

Høringssvar på Medicintilskudsnevnets supplerende indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme

Abbott

AstraZeneca

Danmarks Apotekerforening

Dansk Endokrinologisk Selskab

Dansk Hypertensionsselskab

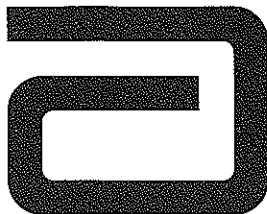
Diabetesforeningen

MSD

Novartis

Servier

Lægemiddelstyrelsen den 16. oktober 2008



Modtaget i Journalen

1 8 SEP. 2008

1 9 SEP. 2008

LMS. J. nr.:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att.: Elisabeth Thomsen

17. September 2008

Partshøringsvar – Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09.

Med henvisning til "Supplerende indstilling fra Medicintilskudsnævnet" modtaget med brev fra Lægemiddelstyrelsen den 8. september 2008, fastholder Abbott Laboratories A/S argumenterne meddelt med brev af 21. april 2008 for, at der opretholdes et generelt tilskud til Odrik (trandolapril):

- Prisgrundlaget for Medicintilskudsnævnets bedømmelse af Odrik (trandolapril) er ændret i perioden efter 13. januar 2008 pga. patentudløb for trandolapril:

| Produkt | Styrke | Pk str. | AUP 28. Jan 2008 | AUP 8. Sep 2008 | Ændring | ESP 28. Jan 2008 | ESP 8. Sep 2008 | Ændring |
|---------|--------|---------|---------------------|--------------------|---------|------------------------|-----------------------|---------|
| Odrik | 0,5mg | 28 | 89,35 | 39,90 | -55% | 99,35 | 49,90 | -50% |
| Odrik | 0,5mg | 98 | 279,00 | 113,75 | -59% | 289,00 | 123,75 | -57% |
| Odrik | 2mg | 28 | 158,75 | 66,95 | -58% | 168,75 | 76,95 | -54% |
| Odrik | 2mg | 98 | 435,70 | 174,00 | -60% | 445,70 | 184,00 | -59% |

- Odrik (trandolapril) giver maksimal beskyttelse; også for patienter, som ikke er 100 % i compliance i forhold til doseringsvejledningen.
- Den klinisk effekt og sikkerhed for Odrik (trandolapril) er veldokumenteret.
- Odrik (trandolapril) giver ved en daglig administration en vedvarende kontrol af blodtrykket i op til 24 timer.
- Odrik (trandolapril) reducerer signifikant risikoen for mortalitet og morbiditet hos patienter med akut myokardieinfarkt med venstre ventrikel dysfunktion.

Abbott Laboratories A/S fastholder, at der ikke foreligger hverken økonomiske eller kliniske begrundelser for at velbehandlede danske Odrik (trandolapril) patienter unødigt tvinges til øget egenbetaling eller behandlingsskift.

Venlig hilsen

Abbott Laboratories A/S

Ulla Kock

Lægemiddelstyrelsen
Att. Elisabeth Thomsen
Axel Heides gade 1
2300 København S

18.09.2008

19 SEP. 2008

Partshøring – Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 – Supplerende indstilling fra Medicintilskudsnevnet

Ved brev af 5. september 2008 har Lægemiddelstyrelsen anmodet AstraZeneca A/S om eventuelle bemærkninger til den supplerende indstilling dateret 2. september 2008.

I vores brev af 30. april 2008 til Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med den første partshøring påpegede vi, at Medicintilskudsnevnet i sin indstilling dateret 9. januar 2008 specifikt havde omtalt behovet for god compliance, hvorfor vi redegjorde for, at angiotensin-II antagonisterne, med bivirkninger på placeboniveau, i forhold til andre lægemiddelklasser har vist sig at have bedre tolerabilitet, samt at medføre en mere vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling, hvilket har en positiv virkning på compliance.

Medicintilskudsnevnet har i sit brev af 2. september 2008 til Lægemiddelstyrelsen slet ikke berørt emnet god compliance, hvorfor vi henstiller til Lægemiddelstyrelsen, at dette vigtige emne inddrages i grundlaget for beslutning om den ændrede tilskudsstatus for angiotensin-II antagonisterne.

Til orientering gentager vi her en del af afsnittet om god compliance fra vores brev af 30. april 2008:

Bedre compliance

Behovet for god compliance nævnes også specifikt i Medicintilskudsnavnets indstilling. Her har angiotensin-II antagonisterne – med bivirkninger på placeboniveau - i forhold til andre lægemiddelklasser vist sig at have bedre tolerabilitet samt at medføre vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling, hvilket har en positiv virkning på compliance. Dette kan sammenfattes i følgende punkter.

- Efterlevelse af ordinationen samt en vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling i den kliniske hverdag er fundamentale elementer ved god kontrol af hypertension.
- Blandt forskellige klasser af antihypertensive lægemidler viser retrospektive naturalistiske undersøgelser, at vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling er størst i angiotensin-II antagonist klassen.
- Patienter, der var startet på en angiotensin-II antagonist, men som efterfølgende havde afbrudt behandlingen, havde en større sandsynlighed for at genoptage behandlingen i sammenligning med andre lægemiddelklasser.
- Data fra undersøgelser viser, at efterlevelse af ordinationen samt en vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling, er signifikant og positivt korreleret til morbiditet og mortalitet.
- Data og undersøgelser fra den kliniske hverdag er nødvendige for at kunne identificere metoder og behandlinger, som forbedrer kontrollen af hypertension, for dermed at kunne reducere de langsigtede kardiovaskulære risici.

Faktorerne ovenfor er af stor klinisk betydning, og vi henviser derfor atter til vores brev af 30. april 2008.

AstraZeneca ønsker med ovenstående at henlede Lægemiddelstyrelsens opmærksomhed på, at præparatskift hos patienter, som allerede er i en vel-fungerende behandling, i negativ retning vil påvirke patienternes behandlingsresultat, både på kort og lang sigt. Dette vil ligeledes modvirke Medicintilskudsnævnets eget ønske om "at understøtte god lægemiddelanvendelse/compliance".

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

Medicintilskudsnævnet har i sit svar af 2. september 2008 til Lægemiddelstyrelsen redegjort for sine synspunkter på de to indikationsområder:

- Type 2 diabetikere med diabetisk nefropati
- Patienter med venstre ventrikelhypertrofi

hvorimod behandling af patienter med hjerteinsufficiens slet ikke berøres. Vi skal gøre opmærksom på, at Atacand® har indikationen: *Behandling af patienter med hjerteinsufficiens og nedsat venstre ventrikel funktion (LVEF ≤ 40%) som tillægsbehandling til ACE-hæmmer eller når ACE-hæmmer ikke er tålt.* Det giver derfor ikke mening at skifte til ACE-hæmmere ved denne indikation. Vi henstiller derfor til Lægemiddelstyrelsen, at dette indikationsområde inddrages i grundlaget for beslutning om den ændrede tilskudsstatus for angiotensin-II antagonisterne.

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

I Medicintilskudsnævnets brev af 2. september 2008 til Lægemiddelstyrelsen er det omtalt, at erfaringer fra den kliniske hverdag er et af de aspekter, der

indgår i revurdering af tilskudsstatus. Ved inddragelse af subjektive erfaringer fra hverdagen er der dog risiko for, at udviklingen hen mod et sundhedsvæsen, der så vidt muligt burde anvende optimal, evidensbaseret behandling, forsinkes unødigt. Både danske og internationale kliniske guidelines er i udstrakt grad baseret på evidensbaserede behandlinger, hvorfor det også kunne være ønskeligt, at det danske tilskudssystem udelukkende hvilede på evidensbaserede behandlinger.

Omstilling af behandling

Lægemiddelstyrelsen nævner ikke i sit brev, hvordan omstilling af patienternes nuværende behandling fra et lægemiddel til et andet, skal foregå i sundhedsvæsenet. Udover det forøgede antal konsultationer og risikoen for forringet compliance, tænkes specielt på overgangsperiodens længde, hvor det vil være vigtigt at sikre sig, at den enkelte patient ikke kan komme i en situation, hvor der ikke kan gives tilskud til recepter, der er udstedt før den ændrede tilskudsstatus sættes i kraft. Det forekommer ofte, at patienterne får reitererede recepter, som medfører, at der kan udleveres medicin i en lang periode, f.eks. i op til et år.


Spørgsmål stillet i vores brev af 30. april 2008

Vi finder det stadigvæk relevant at få besvaret nedenstående spørgsmål, som vi fremførte i vores brev af 30. april 2008, og ser frem til at modtage Lægemiddelstyrelsens svar på disse spørgsmål.

1. Vi beder Lægemiddelstyrelsen oplyse, hvilket prisloft styrelsen har anvendt for de enkelte lægemiddelklasser, i henhold til om de opretholder gældende tilskudsstatus.
2. Desuden ønsker vi oplyst, hvor loftet ligger for det maksimale antal patienter, som må behandles med et specifikt lægemiddel, inden tilskudsstatus vil blive ændret. Her tænkes specielt på tilskudsstatus for nogle af calciumantagonisterne, som er væsentlig dyrere end de billigste calciumantagonister. Vi skal desuden gøre opmærksom på, at visse calciumantagonister er dyrere end billigste angiotensin-II antagonist.

AstraZeneca ser frem til, at Lægemiddelstyrelsen, tager ovenstående synspunkter i betragtning under den fortsatte evaluering af tilskudsstatus for angiotensin-II antagonistene.

Venlig hilsen,
AstraZeneca A/S


Helen Shennan
Registreringschef

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

19 SEP. 2008

LMS. J. nr.:

18-09-2008

HSJ/HSJ/610/00005

Vedr.: Høring over Medicintilskudsrådets indstilling vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C02, C03, C07, C08 og C09

Medicintilskudsrådet har den 2. september 2008 afgivet sin supplerende indstilling vedrørende fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09.

Det fremgår blandt andet af indstillingen, at Medicintilskudsrådet finder, at lægemidlerne i ATC-gruppe C09 i et vist omfang ikke anvendes rationelt. Rådet anbefaler derfor, at de dyreste ACE-hæmmere ikke længere skal oppebære generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud, og at det generelle tilskud til angiotensin-II-antagonisterne (AIIA) klausuleres til patienter, der ikke kan behandles med billigere generelt tilskudsberettigede lægemidler inden for ATC-gruppe C09.

Det er Medicintilskudsrådets opfattelse, at man ved at ændre tilskudsstatus for de pågældende lægemidler understøtter rationel farmakoterapi og tilskynder til, at lægerne som udgangspunkt anvender de generelt tilskudsberettigede billigere ACE-hæmmere.

I et svar til Sundhedsudvalget (spørgsmål 446 alm. del.) afgivet den 27. juni 2008 oplyser ministeren for sundhed og forebyggelse på baggrund af en udtalelse fra Lægemiddelstyrelsen, at mindst 80.000 patienter, der i en 10-måneders periode i 2007 var i behandling med en AIIA i stedet ville kunne behandles med en billigere ACE-hæmmer, mens 60.000 patienter, der var i behandling med en dyrere ACE-hæmmer ville kunne skifte behandling til en billigere ACE-hæmmer. Den samlede besparelse for patienter og det offentlige i rene lægemiddeludgifter for den pågældende periode ville herved udgøre 145-175 mio. kr.

Apotekerforeningen er enig i det udgiftsbesparende formål i den foreslåede ændring, men vil gøre opmærksom på, at der for apotekerne vil være væsentlige konsekvenser forbundet med en ændring af tilskudsvilkårene for en patientgruppe af denne størrelsesorden.

Indførelsen af en klausulering af tilskuddet for op mod 20.000 patienter vil indebære en væsentlig forøgelse af arbejdsbyrden for apotekerne i forbindelse med ekspedition og udlevering af disse lægemidler. Der er for apotekerne en uforholdsmæssig større byrde forbundet med administrationen af klausuleret tilskud end almindeligt generelt tilskud.

Det er efter reglerne alene lægen, der har mulighed for at vurdere, hvorvidt patienten opfylder de af Lægemiddelstyrelsen fastsatte kriterier for at opnå klausuleret tilskud, og det er lægen, der via recepten skal oplyse apoteket om, i hvilke tilfælde der skal ydes tilskud. Imidlertid har det 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 denne ordning. Det betyder, at læ-

gerne ofte anfører tilskud på recepter 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 recepten i situationer, hvor patienten ifølge lægens indikation kunne være berettiget til tilskud.

Apotekerforeningen har i den forbindelse rettet henvendelse til Lægeforeningen med en forespørgsel om mulighederne for etablering af et elektronisk hjælpeværktøj, der vil kunne understøtte lægernes administration af klausulerede tilskud. Udviklingen af et sådant hjælpeværktøj vil eventuelt delvist kunne afhjælpe problemerne, men vil formentlig være kompliceret og tidskrævende at udvikle og implementere i alle lægesystemer.

Ved ordination af lægemidler med klausuleret tilskud er der en væsentlig risiko for, at patienter, der behandles med lægemidler med klausuleret tilskud ikke modtager korrekt medicintilskud, medmindre apoteket i disse situationer gennem kontakt til lægen medvirker til at der foretages korrekt beregning af tilskud.

Herudover vil ændring af behandlingen for mere end 150.000 patienter til de billigere ACE-hæmmere over en kortere periode indebære, at apotekerne i denne periode vil opleve en øget belastning i form af et markant øget informationsbehov for denne store patientgruppe med krav om rådgivning om den ændrede behandling, mulige bivirkninger m.v. samt krav om information for de berørte patienter om de ændrede vilkår for ydelse af medicintilskud osv.

Hertil kommer gruppen af patienter, som fortsat af lægerne vil få udskrevet dyrere ACE-hæmmere, idet de pågældende læger ikke er opmærksomme på, at der ikke længere ydes tilskud til disse præparater.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge Medicintilskuds nævnets indstilling, vil en stor informationsindsats over for lægerne være påkrævet i forsøget på at sikre, at patienterne fremover sættes i den ønskede behandling og ydes korrekt medicintilskud i overensstemmelse med nævnets anbefaling.

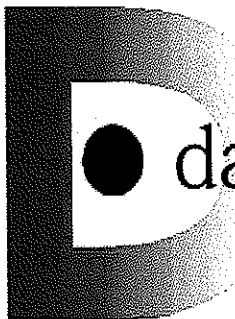
På baggrund af ovenstående henstiller Apotekerforeningen til, at de nævnte omkostninger for apotekerne samt øvrige omkostninger til implementering af beslutningen indgår i Lægemiddelstyrelsens beregninger over de samlede samfundsøkonomiske effekter ved en eventuel omlægning af tilskudsstatus for de blodtrykssænkende midler.

Apotekerforeningen skal samtidig varsle, at de øgede omkostninger for apotekerne i forbindelse med en omlægning af tilskudsstatus i overensstemmelse med Medicintilskuds nævnets anbefaling ikke kan forventes at være indeholdt i den aftalte bruttoavance, hvorfor foreningen i givet fald vil rejse krav om dækning af disse udgifter i forbindelse med de kommende bruttoavanceforhandlinger.

Med venlig hilsen

Dan Rosenberg Asmussen
Vicedirektør

Kopi: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse



dansk endokrinologisk selskab

19 SEP. 2008

16-09-2008

**Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S**

Vedr. revurdering af tilskudsstatus, ATC C02, C03, C07, C08, C09:

Der henvises venligst til de i første høringsrunde fremsendte bemærkninger fra Dansk Endokrinologisk Selskab. Vore betænkeligheder ved de foreslåede ændringer i tilskudsstatus har ikke vundet gehør.

Vi har med interesse læst Medicintilskudsnetnets (MTN) uddybede argumentation for forslagene og har følgende korte kommentarer:

i) Klasseeffekt, ACEi og ARB: Det er muligt, at argumentet for klasseeffekt er gyldigt for en stor gruppe ikke-komplicerede hypertensionspatienter, men evidensniveauet er lavt og ikke belyst i MTNs responsum. For mere, men ikke voldsomt, specialiserede patientgrupper, specielt patienter med Type 2 diabetes og patienter med hjerteinsufficiens, er der store gradforskelle i evidensniveauet for behandling med de enkelte stoffer. Særligt synes fravalget af ACEi stoffet perindopril at tale mod den foreliggende evidens hos disse store patientgrupper.

ii) Valg af ACEi frem for ARB: Som primær politik vælges generelt ACE først og ARB herefter, ved behandlingssvigt eller uacceptable bivirkninger. Som fremtidig politik kan der formentlig være en økonomisk gevinst, men næppe terapeutisk, herved. Det uhensigtsmæssige i et økonomisk betinget præparatskifte hos allerede behandlede (dvs fra ARB til ACEi og for ca 20% af patienterne retur til ARB) betvivles i MTNs responsum, men set fra en klinisk synsvinkel synes denne fremgangsmåde fortsat ikke acceptabel.

De to ovennævnte punkter gør, sammen med vore tidligere fremsendte kommentarer, at vi må anmode om en revurdering af indstillingen, der efter DES's mening ikke repræsenterer en balanceret rationel farmakoterapeutisk synsvinkel, som det anføres. En gruppe af patienter med komplicerede sygdomsforløb og en gruppe af nu formentlig velbehandlede hypertensionspatienter vil, hvis MTNs indstilling følges, fremover modtage en mindre hensigtsmæssig behandling end nu.

På vegne af DES

Peter Rossing, overlæge dr. med., Steno Diabetes Center

Jørgen Rungby, professor dr. med., Århus Universitet

Kim Brixen, Formand, Overlæge phd Odense Universitetshospital



Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att.: Elisabeth Thomsen

Vedr. revurdering og tilskudsstatus for lægemidler til hjertekar-sygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09.

Under henvisning til brev fra Medicintilskudsrådet til Lægemiddelstyrelsen, dateret 02. september 2008 skal jeg på vegne af Dansk Hypertensionsselskab anføre følgende:

Dansk Hypertensionsselskab finder, at det er en rigtig tilføjelse/"oplødning" som medicintilskudsrådet foreslår til det generelt klausulerede tilskud for angiotensin-II-antagonister, nemlig "helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens tilstand ikke er hensigtsmæssig".

Vi finder at tilskudsrådet i sine argumenter er meget koncentreret om gruppen af patienter med hypertension, og næsten ikke diskuterer de specielle forhold der kunne være gældende omkring patienter med andre hjertekredsløbssygdomme, eks. de store grupper af patienter med iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller tidligere apopleksitilfælde.

Vi mener fortsat, at det er meget u hensigtsmæssigt, at skulle omstille patienter som er velbehandlede på et behandlingsprincip til et andet princip, når den eneste begrundelse er økonomi.

Vi fastholder, at der kan være en øget risiko, og vi finder ikke at tilskudsrådets argumentation ved referering til VALUE-studiet tager højde for dette. VALUE-studiet var fra vores side blot nævnt som et eksempel på den øgede risiko der kan være til stede når patienter ved behandlingsskift ikke inden for en relativ kort tidsramme når behandlingsmålene.

I vores brev til Lægemiddelstyrelsen dateret 30. april 2008, foreslog vi, at der burde være et individuelt lægeligt skøn vedr. omstilling fra en dyr til en billigere ACE-hæmmer, samt at dette også burde gøre sig gældende ved nye ordinationer.

På den baggrund skal vi foreslå, at tilskudsrådet og Lægemiddelstyrelsen overvejer en klausulering af tilskud til de dyre ACE-hæmmere, nogenlunde i lighed med ordlyden i det generelt klausulerede tilskud til angiotensin-II-antagonister, nemlig:

"Patienter med behandlingskrævende hypertension eller anden form for hjertekarsygdom, hvor behandlingen med generel tilskudsberettigede billigere lægemidler, med virkning på renin angiotensinsystemet, har vist sig utilstrækkelig, eller i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens tilstand ikke er hensigtsmæssig".

Ved en sådan generel klausulering til begge de nævnte lægemiddelgrupper, ville der åbnes op for en større smidighed vedr. behandlingsvalg og behandlingsskrift.

På vegne af Dansk Hypertensionsselskabs bestyrelse

Med venlig hilsen

Hans Ibsen

Professor i hypertensionsforskning ved Århus Universitet
Overlæge, dr. med.
Kardiologisk Klinik, Holbæk Sygehus

19.september 2008

diabetes
foreningen



Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Elisabeth Thomsen

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme – supplerende indstilling fra Medicintilskudsnævnet

Diabetesforeningen er bekendt med den supplerende indstilling fra Medicintilskudsnævnet af 5. september 2008.

Idet vi henviser til vores tidligere fremsendte hørings svar vil vi alene her fremhæve to punkter, der efter vores vurdering bør medføre, at det generelle tilskud ikke tages fra angiotensin-II antagonist.

1. Vi bemærker det positive i, at medicinudgifterne for den enkelte patient og for samfundet potentielt kan nedbringes, men mener ikke, at der i den supplerende indstilling er taget fyldestgørende stilling til de økonomiske aspekter:

Det er blevet anført, at der vil være en større millionbesparelse ved skift fra ARBs til ACE-hæmmere. Ved denne beregning er der dog ikke medregnet de menneskelige og økonomiske omkostninger, der følges af forslaget. Ud over de personlige ulemper forbundet med ekstra konsultation og blodprøvekontrol, omfatter de ekstrakonsultationer (inkl. blodprøvetagning), der skal afholdes i forbindelse med skiftet, ligesom udgifter til den efterfølgende kontrol heller ikke er medregnet.

Endvidere er det ikke medinddraget i overvejelserne, at mange læger ikke påtager sig den mere besværlige procedure, det er at søge tilskud. Kan lægerne skrive en recept, så får patienterne deres medicin, mens dette ikke nødvendigvis er tilfældet, hvis lægen tillige skal søge tilskud. Vi mener ikke at dette problem opvejes af *'at der gives patienter og læger et passende lang varsel til at omstille patientens behandling'*.

Slutteligt bør man i sine overvejelser være opmærksom på, at patienterne på de ældste ARBs udløber i løbet af 2009, hvorefter prisen må forventes at ville reduceres til samme leje som ACE-hæmmerne.

Odense:
Rytterkasernen 1
5000 Odense

København:
Skindergade 38,1
1159 København K

Telefon 66 12 90 06
Fax 65 91 49 08
df@diabetes.dk
www.diabetes.dk

CVR DK - 35 23 15 28

Protector:
H.K.H. Prins Joachim

Diabetesforeningen vil derfor anmode om, at der bliver udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse, der – med inddragelse af ovenstående overvejelser – afdækker, om en eventuel omlægning vil indebære besparelser.

2. I den supplerende indstilling anføres, at nyere studier viser, 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 2-diabetes. Dette mener vi ikke fremgår af ONTARGET-studiet, som der henvises til. Vi mener, derimod at studiet viser, at brugen af ACE-hæmmere og angiotensin-II er ligeværdige i forhold til behandling af hjertekarsygdomme hos type 2-diabetikere som sådan, men ikke at behandlingen er ligeværdig med hensyn til forebyggelse eller progression af nefropati hos patienter med type 2-diabetes.

Hvis vi i Danmark fortsat skal kunne bryste os af at anvende evidensbaseret medicinsk behandling, er det Diabetesforeningens klare holdning, at denne gruppe af patienter fortsat skal tilbydes angiotensin-II antagonist som førstevalg. Dette betyder derfor, at vi ikke mener, at det er berettiget at fjerne det generelle tilskud.

Idet vi jævnfør ovenstående mener, at bortfaldet af generelt tilskud til ARBs er u hensigtsmæssigt, skal vi henstille, at disse overvejelser indgår i Lægemiddelstyrelsens overvejelser i forbindelse med afgørelsen om lægemidlernes fremtidige tilskudsstatus i Danmark.

Med venlig hilsen



Allan Flyvbjerg
formand for Diabetesforeningen
professor, overlæge, dr.med.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att.: Elisabeth Thomsen

Smedeland 8
DK-2600 Glostrup
Danmark
Telefon (+45) 43 28 77 66
Telefax (+45) 43 28 77 77
www.msd.dk
www.univadis.dk

19 SEP. 2008

19. september 2008

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

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 2. september 2008 sendt Medicintilskudsnevns supplerende indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 til partshøring hos MSD.

Indledningsvist bemærkes, at Cozaar[®] er veldokumenteret effektiv behandling og har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med andre anti-hypertensiva, herunder ACE-hæmmere jf. MSD's tidligere afgivet høringssvar dateret 5. maj 2008. På den baggrund opfordrer MSD Lægemiddelstyrelsen til at fastholde generelt tilskud til Cozaar[®].

MSD har endvidere følgende bemærkninger til Medicintilskudsnevns supplerende indstilling:

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

Medicintilskudsnevnet, skriver "med henvisning til klasseeffekten og de kliniske erfaringer, mener Nævnet ikke, at forskelle i de godkendte indikationer kan begrunde en forskel i tilskudsstatus". Medicintilskudsnevnet bemærkede ligeledes i deres indstilling dateret 29. januar 2008, "at Nævnet tager udgangspunkt i kliniske erfaringer og støtter sig på de anbefalinger, der gives i kliniske vejledninger m.v., snarere end lægemidlernes godkendte indikationer, der kan være meget forskellige uanset om lægemidlet anvendes ens i den kliniske hverdag".

Til grund for en produktindikation ligger betydelig forskning og udvikling, som er forbundet med store investeringer for medicinalvirksomhederne. Dette er naturligvis nødvendigt for at få et tilstrækkeligt solidt grundlag for at kunne godkende produktet og opnå en markedsføringstilladelse til produktet. Virksomhederne er i sagens natur bundet af produktindikationerne, og målgruppen for produktet er patientgruppen omfattet af indikationen.

Medicintilskudsnevns holdning til anvendelse af produktindikationer efterlader det indtryk, at der er et misforhold mellem de krav medicinalvirksomhederne er pålagt og de hensyn, som Medicintilskudsnevnet inddrager, når der foretages vurdering af hvorvidt et produkt kan opnå tilskud. Således forstået, at Nævnet ikke tillægger produktindikationerne den berettigede vægt, og derved sår tvivl om værdien af den godkendte produktindikation, og den betydelige dokumentation og arbejdsindsats, som ligger bag.

Underbehandling i relation til den foreslåede klausul

Medicintilskudsnevnet skriver, at man forventer, at den øgede fokus på hypertensions patienter i forbindelse med omstilling af medicinen vil medvirke til at afhjælpe underbehandlingen. For så vidt oplyst, er der ikke lagt op til, at de potentielle besparelser ved en ændring af tilskudsstatus skal anvendes til at imødekomme den generelle underbehandling af hypertensions patienter. På

baggrund af de resurser, som er til rådighed i almen praksis i dag, synes det umiddelbart som tvivlsomt, at et præparat skifte kan afhjælpe underbehandlingen.

Medicintilskudsrådet skriver ligeledes, at en lavere udgift til behandlingen tænkes at bedre patientens compliance. Dette er dog tvivlsomt, da AIIA som bekendt har en bedre bivirkningsprofil end ACE-hæmmere.

Økonomiske forhold

I relation til Medicintilskudsrådets afsnit om Økonomiske forhold er det bemærkelsesværdigt, at både Medicintilskudsrådets oprindelige indstilling og den supplerende indstilling ikke indeholder en veldokumenteret økonomisk beregning af konsekvenserne ved ændring af tilskudsstatus og præparatskift.


En sådan beregning bør som minimum indeholde omkostningerne til ekstra konsultationer for de patienter, som ikke tåler et præparatskifte, og som derfor skal skiftes tilbage til oprindelig medicin. Endvidere bør der tages højde for et foranstående patentudløb i AIIA-klassen, hvoraf følger at generisk losartan vil komme på markedet.

Afsluttende bemærkninger

Medicintilskudsrådets supplerende indstilling efterlader generelt det indtryk, at der ikke i tilstrækkelig grad er taget højde for de risici, som er forbundet med et præparatskifte for velbehandlede patienter. Endvidere er det ikke betryggende, at Rådet ikke i tilstrækkeligt omfang inddrager de medicinske produkters indikationer, som er en væsentlig del af fundamentet for at få godkendt produktet og dermed opnå markedsføringstilladelse. Yderligere fremstår det uklart, hvordan en tilskudsændring kan imødekomme underbehandlet hypertension i Danmark, og endelig indeholder Rådets vurdering stadigvæk ikke en veldokumenteret økonomisk beregning af konsekvenserne ved ændring af tilskudsstatus og præparatskift.

Medicintilskudsrådet har således ikke bibragt indstillingen oplysninger, som i væsentlig grad ændrer MSD's tidligere afgivne bemærkninger dateret 5. maj 2008. Cozaar® er veldokumenteret effektiv behandling og har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med andre anti-hypertensiva, herunder ACE-hæmmere, hvorfor MSD til stadighed opfordrer Lægemiddelstyrelsen til at fastholde generelt tilskud til Cozaar®.

Med venlig hilsen
MSD



Nanna Jannov
External Affairs Manager

Modtaget i Journalen

22 SEP. 2008

LMS. J. nr.: 5315-9

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

18. september 2008

Revurdering af tilskud til hypertensionsprodukter

Med brev af 2. september 2008 har Lægemiddelstyrelsen sendt Medicintilskuds nævnets ændrede indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 i partshøring blandt de virksomheder, der har markedsføringstilladelse til produkter i de nævnte lægemiddelgrupper. Som anført har Medicintilskuds nævnet efter første høringsfase ændret klausulen i punkt 9.

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 hvert 5. år, så udgifterne til medicin kan holdes på et fornuftigt leje. Vi ser således muligheden for at investere de opnåede besparelser ved ændringen af tilskudsstatus i ny innovativ medicin til gavn for patienter og samfund på langt sigt.

1. AIIA-klassen

Som tidligere anført er vi uenige i forslaget om klausuleret tilskud til AIIA-gruppen, baseret på bivirknings-, tolerabilitets- og persistensprofil i forhold til ACE-hæmmerne. Vi mener fortsat, at det er stærkt kritisabelt og ikke rationelt at opfordre til skift af en velfungerende behandling til en i værste fald ringere blodtryks-sænkende behandling, især da der ikke findes nogen vejledning angående ækvivalente doser af AIIA'er og ACEi, som kan garantere et sikkert præparatskift.

Vi anerkender dog den foreslåede ændring af klausuleringen, således at tilskuddet kan opnås eller bibeholdes, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt efter en samlet

klinisk vurdering, især da AIIA'erne af nogle videnskabelige selskaber anbefales til førstevalgsbehandling af visse patientgrupper.

2. Kombinationsbehandlinger

Medicintilskuds-nævnet anfører i sin første indstilling til ændring af tilskudsstatus at der er lagt vægt på behovet for kombinationsbehandling af compliancemæssige årsager. Dette er dog ikke afspejlet i den foreslåede ændring af tilskudsstatus for kombinationerne af AIIA og henholdsvis hydroklortiazid og amlodipin.

Idet der findes fastdosiskombinationer mellem ACE-hæmmere og hydroklortiazid, vil compliance ved at skifte til disse billigere præparater være sikret, men der findes ikke fastdosiskombination mellem en ACE-hæmmer og amlodipin. Den eneste fastdosiskombination mellem en ACE-hæmmer og en calciumantagonist er kombinationen af trandolapril og verapamil, en kombination, der er anbefalet generelt tilskud, skønt trandolapril som en af de dyre ACE-hæmmere er anbefalet at miste tilskuddet helt. Som Nævnet skriver er amlodipin en billig og foretrukken calciumantagonist til behandling af hypertension, idet den primært har effekt perifert på karrene modsat verapamil.

Da der således ikke er et billigere ligeværdigt alternativ til kombinationen af AIIA og amlodipin til behandling af hypertension, og da Exforge, som den eneste kombinationstablet af en AIIA og amlodipin, 1½ år efter lancering fortsat har et beskedent salg, mener vi, denne kombination bør bevare sit generelle tilskud for at sikre vedholdenhed og compliance med behandlingen.

En fratagelse af det generelle tilskud til dette produkt vil krænke lighedsprincippet, idet man opretholder tilskuddet til en dyr ACE-hæmmer kombination ud fra compliance hensyn uden at tilgodese det samme hensyn indenfor AIIA gruppen, selv om det ikke vil være mere bekosteligt. Der er ikke noget billigt alternativ til Exforge, og derfor ingen begrundelse for at fratage dette produkt det generelle tilskud samtidig med opretholdelsen af det generelle tilskud til den dyre ACE-hæmmer kombination. Hertil kommer, at amlodipin er en væsentlig bedre calciumantagonist, idet den primært har virkning på karrene, hvilket er den ønskede virkning indenfor hypertensionsbehandlingen.

3. Direkte Renin Inhibitorer

Rasilez (aliskiren) er en ny innovativ hypertensionsbehandling, og repræsenterer den første nye virkningsmekanisme inden for hypertensionsbehandlingen i 10 år. Bag denne nye virkningsmekanisme ligger et omfattende forskningsprogram, som indeholder afsluttede og fortsatte afprøvninger på mere end 35.000 patienter. Rasilez blev lanceret for 10 måneder siden, og fik umiddelbart generelt tilskud, idet den blev sidestillet med de øvrige klasser til blokering af RAS.

Rasilez adskiller sig fra de øvrige inhibitorer/antagonister af RAS, idet det targeterer renin-angiotensin-systemet (RAS) ved aktiveringspunktet, og derved som den eneste reducerer plasma-renin aktiviteten (PRA), der er direkte forbundet med kardiovaskulære hændelser uafhængigt af blodtryksniveau.

Der er nyligt vist signifikant større beskyttelse af nyrerne hos diabetikere, målt ved albuminudskillelse (AVOID-studiet), og af hjertet hos hjertesvigtspatienter, målt på BNP (ALOFT-studiet). I begge tilfælde blev Rasilez givet som tillæg til en standardbehandling, der allerede indeholdt en ACE-hæmmer eller AIIA.

Desuden har Rasilez som tidligere anført vist effektiv blodtryksnænkning både i monoterapi, hvor Rasilez er signifikant bedre end både hydroklortiazid og ramipril, og ved tillæg til ramipril, hydroklortiazid, amlodipin og valsartan.

Vi finder det på denne baggrund forkert, at Rasilez fortsat behandles på lige fod med andre blokkere af RAS, da det både har en anden virkningsmekanisme og har vist andre resultater. Dette understøttes i øvrigt af, at produktet er placeret i sin egen ATC gruppe. Rasilez er prissat særdeles rimeligt, det anvendes i meget begrænset omfang, og der foreligger ingen særskilt begrundelse for at fratage dette produkt sit tilskud.

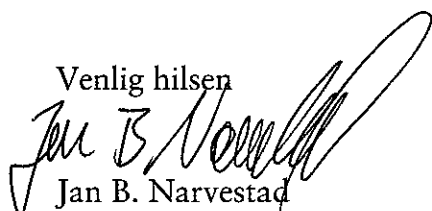
Ved at bevare generelt tilskud til Rasilez anerkender Medicintilskuds nævnet ny innovativ behandling, i stedet for at sidestille det med produkter med anden virkningsmekanisme, hvor der er generisk substitution.

Vi henviser til punkt 6 – retlige bemærkninger – i vort høringssvar af 30. april 2008. Medicintilskuds nævnet har ikke forholdt sig hertil. Vi fastholder disse synspunkter.

Slutteligt vil vi udtrykke vores håb om, at Medicintilskuds nævnet og Lægemiddelstyrelsen vil tage vores betragtninger med i sine overvejelser om den fremtidige tilskudspolitik, og specielt vil vi på baggrund af ovennævnte argumenter fremhæve, at Rasilez og Exforge bør bibeholde generelt tilskud.

Hvis noget er uklart eller hvis der er nogen spørgsmål, er Lægemiddelstyrelsen naturligvis mere end velkommen til at kontakte os.

Venlig hilsen



Jan B. Narvestad



Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att. Karen Kolander/Elisabeth Thomsen

19 SEP. 2008

Frederiksberg, 18th of September 2008

Subj: Reassessment of Reimbursement for Coversyl

Reference is made to the Danish Medicines Agency's letter of 2 September 2008 asking for comments to the Reimbursement Committee's additional recommendation of 2 September 2008.

Servier Danmark A/S is very surprised about the Reimbursement Committee's recommendation and reasoning, which seems to ignore the comments and scientific evidence received from the stakeholders including the prescribers of Coversyl Novum who have the daily contact with the patients and the patients themselves. Servier Danmark A/S is of the opinion that the recommendation is not based on legitimate reasons.

Moreover the Reimbursement Committee seems to ignore the risk for more complicated patients with other cardiovascular diseases and is only mentioning the hypertensive patients. Unfortunately the costs of this will not only be money but will at the end also cost lives.

Servier Danmark A/S will make a few comments to the specific parts of the Reimbursement Committee's recommendation.

Therapeutic advantages are ignored – Class effect cannot be established

Servier Danmark A/S is a pharmaceutical company distributing Coversyl Novum and its fixed combination with indapamide, Coversyl Comp Novum. The products are used by 40,000 Danish patients. The products would, if the Reimbursement Committee's recommendation are followed by the DMA, loose reimbursement on the Danish market.

One of the main issues when evaluating the therapeutic value of the products available is which products are comparable in the same class. It is clear from the European Court of Justice in case



C-238/82 that the important criterion is whether the products have the same therapeutic effect. It is very clear that Coversyl Novum and its combination are not having the same effect and documentation as the different cheaper ACE-inhibitors.

Furthermore this has been proven by supplementary documentation already forwarded in connection with the first hearing.

The Reimbursement Committee seems to ignore this and makes reference to what the committee calls "a commonly used concept" and that the Committee is of the opinion that it must be proven that there are "clinically significant benefits" of a particular substance.

The Reimbursement Committee is turning the burden of prove upside down. The DMA should prove that the products have the same therapeutic effect as cheaper products in order to reason the decision cf. principle of legality. This is not possible with Servier's products as Servier has already proven clinical significant medical benefits over other cheaper ACEis.

Furthermore, the reasoning shows that the recommendation is not based on objectivity and is far from verifiable. This is stressed out by the fact that the committee refers to "experience from every day practice". It is very unclear how the committee received this information or which reference was used. At the same time comments from Scientific and Medical Bodies and Patients Association (Heart Association) have been ignored by the Committee and if any they should have "experience from every day practice."

The Reimbursement Committee also refers to guidelines and the use of "class effect" therein. It is disputed that the Committee's interpretation of class-effect as this is in line with the international treatment guidelines. The guidelines recommend a careful consideration of the risks and benefits for the individual patients, taking into account differences among the drugs within the classes and the evidences behind. This has not been done by the Committee.

In contrast to the Committee's conclusion, Servier Danmark A/S provided documentation to establish clinically significant medical benefits of Coversyl Novum compared to other ACEis.

It is proven that Coversyl Novum (and the fixed combination of Coversyl Comp Novum) is the ACEi with the best documented clinical file with positive morbidity-mortality evidences from non complicated to complicated hypertensive patients (even in co-morbidities where other ACEis have not shown any effect) as well as patients with other cardiovascular diseases (stroke, coronary artery disease, post MI).

We agree with the Committee that there is a need for improving the treatment of hypertensive patients in Denmark. As it is estimated that more than one million Danish people suffer from hypertension/cardiac diseases and that only 1/4 are optimally treated with the right medicine. This is one of

the explanations why Denmark has one of the highest rates of stroke and myocardial infarction, which could be partly avoided, if the right medicine was given and if medicines were given in the first place.

70% of Coversyl Novum prescriptions are done in complicated cardiac patients, hypertensives or not, which is in line with the clinically significant medical benefits are proven.

Choice of ACE inhibitors versus choice of angiotensin II antagonists

It is Servier's opinion that there is no consistency in the Reimbursement Committee's recommendation. For example it has not been taken into consideration that a change in the reimbursement status would lead to a proportion of patients to be switched to a product in the ARB category with general restricted reimbursement. This would - in contrary of the way it is done today - be more costly as the ARB products are more expensive than Coversyl Novum. And at the same time the ARBs have a lower level of cardiovascular protection than Coversyl Novum

Furthermore there is no consistency in the Committee's recommendations on the specific products, as reimbursement is granted to more costly products without any proven additional medical values.

This is contrary to the principle of equal treatment.

Objections against product switch

When discussing risks of switch, not all risks have been taken into consideration. The Committee has only focused on the hypertensive patients with mild hypertension and extrapolated this to all cardiac patients, who in most cases have a different hemodynamic profile than hypertensives and in whom the pharmacological profile of a product is important, as it influences efficacy (24 hour coverage) and safety (risk of hypotension and cough).

Unfortunately, the most complicated cardiac patients, often the weakest part of the population, will be the losers. Servier has developed a pharmaceutical product which has been proven to be outstanding for complicated patients and in whom it is mainly prescribed today. It is surprising that Denmark with the highly developed social system will reject the best possible treatment for those patients.

Economics

The assumptions on reduced costs are not correct as the Committee forgets the main part of the patients which are Coversyl treated patients which are more complicated patients with other cardiovascular diseases. The extra costs that this may cause need to be included in their assumptions as well.

It is also neglected that this is not only a switch to another product when seeing the doctor but that the switch can actually cost lives.

This will be supplementary costs due to necessary additional visits and examinations as well as additional costs related to potential increased cardiovascular risk due to the change to a lower evidenced drug.

Finally economics cannot be viewed by itself but along with medical benefits. Therefore the Committee should have looked at Pharmaco-economic analysis instead of only economic.

Conclusion

Servier has provided the Reimbursement Committee with all documentation proving that Coversyl Novum and its combination have a valuable added therapeutic effect.

We therefore consider that to de-reimburse Coversyl Novum and its combination would not be medically relevant.

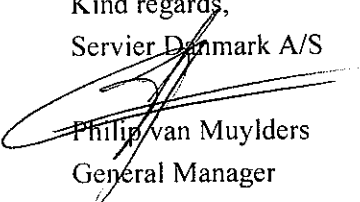
70% of Coversyl Novum prescriptions are done in patients which are complicated patients with cardiovascular disease, hypertensives or not, which is in line with the clinically significant medical benefits that the drug brings.

We consider that moving those patients currently well controlled and protected by Coversyl Novum to another treatment would:

- on one hand have a much higher cost than described by the Reimbursement Committee
- on the other hand put those fragile patients at a higher cardiovascular risk

We therefore strongly urge the DMA not to change the reimbursement status of Coversyl Novum and its fixed dose combination in order for doctors to continue to perform optimal medical practice and for patients to have equal access to the best documented medicines. As already proposed, Servier is prepared in that respect to consider other value than medical value;

We look forward to hearing from you.

Kind regards,
Servier Danmark A/S

Philip van Muylders
General Manager