelheim har som udgangspunkt forståelse for, at Lægemedelstyrelsen ønsker at fremme anvendelsen af de billigste blandt i øvrigt ligeværdige lægemidler.

Men vi er enige med Nævnet i, at der er forskelle på bivirkninger ved forskellige calcium-antagonister og dette har indflydelse på valg af præparat. Lacidipin har således dokumenteret lavere risiko for udvikling af ødemer i sammenligning med amlodipin. Lacidipin er også bedre tolereret (se vedlagte videnskabelige artikler).

Lacidipin anvendes i dag af omkring 2.000 patienter og forbruget er stabilt. Det er mindre end 1 % af patienterne i behandling med C08CA. Der er absolut intet, som tyder på, at lacidipin anvendes uhensigtsmæssigt. Kliniske studier rapporterer bivirkninger for amlodipin, som er konsistent med forbruget i C08CA.

Nævnet konkluderer også, at forbruget er hensigtsmæssigt for hele gruppen C08CA.

**Finn Ziegler**  
Telefon +45 39 15 88 99  
E-mail [fzi@cop.boehringer-  
ingelheim.com](mailto:fzi@cop.boehringer-<br/>ingelheim.com)

Strødamvej 52  
DK-2100 København Ø  
Telefon +45 39 15 88 88  
Telefax +45 39 15 89 89  
[www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)

Vi har derfor svært ved at forstå, hvad begrundelsen for at omlægge tilskuddet er og opfordrer derfor Lægemiddelstyrelsen til følge Nævnets indstilling. Det vil alt andet lige være lettere for læger og patienter.

Med venlig hilsen

Finn Ziegler,  
Public Affairs Manager

---

## Danmarks Apotekerforening

Bredgade 54 · Postboks 2181 · 1017 København K  
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99  
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

apotek

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Modtaget i Journalen

13 NOV. 2008

Kopi: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

LMS. J. nr.: 5315-9

10-11-2008

HSJ/HSJ/610/00005

### Vedr.: Høring over Lægemiddelstyrelsens revurdering af tilskudsstatus for dihydropyridincalciumantagonister – ATC-gruppe C08CA

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 14. oktober 2008 meddelt, at styrelsen forventer

*"at klausulere det generelle tilskud til lægemidler i ATC-gruppe C08CA med indhold af isradipin, nifedipin, nitrendipin, lacidipin og lercanidipin til patienter med behandlingskrævende hypertension eller anden form for hjerte-karsygdom, hvor behandling med generelt tilskudsberettigede billigere dihydropyridin-calciumantagonister ikke kan tolereres eller i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens tilstand ikke er hensigtsmæssig."*

Det fremgår af Lægemiddelstyrelsens brev, at det er Medicintilskuds nævnets vurdering, at anvendelsen af calciumantagonisterne – med det overvejende forbrug på de billigere amlodipin og felodipin – er hensigtsmæssigt. Nævnet har derfor indstillet, at calciumantagonisterne beværes gældende tilskudsstatus.

Selvom Medicintilskuds nævnet således finder, at forbruget af calciumantagonisterne ud fra en sundhedsfaglig betragtning er hensigtsmæssigt, er det alligevel Lægemiddelstyrelsens umiddelbare vurdering, at andelen af personer i behandling med de dyre dihydropyridiner er for højt, hvorfor styrelsen lægger op til, at disse præparater skal fratages deres almindelige generelle tilskud.

Det fremgår af Lægemiddelstyrelsens brev, at der i 2007 var 258.778 personer i behandling med dihydropyridiner. 25.968, svarende til 10 pct., var i behandling med de dyrere præparater. Disse personer vil fremover ikke længere automatisk modtage det medicintilskud, de er berettigede til, men vil blive omfattet af ordningen for klausuleret tilskud.

Apotekerforeningen finder det meget bekymrende, at Lægemiddelstyrelsen til trods for Medicintilskuds nævnets sundhedsfaglige vurdering af, at forbruget af de dyrere calciumantagonister har et niveau, som indikerer, at disse lægemidler primært anvendes, hvor de billigere ikke er anvendelige, alligevel ønsker at fratage disse præparater deres almindelige generelle tilskud.

Apotekerforeningen henviser til sine bemærkninger afgivet med brev til Lægemiddelstyrelsen af 18. september 2008 vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C02, C03, C07, C08 og C09. Heri gør Apotekerforeningen opmærksom på de omkostninger, der for patienter, læger og apoteker er forbundet med indførelse af klausu-

leret tilskud for så store patientgrupper, som der er tale om med midlerne til behandling af hjerte-karsygdomme.

Det har i praksis vist sig, at det for lægerne er en meget vanskelig opgave at være løbende informeret om de meget forskellige regler for tildeling af klausuleret tilskud til de mange lægemidler, der i dag er omfattet af ordningen. Det betyder, at lægerne ofte anfører tilskud på recepten i situationer, hvor lægens indikation ikke er i overensstemmelse med retningslinjerne for, hvornår patienten er berettiget til tilskud. Dette medfører, at patienten ikke får tilskud som forventet efter samtalen med lægen, hvilket giver en stor informationsbyrde for apoteket. I andre tilfælde er der ikke anført tilskud på recepterne i situationer, hvor patienten ifølge lægens indikation kunne være berettiget til tilskud. Ved ordination af disse lægemidler er der en væsentlig risiko for, at patienterne ikke modtager korrekt tilskud, medmindre apotekerne gennem kontakt til lægen medvirker til, at der foretages korrekt beregning af tilskud.

Indførelse af en klausulering indebærer derfor en væsentlig forøgelse af arbejdsbyrden for apotekerne i forbindelse med ekspedition og udlevering af de pågældende lægemidler. Såfremt Lægemiddelstyrelsens forslag til klausulering af tilskuddet for lægemidler i ATC-gruppe C08CA gennemføres, vil Apotekerforeningen rejse krav om dækning af disse merudgifter i forbindelse med bruttoavanceforhandlingerne.

Apotekerforeningen er generelt bekymret for, om de seneste sager i revurderingsforløbet er udtryk for et nyt mønster, hvor styrelsen fremover systematisk vil forbeholde generelt tilskud til de billigste lægemidler i hver analoge lægemiddelgruppe, hvor der er en klasseeffekt.

Processen med revurdering af tilskudsstatus blev indført på baggrund af Medicintilskudsudvalgets anbefaling i maj 2004. Under udvalgsarbejdet var der en diskussion af muligheden for indførelsen af et analogt tilskudssystem, hvilket udvalget dog af sundhedsmæssige årsager ikke kunne anbefale. Derfor undrer det Apotekerforeningen, at Lægemiddelstyrelsen nu i videre omfang lægger op til, at lægemidlers tilskudsstatus som led i revurderingsprocessen skal fastsættes på grundlag af en prissammenligning med analoge præparater.

En så omfattende anvendelse af klausuleringsordningen, som Lægemiddelstyrelsen foreslår, indebærer efter Apotekerforeningens opfattelse, at der er betydelig risiko for, at mange patienter ikke vil modtage de tilskud, de er berettigede til. Desuden er der efter Apotekerforeningens opfattelse betydelige compliance- og sundhedsrisici forbundet med at påtvinge et stort antal patienter at skifte behandling til præparater med andre indholdsstoffer for overhovedet fremover at være berettigede til at modtage medicintilskud.

Med venlig hilsen

Dan Rosenberg Asmussen



# DANSK HYPERTENSIONSSKAB

Lægemiddelstyrelsen  
Att.: Karen Kolenda  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

22. oktober 2008

## Vedr. revurdering af tilskudsstatus for dihydropyridincalciumantagonister – ATC gruppe C08CA.

Under henvisning til Lægemiddelstyrelsens brev dateret 14. oktober 2008 skal jeg på Dansk Hypertensionsselskabs vegne anføre følgende:

Ifølge Lægemiddelstyrelsens forslag vil der være generelt tilskud til Amlodipin og Felodipin, men forslag om en klausulering af tilskud til Isradipin, Nifedipin, Nitrendipin, Lacidipin og Lercanidipin.

Langt de fleste pt. er allerede i behandling med Amlodipin og Felodipin. Af de "dyre" dihydropyridincalciumantagonister ligger forbruget hovedsaglig på Lercanidipin og nifedipin.

Forbruget af Lercanidipin kan for en stor del tilskrives intolerance på Amlodipin og/eller Felodipin, da det er velkendt at hævede ankler, som er en hyppig bivirkning på Amlodipin/Felodipin ses meget mere sjældent på Lercanidipin. Jeg er ikke enig i Lægemiddelstyrelsens udsagn om at "det er dog vores umiddelbare vurdering at andelen af personer i behandling med de dyre dihydropyridiner er for højt....".

Forbruget på Nifedipin kan forklares ved en meget lang tradition og god videnskabelig dokumentation.

Dansk Hypertensionsselskab finder det uhensigtsmæssigt hvis et større antal patienter skal forsøges omstillet fra "dyre" dihydropyridin-derivater til billige da det kan medføre en periode med mangelfuld blodtryksskontrol og deraf eventuelle komplikationer. Derudover vil behandlingsskift kunne fremkalde bivirkninger.

Som vi har beskrevet i en anden sammenhæng vedr. lægemiddeltilskud finder vi behandlingsskift hos velbehandlede patienter meget uhensigtsmæssigt.

Vi skal afslutningsvis anføre at hvis Lægemiddelstyrelsen vil fastholde klausuleringer, burde der også medgives samme klausulering vedr. de dyre ACE-hæmmere, et synspunkt vi tidligere har fremsat. Således ville der være en ensartet, harmoniseret klausulering for såvel "dyre" Ca-antagonister, "dyre" ACE-hæmmere som for All-antagonister.

På Dansk Hypertensionsselskabs bestyrelses vegne  
Med venlig hilsen

Hans Ibsen  
Formand for Dansk Hypertensionsselskab  
Professor, overlæge, dr. med.  
Kardiologisk afd. Holbæk sygehus

Modtaget i Journalen

12 NOV. 2008

LMS. J. nr.: 5315-9

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides gade 1  
2300 København S  
Att.: Karen Kolenda

11 NOV. 2008

Den 7. november 2008

### Revurdering af tilskudsstatus for dihydropyridin-calciumantagonister – ATC gruppe C08CA

Lægemiddelstyrelsen har i brev dateret 14. oktober anmodet om bemærkninger til revurdering af tilskudsstatus for lercanidipin.

Først må det konstateres, at Lægemiddelstyrelsen går imod Medicintilskudsrådets indstilling. Medicintilskudsrådet anfører, at de forskellige calciumantagonister indbyrdes må betragtes som lige effektive til behandling af ukompliceret hypertension. Desuden vurderer Medicintilskudsrådet, at forbruget er på et rimeligt niveau: ”forbruget af de dyrere calciumantagonister har et niveau, som indikerer, at disse lægemidler primært anvendes, hvor de billigere ikke er anvendelige ... ..”.

Det fremgår af både Medicintilskudsrådets indstilling og af IRF's nationale rekommandationsliste, at der er forskelle i bivirkninger:

**IRF:** ”Forskelle i bivirkninger mellem de enkelte stoffer og en række klinisk betydningsfulde interaktioner kan have indflydelse på valget til den enkelte patient. Bivirkningerne blandt de tre grupper af calciumantagonister er forskellige. ...., mens specielt dihydropyridinerne kan medføre ødemer (dog i mindre grad lacidipin og lercanidipin).”

**Medicintilskudsrådet:** ”Forskelle i bivirkninger kan dog have indflydelse på valget af lægemiddel.”

Lercanidipin adskiller sig i udtalt grad fra de ældre dihydropyridiner fx amlodipin med hensyn til forekomst af ankelødem. Flere studier angiver en forekomst af ankelødem på ca. 20-30 % ved brug af amlodipin (Lund-Johansen, 2003, Leonetti, 2002, Zanchetti, 2003).

Direkte sammenlignende studier har vist en forekomst af klinisk konstaterede ødemer på 33,3 % ved amlodipin og 9,8 % ved lercanidipin (Lund-Johansen, 2003). Hertil kommer en betydelig forskel i klager over hævede ben (amlodipin 63,9 % vs. lercanidipin 22 %) og over tunge ben (amlodipin 47,2 % vs. lercanidipin 12,2 %). Samme studie viste betydelige ændringer i benvolumen (objektivt målt) under behandling med amlodipin (+60ml), mens lercanidipin kun havde en svag øgning (+ 5,3 ml).

Et andet studie, COHORT-studiet, bekræfter resultatet fra Norge. Ødemer – amlodipin 19 % - lercanidipin 9 %, og ophør med behandling på grund af ødemer – amlodipin 8,5 % - lercanidipin 2,1 %.

I en kommentar til COHORT-studiet gøres der i øvrigt opmærksom på, at ankelødemer er en af de mest almindelige bivirkninger ved de ældre calciumantagonister. Af måske endnu større betydning er det, at der ikke er tale om en forbigående bivirkning, men om en bivirkning der bliver mere alvorlig ved fortsat anvendelse af calciumantagonister (Messerli, 2002).

På baggrund af ovenstående er det uforståeligt, at Lægemiddelstyrelsen opfatter et forbrug af lercanidipin på 4,9 % som for højt sammenlignet med en forekomst af ødemer ved brug af de ældre dihydropyridiner på mindst 20 %.

Netop forekomsten af bivirkninger kan være med til at mindske compliance, hvilket er betænkeligt ved behandling af hypertension, når man i forvejen ved, at en fjerdedel af de behandlede hypertensionspatienter ikke er tilstrækkelig reguleret. Konsekvenserne af utilstrækkelig behandling af højt blodtryk (stroke etc.) forårsager store lidelser, samt enorme omkostninger for samfundet, hvorfor det er vigtigt, at læger uden problemer kan vælge en passende behandling til sine patienter.

Calciumantagonister anvendes som 1. valg ved hypertensionsbehandling, hvorfor den gruppe af patienter, som hæmmes af ankelødem, bør kunne hjælpes hurtigt ved at anvende et præparat, som ikke giver samme frekvens af ankelødem.

Man ved, at en række patientgrupper er prædisponerede for ankelødem – overvægtige og ældre. For type 2 diabetikere er det ekstra negativt, hvis de rammes af ankelødem på grund af risikoen for bensår. Disse grupper er i forvejen i øget risiko for alvorlige komplikationer som følge af hypertension, hvorfor behovet for optimal behandling af hypertension er endnu vigtigere.

Herudover har lercanidipin yderligere en egenskab, som især er værdifuld ved behandling af hypertension patienter. Lercanidipin mindsker albuminuri – på niveau med ACE- hæmmere. I et sammenlignende studie med ramipril vistes en signifikant reduktion i udskillelsen af albumin – samme niveau for begge stoffer (Dial studiet, 2004). Et andet studie viser, at lercanidipin giver en yderligere reduktion i albuminudskillelsen, når det adderes til en ACE-hæmmer eller A-II antagonist (Zafra studiet, 2005).

På grund af den vasodilaterende effekt på både vas afferens og vas efferens, (som betyder, at det glomerulære tryk og proteinudskillelsen falder) har lercanidipin derfor endnu en fordel sammenlignet med de øvrige calciumantagonister. Noget lignende ser man ikke med amlodipin, som overvejende har en vasodilaterende effekt på vas afferens.

Lercanidipin vælges som behandling af hypertensionspatienter på grund af en mindre forekomst af den mest almindelige bivirkning ved calciumantagonister – ankelødem - og på grund af reduktionen i albuminudskillelsen egenskaber, hvorfor et forbrug på 4,9 % forekommer mere end rimeligt og tenderer til at være for lavt. Et forbrug langt under 20 % af det samlede dihydropyridin forbrug må anses for at være rationel farmakoterapi. At påstå, at en større del af



disse patienter vil kunne behandles med de ældre dihydropyridiner med samme effekt, virker ikke rationelt begrundet.

I øvrigt beder vi Lægemiddelstyrelsen oplyse, hvilket prisloft der anvendes, når det skal vurderes, om et lægemiddel skal have generelt tilskud. Med hensyn til calciumantagonisterne er et prisspænd på 3,11 – 8,90 (nifedipin) og 4,17 – 8,34 (isradipin) åbenbart det samme som et prisspænd på 3,47 – 6,37 (lercanidipin). Hertil kommer, at der fortsat ydes generelt tilskud til captopril og HTZ med en pris på 5,76.

I øvrigt er hovedparten – 67 % - af patienterne i behandling med 10mg til en pris på kr. 3,47.

Venlig hilsen  
Meda AS



Iris Jakobsen  
Adm. direktør

Modtaget i Journalen

1/2 NOV. 2008

LMS. J. nr.: 5315-9

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

10. november 2008

**Revurdering af tilskudsstatus for dihydropyridincalciumantagonister – ATC C08CA**

Med brev af 14. oktober 2008 har Lægemiddelstyrelsen sendt Medicintilskudsnetts indstilling af 29. januar 2008 om fremtidig tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppen C08CA i partshøring blandt de virksomheder, der har markedsføringsstilladelse til produkter i den nævnte lægemiddelgruppe.

Lægemiddelstyrelsen forventer, at klausulere det generelle tilskud til visse lægemidler i ATC-gruppen C08CA herunder isradipin (Lomir Retard).

Som svar på dette brev fremsender Novartis Healthcare A/S hermed sine kommentarer til den ændrede indstilling.

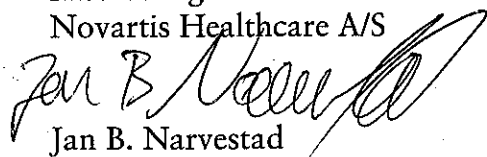
Overordnet mener vi, at det er fornuftigt at revurdere medicintilskudsstatus, så udgifterne til medicin kan holdes på et fornuftigt leje.

Vi anerkender derfor klausuleringen til isradipin, således at tilskuddet kan opnås eller bibeholdes, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt efter en samlet klinisk vurdering, eller i de tilfælde, hvor generelt tilskudsberettigede billigere dihydropyridin-calciumantagonister ikke tolereres.

Vi ser således en mulighed for at investere de opnåede besparelser ved denne ændringen af tilskudsstatus i andre grupper af lægemidler indenfor hjertesygdomme, hvor der er ny innovativ medicin til gavn for patienter og samfund på langt sigt.

Lægemiddelstyrelsen er naturligvis mere end velkommen til at kontakte os, såfremt der skulle være spørgsmål.

Med venlig hilsen  
Novartis Healthcare A/S

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jan B. Narvestad', written over the printed name.

Jan B. Narvestad

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Att.: Karen Kolenda

Paranova Group A/S  
Industriparken 23 - 25  
DK - 2750 Ballerup

Tlf.: +45 44 66 32 00  
Fax: +45 44 66 32 01  
E-mail: info@paranova.com  
Web Site: www.paranova.dk

CVRnr. 18139480

Ballerup, d. 25. november 2008

### **J.nr. 5315-9 – Partshøring – Revurdering af tilskudsstatus for dihydropyridin-calciumantagonister - ATC-gruppe C08CA**

Lægemiddelstyrelsen har i brev af 14. oktober 2008 opfordret Paranova Danmark A/S (herefter ”Paranova”) til at sende sine eventuelle bemærkninger til styrelsens overvejelser om revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C08CA.

Paranova bidrager som parallelimportør af lægemidler til priskonkurrencen på markedet for receptpligtige, patenterede lægemidler, men Paranova deltager ikke i udvikling og produktion af lægemidler. Paranova har derfor ingen bemærkninger til Medicintilskudsnævnets og Lægemiddelstyrelsens lægefaglige vurdering af lægemidlerne og deres anvendelse.

Paranovas virksomhed drives i sagens natur med udgangspunkt i lægemidlernes kendte tilskudsstatus, og dette indebærer, at der i forbindelse med indkøb af lægemidlerne og tilpasning af disse til det danske marked i form af ompakning eller etikettering foretages opbygning af lagre.

Da en ændret tilskudsstatus for et lægemiddel har meget stor betydning for salget heraf, må det forventes, at styrelsens revurdering af tilskudsstatus for ovennævnte lægemidler vil medføre et betydeligt økonomisk tab for Paranova, medmindre den ændrede tilskudsstatus varsles i så tilpas god tid, at Paranova har mulighed for at indrette sin virksomhed herpå. I tilknytning hertil bemærkes, at den ændrede tilskudsstatus påvirker alle markedsdeltagere, og at markedet vil blive oversvømmet af lægemidler, hvis ændringen indføres med meget kort varsel.

Paranova skal derfor henstille, at styrelsen ikke reviderer lægemidlers tilskudsstatus med et varsel på under 6 måneder fra den endelige beslutning træffes.

Dette brev sendes med e-mail til [kko@dkma.dk](mailto:kko@dkma.dk) og almindelig post.

Venlig hilsen  
**Paranova Group A/S**

Kim Jensen  
Advokat