

Den 28. september 2012

## Revurdering af lægemidlers tilskudsstatus

### Referat af Medicintilskudsnetts møde nr. 379 tirsdag den 21. august 2012

#### Tid og Sted

Mødet fandt sted i Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

#### I mødet deltog:

Nævnsmedlemmer:

Karine Bech  
Ellen-Christine Beiter  
Palle Mark Christensen  
Mogens Laue Friis (formand)  
Thomas Gjørup  
Frank Ingemann Jensen (Danske Regioner)  
John Larsen

Sekretariat:

Nina Bjarnason  
Erik Carlsen  
Karen Kolenda  
Morten Krydsfeldt  
Pernille Fonnesbæk Madsen  
Nikolai Laursen  
Michael Røder  
Mitra Salout  
Elisabeth Thomsen  
Iben Lund Thonesen

Referent: Elisabeth Thomsen

#### Dagsorden

1. Referat af Medicintilskudsnetts møder nr. 376 den 19. juni 2012 og nr. 377 den 3. juli 2012.
2. Orientering om og status for revurderingsprocessen.
3. Habilitet.
4. Tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider ATC-gruppe N02A). Indkomne høringsvar til den supplerende indstilling.
5. Tilskudsstatus for antibakterielle midler til systemisk brug (ATC-gruppe J01). Indkomne høringsvar.

6. Henvendelse om tilskudsstatus for imipramin.
7. Eventuelt.

## Ad 1.

Referaterne blev godkendt uden bemærkninger.

## Ad 2.

Sekretariatet orienterede om, at calciumantagonisterne lercanidipin og lacidipin fra den 6. august 2012 har fået generelt – uklausuleret - tilskud. Lægemidlerne er gået af patent, og deres tilskudspriser er nu på niveau med tilskudspriserne for de generelt tilskudsberettigede calciumantagonister amlodipin og felodipin. Det generelle tilskud til lercanidipin og lacidipin blev klausuleret ved revurderingen af tilskud til blodtryksmedicin i 2009.

## Ad 3.

Alle nævnsmedlemmer erklærede sig habile.

## Ad 4.

Ved høringen over Medicintilskudsnetts supplerende indstilling af 30. maj 2012 til tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler (opioider) var indkommet 15 høringssvar<sup>1</sup>: 4 fra virksomheder, 3 fra videnskabelige selskaber, 3 fra patientforeninger, 1 fra en gruppe af læger, 3 fra organisationer og 1 fra en borger.

Nævnet gennemgik og drøftede de indkomne høringssvar. I et bilag til dette referat redegøres for nævnets kommentarer til en række af de generelle tilkendegivelser fra parter og interessenter, som er kommet frem i de to høringer.

Nævnet bemærkede, at den varslede prisreduktion på Dolol Retard Uno (tramadol), bringer prisen på niveau med de depotpræparater med indhold af tramadol, som indstilles til at bevare generelt tilskud. Nævnet foreslog, at Dolol Retard Uno bevarer generelt tilskud, såfremt prisnedsættelsen effektueres inden Sundhedsstyrelsen træffer afgørelse.

Derudover diskuterede nævnet på ny tilskudsstatus for en række lægemiddelformer, som er indstillet til ikke eller fortsat ikke at skulle have generelt tilskud. Det drejer sig om lægemiddelformerne depotgranulat, smeltetabletter, oral opløsning, orale dråber, brusetabletter og suppositorier af lægemiddelstofferne morfin, oxycodon og tramadol, som i de billigere lægemiddelformer tabletter/kapsler og depottabletter er indstillet til at bevare generelt tilskud.

Disse lægemiddelformer er typisk alternative muligheder, når patienten ikke kan behandles med almindelige tabletter/kapsler eller depottabletter fx på grund af synkebesvær eller – for suppositorierne - på grund af kvalme ikke kan indtage lægemidlet oralt. Efter fornyet overvejelse er det nævnets vurdering, at den behandlingsmæssige værdi for disse lægemiddelformer står mål med de højere priser for de nævnte patienter. Nævnet vurderer, at forbruget af disse lægemiddelformer er fornuftigt og foreslår derfor, at tilskuddet til de nævnte lægemiddelstoffer i de nævnte lægemiddelformer klausuleres til henholdsvis "Patienter med opioidkrævende stærke smerter, hvor behandling med stærkt opioid i fast oral

---

<sup>1</sup> <http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/C803B3A735EC4A71885564364C6F9B33.ashx>

form med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig” og ” Patienter med opioidkrævende smerter, hvor behandling med tramadol i fast oral form med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig.”

## Ad 5.

Høringen over Medicintilskudsrådets indstilling til tilskudsstatus for antibakterielle midler til systemisk brug i ATC-gruppe J01 og P01AB01 har resulteret i 5 høringssvar<sup>2</sup>: 1 fra en virksomhed, 3 fra videnskabelige selskaber/Antibiotikarådet og 1 fra en organisation.

Nævnet bemærkede, at den prisreduktion, som Sanofi-Aventis har varslet for Flagyl tabletter 400 mg, bringer prisen på niveau med de øvrige metronidazol tabletter, som indstilles til at bevare generelt tilskud. Forudsat at prisnedsættelsen effektueres inden Sundhedsstyrelsen træffer afgørelse, er det nævnets holdning, at Flagyl tabletter 400 mg bør bevare generelt tilskud.

Herudover havde nævnet ingen bemærkninger til de indkomne høringssvar.

## Ad 6.

Medicintilskudsrådet har modtaget en henvendelse fra overlæge Søren Sindrup, som foreslår en re-evaluering af tilskudsstatus for tricycliske antidepressiva (TCA) til behandling af neuropatiske smerter, med særligt fokus på imipramin. TCA er førstevalg til behandling af neuropatiske smerter, og imipramin har som det eneste TCA klausuleret tilskud begrundet i prisen, der er højere end priserne for de øvrige 5 TCA'er. Disse har generelt uklausuleret tilskud.

Klausulen for imipramin omfatter depression og ufrivillig natlig vandladning men ikke neuropatiske smerter, som ikke er en del af lægemidlets godkendte indikation. Det er Medicintilskudsrådets holdning, at det på grund af prisen fortsat er nødvendigt at klausulere tilskuddet til imipramin, men at neuropatiske smerter bør være en del af tilskudsklausulen. Imipramin er ofte førstevalg i behandlingen af neuropatiske smerter, når man ønsker at undgå den sederende effekt. Ved behandling af neuropatiske smerter står den behandlingsmæssige værdi mål med prisen, da behandlingsprisen ved denne indikation er på niveau med prisen for de øvrige TCA'er. Nævnet anbefalede Sundhedsstyrelsen at se nærmere på muligheden for at udvide tilskudsklausulen.

## Ad 7.

Der var intet under dette punkt.

På nævnets vegne

Mogens Laue Friis  
Formand

Bilag: Stærke smertestillende lægemidler: Kommentarer til høringssvar

---

<sup>2</sup> <http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/4BB55819E87F4E8990919CFABAC5725C.ashx>

**Bilag til referat af Medicintilskudsnetts møde nr. 379 (revurdering)**

**Stærke smertestillende lægemidler: Kommentarer til høringsvar**

Nedenstående er vores kommentarer til en række af de konkrete bemærkninger til vores anbefalinger til de specifikke lægemidlers fremtidige tilskudsstatus samt til de mere generelle tilkendegivelser af lægefaglig karakter, som er kommet frem i de to høringer over vores indstillinger til fremtidig tilskudsstatus for stærke smertestillende lægemidler.

**Generelle kommentarer**

**Præparatskift**

Flere anfører, at smertepatienter er en sårbar patientgruppe, hvor patienterne ofte har været igennem et forløb med afprøvning af flere forskellige lægemidler. Man finder det derfor problematisk, hvis patienterne skal igennem dette forløb igen. Det anføres, at en medicinsk omlægning er en fysisk og psykisk udfordring for den enkelte patient.

Vores generelle holdning er, at patienter med behov for stærke smertestillende lægemidler altid som udgangspunkt skal behandles med det billigste lægemiddel som rekommanderes, dvs. morfin. Hvis der er utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger ved anvendelse af dette, kan patienten sættes i behandling med et andet og evt. dyrere lægemiddel. Hvis dette betyder, at patienten skal behandles med et af de lægemidler, der fremover ikke har generelt tilskud, kan lægen søge om enkelttilskud.

Med vores anbefalinger lægger vi naturligvis ikke op til, at patienter skal omstilles til behandling med et lægemiddel, de tidligere er forsøgt behandlet med - med utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger. Den patient, der uden held er forsøgt behandlet med de billigste rekommanderede lægemidler, skal derfor ikke skifte behandling igen, men lægen kan søge om enkelttilskud. Den patient, som ikke tidligere er forsøgt behandlet med de billigste lægemidler, skal derimod omstilles. Hvis lægen mener, at der er ganske særlige grunde til, at en patient ikke kan omstilles til et opioid med generelt tilskud, kan der ligeledes ansøges om enkelttilskud.

Overordnet set mener vi, at de tilskudsændringer, vi anbefaler, tager højde for forskelle mellem patienterne og via mulighed for enkelttilskud tilgodeser de patienter, der tidligere uden held er forsøgt behandlet med de billigste lægemidler. Samtidig understøtter ændringerne en rationel lægemiddelanvendelse. For patienter i palliativ behandling vil flertallet få 100 % tilskud til alle lægemidlerne via terminaltilskudsordningen.

**Kapacitet til omlægning af behandlingen**

Flere parter påpegede i første høring, at mange patienter ikke kan omstilles af de praktiserende læger, og at der er for lille kapacitet på smerteklinikkerne til dette.

Vi forventer, at en del af de patienter, der skal omstilles, vil kunne omstilles af de praktiserende læger. Vi antager, at en del af de patienter, der har været igennem langvarige forløb evt. med behandling på smerteklinikkerne og nu behandles med et af de lægemidler, der fremover ikke har generelt tilskud, tidligere vil have forsøgt behandling med de lægemidler, der bevarer generelt tilskud. Disse patienter

skal ikke omstilles, men der kan søges om enkelttilskud, hvilket også kan gøres af den praktiserende læge.

### **Lægemidlerne og patientgruppen**

Det anføres i et høringssvar, at det ikke fremgår af vores indstilling, hvilke objektive forhold, der begrundes, at vi på depressionsområdet fandt, at fremme af rationel farmakoterapi kunne ske inden for rammerne af det generelle tilskudssystem, hvorimod vi for smertebehandlingen anbefaler at undtage de dyrere lægemidler fra det generelle tilskudssystem og henviser til enkelttilskudsordningen.

De lægemidler, der er omfattet af denne revurdering og af vores indstillinger er afhængighedsskabende og risikoen for misbrug er nærliggende. Ordination af lægemidlerne er underlagt Sundhedsstyrelsens "Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler nr. 38 af den 18. juni 2008". Vi vurderer i vores indstilling, at en fordeling, hvor 68 pct. af det samlede mængdeforbrug af opioider anvendes til behandling af kroniske non-maligne smerter, næppe kan være i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning.

Disse forhold adskiller opioiderne fra lægemidler, der anvendes til behandling af depression.

Hvis der er nærliggende risiko for misbrug af et lægemiddel, kan lægemidlet kun have generelt eller generelt klausuleret tilskud, hvis det skønnes, at ganske særlige forhold gør sig gældende. Det følger af kriterierne for generelt tilskud, der fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsen.

Vi mener, at der bør være adgang til lægemidler med generelt tilskud til behandling af patienter med opioidkrævende smerter, herunder fx i forbindelse med udskrivelse fra hospital. Vi mener, at dette udgør sådanne ganske særlige forhold, at de stærke smertestillende lægemidler på trods af den nærliggende risiko for misbrug alt andet lige kan have generelt tilskud.

Samtidig finder vi, at det er vigtigt, at vores indstilling afspejler de krav til ordination af opioider, der fremgår af førnævnte vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Tilskud til lægemidler, der generelt ikke er rationelle valg – men som kan være et rationelt valg for den enkelte – gives derfor bedst som enkelttilskud.

Ved revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod depression og angst lagde vi bl.a. vægt på resultaterne fra STAR\*D studiet, som viste, at ca. 30 % af de patienter, der startede antidepressiv behandling med et lægemiddel, fik tilstrækkelig effekt. På dette grundlag fandt vi, at det bedst ville understøtte rationel lægemiddelbehandling at give generelt klausuleret tilskud til de dyrere lægemidler.

Ved behandling med opioider skønner vi, at andelen af patienter, der kan behandles tilfredsstillende med det først valgte lægemiddel er væsentlig højere end på depressionsområdet. Vores skøn er baseret på behandling af patienter med opioider på såvel sygehus som i almen praksis og understøttes af data, der viser, at 10-30 % af patienter med cancersmerter *ikke* opnår tilstrækkelig smertelindring med morfin<sup>1</sup>.

Endelig bemærker vi, at ved utilstrækkelig effekt af et opioid eller hvis lægemidlet ikke tolereres, vil en ændret behandling have hurtigt indsættende effekt, hvorimod effekten af antidepressiv medicin til angst- og depressionspatienter er længere tid om at sætte ind.

### **Enkelttilskud**

---

<sup>1</sup> Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004847.

Flere parter anfører, at det forhold at lægen skal ansøge om enkelttilskud udgør en barriere for lægens ordination af lægemidler uden generelt tilskud og kritiserer, at lægerne ikke får et honorar fra det offentlige for at ansøge om enkelttilskud.

Vi anerkender, at der for lægen generelt er ekstra arbejde ved ansøgning om enkelttilskud. Vi lægger dog til grund, at lægerne ordinerer det lægemiddel, de vurderer, er den rigtige behandling i den givne situation og i den forbindelse ansøger om enkelttilskud, hvis det er påkrævet.

Vi anbefalede på vores møde den 22. maj 2012, at lægernes opgave med at ansøge om enkelttilskud og forhøjet tilskud bliver reguleret af regionernes overenskomst med de praktiserende læger, ligesom det er tilfældet med ansøgning om kronikertilskud og terminaltilskud.

### **Det faglige grundlag for nævnets anbefalinger**

En part skriver, at vores indstilling er baseret på et mangelfuldt grundlag, idet den hovedsagelig bygger på materiale fra IRF.

Ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus lægger vi generelt vægt på behandlingsvejledninger udarbejdet af fx de lægevidenskabelige selskaber samt på den Nationale Rekommandationsliste fra IRF.

Inden for smertebehandlingen har de lægevidenskabelige selskaber os bekendt ikke selv udarbejdet behandlingsvejledninger, og vores anbefalinger tager derfor i højere grad udgangspunkt i den Nationale Rekommandationsliste, der er udarbejdet med deltagelse af repræsentanter for 8 videnskabelige selskaber<sup>2</sup>.

En gruppe smertelæger skriver: ”De kliniske og økonomiske konsekvenser af manglende forståelse for og tilsidesættelse af opioidernes forskellige farmakologiske profiler er beskrevet i et nyligt publiceret review [1] ”Differences between opioids Pharmaceutical, experimental, clinical and economical perspectives” i British Journal of Clinical Pharmacology.”

De skriver videre, at vi med vores supplerende indstilling, klart har tilkendegivet, at man ikke ønsker, at der skal gives tilskud til nye innovative lægemidler alene baseret på prisen, og at den enkelte patient på denne baggrund forholdes adgang til præparater, der potentielt kunne give den adækvate smertelindring.

Vi er enige i, at opioiderne har forskellige farmakologiske profiler, og at nogle patienter ikke kan behandles tilstrækkeligt med de opioider, vi har indstillet til at bevare generelt tilskud. Vores rådgivning om tilskud til lægemidler skal understøtte rationel lægemiddelbehandling, som er, at patienterne i første omgang skal behandles med de billigste blandt ligeværdige lægemidler. De dyrere lægemidler bør reserveres til de patienter, som ikke opnår tilstrækkelig effekt eller har uacceptable bivirkninger ved brug heraf. Inden for opioiderne kan lægen ansøge om enkelttilskud til disse patienter. Vi finder ikke, at det omtalte review i British Journal of Clinical Pharmacology giver anledning til ændringer i vores indstilling til Sundhedsstyrelsen.

Smertelægerne skriver endvidere, at vi i vores begrundelse i den supplerende indstilling for at bevare generelt tilskud til oxycodon depottabletter og hårde kapsler skulle forsøge at sløre, at vi udelukkende har taget hensyn til prisnedsættelsen.

---

<sup>2</sup> Dansk Selskab for Palliativ Medicin, Dansk Selskab for Intern Medicin, Dansk Reumatologisk Selskab, Dansk Selskab for Geriatri, Dansk Neurologisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Dansk Ortopædisk Selskab og Dansk Kirurgisk Selskab.

Rammerne for vores rådgivning af Sundhedsstyrelsen i spørgsmål om tilskud er fastsat i sundhedslovens Afsnit X, og kriterierne for at et lægemiddel kan have generelt eller generelt klausuleret tilskud er fastsat i medicintilskudsbekendtgørelsen. Et af hovedkriterierne er om et lægemiddels behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen. Prisen er derfor helt central i spørgsmålet om tilskud og indgår således i kombination med øvrige forhold vedrørende lægemidlerne i vores rådgivning.

## **Specifikke kommentarer til lægemiddelstoffer og lægemiddelformer**

### **Buprenorfin**

Norpharma anfører, at der med buprenorfin depotplastre er mulighed for en mere skånsom dosistitrering end med oral opioidbehandling eller fentanyl depotplastre, idet buprenorfin depotplastre findes i lav styrke (5 µg/time).

Vi anerkender i vores indstilling til klausuleret tilskud, at buprenorfin depotplastre 5 µg/time svarer til så lav en morfindosis, at det ikke findes som oral depotformulering eller som fentanyl depotplaster. Sidstnævnte gælder også for buprenorfin depotplastre 10 µg/time. Derfor anbefaler vi, at buprenorfin depotplaster 5 og 10 µg/time får generelt klausuleret tilskud, hvor klausulen er ”patienter med opioidkrævende kroniske smerter, hvor anvendelse af generelt tilskudsberettigede orale smertestillende lægemidler ikke er mulig”.

Flere parter imødeser problemer ved skift fra depotplastre med indhold af buprenorfin til depotplastre med indhold af fentanyl ved behov for dosisøgning, bl.a. fordi potensforholdet er uafklaret.

Vi henviser til IRF's dosisberegner<sup>3</sup>, som indeholder anvisninger for skift mellem buprenorfin og fentanyl depotplastre.

Norpharma påpeger, at buprenorfin har en anden klassificering i bekendtgørelse om euforiserende stoffer og tilhører en anden udleveringsgruppe end fentanyl og mener derfor, det er uhensigtsmæssigt at tilskynde til behandling med fentanyl.

Vi mener ikke dette forhold har klinisk betydning og tillægger det derfor ikke vægt i vores anbefalinger.

### **Fentanyl**

Nycomed anbefaler, at fentanyl næsespray får generelt klausuleret tilskud til terminale kræftpatienter med gennembrudssmerter.

Vi vurderer, at generelt klausuleret tilskud til disse patienter vil medføre risiko for, at fentanyl næsespray anvendes i andre tilfælde, hvor det ikke er rationelt. Terminale kræftpatienter vil i reglen være bevilget terminaltilskud og derfor få 100 % i tilskud til fentanyl næsespray.

### **Oxycodon + naloxon**

Norpharma anfører, at kombinationen af oxycodon og naloxon fortsat bør have generelt klausuleret tilskud. Norpharma henviser til, at en metaanalyse viser, at oxycodon + naloxon giver bedre mave-tarmfunktion sammenlignet med oxycodon og fast laksantia, og at det således ikke længere er uafklaret, hvilken effekt naloxon har på opioidinduceret obstipation i forhold til fast laksantia.

---

<sup>3</sup> <http://irf.dk/dk/redskaber/dosisberegner/>

Vi finder ikke, at den omtalte metaanalyse dokumenterer naloxons effekt på opioidinduceret obstipation sammenlignet med fast laksantia. Der er tale om en metaanalyse af to randomiserede studier. I disse to studier var det udelukkende tilladt at anvende laksantia (bisacodyl) som "rescue" medicin, dvs. der var ikke tale om fast laksantiabehandling.

### **Tapentadol**

Grünenthal anbefaler, at der gives generelt klausuleret tilskud til tapentadol til patienter med svære kroniske smerter med neuropatisk komponent. Grünenthal anfører, at tapentadol i nye studier har vist god effekt til lindring heraf, og at det derfor er uacceptabelt at tvinge en patient til først at skulle modtage en potentielt ikke-effektiv behandling (stærkt opioid).

De omtalte studier er ikke sammenlignende studier, og vi mener ikke, at de kan anvendes til at vurdere effekten på svære kroniske smerter med neuropatisk komponent af tapentadol overfor hverken et stærkt opioid, gængs behandling af neuropatiske smerter (fx tricycliske antidepressiva) eller en kombination heraf. Vi finder derfor ikke, at der er dokumentation for, at den behandlingsmæssige værdi af tapentadol står mål med prisen for denne patientgruppe.

### **Tramadol**

Meda AS peger bl.a. på, at Gemadol Retard (der mister generelt tilskud) er den eneste depotformulering af tramadol, der kan doseres i 2 gange 50 mg og mener, at det er u hensigtsmæssigt, at det ikke har generelt tilskud.

Nycomed har tilkendegivet, at de vil sænke prisen for Dolol Retard UNO, hvilket betyder, at dette lægemiddel bør bevare generelt tilskud. Dolol Retard UNO findes i henholdsvis 100, 150 og 200 mg og skal doseres én gang daglig. Det betyder, at det også fremover vil være muligt at blive behandlet med en depotformulering af tramadol med generelt tilskud, der giver en døgndosis på 100 mg. De u hensigtsmæssigheder, der påpeges af Meda AS, er derfor ikke længere aktuelle.

### **Forskelle mellem depotpræparater**

En gruppe af primært smertelæger mener, at vi har misforstået debatten om, hvorvidt depotoxycodon kan optrappes lidt hurtigere end depotmorfin.

Når vi i vores indstilling omtaler depotoxycodon og depotmorfin, sker det med henvisning til de specifikke lægemidler/depotformuleringer, der er markedsført i Danmark, og egenskaber ved disse specifikke formuleringer. Vi er opmærksomme på, at eventuelle farmakokinetiske forskelle skyldes forskelle i depotformuleringerne og ikke forskelle ved selve lægemiddelstofferne. Vi finder ikke, at de eventuelle forskelle i farmakokinetik er klinisk relevante.