

**Svar på Lægemiddelstyrelsens høring over Medicintilskudsnetnets indstilling om tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X (angiotensin-II antagonist og reninhæmmere).**

AstraZeneca  
Boehringer Ingelheim  
Danmarks Apotekerforening  
Dansk Cardiologisk selskab  
Dansk Hypertensionsselskab  
Dansk Nefrologisk Selskab  
Dansk Selskab for Almen Medicin  
Dansk Selskab for Intern Medicin  
Hjerteforeningen  
Lif  
Novartis  
Sanofi aventis

Lægemiddelstyrelsen den 26. maj 2010

7 - MAJ 2010

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

Modtaget i Journalen

6. maj 2010

07 MAJ 2010

LMS. J. nr.: 53115-2

**Vedr.: Partshøring – Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X, angiotensin-II antagonist og reninhæmmere (journal 5315-2)**

Lægemiddelstyrelsen har i brev af 30. marts 2010 udbedt sig AstraZeneca A/S' evt. kommentarer til Medicintilskudsrådets indstilling til ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC gruppe C09C, C09D og C09X af 29. marts 2010.

Lægemiddelstyrelsen har meddelt AstraZeneca A/S, at man i forbindelse med introduktionen af generisk konkurrence den 8. marts 2010 af lægemidler i ATC gruppe C09 - med indhold af angiotensin-II antagonist (ARB), losartan, har set et væsentligt fald i priser på disse lægemidler.

I høringsbrevet af 30. marts 2010 indstiller Medicintilskudsrådet til Lægemiddelstyrelsen, at Atacand/Atacand Zid ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret til intet tilskud.

AstraZeneca A/S mener, at candesarten bør bibeholde det generelle klausulerede tilskud.

Medicintilskudsrådet fastholder den lægefaglige vurdering, som fremgik af indstillingen den 29. januar 2008 og den 2. september 2008. Denne vurdering blev blandt andet konkluderet på baggrund af, at der hverken nationalt eller internationalt blev sat spørgsmålstegn ved, at der var klasseeffekt mellem angiotensin-II antagonist.

Gennemgår man de enkelte produkters godkendte indikationer og bivirkningsoplysninger, fremgår det, at produkterne har forskellig behandlingsprofil. At antage at der er en klasseeffekt mellem angiotensin-II antagonistene tager ikke højde for angiotensin-II antagonisternes forskellighed, og Medicintilskudsrådets vurdering bliver derfor langt hen ad vejen et simpelt spørgsmål om økonomi, der opgøres ved en simpel retrospektiv prissammenligning af angiotensin-II antagonistene.

Ændringen af det klausulerede tilskud til en lang række angiotensin-II antagonist (herunder candesarten) vil resultere i en forringelse af behandlingen for mange patienter; specielt hjertesvigtspatienter, diabetes patienter og nefrologiske patienter som vil føle sig nødsaget til at skifte præparat p.gr.a. manglende tilskud, med den yderligere risiko for at patienter falder ud af behandlingsforløb.

De data, som AstraZeneca fremlægger i vedlagte dokument, viser endvidere, at candesarten giver betydelige sundhedsøkonomiske fordele ved behandling af for højt blodtryk, sammenlignet med generisk losartan (reference 3 i vedlagte dokument).

Ny viden siden re-evalueringen blev afsluttet i 2009, har indikeret, at der er forskelle angiotensin-II antagonisterne imellem. Yderligere 4 meget relevante artikler er kommet til.

Da for højt blodtryk er en meget vigtig risikofaktor i forbindelse med hjerteinsufficiens, henviser vi yderligere til nyligt offentliggjorte studie, som viser, at behandling med losartan signifikant øger etårs-dødeligheden med 50 %, sammenlignet med candesartan eller vasartan hos hjerteinsufficiens-patienter (reference 4 i vedlagte dokument).

Patienter, der ikke tolererer eller har tilstrækkelig effekt af de generelt tilskudsberettigede præparater, vil udløse et øget antal enkelttilskudsansøgninger. For nogle patienter vil det indebære betaling af et gebyr til lægen, som vil kunne påføre den enkelte patient endnu en øget udgift til behandlingen og medføre en skævvridning i behandlingskvaliteten. Hertil kommer anvendelsen af myndighedsressourcer.

Den foreslåede tilskudsomlægning vil indebære, at patienter, der ønsker at opretholde livsnødvendig lægemiddelbehandling med offentligt tilskud, vil være tvunget til medicinskift. Da dette medicinskift erfaringsmæssigt er forbundet med behandlingsmæssige gener og usikkerhed, samt et øget behandlingsfrafald, er det AstraZenecas vurdering, at Medicintilskudsnetnets indstilling ikke kan være udtryk for rationel farmakoterapi.

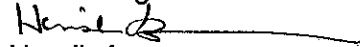
Candesartans gavnlige effekt, både ved hypertensions- og hjerteinsufficiensbehandling, taler for fortsat generel klausuleret tilskud til Atacand blandt angiotensin-II antagonisterne. Denne konklusion gælder også for generiske losartanpriser.

Resultaterne er relevante for Lægemiddelstyrelsens igangværende ad hoc revurdering af tilskudsstatus for angiotensin-II antagonisterne, og med baggrund i ovennævnte og vedlagte dokumentation, hævder AstraZeneca, at en bibeholdelse af generelt klausuleret tilskud til Atacand, blandt angiotensin-II antagonisterne, fortsat vil sikre velbehandlede patienter – også udfra en stram rational farmakøkonomisk synsvinkel.

En dynamisk analyse af de sundhedsøkonomiske fordele med candesartanbehandling, sammenlignet med losartanbehandling, må inddrage, at patentbeskyttelsen på Atacand udløber om ca. 2 år, med et forventet kraftigt prisfald til følge.

Ved gennemgang af salg på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside kan ses, at der efter klausuleringen af angiotensin-II antagonisterne blev indført, faldt forbruget af de præparater, der fik klausulering og dette må være et udtryk for at klausuleringen har haft en effekt, hvorfor det synes unødvendigt, at indføre en yderligere begrænsning af tilskud, med den risiko for at patienter falder ud af behandlingsforløb.

Med venlig hilsen



Henrik Asmussen

Adm. direktør

AstraZeneca A/S

## **Nye data vedrørende Candesartan og Losartan til brug for Partshøring – Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X, angiotensin-II antagonist og reninhæmmere – 6.maj 2010**

### **1. Kort sammendrag**

Efter Medicintilskudsnævnets gennemgang af hypertensionsbehandling i 2008/2009, er yderligere 4 meget relevante artikler kommet til, som viser forskellene mellem Atacand (candesartan) og losartan. (2,3,4,5). Et af studierne summerer de blodtrykssænkende forskelle, og de øvrige 3 beskriver forskellene i sygdomsudvikling mellem candesartan og losartan.

Svenske data fra klinisk praksis viser tydelige forskelle mellem candesartan og losartan, både ved behandling af hypertension og hjerteinsufficiens, hos i alt 19.239 patienter:

- Candesartan har en bedre klinisk effekt ved behandling af hypertension, hvilket indebærer en mere effektiv forebyggelse af sygdomsudviklingen og lavere omkostninger for den totale pleje af patienten, sammenlignet med losartan. Analysen er gennemført med generisk losartan, som giver væsentligt lavere lægemiddelomkostninger, men ingen signifikant forskel i de totale plejeomkostninger mellem candesartan og losartan (2,5).
- Hjerteinsufficienspatienterne, som behandles med losartan, har 50% højere risiko for at dø indenfor et år, sammenlignet med patienter som behandles med candesartan eller valsartan (3).

Vi konkluderer, at Atacand har klare kliniske fordele frem for losartan, både ved behandling af for højt blodtryk og hjerteinsufficiens.

### **2. Baggrund**

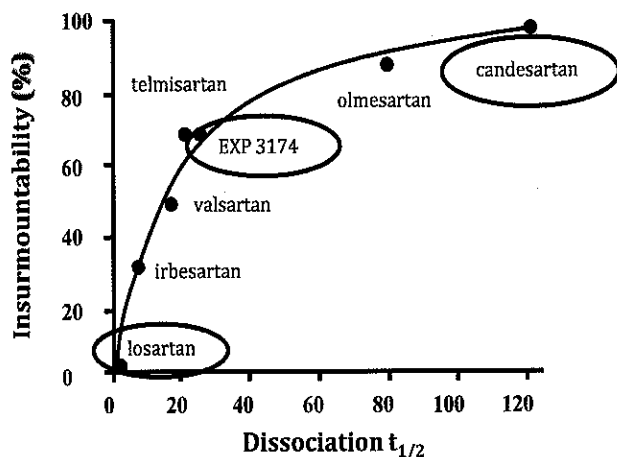
Skadet hjertemuskelvæv opstår primært pga. for højt blodtryk gennem flere år, hvor hjertemusklen fortykkes (venstre kammerhypotrofi, VKH). Hjertemuskelen fortykkes dels ved at den må pumpe med et øget tryk, men også gennem skadelige effekter som udløses af angiotensin II (ATII) via angiotensin-1-receptor (AT-1-receptor)-aktivering. En sådan tilstand kan i sidste ende lede til, at hjertefunktionen svigter pga. bristet elasticitet i musklen (hjerteinsufficiens). Både forebyggelse og behandling af eksisterende hjerteinsufficiens bygger på 2 grundlæggende principper:

- Reduktion af for højt blodtryk
- Forhindrede negative effekter af angiotensin II

Angiotensin-receptor-blokkerne (ARB) forhindrer negative effekter af ATII ved at blokere AT-1 receptoren, hvilket leder til lavere blodtryk og risiko for venstre ventrikel hypotrofi. Eftersom ATII binder direkte til AT-1 receptoren, er effekten af ARB'er afhængige af, hvilke farmakodynamiske egenskaber disse ARB'er har, dvs. hvor stærkt (insurmountability) og hvor længe (dissociation  $t_{1/2}$ ) en ARB binder sig til AT-1 receptoren.

Ved sammenligning af alle ARB's har candesartan de gunstigste farmakodynamiske egenskaber (6).

Figur 1. Farmakodynamiske egenskaber hos angiotensin-receptor-blokkere(6).



Ved sammenligning af de blodtrykssænkende egenskaber, så viser candesartan en bedre effekt, sammenlignet med losartan (4), hvilket bekræfter den kliniske betydning af de farmakodynamiske egenskaber. Der foreligger dog ingen studier, som direkte sammenligner risikoen for udvikling af hjerte/karsygdomme mellem 2 separate ARB'er.

De 2 mest anvendte ARB'er i Danmark er losartan og candesartan, hvilket gør en sammenligning med kliniske hændelser både relevant og gennemførlig.

### 3. Metoder

Interessen for "Real-Life" data fra registre øges i takt med øget fokus på omkostningseffektivitet ved forskellige medicinske behandlinger. Ved en international kongres med deltagelse af 27 europæiske lande inkl. EMEA, som arrangeredes af TLV i 2009, blev det slået fast, at interessen er stor og at denne slags data har en meget høj prioritet for vurderinger af lægemidlets effekt i klinisk praksis(1).

Registerstudier supplerer randomiserede kliniske afprøvninger på flere vigtige områder. Patientpopulationen og de behandlende læger er mindre selekterede end i kliniske forsøg. Endvidere tillader registerstudier en langtidsopfølgning i store patientgrupper. Sluttelig bliver ressourceforbruget for de implicerede lægemidler mere i overensstemmelse med virkeligheden, da de protokolkontrollerede afprøvnings omkostninger kan undgås.

De registerstudier, som præsenteres her ("The Real Life Study"), har 3 vigtige epidemiologiske fordele: stort antal raske patienter, samkøring af flere registre og sammenligning af lægemidler indenfor samme klasse (2).

Sverige. Resultaterne fra ambulatoriernes -/skadestuernes elektroniske patientjournaler samkørtes med Socialstyrelsens patientregister og Dødsårsagsregister, hvilket resulterede i et komplet billede af sygdomsudviklingen. I overlevelsesmodellerne beregnedes hazard ratio (HR), som korrigeredes for alder, køn, diabetes, receptudstedelsesår (for at kompensere for eventuelle ændringer i receptudskrivningsmønsteret), anden medicin og blodtryk. Total set udgjorde studiet ca. 36.000 patientår, med en opfølgningstid på op til 9 år, med en median opfølgningstid på 2,0 år.

I 2010 publiceredes en omkostningsanalyse ("within trial"- analyse) af de 14.100 patienter (5). Ressourceforbruget målt som antal indlæggelser på hospitalet, indlæggelsestid, antal besøg i primærsektoren (praktiserende læge og sygeplejerske), lægemiddelforbrug samt antal laborietests. Hver patients ressourceforbrug blev hentet fra den elektroniske patientjournal og prissat ved hjælp af enhedsomkostninger for besøg fra den sydøstlige hospitalsregions prisliste for primærsektoren, laborietestpriserne fra Östergötlands Laboratoriemedicinsk Centrum og lægemiddelpriser fra TLV.

Omkostningerne ved hospitalsindlæggelse er beregnet ud fra den seneste NordDRG-liste; mere end 6.000 indlæggelser med 400 forskellige DRG-koder blev identificeret i studiet. En totalomkostningspris per patient blev beregnet. Omfattende følsomhedsanalyser gennemførtes for at kontrollere for kovariater som patientkarakteristika, tidligere indlæggelser, diabetes, samt bootstrapping af standardfejl, da omkostningsresultaterne ikke var normalfordelt. Besøg på ambulatorier, sygemeldinger og tabt arbejdsfortjeneste indgik ikke i beregningerne, og der blev ikke taget hensyn til, at candesartan ville miste sit patent om 2 år. Omkostningsanalysen betragtes derfor som konservativ og undervurderer nærmere omkostningsforskellene. Måleenheden var svenske kroner, i det Real-Life studiet foregik i Sverige, og et tilsvarende studie er ikke kørt i Danmark, og data heller ikke er tilgængelig for os.

### **Hjerteinsufficiensstudiet**

I 2010 publiceredes et sammenlignende studie mellem losartan og candesartan i forbindelse med behandling af patienter med manifest hjerteinsufficiens (3). Af de 30.254 tilgængelige patienter i det nationale hjerteinsufficiensregister i Sverige (RiksSvikt), blev 5.139 patienter behandlet med losartan (n=2.500), candesartan (n=2.639), valsartan (n=357) eller andre ARB (n=327). I overlevelsesanalyserne var risikoestimeringerne korrigeret for ARB-dosering, alder, køn, årsag, NYHA- klassifikation, blodtryk, puls, ejektionsfraktion (EF), tid med diagnosen hjerteinsufficiens, hæmoglobin, kreatinin, diabetes, atrieflimmer, lungesygdomme, hypertension samt behandling med ACE-hæmmere, betablokkere og aldosteron antagonist. Median opfølgningstiden var 686 dage, og end-point var mortalitet.

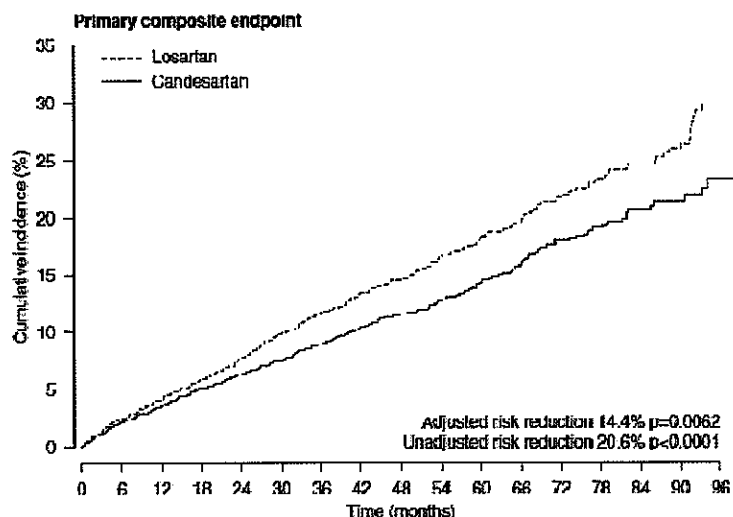
## 4. Resultat

### Real Life studiet og udvikling af sygdom

I Real Life studiet (hypertensionspatienter) sammenlignede man behandlingsresultaterne hos 6.771 losartan og 7.329 candesartanpatienter. Der var ingen forskel i blodtryksreduktion mellem de 2 grupper, på trods af et signifikant højere forbrug af tiazider i losartangruppen (+20%) (2).

Behandlingen med candesartan resulterede i 14,4% lavere risiko for hjerte-/karsygdomme, sammenlignet med losartangruppen (HR=0,86, 95% konfidensinterval, CI: 0,77-0,96, P=0,0062). Den forekomst af hjerte-/karsygdomme som influerede på resultatet var nydiagnosticerede hjerteinsufficiens (-36%) og episoder med nydiagnosticerede arytmier (-20%).

**Figur 2. Resultatet fra Real Life studiet**



### Real Life studiet og omkostningsanalyser

De kliniske effektforskelle mellem candesartan og losartan har betydelige sundhedsøkonomiske konsekvenser (5).

Losartangruppen viste signifikant højere ressourceforbrug for alle omkostningsgrupper, hvilket fremgår af tabel 1. Endvidere krævede patienterne, som var i behandling med losartan, signifikant flere indlæggelsesdage end candesartanpatienterne: 0,40 dage i gennemsnit (95 % konfidensinterval, CI: 0,01-080).

**Tabel 1** Gennemsnitlig ressourceforbrug opdelt på behandlingsgruppe. Standardafvigelser i parentes

Ressourceforbrugstype	Losartan (n=6771)	Candesartan (n=7329)	Forskel (95 % CI)
<i>Lægemiddel i studiet</i>			
Samlet antal ordinationsdage	1.220,9 (11,4)	1.221,3 (11,2)	-0,4 (-31,8-31,0)
<i>Ambulante besøg</i>			
Besøg hos praktiserende læge	10,9 (0,17)	9,5 (0,14)	
Besøg hos sygeplejeske	7,8 (0,23)	6,4 (0,2)	
Besøg hos andet plejepersonale	1,0 (0,06)	0,8 (0,06)	
Samlet antal besøg	26,0 (0,43)	22,5 (0,38)	3,5 (2,4-4,6)
<i>Laboratorietests</i>			
Alla laboratorietests	13,3 (0,19)	11,6 (0,18)	1,6 (1,1-2,2)
<i>Hospitalsindlæggelser</i>			
Samlet antal indlæggelser	0,5 (0,02)	0,4 (0,01)	0,06 (0,01-0,10)

CI: konfidensinterval.

Dette resulterer i signifikante forskelle i omkostninger, hvilket fremgår af Tabel 2. Patienter, behandlet med losartan, genererede i gennemsnit en omkostning på SEK 33.080 for hospitalsindlæggelser og SEK 43.365 for ambulante besøg, over en opfølgningstid på maksimalt 9 år. I candesartangruppen var de tilsvarende omkostninger henholdsvis SEK 29.979 og SEK 39.902.

De totale omkostninger for en losartan patient var i gennemsnit SEK 10.369 højere end en candesartan patient (96% CI: 3.109-17.629). Omkostningerne var signifikant højere i losartangruppen allerede efter 6 måneders opfølgning; denne omkostningsforskel øgedes over tid.

**Tabel 2.** Gennemsnitlig total, diskonteret omkostninger opdelt pr. behandlingsgruppe

Ressourceforbrugstype	Losartan (n=6.771)	Candesartan (n=7.329)	Forskel (95 % CI)	p-værdi
Lægemiddel i studiet	13.211	12.422	790 (209-1.370)	0,008
Ambulante besøg	43.365	39.902	3.463 (874-6.051)	0,009
Laboratorietests	659	644	15 (-28-58)	0,500
Hospitalsindlæggelser	33.080	26.979	6.101 (255-11.950)	0,041
Totalt	90.316	79.947	10.369 (3109-17.629)	0,005

CI, konfidensinterval. Diskonteringsfaktor 3%.

Følsomhedsanalyser viser, at de 2 grupper havde et næsten identisk antal hospitalsindlæggelser<sup>1</sup> inden studiet påbegyndtes. Antal hospitalsindlagte patienter var 3.286 (48,5%) for losartan og 3.560 (48,6%) for candesartan.

Før patienterne påbegyndte ARB-behandling, var der heller ingen forskel i gennemsnitlige antal hospitalsdage; 5,9 dage pr. patient i både losartan- og candesartangruppen. Det højere ressourceforbrug for losartan patienterne i studiet kan

<sup>1</sup> Hospitalsindlæggelse pga. af alle årsager eksklusiv kardiovaskulære sygdomme inden første receptudskrivning af enten losartan eller candesartan.



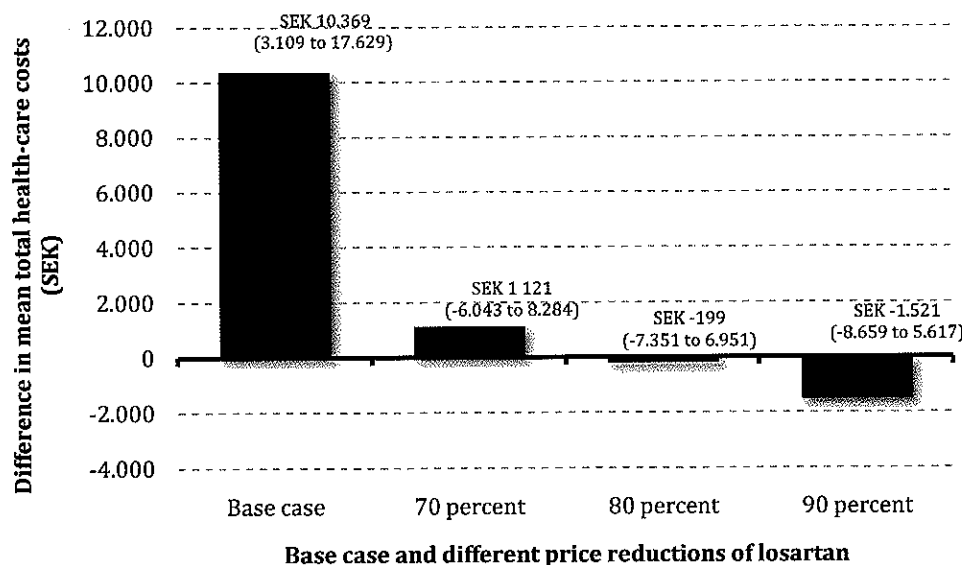
således ikke forklares med, at disse patienter har haft flere hospitalsindlæggelser inden studiet påbegyndtes.

Endvidere blev der kontrolleret for forskellige kovariater som alder, køn og diabetes. Dette påvirkede ikke resultatet nævneværdigt. Heller ikke bootstrap-analysen havde nogen nævneværdig påvirkning af resultatet; omkostningerne for en gennemsnitlig losartan patient blev SEK 10.240 højere end for en candesartan patient (95% CI: 3.912-19.222).

I endnu en følsomhedsanalyse blev prisen på losartan sænket for at kontrollere effekten af lanceringen af generisk losartan på markedet (se figur 3). Analysen viser, at hvis prisen på generisk losartan sænkes med 90%, bliver forskellen i totalomkostningerne mellem generisk losartan og Atacand ikke signifikant<sup>2</sup>. Dette skal ses i lyset af den reduktion i risici på 14,4% for kardiovaskulære sygdomme, som candesartan viser i forhold til losartan (2).

En dynamisk analyse af de sundhedsøkonomiske fordele med candesartanbehandling, sammenlignet med losartanbehandling, må inddrage, at patentbeskyttelsen på Atacand udløber om ca. 2 år, med et forventet kraftigt prisfald til følge. Dette påvirker i høj grad den sundhedsøkonomiske bedømmelse af candesartan positivt.

**Figur 3. Forskel i totalomkostninger mellem candesartan- og losartanbehandling relateret til en prissænkning på generisk losartan i forhold til Cozaar.**



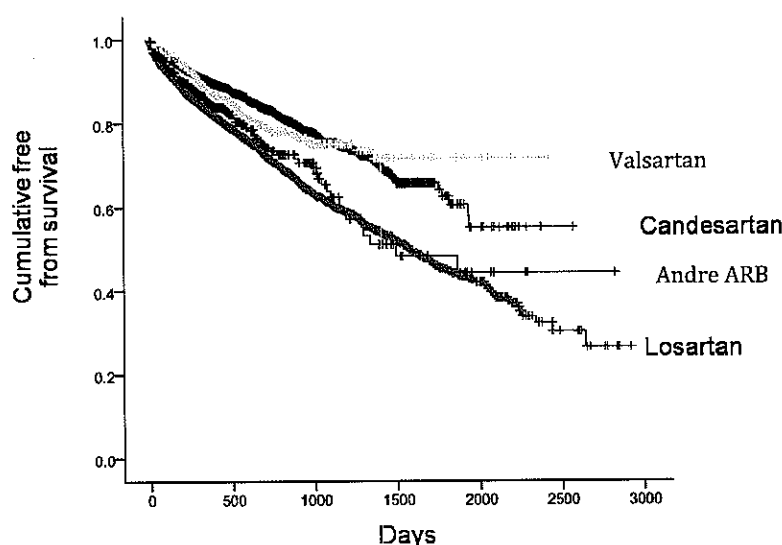
<sup>2</sup> Til sammenligning kan det nævnes at prisen blev sænket med knapt 88% for losartan i dagsdosis. Dette er baseret på AUP(i Sverige) for april måned i 2010. Losartan Teva 50 mg. (100-pack) til SEK 81, sammenlignet med prisen pr. dosis for Cozaar 50 mg. (SEK 6) Fra Henriksson et al. (6).

## Hjerteinsufficiensstudiet og 1 års overlevelsesrate

I hjerteinsufficiensstudiet var 1 års overlevelsesraten 90% for patienter, behandlet med candesartan, og 82% for patienter med losartan ( $p < 0,001$ ). I gruppen med losartanbehandling var mortalitetsrisikoen 50% ( $HR = 1,70$ ,  $p = 0,001$ ) højere, sammenlignet med candesartangruppen. Gruppen med valsartanbehandling var for lille til at opnå statistisk validitet i overlevelsesanalysen. De kovarianter, som interagerede signifikant, var blodtryk, kreatinin og lungesygdomme.

Behandling med losartan 150 mg øgede risikoen med 40%, sammenlignet med candesartanbehandling ( $HR = 1,40$ ,  $p = 0,001$ ).

**Figur 4. Resultater fra hjerteinsufficiensstudiet.**



## 5. Konklusion

Candesartan har signifikant bedre farmakodynamiske- (6) og blodtryks-sænkende egenskaber (4), sammenlignet med losartan. I Real Life studiet (2) reduceredes risikoen for hjerte-/karsygdomme signifikant med candesartan, sammenlignet med losartan, ved behandling af ukompliceret hypertension. I hjerteinsufficiensstudiet øgedes dødeligheden med 50% i losartangruppen, sammenlignet med candesartangruppen.

### Candesartan forebygger hjerteinsufficiens bedre end losartan ved hypertensionsbehandling

Årsagerne til forskellene i nydiagnosticerede hjerteinsufficienspatienter forklares med, at candesartanbehandling fører til en højere grad af normalisering af venstre ventrikel hypertrofi (re-modellering), sammenlignet med losartan. Arytmier er en almindelig komplikation ved hjerteinsufficiens og forekommer senere i Real Life studiet, efter ca. 20 måneder (2). Re-modelleringseffekten er også vigtig ved behandling af hjerteinsufficiens - her har candesartan omfattende dokumentation (7), som yderligere forstærkes af det, for nylig, præsenterede hjerteinsufficiensstudie (1).

En yderligere forklaring til resultatet i Real Life studiet kan være den øgede anvendelse af tiazider i losartangruppen. Losartan har en noget mindre blodtryksreducerende effekt end candesartan (4) og gives derfor i højere grad med tiazider. I en nylig publiceret artikel påvises det, at en kombinationsbehandling med losartan og tiazider er mere effektiv til normalisering af venstre ventrikel hypertrofi, end en behandling kun med losartan, uafhængigt af den blodtryks-sænkende effekt (8). Dette indebærer, at den oftere forekommende kombinationsbehandling med losartan og tiazider i "Real Life" studiet yderligere styrker resultaterne for candesartan.

### **Candesartan reducerer mortaliteten ved behandling af hjerteinsufficiens, sammenlignet med losartan**

Selv her er det sandsynligvis re-modellering, gennem en effektiv blokering af AT-receptoren, der er forklaringen på en mindsket 1-årsmortalitet med candesartan, sammenlignet med losartan. Valsartan ser også ud til at have en bedre effekt end losartan, hvilket kan knyttes til dets bedre farmkodynamiske egenskaber (6).

I HEAAL- studiet (9) demonstrerede man, at 150 mg losartan var mere effektiv end 50 mg losartan hos hjerteinsufficienspatienter. Studiet har fået stor opmærksomhed, og man diskuterer nu brugen af generisk losartan i hjerteinsufficiensbehandlingen pga. de lavere lægemiddelomkostninger. I hjerteinsufficiensstudiet fra 2010 (3) ser man, at behandling med losartan i høje doser (150 mg) stadig foranlediger en højere mortalitet, sammenlignet med candesartanbehandlingen. Derudover har man i et stort randomiseret kontrolleret hjerteinsufficiensstudiet vist, at kun 63% af hjerteinsufficienspatienterne nåede måldosis med candesartan (32 mg), hvilket burde give mulighed for en potentiel øget overlevelse med candesartanbehandling (7).

I det at den foreslåede tilskudsomlægning vil indebære, at patienter, der ønsker at opretholde livsnødvendig lægemiddelbehandling med offentligt tilskud, vil være tvunget til medicinskift, som erfaringsmæssigt er forbundet med behandlingsmæssige gener og usikkerhed samt et øget behandlingsfrafald, er det AstraZenecass vurdering, at Medicintilskudsnævnets indstilling ikke kan være udtryk for rationel farmakoterapi.

Candesartans gavnlige effekt, både ved hypertensions- og hjerteinsufficiensbehandling, taler for fortsat generel klausuleret tilskud til Atacand blandt ARB lægemidlerne. Denne konklusion gælder også for generiske losartanpriser.

## Referencer

- (1) Feltelius, N. Landerholm, L. Nilsson, A. Stenberg, A.M., editor. Assessing Drug Effectiveness – Common Opportunities and Challenges for Europe. Post Conference Booklet; 29 July 2009; ; 2009.
- (2) Kjeldsen SE, Stalhammar J, Hasvold P, Bodegard J, Olsson U, Russell D. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J.Hum.Hypertens.* 2010 Apr;24(4):263-273.
- (3) Eklind-Cervenka Benson L, Dahlström U, Edner M, Rosenqvist M, Lund LH. Type of angiotensin receptor blocker affects mortality analysis of 5823 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2010;44:16
- (4) Meredith PA, Murray LS, McInnes GT. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a meta-analysis of trials in the treatment of hypertension. *J.Hum.Hypertens.* 2009 Dec 17.
- (5) Henriksson M, Russell D, Bodegard J, Kjeldsen S, Hasvold P, Stalhammar J, et al. Health-care costs of losartan and candesartan in the primary treatment of hypertension. *J.Hum.Hypertens.* 2010 Published on-line Apr 8.
- (6) Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol.Cell.Endocrinol.* 2009 Apr 29;302(2):237-243.
- (7) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003 Sep 6;362(9386):759-766.
- (8) Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Edelman JM, Dahlöf B, et al. Greater Regression of Electrocardiographic left Ventricular Hypertrophy During Hydrochlorothiazide Therapy in Hypertensive Patients. *Am.J.Hypertens.* 2010 Apr 15.
- (9) Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009 Nov 28;374(9704):1840-1848.

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

Boehringer Ingelheim Danmark  
Strødamvej 52  
2100 København Ø

5. Maj 2010

**Vedr.: Partshøring – Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X, angiotensin-II antagonist og reninhæmmere**

Deres ref.  
Journal nr. 5315-2

**Mikael Bergholdt Asmussen**  
Manager – Market Access, Pricing  
& Outcomes Research

Lægemiddelstyrelsen har i et brev af 30. marts 2010 udbedt sig Boehringer Ingelheim Danmark A/S (herefter BI-DK) kommentarer til Medicintilskudsrådets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X. Nedenstående kommentarer vedrører de lægemidler, som BI-DK markedsfører indenfor de nævnte ATC-grupper – nemlig C09CA07 Micardis (telmisartan) og C09DA07 MicardisPlus (telmisartan og hydrochlorthiazid). Vores kommentarer relaterer sig til følgende områder, som uddybes på de efterfølgende sider:

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)

1. Godkendt indikation for Micardis (telmisartan)
2. Ingen klasseeffekt ved kardiovaskulær forebyggelse
3. Konsekvenser for velkontrollede patienter
4. Anbefaling fra Boehringer Ingelheim Danmark A/S

**Godkendt indikation for Micardis (telmisartan)**

I oversigten over godkendte indikationer (Medicintilskudsrådets indstilling **bilag B, side 3** dateret den 29. marts 2010), kan vi konstatere, at den godkendte indikation for Micardis (telmisartan) ikke er korrekt anført. Den anførte indikation er fejlagtigt angivet til udelukkende at være ”*Behandling af essentiel hypertension*”, mens den korrekte indikation for Micardis (telmisartan) godkendt per 23. november 2009 er følgende<sup>1</sup>:

---

<sup>1</sup> For Micardis (telmisartan) produktresumé se EMA hjemmeside:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Micardis/emea-combined-h209da.pdf>

### Hypertension

*Behandling af essentiel hypertension hos voksne.*

### Kardiovaskulær forebyggelse

*Reduktion af kardiovaskulær morbiditet hos patienter med:*

- 1) manifest arteriotrombotisk kardiovaskulær sygdom (koronar hjertesygdom, apopleksi eller perifer arteriesygdom i anamnesen) eller*
- 2) type 2-diabetes med dokumenteret organpåvirkning.*

Da bilag B må antages at have udgjort en væsentlig del af Medicintilskudsrådets grundlag for rådets indstilling og vurdering af de enkelte lægemidler og deres anvendelse, mener BI-DK, at Medicintilskudsrådets indstilling er udarbejdet på et ufuldstændigt grundlag og derfor bør frafalde.

### **Ingen klasseeffekt ved kardiovaskulær forebyggelse**

Medicintilskudsrådet henfører i vidt omfang til klasseeffekter i sammenligningen af forskellige lægemidler inden for ATC-grupperne C09C og C09D. BI-DK er enig i, at denne klasseeffekt formentlig gør sig gældende, når lægemidlerne anvendes til indikationen hypertension. Lægemidlerne i C09C og C09D anvendes imidlertid også i varierende omfang på andre indikationer afhængig af, hvilke indikationer de enkelte lægemidler er godkendt til.

BI-DK skal her henlede Lægemiddelstyrelsens opmærksomhed på, at kun to lægemidler – ACE-hæmmeren ramipril og angiotensin-II antagonist Micardis (telmisartan) har dokumentation og godkendelse for følgende indikation;

### Kardiovaskulær forebyggelse

*Reduktion af kardiovaskulær morbiditet hos patienter med:*

- 1) manifest arteriotrombotisk kardiovaskulær sygdom (koronar hjertesygdom, apopleksi eller perifer arteriesygdom i anamnesen) eller*
- 2) type 2-diabetes med dokumenteret organpåvirkning.*

Den godkendte indikation for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom er massivt dokumenteret i et klinisk endepunktsstudie for Micardis (telmisartan). ONTARGET-studiet<sup>2</sup> (n=25.620) viste, at Micardis

---

<sup>2</sup> ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358(15):1547-59.

(telmisartan) medførte samme risikoreduktion som ramipril for patienter med høj risiko for kardiovaskulær lidelse. Samlet set var tolerabiliteten bedre for Micardis (telmisartan) end for ramipril, hvilket medførte færre episoder med behandlingsophør for patienter behandlet med Micardis sammenlignet med ramipril.

Ingen andre lægemidler i ATC-gruppe C09 har dokumenteret risikoneværdi for patienter med høj risiko for kardiovaskulære lidelser. Micardis (telmisartan) er således den eneste angiotensin-II antagonist, som har indikationen "Kardiovaskulær forebyggelse". Angiotensin-II antagonistens losartan har ikke denne indikation og kan derfor ikke betragtes, som et alternativ til Micardis (telmisartan) hverken ved kardiovaskulær forebyggelse eller i tilfælde af ACE-hæmmer intolerens ved behandling for hypertension. Micardis' (telmisartans) effekt i en population af ACE-hæmmer intolerante patienter underbygges af TRANSCEND studiet<sup>3</sup> (n=5926).

### **Konsekvenser for velkontrollede patienter**

Den nuværende tilskudsreform trådte i kraft for mindre end 10 måneder siden, og som en konsekvens heraf blev behandlingen for tusindvis af patienter omlagt. Dette i sig selv en markant byrde for patienter og primærsektoren generelt. Yderligere må det antages, at en signifikant mængde patienter har oplevet en ændring i udleveret lægemiddel ved patent-ophøret på losartan i marts 2010.

Lægemiddelstyrelsen har dokumenteret, at tilskudsreformen har haft den tiltænkte effekt, nemlig at nye patienter i højere grad sættes i behandling med billigere lægemidler.<sup>4</sup> Hvis indstillingen fra Medicintilskuds-nævnet følges, er vi forundret over, at Lægemiddelstyrelsen ikke giver tilstrækkeligt tid til, at den nuværende tilskudsreform implementeres fuldt ud, når man har oplevet den tiltænkte effekt de første måneder efter reformen trådte i kraft. Hvis indstillingen fra Medicintilskuds-nævnet følges, vil det kræve yderligere en omlægning af hypertensions- og anden hjerte-karsygdom

---

<sup>3</sup> TRANSCEND Investigators, Yusuf S, Teo KK, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372(9644):1174-1183

<sup>4</sup> Forbrugsanalyse "Følg udviklingen i forbruget af hjerte-kar-lægemidler" offentliggjort den 25. februar 2010 på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:  
<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikelBred.asp?artikelID=15139&newsletter=netnyt>

behandling for tusindvis af patienter, som for manges vedkommende allerede er blevet omlagt indenfor det seneste år.

Som det anføres i begrundelsen for den nuværende tilskudsreform, så anvendes mange af lægemidlerne i denne gruppe ofte som forebyggende af en risiko snarere end i behandling af en sygdom<sup>5</sup>. Cirka 20.000 patienter er i behandling med Micardis (telmisartan) for hypertension og kardiovaskulær forebyggelse. Hvis indstillingen fra Medicintilskudsrådet følges, er det umuligt at finde et alternativt lægemiddel med tilskud, hvis lægemidernes indikationer skal overholdes.

#### **Anbefaling fra Boehringer Ingelheim Danmark A/S**

Da materialet, som ligger til grund for Medicintilskudsrådets indstilling, er ufuldstændigt, forventer BI-DK, at Lægemiddelstyrelsen ikke følger Medicintilskudsrådets indstilling for C09CA07 Micardis (telmisartan) og C09DA07 MicardisPlus (telmisartan og hydroklorthiazid). I modsatte fald er det vores vurdering, at afgørelsen er truffet i strid med grundlæggende forvaltningsretlige principper og således vil lide af tilblivelsesmangler.

Vi anbefaler, at de nuværende tilskudskriterier for generelt klausuleret tilskud til C09CA07 Micardis (telmisartan) og C09DA07 MicardisPlus (telmisartan og diuretica) bibeholdes og generelt, at Lægemiddelstyrelsen lader den nuværende tilskudsreform – som har vist sin synlige effekt - blive implementeret fuldt ud, før man foretager yderligere ændringer i tilskudskriterierne.

Vi står naturligvis til rådighed for yderligere information vedrørende Micardis (telmisartan) og en uddybning af ovenstående skulle dette ønskes.

Med venlig hilsen

Boehringer Ingelheim Danmark A/S



Mikael Bergholdt Asmussen

Manager – Market Access, Pricing & Outcomes Research

---

<sup>5</sup> Meddelelsen ”Ændring af tilskud til hjerte-kar medicin pr. 13. juli 2009” publiceret 19. januar 2009 på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:  
<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=14560>



Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 2  
2300 København S

07-05-2010  
HSJ/HSJ/610/00005

**Vedr.: Lægemiddelstyrelsens høring over ændring af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X (angiotensin-II-antagonister og reninhæmmere)**

Lægemiddelstyrelsen har med meddelelse af 31. marts 2010 informeret om, at Medicintilskudsnettet har foretaget en revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X (angiotensin-II-antagonister og reninhæmmere) og indstillet, at lægemidler med indhold af losartan skal have generelt uklausuleret tilskud, mens de øvrige lægemidler i gruppen ikke længere skal have generelt tilskud.

Som det fremgår af Medicintilskudsnettets indstilling, er den aktuelle revurdering af tilskudsstatus for de pågældende lægemiddelgrupper foranlediget af, at der den 8. marts 2010 som følge af patentudløb blev introduceret generisk konkurrence for lægemidler med indhold af losartan, hvorefter prisen på disse lægemidler er faldet væsentligt.

Apotekerforeningen bemærker, at den aktuelle revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i gruppe C09C, C09D og C09X foretages kun ca. 8 måneder efter den omfattende ændring af tilskudsstatus for disse lægemidler, der trådte i kraft den 13. juli 2010, og som betød, at midlerne blev frataget generelt uklausuleret tilskud og i stedet blev omfattet af klausuleret tilskud.

Apotekerforeningen støtter naturligvis, at lægemidler med af losartan med den aktuelle ændring igen ydes generelt tilskud i kraft et meget betydeligt prisfald på disse produkter. Foreningen finder det dog mindre heldigt, at de samme lægemiddelgrupper inden for så kort et tidsrum får ændret deres tilskudsstatus to gange med det resultat, at tusindvis af patienter risikerer inden for kort tid skal have ændret deres behandling indtil flere gange for at bevare retten til tilskud.

Foreningen må rejse spørgsmålet, om ikke en samlet tilskudsreform på blodtryksområdet mest hensigtsmæssigt burde have afventet det helt forventelige patentudløb på losartan, hvorved man ville have undgået mange unødige præparatskift, stor forvirring hos patienter, samt en betydelig administrativ byrde for både praktiserende læger og apotekspersonale.

Apotekerforeningen ser desuden med bekymring på at Medicintilskudsnettet anbefaler, at en lang række lægemidler (indstillingens gruppe 4 og 5), som pt. er omfattet af klausuleret tilskud, med de foreslåede ændringer helt vil miste deres tilskud. Ændringen vil betyde, at en meget stor gruppe patienter, som er i behandling med disse lægemidler, nu tvinges til at skifte til en anden behandling for fortsat at opnå tilskud. Alternativt må hver enkelt patient sammen med deres læge ansøge om enkelttilskud til behandlingen. Det fremgår ikke af indstillingen, hvilke kriterier, der vil blive lagt til grund ved vurderingen af, om ansøgninger om enkelttilskud til et af de lægemidler, der fratages klausuleret tilskud, kan imødekommes.

På baggrund af erfaringerne fra tidligere større ændringer i tilskudsstatus, herunder fra den sidste ændring af tilskudsstatus for blodtryksmidlerne pr. 13. juli 2009, skal Apotekerforeningen anbefale, at der iværksættes en grundig informationskampagne, som rettes både mod de patienter, som rammes, men i høj grad også mod både de praktiserende læger og hospitalslægerne.

Det har vist sig, at apotekerne løfter en meget stor informationsopgave overfor både patienter og læger, og det er i meget høj grad apotekerne, der fungerer som bindeled mellem parterne i disse situationer. Patientrettet informationsmateriale må derfor stilles til rådighed for apotekerne.

Det er Apotekerforeningens opfattelse, at mange af de berørte patienter har fået igangsat behandlingen på specialafdelinger på hospitalerne, og at behandlingen herefter fortsætter hos egen læge, fulgt op af kontrol på specialafdelingen. Ofte går der lange perioder mellem, at patienten tilses af den læge, der har igangsat behandlingen, og egen læge kan have meget svært ved at vurdere, om det er forsvarligt og hensigtsmæssigt at skifte behandling.

Derfor kræver en ændring af tilskudsstatus som den foreslåede en meget lang omstillingsperiode, hvor både læger og patienter informeres om forholdsreglerne for behandlingsændring samt proceduren og kriterierne for ansøgning om enkelttilskud. Det er samtidig helt afgørende, at ikrafttræden tilrettelægges på et tidspunkt hvor læger, patienter og apoteker kan komme i kontakt med hinanden.

Apotekerforeningen skal for god ordens skyld oplyse, at foreningen tager forbehold for et krav om forhøjelse af den samlede bruttoavanceramme, svarende til de merudgifter som pålægges apotekerne som følge af en gennemførelse af de foreslåede tilskudsændringer.

Med venlig hilsen

Helle Sandager



# DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB DANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

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

11 MAJ 2010

7. maj 2010

## Vedr. Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X, angiotensin II antagonist og reninhæmmere.

Arbejdsgruppen for hjerteinsufficiens under Dansk Cardiologisk Selskab har gennemgået høringsmaterialet. Tilskudsnettet foreslår, at lægemidler der indeholder Losartan ændrer tilskudsstatus fra generel klausuleret tilskud til generelt tilskud. For alle andre medikamenter inden for gruppen angiotensin II receptor antagonist (ARB) og renin-hæmmere foreslås tilskudsstatus ændret fra generel klausuleret tilskud, til *ikke* generelt tilskud.

Formålet med ændringen er at opnå besparelser på medicinudgifter. Dansk Hypertensionsselskab har kommenteret konsekvensen for hypertensionsbehandlingen, og vi ønsker at kommentere vedrørende indikationen hjerteinsufficiens:

Ændringen af tilskudsstatus bygger på den antagelse, at Losartan er et ligeværdigt alternativ til alle andre ACE-hæmmere, renin-hæmmere og andre ARB ved behandlingen af hjertesvigt. Arbejdsgruppen for hjerteinsufficiens under DCS vil fremhæve følgende evidensbaserede udsagn vedrørende ARB og hjertesvigt:

- **Losartan** er ikke påvist at være bedre end placebo ved hjertesvigt i et prospektivt designet studie.
- **Losartan 50 mg dgl** er ikke påvist at være ligeværdig med ACE-hæmmer ved hjertesvigt (ELITE II, *Lancet* 2000; 355: 1582–87), eller ved hjertesvigt efter AMI (non-inferiority ikke påvist i OPTIMAAL, *Lancet* 2002; 360: 752–60.)
- **Losartan 50 mg dgl** er mindre effektivt end Losartan 150 mg ved hjertesvigt (HEAAL, *Lancet* 2009; 374: 1840–48). Losartan 150 mg er ikke sammenlignet med en ACE-hæmmer.
- **Valsartan** er påvist ligeværdig med ACE-hæmmer ved AMI og lav EF (non-inferiority bevist i VALIANT, *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.)
- **Valsartan** er bedre end placebo til forebyggelse af død og genindlæggelse for hjertesvigt i en subgruppe af ACE-intolerante patienter (substudie til VALHEFT, *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1414-21.)

### Bestyrelse/Board:

**Formand/President:**  
Christian Hassager  
Rigshospitalet, kard. afd. B  
Hjertecentret  
Blegdamsvej 9  
2100 København Ø  
Telefon 3545 0572  
E-mail: hassager@dadlnet.dk

**Lægelig sekretær/ Secretary:**  
Jesper Kjærgaard  
Rigshospitalet  
Telefon 3545 2874  
E-mail: jek@dadlnet.dk

**Postadresse:**  
Rigshospitalet, kard. afd. B  
Hjertecentret  
Blegdamsvej 9  
2100 København Ø

**Mailing address:**  
Dept. of Cardiology B  
Rigshospitalet  
Blegdamsvej 9  
DK-2100 Copenhagen Ø

### Medlemmer/ Members:

Hans Erik Bøtcher  
Århus Universitetshospital

Anne Sejr Knudsen  
Vejle Sygehus

Mogens Lytken Larsen  
Odense Universitetshospital

Thomas Melchior  
Sygehus Roskilde

Rasmus Møgelvang  
Holbæk Sygehus

Olav Wendelboe Nielsen  
Bispebjerg Hospital

Claus Tveskov  
Sygehus Fyn Svendborg

Jens Aarøe  
Århus Universitetshospital  
Ålborg Sygehus

**Sekretariat/Sekretariat:**  
Hauser Plads 10  
1127 København K  
Telefon 33 91 79 60  
Fax 33 91 79 64  
E-mail: DCS@dadlnet.dk

- **Candasartan** er bedre end placebo til at forebygge kardiovaskulær død og hospitalisering ved hjertesvigt (CHARM Alternative, *Lancet*; 362; 772 - 776,) og der var en ikke-signifikant tendens til reduktion af død og kardiovaskulær død.
- **Reninhæmmere** afprøves i pågående kliniske studier, og såfremt overlegenhed eller non-inferiority over for ACE-hæmmere kan påvises vil drøgen være bedre dokumenteret end Losartan.

DCSs arbejdsgruppe for hjerteinsufficiens arbejder for en stadig bedre behandling af hjertesvigtspatienter og må derfor fraråde et krav om enkelttilskudsansøgning til alle andre ARB end Losartan. De ændrede tilskudsregler kan medføre en betydelig forringelse af behandlingen af hjerteinsufficiens, såfremt patienterne omstilles til Losartan 50 mg som er indarbejdet i klinisk praksis.

Det skal pointeres, at ACE-hæmmere fortsat er førstevalgspræparat ved hjertesvigt. Det kan tage flere måneder at optitrere patienterne, og enkelte skiftes til ARB pga bivirkninger til ACE-hæmmere, ofte med yderligere flere måneders efterfølgende optitrering. Det vil være belastende for patienterne med flere kliniske kontroller per patient for at omstille til Losartan. Dette kan ikke gøres ved en enkelt klinisk kontrol. Omstillingen vil blive yderligere besværliggjort af, at stort set ingen læger i dag anvender Losartan i dosis 150 mg dgl som kunne formodes at være det ligeværdige alternativ.

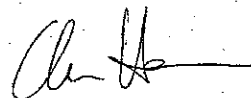
Det vil fordrer en større uddannelsesmæssig indsats at indarbejde dette. En beregning af de samlede økonomiske konsekvenser af ændringsforslaget må tage højde for såvel behov for flere kliniske kontroller som uddannelse af læger på hospitaler og primær sektor. Endelig vil patentet på Valsartan og Candesartan udløbe om ca. 1 år, og man må derfor betvivle om det er umagen værd at bruge ressourcer på denne store opgave, som kun vil have betydning i en kort periode.

Vi skal derfor opfordre Tilskudsnævnet til at ændre forslaget om tilskudsordning så der tages hensyn til dokumentationen for ovennævnte præparater ved behandlingen af hjertesvigt. DCS anbefaler på baggrund af ovenstående, at Valsartan og Candesartan bevarer generelt klausuleret tilskud ved behandling af hjertesvigt, når Losartan får ændret tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud til generelt tilskud.

Med venlig hilsen



Olav Wendelboe Nielsen,  
Overlæge, dr. med.  
Formand for Arbejdsgruppen  
for Hjerteinsufficiens



Christian Hassager,  
Overlæge, dr.med.  
Formand for Dansk Cardiologisk Selskab



# DANSK HYPERTENSIONSSKAB

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

13. april 2010

## **Vedr. Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X, angiotensin II antagonist og reninhæmmere.**

Dansk Hypertensionsselskabs bestyrelse har gennemgået høringsmaterialet. På bestyrelsens vegne skal jeg anføre følgende:

Tilskudsnævnet foreslår, at lægemidler der indeholder Losartan ændrer tilskudsstatus fra generel klausuleret tilskud til generelt tilskud.

Alle andre medikamenter inden for gruppen angiotensin II antagonist og renin-hæmmer foreslås ændret tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud, til *ikke* generelt tilskud.

Forslaget er en logisk konsekvens set i relation til de tilskudsændringer der trådte i kraft i 2009.

Når nu tilskudsnævnet og Lægemiddelstyrelsen har lagt denne politik, finder Dansk Hypertensionsselskab ligeledes, at dette er en logisk konsekvens.

I hypertensionsbehandling er der næppe større forskelle mellem de enkelte medikamenter inden for denne gruppe.

Da Tilskudsnævnets egne tal viser, at ca. 262.000 patienter er i behandling med en angiotensin II antagonist, og da godt 30% dækkes af Losartan allerede, vil der være mellem 150.000-170.000 der skal omstilles til Losartan. Dette er en meget omfattende opgave med ekstra ressourceforbrug til blodtryksskudier. For den enkelte patient som er velbehandlet og befinder sig vel på et givet præparat, vil det være vanskeligt at motivere til behandlingsændring.

Ved andre tilstande end hypertension findes der varierende grader af solid dokumentation for angiotensin II antagonist. Eksempelvis er Candasartan yderst veldokumenteret ved tilstande med hjertesvigt.

Tilskuddet fjernes også til en række meget nyttige kombinationspræparater med mulig forringelse af patient compliance til følge.

Dansk Hypertensionsselskab finder også, at men ved denne politik ikke giver en række firmaer den kredit de bør have for at gennemføre meget store, kostbare undersøgelser til dokumentation af effektivitet og sikkerhed.

Vi skal opfordre til, at Tilskudsnævnet overvejer en mindre restriktiv tilskudsordning hvor der tages hensyn til omfanget af dokumentation for de enkelte præparater.

På bestyrelsens vegne

Med venlig hilsen

Hans Ibsen  
Formand for Dansk Hypertensionsselskab  
Overlæge, dr. med.

Lægemiddelstyrelsen,  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

3. maj 2010

### **Vedr. Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X**

Dansk Nefrologisk Selskab værdsætter muligheden for at kommentere den af Medicintilskudsrådet udarbejdede indstilling om ændring af tilskud for lægemidler i ovennævnte ATC-grupper.

Arteriel hypertension er meget hyppig ved akutte og kroniske nyresygdomme, herunder hos dialysepatienter og nyretransplanterede. Langt de fleste af disse patienter har svær hypertension, som det kan være vanskeligt at regulere. Der er i reglen behov for 3 eller 4- stofferterapi, evt. mere.

Ved de kroniske nyresygdomme har blodtrykskontrol og reduktion i proteinuri afgørende betydning for bremsning af sygdomsprogression, således at behovet for dialyse kan udskydes eller forhindres. Behandlingsmålet er blodtryk mindre end 130/80 mmHg og mindst mulig proteinuri. Førstevalgspræparater er antihypertensiva, der blokerer renin-angiotensinsystemet (RAS), idet disse præparater har en specifik nyrebeskyttende virkning, som tilskrives blandt andet reduktion i proteinuri. RAS blokade anvendes således også til normotensive patienter med proteinuri. Ved svær proteinuri og/eller meget vanskelig regulerbar hypertension bruges ofte en kombination af RAS blokerende midler.

Antihypertensiv behandling forebygger desuden kardiovaskulær sygdom, som er meget hyppigt ved kronisk nyresygdom.

### **Betydningen af ændret tilskud for nyrepatienter**

Losartan anvendes i betydeligt omfang til nyresyge patienter med moderat forhøjet blodtryk. Det er dog en udbredt erfaring, at der i den nefrologiske patientpopulation sjældent opnås sufficient blodtrykskontrol i hele døgnet ved en enkelt daglig dosering af losartan. Nyresyge er ofte i meget omfattende medicinsk behandling, hvorfor minimering af antal daglige doseringer er vigtigt. Andre angiotensin II receptor antagonist kan i reglen med tilfredsstillende resultat doseres en gang dagligt og har derfor en væsentlig plads i behandlingen.

Forbruget af de øvrige angiotensin II receptor antagonist samt reninhæmmeren aliskiren sker også på baggrund af deres anvendelse i klinisk kontrollerede studier af patienter med kronisk nyresygdom. Det anses generelt for et korrekt behandlingsprincip at anvende de specifikke farmaka, som er videnskabeligt dokumenterede.

## **Betydningen af ændret tilskud for udvikling og forskning**

Det vurderes, at der vil være en betydelig risiko for et fald i dansk udvikling- og forskningsaktivitet indenfor uræmiprogressionsbehandling og forebyggelse af kardiovaskulære komplikationer ved kronisk nyresygdom, såfremt tilskud til RAS blokerende midler begrænses som foreslået.

## **Implementering af den forelagte tilskudsændring**

Det skal indtrængende anbefales, at der ikke pålægges en ændring i en etableret behandling. Dette ville være til urimelig gene for den enkelte patient og være forbundet med betydelige udgifter til ekstra kontrolbesøg, idet enhver justering i RAS blokerende behandling hos nyresyge medfører kontrol af blodtryk og nyrefunktion.

Dansk Nefrologisk Selskab anbefaler en bevarelse af de nuværende klausulerede tilskud på RAS blokerende præparater, der ikke er omfattet af et generelt tilskud. Såfremt denne anbefaling ikke følges, anbefaler selskabet, at de gældende regler fastholdes for de nefrologiske patienter, som har helt specielle problemer jf. ovenstående.

Venlig hilsen

Anne-Lise Kamper  
Overlæge, dr.med.  
*Formand for Dansk Nefrologisk Selskab*

Nefrologisk afdeling P2132  
Rigshospitalet  
Blegdamsvej 9  
2100 København Ø  
Tlf. 35452137  
E-mail [anne.lise.kamper@rh.regionh.dk](mailto:anne.lise.kamper@rh.regionh.dk)

7. maj 2010

**Vedr. høringssvar om indstilling af ændret tilskud til ATC gruppe C09C, C09D og C09X.**

DSAM anerkender de økonomiske overvejelser, der ligger bag indstillingen, og kan støtte indstillingen for patienter, der endnu ikke er sat i behandling med disse præparater.

Vi må imidlertid advare mod de hyppige præparatskift, ændringen vil medføre for alle, der er i behandling med disse præparater.

Det drejer sig for en stor dels vedkommende om patienter, der er i behandling med flere præparater for flere sygdomme. Det er i forvejen vanskeligt for både patient og sundhedspersonale, at bevare overblikket over den aktuelle medicinstatus og med de foreslåede ændringer bliver det ikke nemmere. Risikoen for fejlmedicinering og utilsigtede hændelser øges.

Problemet forstærkes når nye præparater i gruppen også kommer i kopiversion til samme pris som losartan, så patienterne kan vende tilbage til deres kendte præparat.

DSAM skal derfor foreslå, at der gives uændret tilskud til igangværende behandling.

Med venlig hilsen

Peter Torsten Sørensen  
Direktør

Øster Farimagsgade 5  
Postboks 2099  
1014 København K

T: 3532 6590  
F: 3532 6591

E: [dsam@dsam.dk](mailto:dsam@dsam.dk)  
W: [www.dsam.dk](http://www.dsam.dk)



## NIKOLAI LAURSEN - 9102

---

**Fra:** Kirsten Koch [KK@DADL.DK]  
**Sendt:** 6. maj 2010 10:48  
**Til:** ELISABETH THOMSEN - 9306  
**Cc:** NIKOLAI LAURSEN - 9102  
**Emne:** SV: Generelt tilskud til losartan

Til Lægemeddelstyrelsen.

Dansk Selskab for Intern Medicin har behandlet sagen på bestyrelsesmøde den 15. april 2010 og har ingen bemærkninger, men henviser til evt. bemærkninger fra relevante specialeselskaber.

Venlig hilsen  
Dansk Selskab for Intern Medicin  
Psv.

Kirsten Koch  
Fællessekretariatet  
Lægeforeningen  
Kristianiagade 12  
2100 København Ø  
Tlf. 3544 8403 Fax 3544 8508  
E-mail: [kk@dadl.dk](mailto:kk@dadl.dk)  
[www.dsim.dk](http://www.dsim.dk)  
P Tænk på miljøet, før du printer.

-----Oprindelig meddelelse-----

**Fra:** ELISABETH THOMSEN - 9306 [mailto:ET@dkma.dk]  
**Sendt:** 20. april 2010 08:53  
**Til:** 'dcs@dadlnet.dk'; 'k.hojlund@dadlnet.dk'; 'onm@faram.au.dk'; 'mlg@dadlnet.dk'; 'dksheyd@mail.dk'; 'cs@dadl.dk'; 'secretary@nephrology.dk'; 'permat@dadlnet.dk'; 'pts@dsam.dk'; 'dsfa@dsfa.dk'; 'hannebonnici@hotmail.com'; Kirsten Koch; 'sekretaeren@dskf.org'; 'atp@dadlnet.dk'; Sundhedsstyrelsen; AFD-IRF  
**Emne:** Generelt tilskud til losartan

Til

Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Endokrinologisk Selskab

Dansk Hypertensionsselskab

Dansk Karkirurgisk Selskab

Dansk Kirurgisk Selskab

Dansk Medicinsk Selskab

Dansk Nefrologisk Selskab

Dansk Pædiatrisk Selskab

Dansk Selskab for Almen Medicin

Dansk Selskab for Apopleksi

Dansk Selskab for Geriatri

Dansk Selskab for Intern Medicin  
Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi  
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi  
Sundhedsstyrelsen  
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen har afgjort, at hovedparten af lægemidler med indhold af losartan per den 19. april 2010 skal have generelt uklausuleret tilskud. Afgørelsen kan ses her <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=16355>.

Høringsfrist for høring over Medicintilskudsnavnets indstilling af 29. marts 2010 om tilskudsstatus for angiotensin-II antagonist og reninhæmmere er i øvrigt den 7. maj 2010, som vi orienterede om i e-mail af 31. marts 2010 (vedhæftet).

Med venlig hilsen

Elisabeth Thomsen

Specialkonsulent

Special adviser

T (dir) +45 44 88 93 06

et@dkma.dk <<mailto:et@dkma.dk>>

Lægemiddelstyrelsen

Direktionssekretariatet

[www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk) <<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>>

Danish Medicines Agency

Executive Support

[www.dkma.dk](http://www.dkma.dk) <<http://www.dkma.dk>>

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Dato: 12. maj 2010

Direkte tf.: 33 67 00 41

E-mail: Mhyldgaard@herteforeningen.dk

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Hjerteforeningen om eventuelle bemærkninger til Medicintilskudsrådets indstilling til tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X (angiotensin-II antagister og reninhæmmere).

Hjerteforeningen takker for, at det har været muligt at udsætte høringsfristen og har følgende kommentarer til Medicintilskudsrådets indstilling:

De foreslåede tilskudsændringer skal tilskynde læger og patienter til at bruge billigere præparater. Hjerteforeningen finder det særdeles betænkeligt, at hundredetusinde hjertekarpatienter, alene af økonomiske grunde kan blive tvunget til at ændre deres medicinske behandling.

Hjerteforeningens bekymring skyldes først og fremmest de risici, som en omlægning vil indebære for patienterne, men også, at det beror på generelle og ikke nærmere underbyggede antagelser, om en tilskudsændring overhovedet vil føre til samfundsbesparelser.

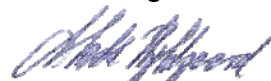
Patienterne skal vænne sig til at tage en ny form for medicin med deraf følgende risici for fejl og bivirkninger. En af konsekvenserne ved en omlægning vil derfor være, at patienter, som i dag er inde i et godt behandlingsforløb, i en periode ikke vil have en optimal kontrol af blodtrykket med deraf øget risiko for hjertekarsygdom.

Dette vil med stor sandsynlighed ramme især de socialt dårligt stillede patienter, som er de vanskeligst at få i behandling, og som typisk også er de første til at falde fra.

Hertil kommer, at man skal være særdeles varsom med at overføre effekten af én slags medicin til en anden, og det er langt fra givet, at et andet og billigere præparat uden videre kan erstatte et dyrere produkt. Hjerteforeningen kan i den forbindelse henvise til Dansk Cardiologisk Selskabs høringssvar til Lægemiddelstyrelsen af 7. maj 2010 (vedlagt).

Den foreslåede omlægning er således ikke uden risiko for patienterne, ligesom en betydelig del af den umiddelbare økonomiske gevinst ved en omlægning vil blive formindsket som følge af patentudløb og ekstraudgifter til konsultationer hos de praktiserende læger m.v.

Med venlig hilsen



Mads Hyldgaard  
Afdelingschef



MODTAGET

28 APR. 2010

GOD-WORKFLOW

24

Lægemiddel  
Industri  
ForeningenLersø Parkallé 101  
2100 København Ø  
Telefon 39 27 60 60  
Telefax 39 27 60 70info@lif.dk  
www.lif.dk

28 APR. 2010

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Dato: 27-04-2010

**Lægemiddelstyrelsens høring over Medicintilskuds nævnets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C09C, C09D og C09X**

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 30. marts 2010 sendt Medicintilskuds nævnets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C09C, C09D og C09X i partshøring blandt de virksomheder, der har markedsføringstilladelse til produkter inden for disse lægemiddelgrupper. Medicintilskuds nævnet indstiller, at (hovedparten af) produkter med losartan overføres fra generelt klausuleret tilskud til generelt tilskud, mens de øvrige angiotensin-II antagonist overføres fra generelt klausuleret tilskud til "ikke tilskud".

Da Lif finder, at Medicintilskuds nævnets indstilling giver anledning til en række bemærkninger af generel, principiel karakter, finder Lif grund til at skrive til Lægemiddelstyrelsen, selvom foreningen ikke formelt er part i de konkrete sager.

Med nærværende høringssvar vil Lif opfordre Lægemiddelstyrelsen til ikke at følge Medicintilskuds nævnets indstilling om at fratage angiotensin-II antagonist, bortset fra produkter med losartan, generelt klausuleret tilskud.

Denne opfordring er primært begrundet i såvel behandlingsmæssige som økonomiske forhold for de omhandlede patienter og det offentlige. Sekundært er den begrundet i de grundlæggende vilkårsændringer for den forskende lægemiddelindustri, som indstillingen reelt vil indebære.

Indstillingen om bortfald af klausuleret tilskud til de omhandlede angiotensin-II antagonist har ikke en selvstændig økonomisk begrundelse, idet langt hovedparten af de umiddelbare besparelser, som vil kunne opnås ved en omlægning af medicintilskuddet, vil blive realiseret uafhængigt af den foreslåede tilskudsomlægning. Det vil ske som en konsekvens af, at de almindelige markeds kræfter og tilskudsbestemmelser vil lede forbruget af hypertensionslægemidler over mod brug af losartan, hvor det er velindiceret, samtidig med at der vil være en række markante yderligere patentudløb blandt angiotensin-II antagonistene - særligt i 2011, men også i 2012.

Når det samtidig betænkes, at den foreslåede tilskudsomlægning vil indebære, at patienter, der ønsker at opretholde livsnødvendig lægemiddelbehandling med offentligt tilskud, vil være tvunget til medicinskift, som erfaringsmæssigt er forbundet med behandlingsmæssige gener og usikkerhed samt et øget behandlingsfratagelse, er det Lifs vurdering, at Medicintilskuds nævnets indstilling ikke kan være udtryk for rationel farmakoterapi.

Det er Lifs synspunkt, at medicintilskudssystemet bør understøtte en optimal patientbehandling, herunder en optimal lægemiddelanvendelse, i det danske sundhedsvæsen. Klausuleret generelt tilskud er, modsat "ikke tilskud"/mulighed for enkelttilskud, en hensigtsmæssig måde at understøtte en optimeret lægemiddelanvendelse i tilfælde, hvor myndighederne ikke finder grundlag for at yde tilskud til alle personer, der anvender det givne lægemiddel. Lægemiddelstyrelsen bør naturligvis have tillid til, at lægerne kan og vil administrere lægemidler omfattet af generelt klausuleret tilskud i overensstemmelse med reglerne.

Endelig er det Lifs vurdering, at Lægemiddelstyrelsens beslutning om at indlede en generel revurderingssag på baggrund af patentudløbet på losartan, og den deraf følgende generiske konkurrence, rejser et principielt spørgsmål om, hvorvidt patentudløb på enkelte indholdsstoffer nødvendigvis må indebære en egentlig revurderingsproces af hele behandlingsområdet eller kan håndteres via ordinære tilskudsafgørelser for de direkte omhandlede produkter.

Det er Lifs opfattelse, at den tilskudspolitik, som Lægemiddelstyrelsen signalerer ved at vælge at gennemføre en egentlig ad hoc revurdering, medfører vilkårsforværringer, som både på kortere og længere sigt kan være skadelige for såvel patienter som den innovative del af lægemiddelindustrien. Der er tale om konsekvenser, som Lægemiddelstyrelsen ikke kan undlade at tage ansvar for/stilling til uagtet de konkrete formuleringer i sundhedslovens bestemmelser om medicintilskud. Da beslutningskompetencen alene ligger hos Lægemiddelstyrelsen, må styrelsen også påtage sig ansvaret for beslutningernes samlede konsekvenser.

Lif vil redegøre nærmere for sine synspunkter nedenfor, men finder indledningsvist anledning til at tilkendegive en række principielle synspunkter i relation til revurderingsprocessen.

### Principielle synspunkter

- I forbindelse med udvalgsarbejdet omkring betænkning 1444 om medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler forholdt Lif sig positivt til revurderingsprocesser. Lif finder, at revurderingsprocesser kan fremme en optimal farmakoterapi under de rette forudsætninger.
- Omlægninger af patienters medicinering bør kun gennemføres, såfremt de er til fordel for patienten. Velbehandlede patienter bør ikke udsættes for medicinskift som følge af generelle tilskudsmæssige overvejelser.
- Revurderinger bør være kendetegnet ved en åben, transparent og forudsigelig proces, hvor alle relevante aktører gives mulighed for at bidrage med information og vurderinger som grundlag for en optimal beslutning.
- Eventuelle "klasseeffektvurderinger" bør respektere produkternes godkendte indikationer, der er opnået gennem særlige godkendelsesprocedurer og forudsætter en omfattende og omkostningstung dokumentation. Anvendes andre informationskilder, bør der ligeledes stilles krav til systematisk indsamlet dokumentation.
- Revurderinger bør inddrage en eksplicit analyse af mulige/forventede patientmæssige konsekvenser.
- Revurderinger bør inddrage en bredt funderet økonomisk konsekvensanalyse i beslutningsgrundlaget. En retrospektiv prisanalyse baseret på to til seks prisperioder giver ikke et tilstrækkeligt indblik i de økonomiske konsekvenser.

## Den konkrete revurdering af hypertensionsområdet – processen

1) Lif skal indledningsvist beklage den korte frist for høringsvar, der er givet i forbindelse med høringsen om ad hoc revurderingen for lægemidler i ATC-grupperne C09C, C09D og C09X.

I Lægemiddelstyrelsens brev til lægemiddelvirksomhederne om revurdering af lægemidlers tilskudsstatus af 13. juni 2005 fremgår det, at *"Ved en evt. beslutning om at indlede en sag om ændring af tilskudsstatus, vil virksomheden og relevante videnskabelige selskaber blive hørt og herunder få en frist på 3 mdr. til at indsende eventuelle bemærkninger"*.

Det aktuelle høringsbrev er imidlertid udsendt den 30. marts 2010 med høringsfrist den 7. maj 2010, svarende til en høringsfrist på 5 uger (inklusive påsken).

Den korte høringsfrist svækker de implicerede virksomheders og andre aktørers mulighed for at give et fyldestgørende høringsvar på et omfattende sagskompleks. I lyset af de principielle implikationer af en ad hoc revurdering alene baseret på et enkelt produkts patentudløb er den korte høringsfrist yderligere beklagelig.

2) Lif konstaterer, at Medicintilskudsrådets indstilling alene baserer sig på en prissammenligning af to prisperioder.

Af Lægemiddelstyrelsens retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus fremgår det, at *"Sammenligningen baseres på et gennemsnit af disse enhedspriser for de sidste 3 mdr. svarende til 6 prisperioder. Det sikrer et funktionelt sammenligningsgrundlag mellem de forskellige relevante lægemidler."*

Lif har naturligvis noteret sig, at det fremgår af Medicintilskudsrådets indstilling, at nævnet forventer, at Lægemiddelstyrelsen inden en eventuel afgørelse om ændringer i fremtidig tilskudsstatus træffes, inddrager oplysninger om prisudviklingen frem til tidspunktet for afgørelsen. Lif er dog alligevel forundret over det hastværk med denne revurdering, som det korte erfaringsgrundlag er udtryk for.

Det er på den baggrund Lif forventning, at Lægemiddelstyrelsen afgørelse ikke træffes, før man har haft lejlighed til at inddrage som minimum seks prisperioder i beslutningsgrundlaget, således at styrelsen opnår et funktionelt sammenligningsgrundlag mellem de forskellige relevante lægemidler. Samtidig må Lif forudsætte, at Lægemiddelstyrelsen inddrager erfaringerne fra prisadfærden og forsyningsevnen i forlængelse af andre væsentlige revurderinger og det forhold, at den generiske industri generelt signalerer, at man i Danmark markedsfører store produktområder under kostpris.

3) Lif har med forundring noteret sig, at Lægemiddelstyrelsen har iværksat en ny revurdering af udvalgte hypertensionsprodukter (ATC-grupperne C09C, C09D og C09X) kun ni måneder efter, at den seneste revurdering for disse lægemidler trådte i kraft.

Af betænkning nr. 1444 af maj 2004 om medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler, som lå til grund for beslutningen om at gennemføre systematiske revurderinger på lægemiddelområdet, fremgår det, at *"Udvalget lægger vægt på, at der ved revurderinger af tilskudsstatus efter en bestemt periode*

*opnås mulighed for at inddrage erfaringer fra den faktiske anvendelse af lægemidler, herunder hvorvidt den gældende tilskudsstatus i praksis har bidraget til en rationel anvendelse af lægemidler."*

Medicintilskudsnetnets indstilling kommer kun ni måneder efter Lægemiddelstyrelsen seneste grundlæggende tilskudsomlægning på hypertensionsområdet. En omlægning, som bl.a. indebærer, at samtlige angiotensin-II antagonister blev overført fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud.

Lif skal i den forbindelse anføre, at et tidsrum på ni måneder ikke synes at kunne udgøre et tilstrækkeligt erfaringsgrundlag til at danne sig en brugbar indsigt i effekterne af den seneste revurdering på området. En sådan analyse er da heller ikke vedlagt høringsskrivelsen, og Lif efterspørger derfor en egentlig undersøgelse af effekterne af tilskudsomlægningen, der ud over en simpel opgørelse af forbrugssammensætningen belyser øvrige relevante forhold af betydning for vurderingen af rationel farmakoterapi så som mønstre for behandlingsskifte og behandlingsophør.

4) Lifs forundring over processen er ikke blevet mindre af, at Lægemiddelstyrelsen under den igangværende høring har truffet afgørelse for den del af høringen, der omhandler losartans fremtidige tilskudsstatus (beslutning truffet 16. april med virkning fra 19. april 2010). Lif medgiver, at der er tale om en begunstigende forvaltningsakt for de direkte omhandlede virksomheder, men finder alligevel, at det er udtryk for en uheldig administrativ praksis, at Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse omkring et forhold, som styrelsen samtidigt har sent i høring.

Samlet set er sagsforløbet for ad hoc revurderingen af udvalgte hypertensionsprodukter udtryk for en revurderingsproces, der ikke lever op til de intentioner om en åben, transparent og forudsigelig procedure, som blev tilkendegivet i forbindelse med udvalgsarbejdet omkring udformningen af betænkning nr. 1444 om medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler. Lif finder, at ovennævnte forhold illustrerer behovet for generelle principper omkring processen for ad hoc revurderinger.

Grundlæggende bør processen for ad hoc revurderinger leve op til de almindelige krav ved tilskudsbeslutninger, herunder de systematiske revurderinger om dokumentation, tidsfrister, partsinddragelse mv.

Lif finder, at kun helt ekstraordinære forhold bør kunne udløse en ad hoc revurdering af et helt behandlingsområde. I alle andre situationer er de systematiske revurderinger et tilstrækkeligt instrument.

Når et sådant ekstraordinært forhold har fundet sted, er det Lifs synspunkt, at Lægemiddelstyrelsen ikke bør iværksætte revurderingsprocessen, før styrelsen har haft mulighed for at indhente et passende erfaringsgrundlag omkring de ekstraordinære forholds konsekvenser for den kliniske praksis, markedsudviklingen mv.

Dette skal kombineres med en "varsling" af den påtænkte ad hoc revurdering, idet Lif finder, at der er behov for at fastsætte en minimums "varslingsfrist" for iværksættelse af ad hoc revurderingsprocesser med henblik på at sikre, at berørte virksomheder får et passende tidsrum til at tilpasse sig markante ændringer i virksomhedernes forretningsvilkår. Det betyder, at Lægemiddelstyrelsen på forhånd vil skulle varsle om, at et givent ekstraordinært forhold på et nærmere angivet tidspunkt vil kunne lede til en ad hoc revurdering.

Lif stiller sig naturligvis gerne til rådighed for en uddybende drøftelse omkring det nærmere indhold af sådanne retningslinjer.

### **Medicintilskudsnevns indstilling**

#### *Klasseeffekter*

Medicintilskudsnevns indstilling om revurdering af tilskudsstatus for angiotensin-II antagonister bygger i afgørende grad på en vurdering af klasseeffekter mellem de forskellige hypertensionsprodukter. Selvom nævnet tilkendegiver, at der er foretaget en konkret vurdering, så bærer selve indstillingen om ændring af udvalgte lægemidlers tilskudsstatus præg af, at der ikke er taget højde for de enkelte produkters særegne egenskaber.

Det er Lif's grundlæggende holdning, at sammenligninger og vurderinger af lægemidler altid bør tage udgangspunkt i produkternes godkendte indikationer. De godkendte indikationer er opnået gennem særlige godkendelsesprocedurer og forudsætter en omfattende og omkostningstung dokumentation. Lægemedelstyrelsens rolle som en del af det fælles europæiske godkendelsessystem indebærer efter Lif's opfattelse en særlig forpligtelse for styrelsen til i sine afgørelser at respektere (forskelle i) de godkendte indikationer.

På trods af Lægemedelstyrelsen myndighedsrolle på godkendelsesområdet viser erfaringen, at Lægemedelstyrelsen træffer tilskudsbeslutninger, hvor forskelle i de myndighedsgodkendte indikationer tilsidesættes.

Generelle sammenligninger mellem produkter med forskellige indholdsstoffer og forskellig dokumentation indebærer en unuanceret gennemsnitsbetragtning i forhold til såvel produktvariationer som den meget forskelligartede patientpopulation, som hypotonikere udgør.

Gennemgår man de enkelte produkters godkendte indikationer og bivirkningsoplysninger, fremgår det, at produkterne har forskellig behandlingsprofil. Klasseeffekttilgangen tager ikke højde for angiotensin-II antagonisternes forskellighed, og Medicintilskudsnevns vurdering bliver derfor langt hen ad vejen et simpelt spørgsmål om økonomi, der opgøres ved en simpel retrospektiv prissammenligning af angiotensin-II antagonisternes.

#### *Økonomiske konsekvenser*

Lif anerkender, at omkostningerne ved en given lægemiddelbehandling er et parameter, som efter gældende regler skal inddrages ved beslutninger om medicintilskud. Ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, skal Lægemedelstyrelsen ifølge bekendtgørelse nr. 180 af 17/03 2005 om medicintilskud lægge vægt på, om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Tilskudsreglerne pålægger således Lægemedelstyrelsen at inddrage økonomiske hensyn i tilskudsafgørelserne.

Der er lang praksis for, at Lægemedelstyrelsens inddragelse af økonomiske hensyn i tilskudssager er baseret på simple retrospektive prissammenligninger. Lif har gentagne gange påpeget uhensigtsmæssigheder i denne praksis, og vi har særligt angivet, at vurderingen af omkostninger versus fordele ved en given lægemiddelbehandling sammenlignet med de behandlingsmæssige alternativer kræver et bredt beslutningsgrundlag og særlig faglig indsigt.



I forbindelse med de tidligere revurderinger af kolesterolsænkende produkter og af hypertensionsområdet har der været ganske betydelige prisfluktuationer i kølvandet på revurderingerne. Dette illustrerer ikke alene det betænkelige i at lade revurderingsafgørelserne bero på retrospektive prisanalyser alene, det illustrerer også den risiko, der er forbundet med at lade forsyningsikkerheden på et helt behandlingsområde overgå til et begrænset antal producenter, idet prisstigningerne efter sigende var forårsaget af forsyningsknaphed.

Simple retrospektive prisanalyser baseret på to til seks prisperioder udgør kun i ganske få tilfælde et tilstrækkeligt beslutningsgrundlag for at træffe en velfunderet tilskudsbeslutning. Et fyldestgørende beslutningsgrundlag må, for så vidt angår de økonomiske aspekter, dels forudsætte, at Medicintilskuds-nævnet gør sig overvejelser om den fremtidige markedsudvikling og forsyningsikkerhed, og dels forudsætte nævnets overvejelser om de afledte økonomiske effekter af en given tilskudsbeslutning.

I den konkrete revurderingssag ligger en retrospektiv prisanalyse baseret på to prisperioder til grund for indstillingen. En effektuering af Medicintilskudsnævnets tilskudsbeslutning indebærer, at lægemidler, der i dag anvendes af 160.000 patienter, mister tilskudsstatus. Rationalet bag beslutningen er at lede lægemiddelforbruget over mod gruppen af analoge produkter, der er i generisk konkurrence og dermed kendetegnet ved lave priser og deraf afledte besparelser for det offentlige.

Den begrænsede værdi af sådanne snævre prisanalyser illustreres dog af det faktum, at en meget stor del af denne besparelse allerede i 2011 som følge af patentudløb på candesartan og valsartan vil blive realiseret uafhængigt af en tilskudsomlægning – og uden den gene og mulighed for behandlingsfraval, som altid følger af medicinskift. Af de 160.000 patienter, der behandles med et af de produkter, som efter Medicintilskudsnævnets indstilling vil miste tilskudsstatus, behandles 105.000 i dag med candesartan og valsartan. Yderligere 27.000 patienter er i behandling med irbesartan, der har patentudløb i 2012.

Hertil kommer, at de almindelige "markedsmekanismer" og bestemmelserne i det gældende tilskudssystem (egenbetalingsandelen, de generiske referencepriser og substitutionsordningen) allerede bevirker, at lægemiddelforbruget af angiotensin-II antagonist er under gradvis omstilling over mod lægemidler med indholdsstoffet losartan. Således udgjorde losartans markedsandel af det samlede salg blandt angiotensin-II antagonist 37 pct. i februar 2010, opgjort i døgndefinerede doser (DDD). I marts 2010 udgjorde losartans markedsandel 51 pct.

Erfaringerne fra den seneste tilskudsomlægning på hypertensionsområdet, som trådte i kraft i juli 2009, illustrerer ligeledes, at de iværksatte tiltag omkring klausuleringen af angiotensin-II antagonist har haft den for Lægemiddelstyrelsen ønskede effekt. Brugen af disse lægemidler er reduceret med 15 pct. på blot 6 måneder.

Den altovervejende hovedpart af den besparelse, som forventes realiseret som følge af tilskudsomlægningen, vil med andre ord "automatisk" blive realiseret som følge af patentudløb og de almindelige markeds kræfter.

Hertil kommer, at der i forbindelse med implementeringen af en eventuel tilskudsomlægning må imødeses afledte omkostninger for såvel patienterne som det offentlige, som Medicintilskudsnævnets simple prisanalyse ikke tager højde for:

- Tilskudsomlægningen berører 160.000 patienter, som vil skulle konsultere den praktiserende læge med henblik på at få omlagt behandlingen, såfremt det offentlige tilskud ønskes opretholdt. Indstillingen af den nye medicinske behandling vil som minimum indebære, at hver enkelt patient bør konsultere lægen to gange for at få tilpasset den ændrede behandling. Det indebærer et "skjult" ressourceforbrug for både de praktiserende læger (tid og konsultationshonorar) og patienterne (tid og evt. tabt arbejdsfortjeneste/produktion).
- Patienter, der ikke tolererer eller har tilstrækkelig effekt af de generelt tilskudsberettigede produkter, vil udløse et øget antal enkelttilskudsansøgninger. For nogle patienter vil det indebære betaling af et gebyr til lægen. Hertil kommer anvendelsen af myndighedsressourcer.
- Erfaringerne fra de seneste revurderingsprocesser viser, at omlægninger af tilskudsstatus indebærer et betydeligt merarbejde for apotekpersonalet. Apotekerne har i forbindelse med tidligere hørings svar oplyst, at man vil søge økonomisk kompensation i forbindelse med brutto-avanceforhandlingerne.
- Den kommunale hjemmepleje vil skulle implementere nye procedurer, der sikrer, at de mere komplicerede analoge medicinskift kan håndteres på betryggende vis.

Lif finder det formålsløst og derfor kritisabelt, at et meget stort antal patienter vil skulle omlægge deres medicinering for at realisere besparelser, der uafhængigt af tilskudsomlægningen alligevel vil blive realiseret fra og med 2011.

#### *Patientkonsekvenser*

Lif efterspørger Medicintilskudsrådet overvejelser omkring de patientrelaterede komplikationer, der vil opstå i forlængelse af omlægningen af de omhandlede lægemidlers tilskudsstatus, og som bør afvejes direkte i forhold til de begrænsede økonomiske effekter af den foreslåede tilskudsomlægning. Fraværet af disse overvejelser giver indtryk af, at tilskudsomlægningen ikke vil medføre gener for patienterne eller have behandlingsmæssige konsekvenser. Dette er efter Lif's opfattelse ikke et retvisende billede.

Ønsket om at påvirke forbrugssammensætningen gennem generelle tilskudsbeslutninger med baggrund i klasseeffektvurderinger tilsidesætter i realiteten den patientbundne faglige vurdering af, hvilken behandling der vil være mest hensigtsmæssig i den individuelle behandlingssituation. De analoge skift vil skabe behandlingsmæssige gener for mange af de patienter, der omfattes af tilskudsomlægningen, ligesom en del af patienterne vil glide ud af behandling. Det er et gennemgående tema i den eksisterende litteratur på området, at disse utilsigtede effekter skal ses i lyset af den usikkerhed, der opstår i forbindelse med medicinskiftet samt det forhold, at mange patienter oplever bivirkninger eller manglende effekt i forbindelse med selv generiske skift. Dette forhold beskrives også i rapporten "Generisk substitution – tryghed og kompliance", der er finansieret af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse.

Undersøgelsen dokumenterer at 6,9 pct. af de patienter, der gennemfører et generisk medicinskift, ophører med behandlingen, mens kun 4,4 pct. af de patienter, der fortsætter i behandling med samme lægemiddel, falder ud af behandling. Disse tal indikerer umiddelbart – uden at tage højde for, at der her er tale om skift mellem analoger – at hen mod 4.000 af de implicerede patienter på hypertensionsområdet vil glide ud af behandling mod forhold, der såfremt de forbliver ubehandlede, kan have fatale konsekvenser for den enkelte patient. For de "stille dræbere", hvor symptomer på lidelsen sjældent optræder, bør dette tages med i betragtningen med stor vægt hos de centrale sundhedsmyndigheder.

Læg hertil, at problemets omfang må forventes at være betydeligt større i den konkrete situation. Alt andet lige må man forvente, at der opleves større variation i oplevede bivirkninger og effekt, når medi-

cinskiftet omhandler analoge produkter end skift mellem generiske produkter. Ligeledes må man forvente, at analoge skift vil skabe større usikkerhed blandt patienter og fagpersonale, end det er tilfældet i forbindelse med generiske skift, hvor lægemidlerne relativt enkelt kan identificeres via det generiske lægemiddelnavn, der er anført på pakningen. Der findes ikke en tilsvarende identifikationsmekanisme for analoge produkter. Dette vil alt andet lige bevirke, at en betydelig større andel af borgere vil have vanskeligt ved at orientere sig i den medicinske behandling.

I tabel 1 nedenfor har Lif ved brug ad data fra Lægemiddelstyrelsens hjemmeside søgt at danne sig et indtryk af, hvilken betydning den seneste omlægning af tilskudsstatus på hypertensionsområdet har haft for antallet af hypertensionspatienter i medicinsk behandling. Lægemiddelstyrelsens seneste revideringsafgørelse trådte som bekendt i kraft i juli 2009.

Tabel 1 viser det gennemsnitlige antal personer pr. måned, som i 2009 indløste en recept på et lægemiddel i ATC-gruppe C09. Tabellen viser tydeligt, at tilskudsomlægningen har den for Lægemiddelstyrelsen ønskede virkning, for så vidt angår patienternes fordeling mellem de tre grupper.

Det bemærkes imidlertid særligt, at det gennemsnitlige antal personer pr. måned, der i 2009 indløste en recept på et lægemiddel i ATC-gruppe C09, faldt i andet halvår set i forhold til første halvår. Sammenlagt er der 2.774 færre medicinbrugere pr. måned efter tilskudsomlægningen.

Lif er opmærksom på, at tallene ikke endegyldigt dokumenterer, at antallet af patienter i behandling på hypertensionsområdet er faldet efter den seneste revurdering. Men tallene giver en indikation af, at det kunne være tilfældet, og Lif skal opfordre Lægemiddelstyrelsen til at belyse dette forhold nærmere. Som bekendt var der allerede forud for tilskudsomlægningen i 2009 bred enighed om, at hypertensionsområdet er kendetegnet ved en betydelig underbehandling

Tabel 1. Fordelingen af alle brugere af midler med virkning på renin-angiotensinsystemet (ATC kode C09). Gennemsnit pr. måned.

	1. halvår 2009	2. halvår 2009	Ændring	I pct.	2008
Lægemidler, der fortsat har generelt tilskud	113.704	131.808	18.104	15,9 %	102.835
Lægemidler, der nu har klausuleret tilskud	82.608	70.342	(12.266)	-14,8 %	82.856
Lægemidler, der ikke længere har tilskud	13.388	4.776	(8.612)	-64,3 %	15.356
I alt	209.700	206.926	(2.774)	-1,3 %	

Kilde. Lægemiddelstyrelsen. Egne beregninger

Almindeligvis må man antage, at den praktiserende læge og/eller apoteket vil være i stand til at vejlede og betrygge patienterne i forbindelse med omlægningen af den medicinske behandling. Medicintilskudsnettets nuværende indstillinger på hypertensionsområdet og området for syrerelaterede sygdomme indebærer imidlertid, at op mod 360.000 patienter vil få omlagt den medicinske behandling inden for et ganske kort tidsrum, såfremt det offentlige tilskud ønskes opretholdt. Lif finder det tvivlsomt, om de praktiserende læger og apotekerne har den fornødne fri kapacitet til at løfte en så omfattende formidlingsopgave inden for et forholdsvist kort tidsrum.

Lif mener, at medicintilskudssystemet bør understøtte en optimal lægemiddelanvendelse, og at generelt klausuleret tilskud er en hensigtsmæssig måde at understøtte en optimeret lægemiddelanvendelse

i tilfælde, hvor myndighederne ikke finder grundlag for at yde tilskud til alle personer, der anvender det givne lægemiddel. Lægemiddelstyrelsen bør naturligvis have tillid til, at lægerne kan og vil administrere lægemidler omfattet af generelt klausuleret tilskud i overensstemmelse med reglerne. Hertil kommer, at behandlingsvejledninger, rekommandationslister og myndighedernes ordinationsovervågning er fuldt ud tilstrækkeligt effektive instrumenter til at modvirke uhensigtsmæssig anvendelse af ordningen.

#### *Den kommunale sektor*

Lif finder grund til at fremhæve, at den tiltænkte omlægning af medicintilskuddet og de deraf afledte medicinskift vil udgøre en betydelig udfordring for den kommunale hjemmepleje. En ikke uvæsentlig andel af de patienter, der i dag behandles med angiotensin-II antagonist, får deres medicinering håndteret af social- og sundhedsassistenter fra hjemmeplejen. Som oftest sendes medicinen enten direkte fra apoteket til borgeren med bud, eller den afleveres på et plejecenter og kommer ud med den sygeplejerske eller social- og sundhedsassistent, der skal dosere den. De sundhedsprofessionelle i hjemmeplejen har derfor ikke umiddelbart dialog med apotekspersonalet i forbindelse med omlægningen af medicineringen.

Hjemmeplejen håndterer i dag de fleste tvivlstilfælde omkring medicinskift via medicinlister, hvor det generiske navn anvendes som sikker identifikationsmekanisme. I forbindelse med analoge medicinskift vil hjemmeplejen imidlertid ikke kunne anvende det generiske navn som identifikationsmekanisme, og der er således grund til at forvente, at den foreslåede tilskudsændring vil udgøre en betydelig udfordring for hjemmeplejen, som skal imødekommes, før en omlægning vil kunne foretages på betryggende vis.

#### *Erhvervs-mæssige konsekvenser*

Lif har forstået, at den fornyede revurdering af hypertensionsområdet – der senest blev gennemgående revurderet i 2008-2009 med virkning fra juli 2009 – er iværksat som følge af et patentudløb på et enkelt produkt inden for gruppen af angiotensin-II antagonist (losartan). Lif finder imidlertid ikke, at patentudløb på enkelte indholdsstoffer kan begrunde en egentlig revurderingsproces af hele behandlingsområder, men i stedet kan håndteres via ordinære tilskudsafgørelser for de direkte omhandlede produkter.

Det er Lifs vurdering, at den anvendte metodik i forbindelse med den omhandlede revurdering på lidt længere sigt kan have uintenderede konsekvenser for introduktion, forskning og udvikling af nye lægemidler i Danmark. Nøjagtigt som i de fleste højteknologiske industrier opstår innovation i den farmaceutiske industri ofte som en serie af trinvis forbedringer af eksempelvis sikkerhed, effekt eller anvendelighed. Værdien af disse trinvis forbedringer må ikke undervurderes. Der er behov for inkrementale udviklinger både i relation til konkrete patienters behov på kort sigt og som grundlag for kommende forskningsmæssige gennembrud på længere sigt.

Ved at anvende klassevurderinger og "automatisk" revurdering af tilskud i forbindelse med enkeltprodukters patentudløb gennemføres de facto en ekstrem version af et analogt tilskudssystem, hvor der alene ydes tilskud til det/de billigste analoge produkt(er). Brugen af brede klasseeffekter kombineret med de simple prissammenligninger, indebærer i realiteten en systematisk sidestilling af produkter med og uden patent, og praksis er dermed i realiteten en undergravning af såvel incitamentet til kontinuerlig lægemiddelforskning og IP-rettinghedssystemet. Indstillingen vedrørende angiotensin-II antago-



nister illustrerer præcist denne problemstilling, idet der med indstillingen om bortfald af generelt tilskud til alle andre angiotensin-II antagonist end losartan skelnes skarpt mellem produkter omfattet af generisk konkurrence og produkter, hvor patentet endnu er intakt. Den effektive patenttid undergraves således.

Et kortsigtet besparelsessigte kan således blive undergravende i forhold til de langsigtede fællesinteresser.

Lif erkender, at Lægemedelstyrelsen ikke hidtil har fundet grund til at inddrage de afledte forsknings- og samfundsmæssige konsekvenser af styrelsens beslutninger i beslutningsgrundlaget for styrelsens afgørelser, men Lif finder ikke, at den snævre fortolkning af sundhedslovens medicintilskudsbestemmelser, som Lægemedelstyrelsen hidtil har administreret efter, bør forhindre Lægemedelstyrelsen i at tage behørigt hensyn til de langsigtede, negative afledte konsekvenser, som styrelsens konkrete tilskudsbeslutninger de facto kan forventes at have for incitamentet til vedvarende forskning i og udvikling af nye behandlingsmuligheder.

--- 0 ---

På ovenstående baggrund opfordrer Lif Lægemedelstyrelsen til ikke at følge Medicintilskudsrådets indstilling om at fratage angiotensin-II antagonist (eksklusive produkter med losartan) generelt klausuleret tilskud.

  
Ida Sofie Jensen  
Koncernchef

  
/Søren Becker Sørensen  
Specialkonsulent

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heidesgade 1  
2300 København S

Att: Elisabeth Thomsen

Den 5. maj 2010

**Partshøring – Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09**

Kære Elisabeth Thomsen,

Med henvisning til Lægemiddelstyrelsens brev af 30. marts 2010 vedrørende ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09 og Medicintilskudsnævnets indstilling af 29. marts 2010 om ændring af tilskud for de originale angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere fra generelt klausuleret tilskud til enkelttilskud, fremsendes hermed Novartis' kommentarer til sagen.

Overordnet er Novartis enig i indstillingen om at lade generisk losartan overgå fra generelt klausuleret tilskud til generelt tilskud. Novartis gør imidlertid indsigelse mod at ændre tilskudsstatus for de øvrige angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere mindre end et år efter sidste revurdering.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse i sagen på det foreliggende grundlag vil afgørelsen være behæftet med en række væsentlige retlige mangler, uddybes nedenfor.

Lægemiddelstyrelsen er forpligtet til at sikre, at der er foretaget en retmæssig sagsbehandling i sagen. Lægemiddelstyrelsen er dermed forpligtet til at tage nedenstående dokumentation i betragtning, inden der træffes afgørelse. Lægemiddelstyrelsen er endvidere forpligtet til at inddrage nedenstående saglige hensyn i relation til behandlingsskift og compliance, inden der træffes afgørelse. Lægemiddelstyrelsen er endelig forpligtet til at forelægge nærværende høringssvar for Medicintilskudsnævnet og forelægge Medicintilskudsnævnets eventuelle bemærkninger hertil for Novartis, forinden der træffes afgørelse i sagen.

På denne baggrund gør Novartis overordnet gældende,

- at enkeltstoflægemidlerne med indhold af valsartan eller aliskiren og kombinationslægemidlerne med indhold af valsartan eller aliskiren bør bibeholde generelt klausuleret tilskud, idet betingelserne herfor er opfyldt.

Novartis gør subsidiært gældende,

- at enkeltstoflægemidler med indhold af aliskiren eller kombinationslægemidler med indhold af aliskiren bør bibeholde generelt klausuleret tilskud, idet betingelserne herfor er opfyldt.

## **1 Medicintilskudsnevns seneste revurdering - ændring til generelt klausuleret tilskud**

Den seneste revurdering blev iværksat for ca. 9 måneder siden. Det er Novartis' opfattelse, at et tidsrum på 9 måneder ikke er tilstrækkeligt til at vurdere resultatet af sidste revurdering. I Betænkning 1444 om Medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler (maj 2004) (herefter "Betænkningen") nævnes eksplicit, at nye revurderinger kun skal findes sted, når erfaringer har vist, om en gældende tilskudsstatus har bidraget til rationel anvendelse af lægemidler.

Novartis anmoder Lægemiddelstyrelsen om at svare på følgende:

*Hvilke analyser har Lægemiddelstyrelsen udarbejdet siden sidste revurdering til belysning af omfanget og konsekvenserne ved medicinskift mellem ACE-hæmmere og medicinskift fra angiotensin-II antagonist til ACE-hæmmere?*

Det følger af Medicintilskudsnevns endelige indstilling af 2. september 2008 i forbindelse med den tidligere revurdering af lægemidler i ATC-gruppe C09 m.fl., at Medicintilskudsnevnet indstillede, at samtlige lægemidler i ATC-gruppe C09C og C09D (angiotensin-II antagonist) og C09X (renin-hæmmere) med indhold af valsartan eller aliskiren, herunder kombinationslægemidlerne med indhold af valsartan eller aliskiren, fik ændret tilskudsstatus fra generelt til generelt klausuleret tilskud med følgende klausul:

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

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

Medicintilskudsnevnet begrundede den endelige formulering af klausulen som følger:

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

Medicintilskudsnettet er enig i, at hvis lægen i helt særlige tilfælde efter en samlet klinisk vurdering af patientens tilstand ikke finder behandling med generelt tilskudsberettigede billigere lægemidler med virkning på renin-angiotensin systemet hensigtsmæssig, bør omstilling ikke finde sted. [...]"

Det er Novartis' opfattelse, at klausulen "har virket", idet en lang række patienter er blevet sat i behandling med billigere lægemidler, mens de patienter - som har et særligt behandlingsmæssigt behov herfor - fortsat har fået ordineret lægemidler med valsartan eller aliskiren.

Det bør efter Novartis' opfattelse være op til den behandlende læge at vurdere, om patienten kan skifte lægemiddel eller om der vil være sådanne ulemper herved, at et behandlingsskift bør undgås.

De forhold, der begrundede den endelige formulering af klausulen, har ikke ændret sig siden Medicintilskudsnettet's indstilling i september 2008. Den eneste ændring i de faktiske forhold er de prisændringer, der er indtruffet som følge af generisk konkurrence på lægemidler indeholdende losartan, hvilket imidlertid ikke kan begrunde, at patienter, som har et særligt behandlingsmæssigt behov, ikke længere skal have mulighed for at få ordineret lægemidler med valsartan eller aliskiren.

## **2 Grundlaget for Medicintilskudsnettet's indstilling**

Medicintilskudsnettet angiver i sin indstilling af 29. januar 2008, at

"Nævnets vurdering af anvendelsen af de forskellige lægemiddelstoffer tager udgangspunkt i nævnets kliniske erfaringer og støtter sig på de anbefalinger, der gives i kliniske vejledninger [...] snarere end på lægemidlernes godkendte indikationer, der kan være meget forskellige, uanset om lægemidlerne anvendes ens i den kliniske hverdag."

Medicintilskudsnettet angiver videre i sin indstilling af 29. marts 2010, at

"Samtlige angiotensin-II antagonister anbefales ligeværdigt på alle indikationer og det er fortsat vores vurdering, at der ikke er klinisk relevante forskelle hverken i effekt eller bivirkninger mellem losartan og de øvrige angiotensin-II antagonister, og patienter vil derfor kunne behandles lige så effektivt med losartan som med de øvrige angiotensin-II antagonister."



## 2.1 Kritisabelt at negligere godkendte indikationer

Det er efter Novartis' opfattelse kritisabelt at negligere betydningen af godkendte indikationer, idet der herved er risiko for at ordinere medicin, som der ikke er dokumenteret virkning for.

Godkendelse af lægemidler er underlagt strenge krav til dokumentation for virkning på specifikke indikationer, og det forekommer unuanceret at slå samtlige angiotensin-II antagonist sammen uden hensyntagen til indikationer med henblik på at prioritere den billigste - men ikke bedst mulige - behandling.

Medicintilskudsnævnets indstilling bygger på et forsimplet syn på mulighederne for effektiv behandling ved ikke at tage hensyn til lægemidlernes effekt på forskellige indikationer. Det er derfor Novartis' opfattelse, at grundlaget for Medicintilskudsnævnets indstilling er ufuldstændigt oplyst, idet der ikke er taget hensyn til kliniske forskelle i lægemidlernes behandlingsmæssige effekt.

Lægemiddelvirksomhederne bruger betydelige ressourcer på at tilvejebringe det datagrundlag, som kræves til dokumentation for et lægemiddels virkning på forskellige indikationer. En dokumentation, som skal sikre behandlingens effektivitet og sikkerhed.

Det er vanskeligt at forstå, at Lægemiddelstyrelsen i én afdeling strengt håndhæver, at lægemiddelfirmaer på ingen måde må promovere lægemidler udenfor indikationsområde, når et rådgivende organ under Lægemiddelstyrelsen (Medicintilskudsnævnet) grupperer lægemidlerne uden respekt for de forskellige indikationer.

Novartis bemærker særligt i relation til de enkelte lægemidler følgende:

Losartan er den første, men ikke bedste angiotensin-II antagonist.

Der findes ingen videnskabeligt baseret vejledning angående ækvivalente doser af angiotensin-II antagonist, som kan garantere et sikkert præparatskift. Følgelig kan et behandlingsskifte hos disse patienter føre til tab af blodtrykskontrol samt flere opfølgende konsultationer for at genvinde blodtrykskontrollen. Når man anbefaler at skifte især velbehandlede patienter til en specifik angiotensin-II antagonist, er det betænkeligt, at man vælger Cozaar® (losartan), som ikke er den bedste angiotensin-II antagonist i klassen.

Lægemiddelstyrelsen gøres opmærksom på følgende forskelle på angiotensin-II antagonist:

- Blodtrykssænkning: Losartan 100 mg (højeste dosis) dårligere end f.eks. valsartan 160 mg (R. M. Nixon et al, Int J Clin Pract, May 2009, 63, 5, 766–775)

- Døgndækning: Losartan 50 mg opnåede med en trough-peak ratio på 55% knap FDAs krav til dosering en gang i døgnet på 50%. Losartan 100 mg har med en trough-peak ratio på 61,5 % kun en beskedent bedre dækning (Gorbunov VM et al, Eksp Klin Farmakol. 2001 Mar-Apr; 64(2):45-50). Andre angiotensin-II-antagonister har væsentligt bedre ratioer (se f.eks. Fogari R et al. Curr Ther Res 2002;63:1-14)
- Forebyggelse af albuminuri: Losartan ringere end placebo og enalapril (Tamsama J et al. NEJM 2009;361:40-51)
- Forsinkelse af progression fra mikro- til makroalbuminuri: Ingen gode studier om dette med losartan. I modsætning hertil findes MARVAL med valsartan (Viberti G et al. Circulation 2002;106:672-8) og IRMA 2 med irbesartan (Parving HH et al. NEJM 2001;345:870-8)
- Behandling af albuminuri: Losartan ringere end f.eks. telmisartan (AMADEO studiet - Bakris G et al. Kidney Int 2008;74(3):364-9)
- Hjertesvigt: Indikation til losartan givet på baggrund af ELITE II (Lancet 2000;355:1582-87), der viste numerisk dårligere effekt end captopril (p=0.16). I modsætning hertil står Val-HeFT med valsartan (Cohn JN et al. NEJM 2001;345:1667-1675) og CHARM (Pfeffer MA et al. Lancet 2003;362:759-66) med candesartan
- Post MI Hjertesvigt: OPTIMAAL studiet (Dickstein K et al. Lancet 2002;360:752-60), der også viste numerisk dårligere effekt med losartan end med captopril (p=0.07), modsat VALIANT (Pfeffer MA et al. NEJM 2003;349:1893-1906), der ligger til grund for godkendelsen af denne indikation til valsartan

## 2.2 Compliance bør prioriteres ved tilgængelighed af faste kombinationer

Faste kombinationer, som ikke findes i generisk form, bør bibeholde generelt klausuleret tilskud.

Novartis gør indsigelse mod Medicintilskudsnevnets indstilling vedrørende ændring af tilskudsstatus for Exforge®, og Exforge HCT®, fra generelt klausuleret tilskud til intet tilskud. En anbefaling, der er baseret på, at Cozaar®, en angiotensin-II-antagonist, er gået af patent. For begge lægemidlers vedkommende findes der ikke et tilsvarende alternativt kombinationspræparat indeholdende losartan.

For Exforge® HCT 10/320/25 mg findes der slet intet alternativ, idet losartan ikke findes i en ækvipotent dosis til valsartan 320 mg. Endvidere kan man stille spørgsmålstegn ved om der findes et ligeværdigt alternativ til Exforge®/Exforge® HCT indeholdende 160 mg valsartan, idet losartan 100 mg i tillæg til amlodipin har vist ringere effekt end ved tillæg af valsartan 160 mg (Fogari R et al. Vasc Health Risk Manag. 2010 Mar 3;6:87-93).

Det er alment kendt, at compliance generelt er dårlig inden for hypertensionsbehandling samt at compliance øges ved brug af kombinationspræparater (Gerbino & Shoheiber. Am J Health System Pharm 2007;64:1279–83). Den anbefalede tilskudspolitik vil klart favorisere flerstofbehandling med ældre præparater med flere tabletter. Man kan derfor forudse dårligere compliance, hvilket på længere sigt kan medføre flere kardiovaskulære hændelser, som vil være dyre for samfundet i indlæggelser og efterfølgende genoptræning og pleje. Anvendes resultaterne om compliance fra Gerbino & Shoheiber vil det betyde ca. 3.000 flere non-compliance patienter alene ved skiftet fra Exforge®/Exforge® HCT til billigere kombinationer med flere tabletter. I dette overslag er der ikke taget hensyn til den ringere effekt af losartan + amlodipin.

Det indførte klausulerede tilskud af 13. juli 2009 synes desuden at have opfyldt sin mission, idet salget af Exforge® har stabiliseret sig (i 2009 var der 6.707 patienter i behandling). Exforge® og Exforge® HCT bør således opretholde klausuleret tilskud til de patienter, hvor amlodipin indgår som en del af en kombinationsbehandling med angiotensin-II-antagonist.

### 2.3 Højddosis alternativer bør tilgodeses

Højddosis Diovan®, hvor der ikke findes generiske alternativer, bør bibeholde generelt klausuleret tilskud.

Novartis gør indsigelse mod Medicintilskudsnævnets indstilling vedrørende ændring af tilskudsstatus for Diovan® 320 mg, Diovan Comp® 320/12,5 mg og Diovan Comp® 320/25 mg fra generelt klausuleret tilskud til intet tilskud.

Der findes ingen dosis ækvivalente alternativer til disse præparater inden for Cozaar® (losartan) gruppen (R. M. Nixon et al, Int J Clin Pract, May 2009, 63, 5, 766–775). Diovan® 320 mg, Diovan Comp® 320/12,5 mg og Diovan Comp® 320/25 mg bør således også bibeholde klausuleret tilskud.

Novartis gør gældende, at Exforge®, Exforge HCT®, Diovan® og Diovan Comp® skal oppebære generelt klausuleret tilskud.

### 2.4 Innovative, patenterede lægemidler bør ikke sidestilles med generiske lægemidler med anden virkningsmekanisme

Rasilez® (aliskiren) er en direkte renin-hæmmer og tilhører en helt ny og anderledes klasse af antihypertensiva.

Novartis gør indsigelse mod Medicintilskudsnævnets indstilling vedrørende ændring af tilskudsstatus for Rasilez® og Rasilez® HCT (aliskiren/aliskiren + hydroklorthiazid) fra generelt klausuleret tilskud til intet tilskud.

Aliskiren 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 (Azizi M et al. J Hypertens 2006;24:243-256 og Weber M & Giles. Rev Cardiovasc Med 2006;7:45-54), der er direkte forbundet med kardiovaskulære hændelser uafhængigt af blodtryksniveau (se bl.a. Alderman MH et al. Am J Hypertens 1997;10:1-8).

At aliskiren adskiller sig fra de andre stofgrupper ses også i et nyligt publiceret studie, hvor aliskiren viste markant større blodtryksreduktion og forbedring af forskellige biomarkører (f.eks. plasma renin aktivitet og oxidativt stress) end irbesartan (en AIIA) hos patienter med metabolisk syndrom (Krone W et al, J Human Hypertension, publiceret online DOI: 10.1038/jhh.2010.38).

Ichihara et al (Clin & Exp Hypertens online 5. maj 2002) peger på, at aliskiren er ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist overlegne m.h.p. reduktion af angiotensin-II i podocyterne, både basalt og stimuleret. Disse celler er af afgørende betydning for nyrens filter funktion (proteinuri). Der er således også vist signifikant større beskyttelse af nyrene hos diabetikere, målt ved albuminudskillelse (AVOID-studiet – Parving HH et al. NEJM 2008;358:2433-46). Hos hjertesvigtspatienter gav aliskiren et yderligere fald i BNP, der er direkte relateret til morbiditet og mortalitet (ALOFT-studiet – McMurray JJV et al. Circulation:Heart Failure 2008;1(1):17-24). I de to sidstnævnte studier blev aliskiren givet som tillæg til en standardbehandling, der allerede indeholdt en ACE-hæmmer eller angiotensin-II antagonist.

Desuden har aliskiren vist effektiv blodtryksnænkning både i monoterapi, hvor aliskiren er signifikant bedre end både hydroklortiazid og ramipril, og ved tillæg til ramipril, hydroklortiazid, amlodipin og valsartan. Aliskiren har en trough-peak ratio på 98 %, modsat den meget lavere med losartan.

Rasilez® fik ved sin lancering i december 2007 generelt tilskud. Dette blev ændret i juli 2009 til generelt klausuleret tilskud, og står nu til helt at miste tilskuddet. Vel at mærke uden begrundelser i Rasilez®' egenskaber og anvendelse. Rasilez® anvendtes af knap 5.000 patienter i 2009, og for langt størstepartens vedkommende som tillægsbehandling. Det generelt klausulerede tilskud virker således fuldstændigt efter hensigten.

Novartis gør derfor gældende, at Rasilez® som tillægsbehandling fortsat skal oppebære generelt klausuleret tilskud.

### **3 Compliance og behandlingsskift**

I Betænkningen er compliance et vægtigt hensyn ved administration af tilskudsreglerne.

Af Betænkningens side 194-195 fremgår følgende:

"Omkostningerne ved patienternes manglende compliance er store. Først og fremmest indebærer patienters manglende efterlevelse af lægemiddelordinationer, at behandlingen ikke har den optimale effekt. Herudover indebærer manglende compliance en forøget risiko for lægemiddelrelaterede sygehusindlæggelser, flere lægebesøg og sygefravær. Undersøgelser har vist, at patienters utilstrækkelige compliance er medvirkende til, at der indlægges et betydeligt antal patienter på sygehusenes medicinske afdelinger på grund af fejlmedicinering.

[...]

Dermed kan manglende compliance risikere at føre til lægelige beslutninger om behandlingsstop, dosisændring eller præparatskift, som er truffet på et forkert grundlag. Forskellige internationale undersøgelser peger på, at de samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved manglende compliance er ganske betydelige."

Behandlingsskift i relation til patienter, som allerede er i velfungerende behandling, vil efter Novartis' opfattelse påvirke patienternes compliance i negativ retning.

Lægemiddelstyrelsen er forpligtet til at sikre, at hensyn til compliance inddrages i afgørelsen. Der bør derfor tages hensyn til forhold som flere sygehusindlæggelser, flere lægebesøg samt sygefravær, som kan være forbundet med manglende compliance. Bedre compliance vil efter Novartis' opfattelse give en samfundsmæssig besparelse totalt set.

Novartis mener, det er stærkt kritisabelt og ikke rationelt at opfordre til skift af en velfungerende behandling til en i værste fald ringere blodtrykssænkende behandling.

#### **4 Prissammenligninger og økonomiske konsekvenser af behandlingsskift**

Lægemiddelstyrelsen er forpligtet til at følge sin egne vejledninger. I "Retningslinjer for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af tilskudsstatus" er det i relation til prissammenligninger angivet, at "Sammenligningen baseres på et gennemsnit af disse enhedspriser for de sidste 3 måneder svarende til 6 prisperioder".

Af Medicintilskudsnettets indstilling af 29. marts 2010 fremgår, at man har baseret sine prissammenligninger på 2 prisperioder, jf. bilag C.

Det bemærkes i den forbindelse, at en prissammenligning baseret på to prisperioder umiddelbart efter indtræden af generisk konkurrence ikke er saglig, i hvert fald ikke under de foreliggende omstændigheder, hvor et meget betydeligt antal generiske virksomheder er gået ind på markedet og reelt set sælger produkterne under det niveau, som vil indfinde sig på markedet, når størsteparten af de generiske

virksomheder – som det erfaringsmæssigt ofte er tilfældet – forlader markedet igen. Prisdækkningen tyder på, at generikaproducenterne sælger til under kostpris initialt for at komme ind på markedet med bedst mulig tilskudsstatus for derefter at hæve priserne. Priskonkurrencen er således størst og priserne er lavest umiddelbart efter patentudløb, hvorefter priserne igen stiger, når nogle af de generiske lægemidler på grund af priskonkurrencen tvinges ud af markedet.

Prissammenligninger bør derfor i overensstemmelse med Lægemiddelstyrelsens egen vejledning strække sig over minimum tre måneder med henblik på at sikre, at prissammenligningen ikke sker på et usagligt grundlag, som der også lægges op til i Betænkningen.

Lægemiddelstyrelsen anmodes om at svare på følgende:

*Har Lægemiddelstyrelsen set på erfaringer fra andre revurdringer (eksempelvis statinområdet), hvor priserne på generika er steget væsentligt efter ændringerne i tilskudsstatus?*

Eftersom Lægemiddelstyrelsen har fulgt Medicintilskudsnevns indstilling, således at lægemidler med indhold af losartan får generelt tilskud, kan det have den utilsigtede og helt urimelige konsekvens, at langt flere patienter – når priserne på generisk losartan finder sit almindelige prisniveau - vil blive behandlet med det originale lægemiddel med indhold af losartan (Cozaar®), selvom dette lægemiddel ikke vil falde i pris og er gået af patent. En sådan situation er stærkt konkurrenceforvridende over for andre originalproducenter som Novartis, som fratages generelt tilskud til produkter, der fortsat er patentbeskyttet.

Lægemiddelstyrelsen anmodes om at svare på følgende:

*Vil Lægemiddelstyrelsen initiere en ny revurdering, hvis generikaproducenterne hæver priserne væsentligt på losartan, som det f.eks. skete på simvastatin?*

Novartis anerkender, at omkostningerne ved brug af medicin bør indgå som en del af beslutningsgrundlaget ved revurderinger af medicin. I den forbindelse bør Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnevnet udover blot at se på simple prisanalyser vurdere den generelle markedsudvikling og afledte økonomiske konsekvenser ved tilskudsændringen.

Det er Novartis' opfattelse, at der i denne konkrete revurderingssag ligger en simpel prisanalyse baseret på 2 prisperioder til grund for indstillingen. Bliver indstillingen fra Medicintilskudsnevnet gennemført, indebærer det, at lægemidler der i dag anvendes af ca. 160.000 patienter mister det generelt klausulerede tilskud. Patienterne vil blive forsøgt skiftet til generisk losartan, som initialt har en lavere pris grundet priskonkurrencen mellem generikaproducenterne. Det vil potentielt give offentlige besparelser. Denne fremgangsmåde er dog uhensigtsmæssig, da en meget stor del af besparelserne vil følge som en konsekvens af, at valsartan og candesartan mister

patentbeskyttelsen ultimo 2011. Af de 160.000 patienter, der behandles med ét af de lægemidler, der vil miste tilskudsstatus, behandles 105.000 i dag med candesartan og valsartan. Yderligere 27.000 patienter er i behandling med irbesartan, der har patentudløb i primo 2012.

Hertil kommer, at lægerne i høj grad har forstået formålet med det klausulerede tilskud på angiotensin-II antagonisternes og elementernes i det gældende tilskudssystem med egenbetaling, generiske referencepriser og substitutionsordningen. Udskrivningerne af angiotensin-II antagonist er allerede på vej mod lægemidler med indholdsstoffet losartan. Således udgjorde losartans markedsandel af det samlede salg blandt angiotensin-II antagonist ca. 50% pct. i 2010 i DDD mod ca. 40 pct. i marts 2009.

En fjernelse af det klausulerede tilskud til de endnu patentbeskyttede angiotensin-II antagonist vil medføre en række afledte omkostninger, som vil opsluge den besparelse, man forventer at opnå i perioden, indtil disse går af patent. Omkostninger for patienter og det offentlige, som en simpel prisanalyse ikke tager højde for, er udover den ovenfor anførte om compliance – bl.a.:

- 160.000 patienter vil inden for en kort tidsramme konsultere praktiserende læger for at få skiftet deres medicin. Det vil potentielt skabe kaotiske tilstande hos lægerne, og for mange vil det kræve flere konsultationsbesøg for at følge op på dosering, effekt og bivirkninger. Lægemiddelstyrelsen bør tage højde for alle disse "skjulte" omkostninger.
- Patienter der får bivirkninger eller har utilstrækkelig effekt af de generelt tilskudsberettigede lægemidler, vil udløse et øget antal enkelttilskudsansøgninger og dermed øget administrativt arbejde for de praktiserende læger, som i forvejen er presset tidsmæssigt. For nogle patienter vil det indebære betaling af et gebyr til lægen. Hertil kommer håndteringen af enkelttilskudsansøgningerne hos Lægemiddelstyrelsen.

Novartis gør indsigelse mod, at et meget stort antal patienter og læger skal involveres i skift af medicin for at opnå besparelser, der uafhængigt af tilskudsomlægningen vil blive realiseret fra og med 2011 under alle omstændigheder.

## **5 Betydelig risiko for urimelig forringelse af den forskende industris rammevilkår**

På nuværende tidspunkt anvendes tilskudsreglerne i relation til generelle ATC-grupper, hvor generiske lægemidler af produkter, som eksempelvis har været på markedet i mere end 25 år, grupperes sammen med innovative, patenterede lægemidler. Et eksempel på dette er Rasilez® (aliskiren), som blev markedsført for lidt over to år siden som den første og eneste renin-hæmmer til behandling af hypertension.

Tages forskningsudgifterne i betragtning vil et originalt forskende firma ikke have nogen mulighed for at sikre sin investering, når markedsvilkårene i så høj grad favoriserer generiske lægemidler.

Novartis anmoder Lægemiddelstyrelsen om at svare på følgende:

*Vurderer Lægemiddelstyrelsen, at der findes noget incitament for den forskende industri til at udvikle nye lægemidler, når en gruppering på tværs af forskellige lægemidlergrupper med eller uden patent finder sted – for nogle lægemidlers vedkommende ganske kort tid efter, at de er markedsført?*

Ingen aktører på det danske marked kan være interesseret i f.eks. at få engelske tilstande, hvor rammebetingelserne for industrien efterhånden er så urimelige, at flere store internationale virksomheder truer med at forlade landet (pressemeddelse af 12. april, 2010).

Sidst men ikke mindst vil en eventuel godkendelse af indstillingen fra Medicintilskudsnævnet få ganske alvorlige konsekvenser for lokal forskning og videreuddannelse af sundhedsfagligt personale indenfor de berørte sygdomsområder. På nuværende tidspunkt finansieres hovedparten af både den kliniske forskning og videreuddannelsen af sundhedsfagligt personale af den forskende industri. Fratages industrien muligheden for indtjening på patenterede lægemidler, reduceres investeringerne på disse områder tilsvarende.

Novartis' vurdering er, at der på hypertensionsområdet vil ske en betydelig reduktion af lokale kliniske afprøvninger i årene fremover – en situation, som hverken myndigheder, læger, patienter eller firmaer kan være interesseret i. Og ikke mindst en situation, som Det Nationale Samarbejdsforum for Sundhedsforskning vil forsøge at undgå – se citat fra Berlingske Tidende den 12. april, 2010:

"Hvis ikke den kliniske forskning styrkes herhjemme, vil konsekvensen være, at danskerne i fremtiden får sværere ved at få adgang til at prøve den nyeste behandling inden for en række sygdomsområder."

"Danmark har stærke traditioner for klinisk forskning og kan bryste sig af at høre til blandt de bedste i Europa. Vi har en befolkning, som har en positiv holdning til at deltage i forsøg, vi har sundhedsstatistiske registre og biobanker og en velfungerende offentlig sektor. Men vi bliver presset udefra, og derfor er det nu, vi skal gøre noget for at styrke vores position. Klokken er faldet i slag" siger Poul Jaszczak, overlæge ved Herlev Hospital og formand for Det Nationale Samarbejdsforum for Sundhedsforskning (NSS).

## **6 Konklusion**

Novartis er forundret over, at Lægemiddelstyrelsen inden høringsfasens afslutning allerede har truffet afgørelse om losartans tilskudsstatus. Det "dæmper" motivationen



hos alle høringsberettigede til at kommentere ændringen og må betegnes som værende en uheldig praksis.

Hvis Lægemiddelstyrelsen træffer afgørelse i sagen i relation til Novartis' lægemidler på det foreliggende grundlag vil afgørelsen være behæftet med væsentlige retlige mangler.

Lægemiddelstyrelsen er forpligtet til at overholde grundlæggende principper for god forvaltningsskik og tage den af Novartis fremsendte dokumentation i betragtning, ligesom Lægemiddelstyrelsen er forpligtet til at inddrage saglige hensyn til compliance og mulige konsekvenser af behandlingsskift i afgørelsen. Lægemiddelstyrelsen skal sikre sig, at sagen er tilstrækkeligt oplyst. Tidligere sager har vist, at Lægemiddelstyrelsen i høj grad følger Medicintilskudsnevnets indstillinger. Lægemiddelstyrelsen er imidlertid forpligtet til at tage individuel stilling til alle dele af den i sagen fremsendte information og skal kunne dokumentere en realitetsbehandling af det faglige input, der er fremlagt i sagen. Lægemiddelstyrelsen skal således gøre Medicintilskudsnevnet opmærksom på den af Novartis fremsendte information og forelægge Medicintilskudsnevnets eventuelle bemærkninger for Novartis, forinden der træffes afgørelse i sagen.

Novartis gør sammenfattende gældende, at enkeltstoflægemidlerne med indhold af valsartan eller aliskiren og kombinationslægemidlerne med indhold af valsartan eller aliskiren bør bibeholde generelt klausuleret tilskud, idet betingelserne herfor er opfyldt.


Novartis gør subsidært gældende, at enkeltstoflægemidler med indhold af aliskiren eller kombinationslægemidler med indhold af aliskiren bør bibeholde generelt klausuleret tilskud, idet betingelserne herfor er opfyldt.

Novartis står gerne til rådighed for en uddybning af ovenstående.

Med venlig hilsen,  
Novartis Healthcare A/S

  
Pia Krogsgaard Villadsen  
Head of Market Access

  
Lise Warming  
Medicinsk Chef

  
Peter Drøidal  
Regional Direktør

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

6. maj 2010

### **Partshøring – Ad hoc revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C09C, C09D og C09X, angiotensin-II antagonister og reninhæmmere**

Sanofi-aventis Denmark A/S har modtaget Lægemiddelstyrelsens brev af 30. marts 2010, hvori der anmodes om eventuelle bemærkninger til Medicintilskudsrådets indstilling vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ovennævnte ATC-grupper. Som led i partshøringen, fremsender vi hermed vores kommentarer. I Danmark markedsfører sanofi-aventis Denmark A/S Aprovel<sup>®</sup> (irbesartan; ATC-gruppe C09C) og CoAprovel<sup>®</sup> (irbesartan/HCTZ; ATC-gruppe C09D).

Sanofi-aventis Denmark A/S kan ikke tilslutte sig den af Medicintilskudsrådet anbefalede ændring i tilskudsstatus og mener således, at der fortsat bør være generelt klausuleret tilskud til Aprovel<sup>®</sup> og CoAprovel<sup>®</sup>. I den forbindelse har vi en række kommentarer vedrørende:

- Forskelle præparaterne imellem
- Patienthensyn
- Compliance ved præparatskift
- Høringsprocessen

#### **Forskelle præparaterne imellem**

Den foreslåede tilskudsomlægning besværliggør den faglige vurdering af hvilken behandling der er mest korrekt i den individuelle behandlingssituation, og respekterer reelt set ikke præparaternes særegne egenskaber.

Generelt set har produkterne forskellig behandlingsprofil, ligesom der også er forskel på bivirkninger og advarsler. Sanofi-aventis Denmark A/S ønsker her især at fremhæve kliniske forskelle i relation til den antihypertensive effekt samt virkningsvarighed mellem losartan og irbesartan.



Because health matters

**Antihypertensiv effekt:** I et dobbeltblindet studie (Kassler-Taub et al., 1998), der sammenligner antihypertensiv effekt og tolerabilitet af irbesartan og losartan, blev 567 randomiseret 1:1:1:1 til hhv. placebo, 100 mg losartan, 150 mg irbesartan eller 300 mg irbesartan. Efter både 1, 4 og 8 ugers behandling gav 300 mg irbesartan sammenlignet med 100 mg losartan større blodtryksreduktion ifh. baseline. Reduktionen af siddende diastolisk og systolisk blodtryk var efter 8 uger henholdsvis 3,0 og 5,1 mmHg større i 300 mg irbesartangruppen sammenlignet med 100 mg losartan ( $P < 0.01$  for begge sammenligninger). Alle terapier var veltolererede og 300 mg irbesartan var associeret med laveste incidens af bivirkninger.

Studiet viser, at den maksimale daglige dosering af hhv. irbesartan og losartan kan resultere i klinisk signifikante forskelle i blodtryksreduktioner og fremhæver hermed den potentielle vigtighed af farmakokinetiske og farmakodynamiske forskelle mellem disse to medlemmer af AIIA-gruppen.

Disse resultater understøttes af resultater fra Oparil et al 1998 og Neutel et al 2005, hvor irbesartan ligeledes giver større blodtryksreduktioner end losartan i hhv. monoterapi, samt i kombinationsterapi med 12,5 mg hydrochlorthiazid

**Virkningsvarighed:** Ifølge produktresumeerne for hhv. irbesartan og losartan er den terminale plasmahalveringstid 11-15 timer for irbesartan og 6-9 timer for losartan. Det er derfor rimeligt at antage, at ved dosering 1 gang dagligt, giver irbesartan en bedre døgndækning ift. antihypertensiv effekt. Man har undersøgt den direkte effekt på angiotensin II antagonisme af bl.a. irbesartan og losartan (Belz et al., 1999). Studiet er et randomiseret, dobbeltblindet crossoverstudie til sammenligning af angiotensin II antagonistiske egenskaber ved den rekommanderede startdosis af bl.a. irbesartan (150 mg) og losartan (50 mg). Halveringstid af effekten var omkring 8 timer for losartan mod 15-18 timer for irbesartan. Disse fund blev understøttet af et radioreceptor bindings-assay. Konklusionen er at denne forskel, kan have kliniske implikationer.

### **Patienthensyn**

Det synes ikke rimeligt, at ellers velbehandlede patienter udsættes for medicinskift som følge af generelle tilskudsmæssige overvejelser, især når det betænkes hvad et sådant skift erfaringsmæssigt betyder for den enkelte patient i form af gener og usikkerhed. Tilskudsomlægningen vil berøre ca. 160.000 patienter, der i givet fald vil blive udsat for en unødvendig risiko for behandlingssvigt og heraf øget risiko for følgevirkninger. En del af denne gruppe repræsenterer oven i købet patienter, der siden effektueringen af den seneste tilskudsændring på området fra 13. juli 2009, allerede har været skiftet fra en ARB til ACEI og tilbage til en ARB igen pga. manglende effekt eller bivirkninger.

### **Compliance ved præparatskift**

Compliance ved præparatskift er generelt et væsentligt problem, hvilket senest er beskrevet i en uafhængig undersøgelse fra 2009 finansieret af Ministeriet for Forebyggelse og Sundhed, jf. "Generisk substitution – Indflydelse på medicinbrugernes tryghed og kompliance". Her konkluderes det, at processen i forbindelse med generisk substitution er forbundet med utryghed, og at præparatskift kan medføre forskelle i oplevelsen af bivirkninger samt, at

enkelte patienter ophører med behandlingen. Således var der blandt patienter med generisk skift en større andel af patienter, der angav helt at være ophørt med lægemidlet i forhold til patienter med uændret behandling (6,9 % mod 4,4 %).

I den nævnte rapport konkluderes det endvidere, at forskelligheden ved de substituerede lægemidler kan inducere en oplevelse af en bivirkning eller en manglende effekt hos patienten i lighed med hvad man ser i placebokontrollerede studier hos de patienter, der tager placebo. At dette i et biomedicinsk perspektiv opfattes som en fejlslutning synes underordnet, hvis følgerne bliver utryghed hos patienter og deraf følgende dårlig compliance.

Det skal bemærkes, at problemets omfang må forventes at være betydeligt mere markant i en situation, hvor der er tale om analog substitution som ved den foreslåede tilskudsomlægning.

### **Høringsprocessen**

I Lægemedelstyrelsens skrivelse til medicinalvirksomhederne vedr. revurdering af lægemidlers tilskudsstatus af 13. juni 2005 anføres, at de implicerede virksomheder vil blive hørt når der indledes en sag om ændring af tilskudsstatus, og at virksomhederne vil få en høringsfrist på 3 måneder. Det kan dermed undre, at høringsfristen ved denne revurdering har begrænset sig til 5 uger.

Videre finder sanofi-aventis Denmark A/S det ganske overraskende, at Lægemedelstyrelsen inden høringsfasens udløb træffer afgørelse vedr. et af de præparater, der er omfattet af høringen, nemlig losartan.

I relation til selve høringsprocessen skal der samtidig gøres opmærksom på, at indstillingen fra Medicintilskudsrådet kommer kun 9 måneder efter Lægemedelstyrelsens seneste omlægning på hypertensionsområdet, en omlægning der var ganske omfattende. I henhold til betænkning nr. 1444 af maj 2004 om medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler fremgår, at der ved revurderinger af tilskudsstatus skal være mulighed for at inddrage erfaringer fra den faktiske anvendelse af lægemidler, herunder om den gældende tilskudsstatus har bidraget til rationel anvendelse af lægemidler. I denne sammenhæng synes 9 måneder absolut ikke at være tilstrækkelig basis for opnåelse af passende erfaring med virkningen af den seneste omlægning på området fra juni 2009.

Endelig skal det bemærkes, at allerede i 2011 udløber patentet på henholdsvis valsartan og candesartan, der samlet dækker behandlingen af 2/3 af de patienter, der er omfattet af tilskudsrådets indstilling. Hertil kommer at patentet for irbesartan udløber i august 2012. Samlet betyder dette, at den forventede besparelse ved den foreslåede tilskudsomlægning under alle omstændigheder vil blive realiseret indenfor en ganske kort tidshorison. Dette forhold bør sammenholdes med det faktum, at en tilskudsomlægning i sig selv vil medføre et øget ressourceforbrug, både i almen praksis i forbindelse med omlægning af medicin samt i Lægemedelstyrelsen i forbindelse med et øget antal enkelt tilskudsansøgninger.

### **Afslutning**

På baggrund af ovenstående forhold finder sanofi-aventis Denmark A/S, at det eksisterende klausulerede tilskud skal bibeholdes. Dermed respekteres præparaternes særegne egenskaber, den berørte patientgruppe udsættes ikke for de gener og den usikkerhed, der er forbundet med en sådan omlægning, og der risikeres ikke nedsat compliance for en gruppe af patienter, der allerede synes at være enighed om er underbehandlet. Dette sker samtidig med at de ønskede besparelser på området, bl.a. på grund af nært forestående patentudløb, under alle omstændigheder vil blive realiseret inden for en kort tidshorisont, hvorfor endnu en omlægning på området synes overflødig.

Skulle Lægemiddelstyrelsen imidlertid vælge at følge nævnets indstilling, skal det understreges, at det store antal berørte patienter samt det forhold, at omstillingsprocessen i forhold til tidligere er væsentlig mere kompleks og ressourcekrævende, naturligvis nødvendiggør en lang informations- og omstillingsperiode – som det også er indikeret af Medicintilskuds-nævnet i deres indstilling.

Med venlig hilsen



Henning Andersen  
*Medicinsk Direktør*

## Referencer

Andersen et al. Generisk substitution – Indflydelse på medicinbrugernes tryghed og komplians. Forskningsenheden for almen Praksis, Syddansk Universitet, **2009**. Finansieret af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Belz et al. Time course and extent of angiotensin II antagonism after irbesartan, losartan, and valsartan in humans assessed by angiotensin II dose response and radioligand receptor assay. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **October 1999**; 367-373

Kassler-Taub et al. Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor Antagonists, Irbesartan and Losartan, in mild-to-Moderate Hypertension. *Am J Hypertens* **1998**;11:445-53

Neutel et al. Ambulatory Blood Pressure Comparison of the Anti-hypertensive Efficacy of Fixed Combinations of Irbesartan/hydrochlorothiazide and Losartan/hydrochlorothiazide in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Int Medical Research* **2005**; 33: 620-631

Oparil et al. An Elective-Titration Study of the Comparative Effectiveness of Two Angiotensin II-Receptor Blockers, Irbesartan and Losartan. *Clinical Therapeutics* **1998**; Vol.20, No. 3