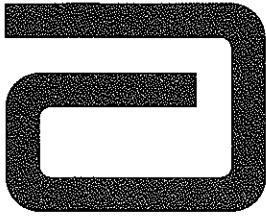


Høringssvar på Medicintilskudsnevnets indstilling til fremtidig tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme

Abbott
AstraZeneca
Boehringer Ingelheim
Dansk Cardiologisk Selskab
Dansk Endokrinologisk Selskab
Dansk Hypertensionsselskab
Dansk Medicinsk Selskab
Dansk Nefrologisk Selskab
Dansk Selskab for Almen Medicin
Dansk Selskab for Apopleksi
Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Danske Cardiologers Organisation
Diabetesforeningen
Hjernesagen
Hjerteforeningen
Jesper Mehlsen, overlæge, Frederiksberg Hospital
Kræftens Bekæmpelse
Lif
MSD
Novartis (har ønsket visse undtagelser fra offentliggørelse)
Sanofi-aventis
Servier (har ikke ønsket offentliggørelse)

Lægemiddelstyrelsen
Den 30. juni 2008



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

21 april 2008

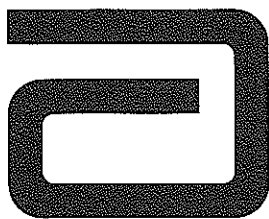
Partshørings svar - Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09

Kære Elisabeth Thomsen

Under henvisning til Lægemiddelstyrelsens brev af 29. januar 2008 (LMS j.nr. 5315-9) vedrørende "Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09" fremsendes hermed Abbott Laboratories A/S bemærkninger til Medicintilskudsnævnets forslag om at ændre reglerne for tilskud til Odrik® (trandolapril, Abbott Laboratories).

Abbott Laboratories A/S er af den opfattelse, at generelt tilskud til trandolapril bør opretholdes og understøtter rationel lægemiddel anvendelse af følgende økonomiske årsag:

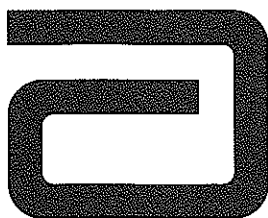
- Grundlaget for Medicintilskudsnævnets bedømmelse af Odrik® (trandolapril, Abbott Laboratories) er blevet væsentligt ændret. Således er behandlingspris per døgn for trandolapril hastigt faldende. Per 21. april 2008 er behandlingspris per døgn for trandolapril reduceret med cirka 25 % i forhold til den af Medicintilskudsnævnets anvendte behandlingspris.¹ Prisfaldet skyldes introduktion af generisk trandolapril (trandolapril, Orifarm) på det danske marked efter patentudløb på Odrik® (trandolapril, Abbott Laboratories). Foruden Orifarm har yderligere 5 kopi-producenter fået generisk trandolapril godkendt af Lægemiddelstyrelsen.² Erfaringsmæssigt kan der derfor forventes



yderligere prisfald i indeværende og næstkommende år. Der synes således at være et økonomisk rationale for at opretholde generelt tilskud specifikt for trandolapril, som vil tilskynde brugen af trandolapril frem for andre og mere omkostningstunge Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-hæmmere.

Abbott Laboratories A/S er endvidere af den opfattelse, at generelt tilskud til trandolapril bør opretholdes med følgende kliniske begrundelser:

- Odrik[®] (trandolapril, Abbott Laboratories) giver maksimal beskyttelse også for ikke fuldt kompliance patienter. Odrik[®] (trandolapril, Abbott Laboratories) kan genfindes i plasma i op til 24 timer efter enkelt-dosis administration og signifikant hæmning af Angiotensin-Converting Enzyme er dokumenteret op til 72 timer efter sidste dosis efter langvarig behandling.^{3,4}
- Odrik[®] (trandolapril, Abbott Laboratories) kliniske effekt og sikkerhed er veldokumenteret. Flere end 20.000 patienter har deltaget i kliniske "outcome" undersøgelser med Odrik[®] (trandolapril, Abbott Laboratories).⁵⁻⁸
- Odrik[®] (trandolapril, Abbott Laboratories) er veltolereret og giver også ved administration 1 x daglig mulighed for vedholdt blodtryks kontrol under et fuldt døgn grundet stoffets høje affinitet for ACE, lipofilitet og lange biologiske halveringstid, hvilket adskiller trandolapril fra andre ACE-hæmmere.^{3-5,9}
- Odrik[®] (trandolapril, Abbott Laboratories) reducerer signifikant risikoen for mortalitet og morbiditet hos patienter med akut myokardieinfarkt med venstre ventrikel dysfunktion i forhold til placebo.⁶ Den beskyttende effekt af trandolapril på mortalitet og morbiditet er vedholdt i minimum 10-12 år.¹⁰



Samlet set er Abbott Laboratories A/S derfor af den opfattelse, at der hverken foreligger økonomiske eller kliniske begrundelser, som retfærdiggør, at flere end 20.000 velbehandlede danske patienter, der i dag modtager behandling med Odrik® (trandolapril, Abbott Laboratories), unødigt tvinges til øget egenbetaling eller behandlingsskift.

Med venlig hilsen

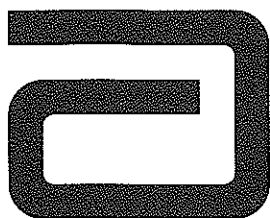
Bent Winding, læge

Medicinsk direktør

Abbott Laboratories A/S

Referencer:

1. www.medicinpriser.dk (hjemmeside besøgt d. 21. april 2008)
2. www.produktresume.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10 (hjemmeside besøgt d. 21. april 2008)
3. Zannad F. Trandolapril: How Does it Differ from Other Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors? *Drugs* 46 (Suppl. 2): 172-182, 1993
4. Peters D.C., Noble S. and Plosker G.L. Trandolapril: An Update of its Pharmacology and Therapeutic Use in Cardiovascular Disorders. *Drugs* 56 (5): 871-893, 1998
5. Pepine C.J. *et al.* A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease; The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 290 (21): 2805-2816, 2003 (INVEST)



6. Kober L. *et al.* A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 333(25):1670-1676, 1995 (TRACE)
7. Al-Mallah M.H. *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Systolic Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 47 (8): 1576-1583, 2006 (PEACE)
8. Ruggenenti P. *et al.* Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-1951, 2004 (BENEDICT)
9. Wiseman L.R. and McTavish D. Trandolapril: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Essential Hypertension. *Drugs* 48 (1): 71-90, 1994
10. Buch P. *et al.* The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years. *Eur Heart J* 26: 145-152, 2005

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

30.04.2008

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

Ved brev af 29. januar 2008 har Lægemiddelstyrelsen anmodet AstraZeneca A/S om eventuelle bemærkninger til ovennævnte indstilling.

Omfanget af hypertensionsbehandlingen i Danmark

Ifølge referatet fra Institut for Rationel Farmakoterapis stormøde den 31. januar 2008, vurderes det, "at der i Danmark er 905 000 personer med hypertension. Af disse er 66% erkendte hypertensivere, og 52% af de erkendte er i behandling, hvoraf knap 80% er velkontrollerede." Konklusionen er, at der stadig er alt for få patienter, der er erkendte og godt 1/2-delen er ikke i behandling, men det positive er, at blandt de behandlede er 3/4 kontrollerede."

Ovenstående situation, og den foreslåede ændring i tilskudsstatus for angiotensin II antagonisterne, inviterer til følgende kommentarer:

Set i lyset af at der allerede på nuværende tidspunkt er et stort antal ubehandlede og ikke tilstrækkeligt behandlede hypertensionspatienter, vurderer vi, at forslaget om, at patienter i angiotensin-II antagonist behandling skal skiftes til en ACE-hæmmer (hvis dette ikke er prøvet før), opstiller betydelige barrierer for patienternes behandling, idet fokus flyttes fra velfungerende behandlinger til skift til ACE-hæmmere. Der vil derved næppe være tilstrækkelig med ressourcer til at fokusere på at bedre den inadækvate eller manglende hypertensionsbehandling.

God lægemiddelanvendelse

I Medicintilskudsnævnets indstilling omtales, at hypertensionspatienter ofte har flere behandlingskrævende sygdomme, herunder hjertesygdom, apopleksi og diabetes. I de nyeste europæiske guidelines (ref. 2007 Guideline for Management of Arterial Hypertension, Journal of Hypertension 2007; 25:1105-87) for behandling af hypertension angives det, at der ved valg af

antihypertensiv behandling bør tages hensyn til prisen på lægemidlet, men at overvejelser angående omkostningen aldrig må overskygge overvejelserne om effekt, tolerabilitet og sikkerhed over for den enkelte patient.

Desuden nævnes i samme guideline, at vedvarende opmærksomhed bør rettes mod bivirkninger af behandlingen, da dette er den vigtigste årsag til non-compliance. Bivirkninger, som følge af medicinsk behandling, er ikke ens og specielt ikke fra patient til patient, hvorfor vi mener, at det er nødvendigt, at lægen frit kan vælge den behandling, der giver færrest bivirkninger, og dette er nødvendigvis ikke en ACE-hæmmer. Dette fordrer, at der er mulighed for at vælge en angiotensin-II antagonist, hvis den skønnes at give færre bivirkninger. Til sidst nævnes, at den blodtryksnedsættende effekt som minimum skal vare i 24 timer, og at præparater, som har en længere effekt end de 24 timer med en daglig éngangsdosering, er at foretrække p.gr.a. den lette administration for patienterne, hvilket favoriserer compliance.

Her kan vi påpege, at Atacand[®] (candesartan cilexetil), som er en angiotensin-II antagonist, har en selektiv, non-kompetitiv binding til AT1-receptoren. Dette er udtryk for en stærk binding og er årsag til, at Atacand[®] giver en effektiv blodtrykskontrol i helt op til 48 timer (ref. Vanderheyden PML et al. Br J Pharmacol 1999;126:1057-1065 og ref. Lacourcière Y et al. Am J Hypertens 1999;12:1181-1187). På grund af den non-kompetitive binding sætter Atacand[®] sig irreversibelt på receptoren, og har dermed en længere virkningsvarighed end andre angiotensin-II antagonister. For ACE-hæmmere er der derimod klare forskelle i virkningsvarighed mellem de forskellige præparater, f.eks. har det mest anvendte præparat i gruppen af de billigste ACE-hæmmere en virkningsvarighed, der gør, at det ideelt set bør doseres to gange i døgnet.

Angiotensin-II antagonister sammenlignet med andre klasser af antihypertensiva

Medicintilskudsnævnet skriver i sin indstilling: *"I almindelighed anses de forskellige typer af blodtryksnedsættende lægemidler, diuretika (tiazider), betablokkere, calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonister for at være lige effektive til at sænke blodtrykket og til at forebygge blodtryksrelaterede sygdomme hos patienter med hypertension uden anden sygdom, jf. dog afsnittet om betablokkere. Ingen af de nævnte stofgrupper kan generelt siges at være et absolut førstevalg i hypertensionsbehandlingen, men de er alle mulige førstevalg - med det nævnte forbehold for betablokkere."*

Denne ligeværdige effekt forudsætter dog, at patienterne vedvarende følger den ordinerede behandling, altså har en god compliance og dermed opnår den ønskede kliniske effekt.

Bedre compliance

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

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

Faktorerne ovenfor er af stor klinisk betydning, og vi henviser derfor til bilag 1, som beskriver de relevante referencer.

Den større grad af vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling med angiotensin-II antagonist i den kliniske hverdag fremgår også af en dansk undersøgelse, som er refereret i Medicintilskudsrådets indstilling, og som bygger på indberetninger til Lægemiddelstatistikregisteret om salg af ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist fra januar 1994 til september 2004. (*Ref. Angiotensin II antagonist: ordineres lægemidlerne til de rigtige patienter; side 6 og 11*).

Undersøgelsen viser bl.a., at efter den første ordination af en angiotensin-II antagonist har ca. 93% af patienterne siden kontinuerligt hvert år anvendt mindst 180 DVD (defineret som den lavest anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis). Dette gælder uanset, om patienterne tidligere har været i behandling med en ACE-hæmmer eller ej. I undersøgelsen omtales dette specifikke aspekt med, at "Samlet set indikerer tallene, at der er større sandsynlighed for, at en påbegyndt angiotensin-II antagonist-behandling resulterer i et vedvarende angiotensin-II antagonist forbrug, end at påbegyndt behandling med ACE-hæmmer resulterer i et vedvarende forbrug af ACE-hæmmer".

Den høje procentdel, der vedvarende overholder den ordinerede behandling med angiotensin-II antagonist, er en vigtig indikator på, at behandlingen

med angiotensin-II antagonister tolereres godt. Patienternes vedholdende behandling vil give den største sandsynlighed for, at de beskyttes mod kardiovaskulære events, så som apopleksi og myokardieinfarkt.

Den samlede konsistente dokumentation (bilag 1) af angiotensin-II antagonisternes specielle fordele med henblik på compliance indikerer, at der for patienterne findes en vigtig forskel mellem angiotensin-II antagonisterne og de øvrige lægemiddelgrupper.

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

Diabetogen effekt

For at sikre bredden i behandlingstilbuddet til patienterne, gør vi opmærksom på, at der er forskelle på lægemiddelklasserne med hensyn til diabetogen effekt hos hypertensionspatienter i langtidsbehandling. Elliott et al (Lancet 2007;369(9557):201-7) påviser i en meta-analyse, at færre patienter udvikler diabetes, når de bliver behandlet med en angiotensin-II antagonist, sammenlignet med de andre antihypertensiva (ACE-hæmmere, diuretika, calciumantagonister og beta-blokkere). Figur med data fra denne publikation findes i bilag 2.

Behov for mere intensiv behandling og anbefaling om behandlingsskifte

Medicintilskudsnævnet skriver i sin indstilling, at der fortsat er behov for en mere intensiv behandling, og at den største udfordring formentlig er at få opsporet de udiagnosticerede hypertensionspatienter. Dette er bl.a. baseret på, at der er for få patienter i flerstofbehandling.

Både de nationale og internationale guidelines på hypertoniområdet pointerer vigtigheden af flerstofbehandling, idet de fleste patienter ikke har tilstrækkelig effekt af et enkelt lægemiddel. Det er ofte mere effektivt at sænke blodtrykket ved at kombinere to eller flere lægemidler fra forskellige lægemiddelgrupper i lave doser, end at give et enkelt lægemiddel i en høj dosis. På denne måde reduceres også risikoen for bivirkninger.

I en meta-analyse med 354 randomiserede, dobbelt-blinde, kliniske forsøg med tiazider, betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonister og calciumantagonister (40 000 behandlede patienter og 16 000 på placebo) blev værdien af kombinationer med lave doser analyseret (Ref: Law M R et al. BMJ 2003;326;1427). Det blev vist, at symptomer, der kunne relateres til tiazider, betablokkere og calciumantagonister var stærkt dosisafhængige.

Symptomer forårsaget af ACE-hæmmere (hovedsagligt hoste) var derimod ikke dosisafhængige. Angiotensin-II antagonist forårsagede ikke flere bivirkninger end placebo. Med hensyn til kombinationsbehandling var konklusionerne: "Kombination med lave doser af lægemidler forøger effekten og formindsker antallet af bivirkninger" og "Tre lægemidler i lav dosis har en stor præventiv effekt, sådan at risikoen for apopleksi reduceres med $\frac{3}{4}$, og risikoen for hjertekarsygdomme halveres med en samtidig lav forekomst af bivirkninger. Kombination med lave doser bør anvendes som førstevalg ved behandling af forhøjet blodtryk".

Ønsket fra Medicintilskudsnettet om en mere intensiv behandling og opsporing af de udiagnosticerede hypertensionspatienter stemmer dårligt overens med, at de behandlende læger, som en konsekvens af Medicintilskudsnetts anbefalinger, skal ændre en ellers velfungerende behandling til en behandling med generelt tilskudsberettigede medicin.

Vi gør endvidere opmærksom på den problematik, at der ved omlægning af angiotensin-II behandlingen vil være en potentiel risiko for, at brug af højdosis monoterapi med de billigere generelt tilskudsberettigede alternativer vil øges, hvorved patienterne udsættes for unødvendige bivirkninger.

Krav om generel behandlingsomlægning udsætter patienter for unødvendigt besvær

Det er i Medicintilskudsnetts indstilling oplyst, at der i 2006 var næsten 200.000 patienter i behandling med en angiotensin-II antagonist. Hvis man, som det er nævnt i Medicintilskudsnetts indstilling, går ud fra, at 46% af disse patienter ikke forud har været søgt behandlet med en ACE-hæmmer, vil ca. 92.000 patienter skulle skiftes til behandling med en ACE-hæmmer. Man er på forhånd vidende om, at op mod 20% af patienterne får irritationshoste ved anvendelse af en ACE-hæmmer. Hvis det antages, at $\frac{3}{4}$ af de behandlede hypertensivere er velbehandlede, indebærer det, at kun ca. 23.000 patienter reelt bør skifte behandling, og op mod 5.000 af disse kan tvinges at skifte igen p.gr.a. bivirkninger. Hvis det accepteres, at det kun er rationelt at skifte behandling hos de ca. 23.000 patienter, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en angiotensin-II antagonist, bliver besparelspotentialet væsentlig mindre. Under alle omstændigheder vil det kræve betydelige ressourcer, både i form af ekstra besøg hos de behandlende læger, nye laboratorieprøver, gentagne blodtryksskontroller etc. samt den tid patienterne bruger på disse omstillingsforsøg, med heraf følgende eventuelle tab af arbejdstid for patienten. Desuden vil der være risiko for, at omstillingen kan give unødvendig uro hos patienterne og derved også påvirke compliance i negativ retning. Hos hypertensionspatienter, der samtidig har kronisk obstruktiv lungesygdom, vil det kræve flere yderligere lungeundersøgelser for at kunne afgøre, om øget hoste skyldes forværring af lungesygdommen, eller om hosten skyldes

behandling med ACE-hæmmer. Disse patienter ville mere rationelt kunne behandles med en angiotensin-II antagonist, i stedet for at skulle starte behandling med en ACE-hæmmer.

Der findes belæg i den internationale litteratur for, at både dårlig kontrolleret hypertension, manglende vedholdende overholdelse af den ordinerede behandling, ændring og ophør af behandling er forbundet med ekstra brug af ressourcer i sundhedsvæsenet, og dermed øgede omkostninger (Ref. Bourgault et al, J Hum Hyp, 2005; 19: 607-613).

AstraZeneca mener derfor, at patienter, som allerede er i behandling med en angiotensin-II antagonist, ikke bør skifte behandling, med mindre det er medicinsk nødvendigt.

Underbehandling

I stedet for Medicintilskudsrådets generelle anbefaling af behandlingsskift, bør der fokuseres på indsatsen for en optimering af den farmakologiske behandling af nydiagnosticerede og utilstrækkeligt behandlede hypertensivere. Kun hvis der er betydelige fordele for patienterne i et behandlingsskift, bør velbehandlede patienter have ændret deres farmakologiske behandling.

Medicintilskudsrådet gør i sin indstilling opmærksom på, at hypertension er underbehandlet i Danmark, og at det er vigtigt at understøtte udbredt behandling af hypertension. Hvordan dette sundhedsmæssige problem for den danske befolkning kan løses, er dog ikke beskrevet i Medicintilskudsrådets indstilling. Myndighederne bør på baggrund af den konstaterede underbehandling snarest muligt påtage sig ansvaret for, at flere patienter kommer i behandling, og at de, der er i behandling, behandles til mål. Den foreslåede omlægning af tilskuddet til antihypertensiva kan ikke i sig selv forventes at have positiv indflydelse på løsning af dette sundhedsmæssige problem – snarere tværtimod. Lægemiddelstyrelsen har ikke fremlagt en oversigt over, eller et estimat for, de nødvendige ressourcer og indsatser, som vil kunne løse problemet med underbehandling.

Udvikling af tilskudssystemet

Det er bekymrende, at den foreslåede ændring af tilskudsstatus opdeler hypertensionbehandlingen i Danmark i tilskudskategorier alene på baggrund af præparaternes pris. Man skal holde sig for øje, at tilskudsstatus er dirigerende for hvilken type medicinsk behandling, patienten bliver tilbudt. Høj kvalitet i behandlingen af hypertension fordrer en tilskudsstatus, der i højere grad overlader det til den behandlende læge at vurdere, hvilken type behandling der er optimal for den enkelte patient.

Ved den foreslåede ændring er der risiko for en udvikling hen imod et tilskudssystem, der alene fokuserer på pris, og som er blindt for kvalitet. Vi håber, at Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsrådet er opmærksomme på

risikoen ved et sådant system, som vil mindske bredden i behandlingstilbud-
det, forringe patienternes mulighed for en individuelt tilpasset og optimal be-
handling, indskrænke den lægefaglige mulighed for patientdifferentieret be-
handling, og formentlig øge presset andre steder i sundhedsvæsenet.

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


Information til patienterne

AstraZeneca finder det som ovenfor nævnt uhyre vigtigt, at der værnes om
kvaliteten og bredden i behandlingstilbuddet til patienterne for at sikre kvalite-
ten i den aktuelle behandling. Samtidigt bør patienterne involveres aktivt i
egen behandling og gives mulighed for at træffe aktive, informerede valg.

Myndighederne bør derfor sikre, at lægerne er agtpågivende over for at oply-
se patienten om medicinske behandlingsalternativer til den medicinske be-
handling, som lægen udskriver. Lægeloven foreskriver, at patienterne er be-
rettiget til denne information, uanset om de alternative behandlingsmuligheder
ikke vil være tilskudsdekkede.

AstraZeneca ser frem til, at Lægemiddelstyrelsen, under den endelige beslut-
ningsproces angående den foreslåede ændring af tilskudsstatus for angioten-
sion-II antagonisterne, tager hensyn til de synspunkter, som er anført i dette
brev.

Venlig hilsen
AstraZeneca A/S


Bente Lyng
Regulatory Affairs Manager,
M.Sc.Pharm

Bilag 1

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

Bedre compliance med angiotensin-II antagonist til behandling af hypertension

Den samlede konsistente dokumentation med angiotensin-II antagonisternes specielle fordele relateret til compliance indikerer, at der for patienterne findes en vigtig forskel mellem angiotensin-II antagonisterne og de øvrige lægemiddelgrupper. Dokumentationen fremgår af følgende:

Efterlevelse af behandlingen er af Urquhart (2001) defineres som bestående af følgende tre dele: accept af behandlingen (acceptance), vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling (persistency) samt efterlevelse af ordinationen (compliance). Opfyldelse af disse tre komponenter er grundlæggende for, om en given behandling lykkes. Vedvarende overholdelse af ordinationen er en nøgelfaktor for en langtidsbehandling. Dette er specielt relevant for antihypertensiv behandling, da hypertension generelt er en asymptomatisk og kronisk tilstand, som kræver langtidsbehandling med lægemiddel for opnå og opretholde kardiovaskulær beskyttelse.

Angiotensin-II antagonist er den første klasse af antihypertensive lægemidler, der har en bivirkningsprofil, som er sammenlignelig med placebo. Dette er vist for både Atacand[®] og for andre angiotensin-II antagonist.

Angiotensin-II antagonist er signifikant bedre tolereret end de øvrige lægemiddelklasser, og Atacand[®] har bl.a. dokumentation, der viser en bedre tolerabilitetsprofil sammenlignet med calciumantagonister (amlodipin), ACE-hæmmere (enalapril) og diuretika (hydroklortiazid).

De publikationer, der omtales nedenfor, viser at patienter, der behandles med antihypertensive lægemidler med færre bivirkninger, har i klinisk praksis en større grad af vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling. Disse publikationer er vigtige ud fra det særlige synspunkt, at angiotensin-II antagonist ikke kun tolereres bedre end de øvrige lægemiddelklasser, men at de også er mindst lige så effektive som de andre klasser. Det er dog vigtigt at skelne mellem effekt (efficacy, d.v.s. hvor godt et lægemiddel virker i et kliniske forsøg) og effektivitet (d.v.s. hvordan lægemidlet fungerer i den kliniske hverdag). Da den vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling med angiotensin-II antagonist er større i sammenligning med de øvrige klasser, er det forventeligt, at den faktiske effektivitet i den kliniske hverdag også er større. Denne hypotese bekræftes bl.a. af Newby et al (Circulation, 2006) og Granger et al (Lancet, 2005), idet efterlevelse af og vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling signifikant øger overlevelsen i patientpopulationer med hjerte-karsygdom og hjerteinsufficiens.

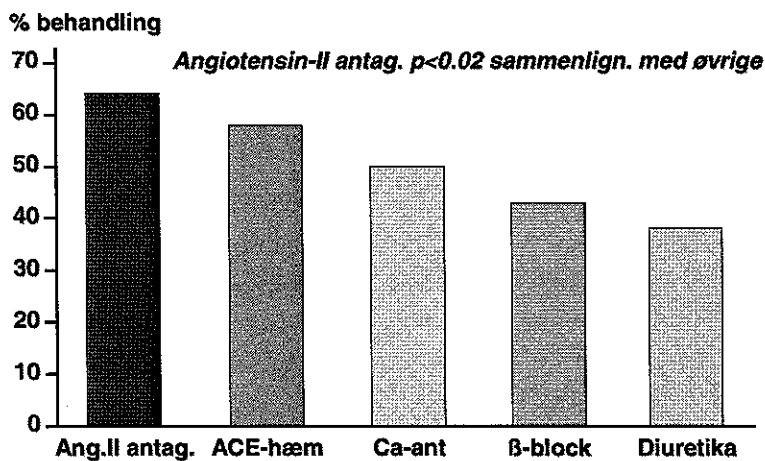
I en amerikansk undersøgelse af lægemiddelforbruget hos 21 723 patienter fandt Bloom (Clin Ther, 1998), at den vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling ét år efter start af behandlingen var væsentlig større

Bilag 1

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

for de klasser af lægemidler, der havde de færreste bivirkninger. Bloom undersøgte udskrivning af monoterapi ved hypertensionsbehandling og registrerede andelen af patienter, som efterlevede den ordinerede behandling efter et år. 64 % og 58 % af de patienter, som var i behandling med henholdsvis angiotensin-II antagonist og ACE-hæmmere, var stadigvæk i denne behandling efter et år. Kun 50% af calciumantagonist-patienterne og 38% af de thiazid-behandlede patienter var stadigvæk i behandling efter et år.

Stadigvæk på antihypertensiv behandling efter 1 år



Bloom et al 1998

Lignende resultater angående vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling findes i en undersøgelse fra Canada af Marentette et al (Can J Cardiol, 2002). I undersøgelsen, der var en femårig retrospektiv undersøgelse med 51 029 hypertensionspatienter, analyseredes patienternes vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling (persistence) med antihypertensive lægemidler. Resultaterne viste, at lægemiddelklasserne havde en statistisk signifikant effekt på patienternes vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling. Angiotensin-II antagonisterne havde den største indflydelse på den vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling, fulgt af ACE-hæmmere, calciumantagonister, betablokkere og diuretika i faldende rækkefølge. Forskellen i den vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling over tid fremgår af nedenstående figur.

Bilag 1

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

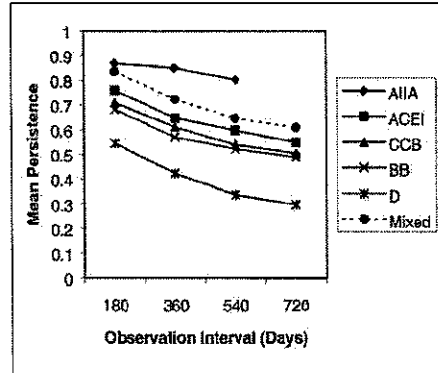


Figure 2) Persistence by drug classification and persistence interval in a study on antihypertensive therapy persistence and drug class. AIIA Angiotensin II antagonist; ACEI Angiotensin-converting enzyme inhibitor; BB Beta-blocker; CCB Calcium channel blocker; D Diuretic

I en retrospektiv kanadisk kohorteundersøgelse af Bourgault et al al (J Hum Hyp, 2005) bekræftes de resultater, der er beskrevet ovenfor. I denne longitudinale undersøgelse, som inkluderede 21 326 patienter fulgt i 3 år fandt man, at sandsynligheden for at patienterne afbrød behandlingen, var lavest, hvis patienterne havde fået ordineret en angiotensin-II antagonist. Forskellen mellem angiotensin-II antagonisterne og de andre lægemiddelklasser var statistisk signifikant. Undersøgelsen viste også, at de patienter, der var startet på en angiotensin-II antagonist, men som efterfølgende havde afbrudt behandlingen, havde en større sandsynlighed for at genoptage behandlingen (sammenlignet med de øvrige lægemiddelklasser). Undersøgelsen hovedresultater fremgår af nedenstående figurer.

Bilag 1

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

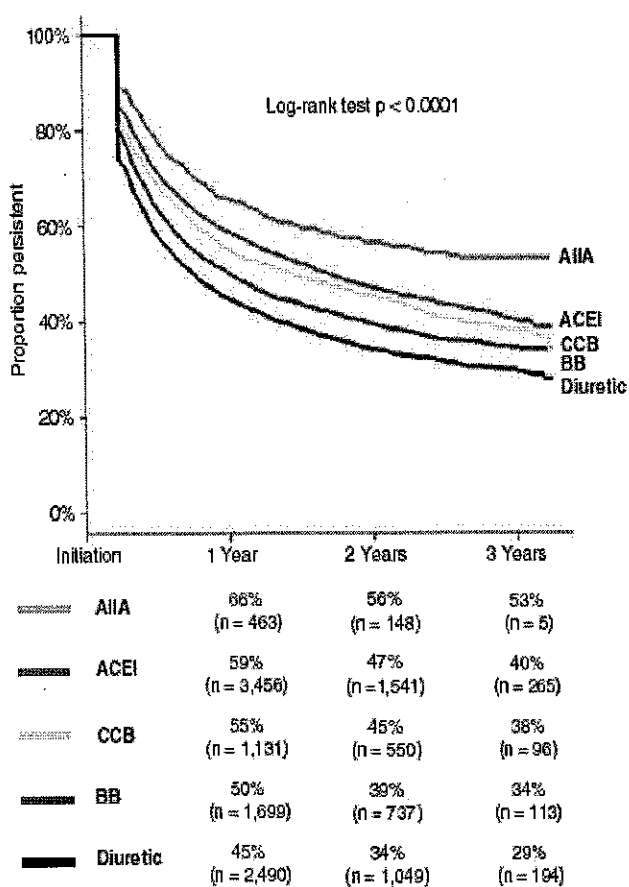


Figure 2 Persistence with AHT, by initial drug class.

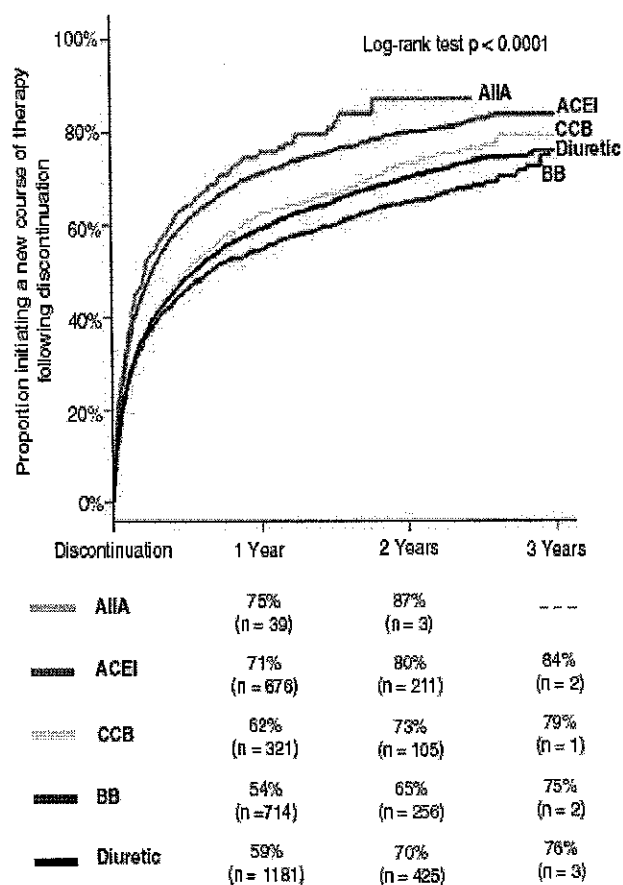


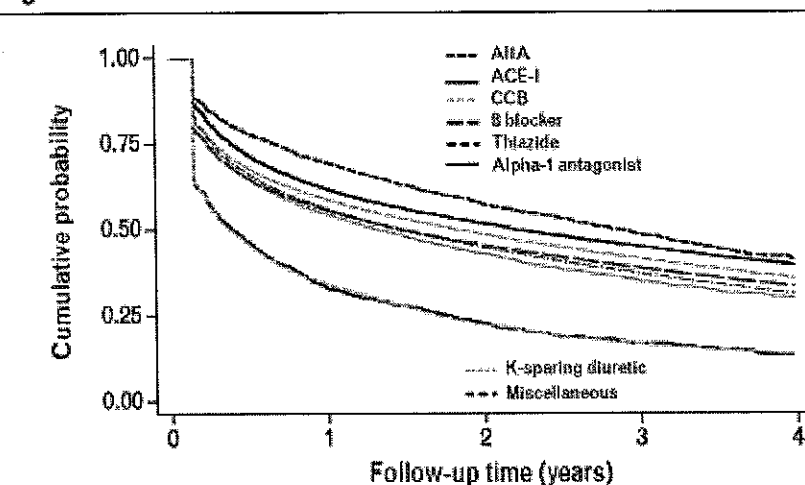
Figure 3 Initiation of a new course of therapy after a first treatment discontinuation, by initial drug class.

I en engelsk retrospektiv kohorte undersøgelse (Burke TA, 2006) med 109 454 hypertensionspatienter fandt man, at angiotensin-II antagonister, fulgt af ACE hæmmere havde den laveste klasse-specifikke risiko for, at behandlingen blev afbrudt. De fleste af de patienter, der i første omgang afbrød behandlingen, genoptog ikke behandlingen med et lægemiddel fra en af de andre klasser, medførende at disse patienter ikke blev behandlet med antihypertensiv medicin. Forskelle i bivirkningsprofilen er den mest sandsynlige forklaring på forskel i omfanget af seponering i de forskellige lægemiddelklasser, da angiotensin-II antagonisterne har færre bivirkninger end andre af de almindeligt anvendte lægemiddelklasser. Risikoen for, at behandlingen afbrydes, er vist i nedenstående figur.

Bilag 1

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

Fig. 1



AHT class	0	1	2	3	4
AHA	5184	2392	1201	499	154
ACE-I	36 396	18 552	12 653	8893	6087
CCB	41 019	20 083	13 569	9395	6417
β blocker	54 973	25 266	16 545	11 222	7513
Thiazide	71 331	33 295	21 092	13 763	8974
Alpha-1 antag.	7823	3174	1747	9392	598
K-sparing diuretic	1831	461	254	151	99
Miscellaneous	4681	1979	639	348	206

Kaplan-Meier plot and number of patients at risk at the beginning of each time interval over a 4-year follow-up period. AHA, angiotensin-2 antagonists; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; CCB, calcium-channel blocker; AHT, antihypertensive; K-sparing, potassium-sparing.

Der findes en række internationale undersøgelser, som kvalitativt bekræfter de resultater, som er præsenteret ovenfor. For eksempel er der de amerikanske (Conlin P.R. et al 2001, Thaker, D et al 2005, Wogen J, 2003), italienske (Esposti, E.D. et al 2002, Esposti L.D. et al 2002, Esposti, L.D. et al 2004, Mazzaglia G et al 2005, Poluzzi, E. t al, 2005), hollandske (Erkens, J.A et al 2005, Van Wijk, BGA et al 2005) og europæiske (Hasford, J. et al, 2002) undersøgelser, som viser, at vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling er højere for lægemidler med fordelagtig bivirkningsprofil. Nogle af resultaterne er sammenfattet i oversigtsartikler i American Journal of Managed Care (2005;11:S395-S399) og af Matchar D.B. i Annals of Internal Medicine (2008;148:16-29). I den sidstnævnte artikel findes nedenstående tabel, som giver en oversigt over 17 kliniske forsøg, hvor det konsistent blev vist, at den vedvarende overholdelse af den ordinerede behandling var noget bedre for angiotension-II antagonister end for ACE-hæmmere.

Bilag 1

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

Table 3. Studies of Persistence*

Study	Duration of Therapy	ACE Inhibitors, %			ARBs, %		
		Continued	Switched	Discontinued	Continued	Switched	Discontinued
Randomized trials							
Saito et al., 2004 (60)	6 mo	71	28	2	89	9	2
Koylan et al., 2005 (45)	6 mo	~82	-	-	~89	-	-
Longitudinal cohort studies							
Hayford et al., 2002 (80)	1 y	42	-	-	44.7-60.8	-	-
Mazzaglia et al., 2005 (83)	1 y	~50	~8	~42	~50	~10	~40
Bloom, 1998 (87)†	1 y	58	9	33	64	7	29
Conlin et al., 2001 (89)†	4 y	46.5	18.9	34.6	50.8	16.5	32.7
Erkens et al., 2005 (92)	1 y	59.7	-	-	62.0	-	-
Marentette et al., 2002 (93)	1 y	-	-	~35	-	-	~15
Bourgault et al., 2005 (88)	1 y	-	-	41	-	-	34
	2 y	-	-	53	-	-	44
	3 y	-	-	60	-	-	47
Burke et al., 2006 (95)	1 y	-	-	37.8	-	-	29.4
	2 y	-	-	48.0	-	-	41.3
	3 y	-	-	54.8	-	-	50.3
	4 y	-	-	60.4	-	-	57.8
Wogen et al., 2003 (94)	1 y	50	-	-	63	-	-
Degli Esposti et al., 2002 (90, 91)	1 y	30.7	9.4	59.9	33.4	24.6	42.0

* The ideal outcome would disaggregate patients into 4 mutually exclusive and exhaustive categories: continued initial medication without change, continued initial medication but added another medication from a different class, changed to another medication from a different class, and discontinued medication entirely. Almost all of the reports aggregated the first 2 categories, which we have combined throughout. Within each category, definitions are not entirely consistent but are close enough for comparison purposes. ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin II receptor blocker.

† These studies are from the same research team and report on the same study population at 1 year (Bloom) and 4 years (Conlin et al.).

Dårlig compliance har vigtige implikationer for udfaldet af behandlingen. Breekveldt-Postma et al. (ISPOR 2006, 2007) har for nyligt vist, at dårlig vedvarende overholde af den ordinerede behandling af hypertension leder til signifikant øget risiko for hospitalsindlæggelser forårsaget af myokardieinfarkt og apopleksi. På samme måde viser bl.a. Newby et al (Circulation 2006) og Granger et al (Lancet 2005), at høj compliance øger overlevelsen i patientpopulationer med hjerte-karsygdomme og hjerteinsufficiens.

REFERENCER

1. After the diagnosis: adherence and persistence with hypertension therapy. *Am J Manag Care.* 2005;11(13 Suppl):S395-9
2. Bloom, B.S., Continuation of Initial Antihypertensive Medication After 1 Year of Therapy, *Clinical Therapeutics*, 1998; 20: 671-681.
3. Bourgault, C. et al, Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study, *J Hum Hyp*, 2005; 19: 607-613.
4. Breekveldt-Postma N.S. et al., International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Annual International Meeting 2006, 2007
5. Burke T.A. et al, Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice *J Hypertens.* 2006;24:1193-1200.
6. Conlin, P.R. et al, Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes, *Clinical Therapeutics*, 2001 Dec; 23(12): 1999-2010.
7. Erkens, J.A. et al, Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005; 14: 795-803.
8. Esposti, E.D. et al, Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients, *J Hum Hyp*, 2002; 16: 439-444.

Bilag 1

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

9. Esposti, L.D. et al, A Retrospective, Population-Based Analysis of Persistence with Antihypertensive Drug Therapy in Primary Care Practice in Italy, *Clinical Therapeutics*, 2002; 24(8): 1347-1357.
10. Esposti L.D. et al, Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies, *J Clin Hypertension*, 2004 Feb; 6(2): 76-84
11. Granger, B.B et al, Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM-programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial, *Lancet*, 2005 Dec; 366(9502): 1989-1991
12. Marentette M. et al, Antihypertensive persistence and drug class, *Can J Cardiol*, 2002; 18: 649-656.
13. Matchar D.B., Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16-29.
14. Mazzaglia, G. et al, Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohorts study in primary care, *Journal of Hypertension*, 2005; 23: 2093-2100.
15. Newby K.L. et al Long term Adherence to Evidence-Based Secondary Prevention Therapies in Coronary Artery Disease, *Circulation* 2006; 113(2):203-212
16. Poluzzi, E. et al, Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy, *Eur J Pharmacol*, 2005; 61: 603-609
17. Thaker, D. et al, Patient compliance and persistency with antihypertensive agents: A comparison of agents in different therapeutic classes, *Am J Hypertens*, 2005; 18(5 suppl): 222A
18. Urquhart, J., Some economic consequences of non-compliance, *Curr Hypertens Rep*, 2001; 3: 473-480.
19. Van Wijk, B.L.G., et al; Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs, *Journal of Hypertension*, 2005; 23: 2101-2107.
20. Wogen J., Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting. *J Manag Care Pharm*. 2003;9:424-9.

Bilag 2

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

Diabetogen effect

I en meta-analyse med 48 randomiserede grupper i 22 kliniske forsøg med 143 153 patienter, som ikke havde diabetes ved randomisering, undersøgte man andelen af patienter, som udviklede diabetes under behandlingen. Forfatterne konkluderede, at færre patienter udvikler diabetes, når de bliver behandlet med en angiotensin-II antagonist, sammenlignet med de andre antihypertensiva (ACE-hæmmere, diuretika, calciumantagonister og beta-blokkere).

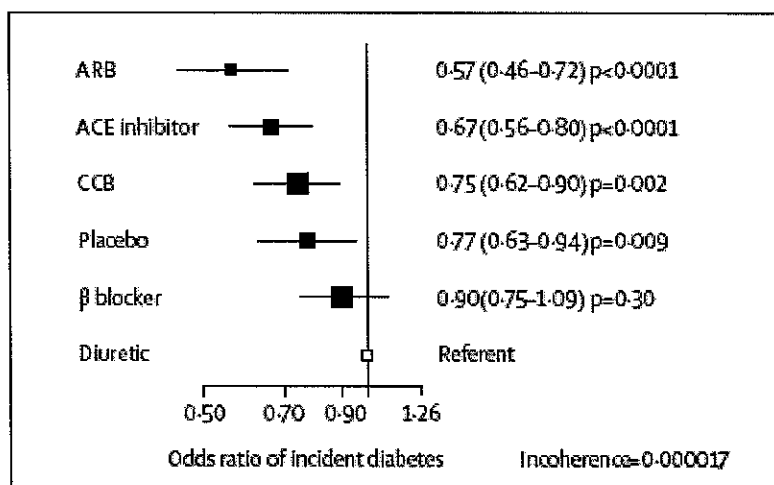


Figure 3: Results of network meta-analysis of 22 clinical trials

Trials included 143 153 patients. Initial diuretic used as referent agent (open box at odds ratio=1.00). Size of squares (representing the point estimate for each class of antihypertensive drugs) is proportional to number of patients who developed incident diabetes. Horizontal lines indicate 95% CI. Odds ratios to the left of the vertical line at unity denote a protective effect (compared with initial diuretic). Individual pair-wise comparisons between diuretic vs β blocker (p=0.30), placebo vs CCB (0.72), ACE inhibitor vs ARB (0.16) did not achieve significance (p<0.05).

REFERENCE

Elliott W et al., Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

**Boehringer Ingelheim
Danmark A/S**

5. maj 2008

Revurdering af tilskud til hypertensionsprodukter

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 29. januar sendt Medicintilskuds-nævnets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 i partshøring.

Nævnet anbefaler, at de dyreste ACE-hæmmere ikke længere skal oppebære generelt tilskud, og at det generelle tilskud til angiotensin-II antagonisters klausuleres til patienter, der ikke kan behandles med billigere lægemidler inden for ATC-gruppe C09.

Boehringer Ingelheim har som udgangspunkt forståelse for, at Medicintilskudsnævnet anbefaler, at tilskuddet ændres, så det fremmer anvendelsen af de billigste blandt i øvrigt ligeværdige lægemidler. Vi har derfor heller ingen kommentarer til, at tilskuddet fjernes til de dyreste ACE-hæmmere.

For så vidt angår forslaget om, at det generelle tilskud til angiotensin-II antagonisters skal klausuleres til patienter, der ikke kan behandles med billigere lægemidler, har Boehringer Ingelheim følgende kommentarer (udddybes på efterfølgende sider):

1. ACE-hæmmere er ikke ligeværdige med angiotensin-II antagonisters
2. Der er betydelige forskelle i indikation og anvendelsesområde for lægemidler i ATC-gruppe C09
3. Omlægning af medicineringen for velkontrollerede patienter indebærer risiko
4. Manglende initiativer, som kan komme underbehandling til livs

Deres ref. 5315-9

Vores ref. FZI

Telefon +45 39 15 88 99
Telefax +45 39 25 68 99
E-mail [fzi@cop.boehringer-
ingelheim.com](mailto:fzi@cop.boehringer-ingelheim.com)

Strødamvej 52
DK-2100 København Ø
Telefon +45 39 15 88 88
Telefax +45 39 15 89 89
www.boehringer-ingelheim.com

ACE-hæmmere er ikke ligeværdige med angiotensin-II antagonister

Medicintilskudsrådet har i sin indstilling lagt vægt på, at alle lægemidler indenfor ATC-gruppen C09 er ligeværdige. Men der er næppe tvivl om, at hovedparten af danske læger ville foretrække at ordinere angiotensin-II antagonister frem for ACE-hæmmere, hvis der ikke var forskel i prisen. Dette skyldes, at angiotensin-II antagonisterne som anført har færre bivirkninger end ACE-hæmmerne, især hoste, som ses hos op til 20% af patienter i behandling med ACE-hæmmere.

Der er også forskelle i den farmakologiske profil inden for gruppen af ACE-hæmmere og inden for gruppen af angiotensin-II antagonister samt imellem de to grupper.

Forskellen i pris skyldes, at ACE-hæmmere ikke længere nyder patentbeskyttelse, mens angiotensin-II antagonister fortsat er patenterede.

Klausulering af generelt tilskud til angiotensin-II antagonister vil være til gene for en gruppe patienter, som i kortere eller længere tidsrum må døje med bivirkningerne.

Hvorvidt hjertepatienter i Danmark skal have adgang til bedste (angiotensin-II antagonister) eller næstbedste (ACE-hæmmere) gruppe lægemidler som førstevalg, er en politisk afgørelse, men det er vanskeligt at hævde, at disse lægemidler er ligeværdige.

Forskelle i indikation og anvendelsesområde

Medicintilskudsrådet henfører i vidt omfang til klasseeffekter i sammenligningen af forskellige lægemidler inden for ATC-gruppen C09.

Denne vurdering bygger på anvendelsen af lægemidlerne til indikationen hypertension. Dette er naturligvis den primære anvendelse af disse lægemidler og der eksisterer relativt mange studier, som muliggør en sammenligning af ækvivalente doser for forskellige lægemidler.

Lægemidlerne i C09 anvendes imidlertid i varierende omfang til andre indikationer. Anvendelsen afhænger af indikationerne for de enkelte lægemidler.

Boehringer Ingelheim skal i denne forbindelse henlede Lægemiddelstyrelsens opmærksomhed på, at kun to lægemidler - ramipril og telmetsartan – har dokumentation for følgende anvendelse:

Nedsættelse af risikoen for myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død og behovet for revaskulariseringsprocedurer hos patienter over 55 år med kliniske tegn på kardiovaskulær lidelse (tidligere myokardieinfarkt, ustabil angina, tidligere CABG og/eller PTCA), slagtilfælde eller perifer vaskulær lidelse. Nedsættelse af risikoen for myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død og behovet for revaskulariseringsprocedurer hos diabetikere over 55 år, der udover deres diabetes har mindst 1 af følgende risikofaktorer: hypertension (systolisk blodtryk > 160 mmHg eller diastolisk blodtryk > 90 mmHg); højt kolesterol (>5,2 mmol/l), lavt HDL (<0,9 mmol/l); nuværende ryger; tilstedeværende mikroalbuminuri; klinisk tegn på perifer vaskulær lidelse¹.

Dette er den såkaldte HOPE-indikation for ramipril efter The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) studiet med 9.297 patienter offentliggjort i New England Journal of Medicine den 20. januar 2000. Undersøgelsen viste en relativ risikoreduktion på cirka 20% over 5 år for ramipril over placebo for myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død hos *patienter med høj risiko for kardiovaskulær lidelse, der i forvejen havde velkontrolleret blodtryk.*

En nyligt offentliggjort undersøgelse, The Ongoing Telmisartan Alone or in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), offentliggjort i New England Journal of Medicine den 8. april 2008, viste, at telmisartan medførte samme risikoreduktion som ramipril for patienter med høj risiko for kardiovaskulære lidelse. Undersøgelsen omfattede 25.620 patienter og var designet magen til HOPE studiet.

Ingen andre lægemidler i ATC-gruppe C09 har dokumenteret risikonedsettelse for patienter med høj risiko for kardiovaskulære lidelser. Der findes således kun 2 lægemidler, som har dokumenteret effekt for denne gruppe patienter.

I lyset af ovennævnte publicering, skal vi anmode Medicintilskuds-nævnet genoverveje tilskudsstatus for Micardis® (telmitarsan) i forbindelse med revurderingen.

Omlægning af medicinering af velkontrollerede patienter

Det er ikke helt klart, om Medicintilskuds-nævnets forslag indebærer, at patienter, der i dag er velkontrollerede og i behandling med angiotensin-II antagonist, skal have omlagt behandlingen eller ej.

¹ Indikationen for ramipril baseret på HOPE studiet.

Enhver omlægning af behandlingen er forbundet med risiko for kortere eller længerevarende stigning i blodtrykket for patienter, som i dag er velkontrollerede. I de kliniske undersøgelser med ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist er der typisk op mod 30-40% af patienterne, som ikke responderer (opnår tilstrækkelig blodtryksreduktion) på behandling med ACE-hæmmer eller angiotensin-II antagonist.

_____ Patienter, som ikke responderer på den nye behandling, skal fanges i kontrolbesøg efter mindst 7-10 dage (udvaskning af angiotensin-II antagonist). I denne forbindelse kan lægen justere dosis eller forsøge med andet præparat.

Det fremgår af høringsmaterialet, at der er omkring 216.000 patienter i behandling med angiotensin-II antagonist i Danmark, hvor 46% ikke har været søgt behandlet med en ACE-hæmmer. En eventuel omlægning ville med andre ord komme til at omfatte omkring 100.000 patienter.

En omskiftning af behandlingen for disse patienter vil betyde, at op mod 30-40.000 patienter ikke vil respondere på omlægningen af behandlingen. Patienterne vil skulle gennemføre flere konsultationer hos lægen for at få behandlingen justeret ind og en stor del af patienterne vil ende op i behandling med en angiotensin-II antagonist igen. Det samme gælder patienter, som har bivirkninger (hoste) ved behandling med ACE-hæmmere.

Hertil kommer, at omlægningen i sig selv vil give anledning til langt over 200.000 konsultationer, hvis samtlige patienter skal omskiftes fra angiotensin-II antagonist til ACE-hæmmer. I en tid med lægemangel i yderområder og pres på konsultationerne kan det virke som en stor mundfuld for primærsektoren at gennemføre denne omskiftning.

For patienter, som er velkontrollerede på en angiotensin-II antagonist vil en tvungen omskiftning til ACE-hæmmer altså betyde risiko for en midlertidig blodtryksstigning og dermed forøget risiko for myokardieinfarkt, slagtilfælde og andre kardiovaskulære tilfælde. Velkontrollerede patienter vil altså deltage i en omlægning, som kun indebærer risici for dem.

Vi skal anmode om, at Lægemiddelstyrelsen overvejer konsekvenserne af tvungen omskiftning af patienter, som i dag er i behandling med angiotensin-II antagonist og velkontrollerede, hvis styrelsen følger Medicintilskudsnævnets indstilling om klausuleret tilskud til angiotensin-II antagonist.

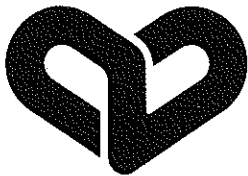
Initiativer mod underbehandling

Der er udbredt enighed om, at hypertension er underbehandlet i Danmark. Det er således almindeligt antaget, at halvdelen ikke er udiagnosticeret og at halvdelen af patienter i behandling ikke er velkontrolleret.

Vi efterlyser initiativer til at gøre noget ved dette massive problem, som underbehandling udgør.

Med venlig hilsen

Finn Ziegler,
Public Affairs manager



DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB DANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

148

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

5 - MAJ 2008

Odense, den 28. april 2008

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

Bestyrelsen i Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) har haft lejlighed til at gennemlæse Medicintilskudsrådets indstilling til Lægemiddelstyrelsen vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ovennævnte ATC-grupper til hjerte-kar-sygdomme. I den anledning har DCS følgende kommentarer:

Pkt. 7 og 8: Udvalgte ACE-hæmmere skal ikke fremover oppebære generelt eller generelt klausuleret tilskud:

I Danmark er behandlingen af patienter med hjerte-kar-sygdomme i videst muligt omfang baseret på evidens. I denne sammenhæng er det veldokumenteret, at ACE-hæmmere har livsforlængende effekt både hos patienter med hjerteinsufficiens og efter et hjerteinfarkt, hvilket blandt andet er vist i det velgennemførte danske studie med trandolapril (TRACE). Et relativt nyt stort multicenterstudie (EUROPA) med dansk deltagelse har tillige vist, at perindopril har en signifikant gunstig effekt på den kardiovaskulære mortalitet hos højrisikopatienter med aterosklerotisk hjertesygdom. Også ved hypertension har en række multicenterundersøgelser med perindopril vist gunstige resultater, for eksempel i ASCOT og HYVET og for nylig viste en undersøgelse (Accomplish) med benazepril i kombination med amlodipin en signifikant bedre effekt på overlevelsen end kombinationen med thiazid. I tilfælde af cerebrovaskulært insult har perindopril i studiet PROGRESS vist en gunstig effekt og samme er vist i kombination med diuretikum hos den meget hastigt voksende gruppe af patienter med diabetes mellitus (ADVANCE).

Lignende dokumentation foreligger ikke for de "gamle ACE-hæmmere, der tillige har kortere halveringstid." Der foreligger ikke head-to-head sammenligninger af de forskellige ACE-hæmmere ved de anførte sygdomstilstande og der er ikke evidens for, at der ikke er betydende forskelle mellem de enkelte stofgrupper. For ACE-hæmmere er der derimod betydelige forskelle i virkningsvarighed og fedtopløselighed, hvilket kan have betydning for stoffernes vævsfordeling og behandlingens effektivitet, herunder compliance.

Selv om der tales meget om klasseeffekt, hvad angår forskellige typer af hjertemedicin, bør der udvises forsigtighed med en generalisering af den kliniske effekt fra et præparat

Bestyrelse/Board:

Formand/President:

Henrik Steen Hansen
Odense Universitetshospital
Telefon 65 41 26 29
E-mail:
henrik.steen.hansen@
ouh.regionsyddanmark.dk

Lægelig sekretær/ Secretary:

Axel Brandes
Odense Universitetshospital
Telefon 65 41 18 96
E-mail: axbr@dadlnet.dk

Postadresse:

Hjertemedicinsk afdeling B
Odense Universitetshospital
5000 Odense C

Mailing address:

Dept. of Cardiology B
Odense University Hospital
DK-5000 Odense C
Denmark

Medlemmer/ Members:

Hans Erik Bøtcher
Århus Universitetshospital
Skejby

Morten Böttcher
Århus Universitetshospital
Skejby

Jens Kastrop
Rigshospitalet

Anne Sejr Knudsen
Vejle Sygehus

Thomas Melchior
Sygehus Roskilde

Tina Svenstrup Poulsen
Odense Universitetshospital

Claus Tveskov
Sygehus Fyn Svendborg

Lars Hvilsted Rasmussen
Århus Universitetshospital
Aalborg

Sekretariat/Secretariat:

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



DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB DANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

til et andet indenfor samme kategori. Som eksempel kan anføres Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) med 3029 patienter til sammenligning af de to betablokkere til behandling af hjerteinsufficiens. Hovedresultatet af denne undersøgelse viste en 17 % relativ reduktion i dødeligheden med carvedilol versus metoprolol. Denne forskel var højsignifikant ($P=0.0017$) til fordel for carvedilol.

Pkt. 9: Samtlige angiotensin-II antagonister meddeles generelt klausuleret tilskud:

For flere patientgrupper er der dokumentation for specifik prognostisk gevinst ved anvendelse af angiotensin-II antagonister, fx patienter med hypertension og venstre ventrikel hypertrofi (LIFE-undersøgelsen) og patienter med type 2 diabetes mellitus. Patentet for Cozaar udløber i september 2009, og det må forventes at prisen for Cozaar (Losartan) herefter falder væsentligt. Såfremt der foretages revurdering af tilskudsstatus for dette tidspunkt må der igen forventes en ny revurdering herefter pga. de ændrede økonomiske forhold.

Afsluttende bemærkninger:

DCS er enig i Medicintilskudsnævnets vurdering, at hypertension er underbehandlet i Danmark, og at der er vigtigt at understøtte god lægemiddelanvendelse/compliance ved behandling af hypertension. Imidlertid er det ikke DCS opfattelse, at Medicintilskudsnævnets indstilling er i overensstemmelse hermed. Selv om der opfordres til et passende langt varsel til at omstille patientens behandling til behandling med billigere behandlingsalternativer vil en af konsekvenserne være, at velbehandlede patienter i en periode ikke er i optimal kontrol af blodtrykket. I forbindelse med behandlingsskifte synes der således at være en øget kardiovaskulær risiko, fx vist i den nyligt publicerede VALUE-undersøgelse.

Ved udelukkende at lægge økonomiske betragtninger til grund for behandlingsstrategien ved behandling med lægemidler til patienter med hjerte-kar-sygdomme risikerer man derfor enten at undlade iværksættelse af eller fortsættelse af den for den individuelle patient bedste og mest rationelle medicinske behandling. En sådan ensidig strategi er DCS betænkelig ved. Vi står gerne til disposition for yderligere oplysninger, såfremt det findes nødvendigt.

Venlig hilsen

Henrik Steen Hansen
Overlæge, dr. med.
Hjertemedicinsk afd. B
Odense Universitetshospital
Formand
Dansk Cardiologisk Selskab

Hans Erik Bøtcher
Professor, overlæge, dr. med.
Hjertemedicinsk afd. B
Århus Universitetshospital, Skejby
Kommende formand
Dansk Cardiologisk Selskab

Bestyrelse/Board:

Formand/President:
Henrik Steen Hansen
Odense Universitetshospital
Telefon 65 41 26 29
E-mail:
henrik.steen.hansen@
ouh.regionyddanmark.dk

Lægelig sekretær/ Secretary:
Axel Brandes
Odense Universitetshospital
Telefon 65 41 18 96
E-mail: axbr@dadlnet.dk

Postadresse:
Hjertemedicinsk afdeling B
Odense Universitetshospital
5000 Odense C

Mailing address:
Dept. of Cardiology B
Odense University Hospital
DK-5000 Odense C
Denmark

Medlemmer/ Members:
Hans Erik Bøtcher
Århus Universitetshospital
Skejby

Morten Bøttcher
Århus Universitetshospital
Skejby

Jens Kastrup
Rigshospitalet

Anne Sejr Knudsen
Vejle Sygehus

Thomas Melchior
Sygehus Roskilde

Tina Svenstrup Poulsen
Odense Universitetshospital

Claus Tveskov
Sygehus Fyn Svendborg

Lars Hvilsted Rasmussen
Århus Universitetshospital
Aalborg

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



43

Medicintilskuds-nævnet
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

5 - MAJ 2008

DEPARTMENT OF
PHARMACOLOGY

Jørgen Rungby MD DMSc
Chief Physician
Professor of Pharmacology and
Toxicology

Date: 250408

Vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C02, C03, C07, C08 og C09:

Dansk Endokrinologisk Selskab har haft lejlighed til at læse og takker for muligheden for at kommentere medicintilskuds-nævnets forslag til ændringer af tilskudsstatus for disse lægemidler.

Vi har specielt gennemlæst forslagene med endokrinologiske (først og fremmest diabetes-) patienters øjne vedrørende deres behov for behandling af hjertesvigt og behov for behandling af truende eller manifest nyresygdom.

Samtidig har vi fokuseret på den antihypertensive behandling, der også ofte varetages i endokrinologisk regi.

En stor del af den dokumentation, der foreligger for antihypertensiv behandling, specielt ved diabetes, er udviklet af eller i samarbejde med danske læger, vi har således ved udarbejdelsen af denne besvarelse haft lejlighed til at konsultere den højeste ekspertise på feltet. Om end der ikke kan være fuld evidens for alle behandlinger tilstræber vi at anbefalinger, herunder tilskudsjusteringer, frembringes efter retningslinjerne for evidensbaseret medicin.

Vedrørende punkterne 1-6 i Tilskuds-nævnets indstilling har vi ingen kommentarer.

Vedrørende punkterne 7-9 har vi følgende kommentarer:

1. En indskrænkning i antallet af lægemidler med generelt tilskud vil medføre en række skift i allerede etablerede behandlinger hos en meget stor gruppe af patienter. Skift fra behandling med et stof, som både læge og patient har høstet erfaringer med og evt. efterfølgende yderligere skift pga. optræden af bivirkninger, vil utvivlsomt i kortere eller længere perioder for en lang række patienter betyde sub-optimal behandling. Det er således ikke acceptabelt at foreslå skift fra en velfungerende behandling. Dette vil være konsekvensen af de foreslåede ændringer.

Department of Pharmacology
Faculty of Health Sciences
University of Aarhus
The Bartholin Building
Wilhelm Meyers Allé
DK-8000 Aarhus C
Denmark
Tel: +45 8942 1708
Fax: +45 8612 8804
Email:
jr@farm.au.dk
Web:
www.pharmacology.au.dk



DEPARTMENT OF
PHARMACOLOGY

Forslaget om først ACE-hæmmer og siden, hvis bivirkninger eller utilfredsstillende behandlingseffekt, AT2-antagonister, kan accepteres med nedenstående forbehold.

2. Dokumentationen for den nyrebeskyttende effekt af behandling med antihypertensiva ved diabetes (type-2) ligger i al overvejende grad på AT2-antagonisterne, der bør være tilgængelige som et fuldt tilskudsberettiget 1. valg ved denne tilstand diabetisk nyresygdom ved type 2 diabetes på linje med ACE-hæmmere.

3. Det er ikke acceptabelt, at de ACE- hæmmere, herunder specielt perindopril, for hvilke der foreligger bedst dokumentation for en positiv effekt på hårde endepunkter fjernes fra tilskudslisten. En betydelig dokumentation tyder på, at der på trods af en væsentlig klasseeffekt er en individuel fordel ved nogle af de stoffer, der foreslås fjernet, specielt synes forholdene vedrørende engangsdosering/togangsdosering at være af betydning. Ligeledes er de største randomiserede kliniske undersøgelser foretaget med nogle af disse præparater.

Dansk Endokrinologisk Selskab er således ikke enig i Lægemiddeltilskudsnævnets vurdering af den foreliggende dokumentation, og vi deltager meget gerne i en yderligere diskussion heraf.

Med venlig hilsen

Jørgen Rungby
Professor, overlæge, dr.med.
Formand for Dansk Endokrinologisk Selskab

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

Dato: 30. april 2008

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

Under henvisning til brev fra Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskuds nævnets redegørelse dateret 29. januar 2008, skal vi på Dansk Hypertensionsselskabs vegne kommentere de af Medicintilskuds nævnets fremsatte forslag Om ændringer i medicintilskuddet til de nævnte lægemidler. Dansk Hypertensionsselskabs bestyrelse har læst Medicintilskuds nævnets forslag og diskuteret indholdet ved bestyrelsesmødet.

Der er to vigtige ændringsforslag:

1. At tilskuddet bortfalder til "de dyre ACE-hæmmere", men at tilskuddet fastholdes uændret til de "billige ACE-hæmmere".

Bestyrelsen finder, at en stor del af patienterne lige såvel kan behandles med et præparat inden for "billige ACE-hæmmere", men det skal erindres, at en række af de "billige ACE-hæmmere" har relativt kort virkningsvarighed, således at de oftest skal doseres 2 til evt. 3 gange i døgnet. Dette er ikke tilfældet med flere af de "dyre ACE-hæmmere". Der findes situationer hvor det er klar mere hensigtsmæssigt med de enkle doseringsregimer. Vi vil foreslå at der kunne søges om tilskud i sådanne specielle situationer.

Det bør også tages i betragtning, at dokumentationen for de enkelte ACE-hæmmere ikke er lige massiv, eks. findes der vedr. Enalapril ingen dokumentation om gunstig effekt ved iskæmisk morbus cordis, mens omvendt dokumentationen for Perindopril her er meget massiv.

Det vil være problematisk at skulle omstille en lang række patienter fra "en dyr ACE-hæmmer" til en "billig ACE-hæmmer". Det vil kræve øget antal behandlingskontroller for at sikre sig den nødvendige behandlingseffekt for at nå behandlingsmålene.

2. Dernæst foreslås det vedr. angiotensin-II-antagonister, at disse ændrer tilskudsstatus, og at der meddeles dem generelt klausuleret tilskud, således at tilskuddet kan ydes hos "patienter med behandlingskrævende hypertension eller anden form for hjertekarsygdom og behandling med generel tilskudsberettiget billigere lægemidler med virkning på renin angiotensin systemet har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler".

Bestyrelsen har en række forbehold:

A) Vi finder det vil være meget u hensigtsmæssig i en lang række situationer, at skulle omstille en patient som er velbehandlet på en angiotensin-II-antagonist, til en billig ACE-hæmmer med den risiko der ligger i optræden af bivirkninger, samt at patienten i en periode risikerer ikke at opnå den optimale blodtryk kontrol, da det kan være vanskeligt umiddelbart at ramme den korrekte dosering. Vi skal understrege, at der i den nyligt publicerede Value undersøgelse, var en øget kardiovaskulær morbiditet/mortalitet inden for de første 3-6 måneder efter et behandlingsskift,

hvis blodtrykket ikke i denne periode havde nået behandlingsmålet. Der synes således også at være en vis øget risiko forbundet med behandlingsskift. Dette vil under alle omstændigheder give anledning til en række ekstra kontroller som vil reducere den økonomiske gevinst. Ydermere vil det være vanskeligt for den enkelte patient at forstå at han/hun fra en behandling som fungerer optimalt, og bivirkningsfrit, som har været givet i en årrække, pludselig skal ændres til et andet behandlingsprincip. Vi skal foreslå at det gøres muligt at klausuleringen kun gælder for patienter hvor behandlingen initieres. Og/eller at det må bero på den behandlende læges skøn om det er hensigtsmæssig/praktisk gennemførligt problemfrit, at omstille til anden behandling.

B) Vi skal anføre, at der hos flere patientgrupper er specielt god dokumentation for anvendelsen af angiotensin-2-antagonister. Dette gælder eks. hos patienter med hypertension og venstre ventrikel hypertrofi (fortykket hjertemuskulatur). Med den viden der findes i dag vil specialister have svært ved at skulle forsvare at billige ACE-hæmmere er ligeværdige. Det samme gælder for patienter med type 2 diabetes.

C) Endelig: Patentet for Cozaar udløber i september 2009 hvorefter det må antages, at prisen falder drastisk, således at Cozaar (Losartan) på dette tidspunkt, på trods af eventuelle nye tilskudsregler, ville opnå generelt tilskud. Hvis forslaget om nye tilskudsregler gennemføres i dette år, vil det medføre megen forvirring om ændring af medicin fra AIIA til ACE-hæmmere – og – tilbage igen! En indførelse af de nye tilskudsregler september 2009 ville forsimple omlægningsfasen ganske betydeligt.

Vi enige i Medicintilskudsnevnets vurdering, at der findes en betydelig underbehandling på hypertensionsområdet. Som Dansk Hypertensionsselskab tidligere har foreslået, burde det være udgiftsneutralt for patienten uanset om behandlingen skulle omfatte et eller op til eks. fire forskellige blodtryksnedsættende medikamenter. Dette tilgodeses ikke tilstrækkeligt ved det gældende behovsafhængige medicintilskudssystem.

Skulle det ønskes, bidrager vi gerne med yderligere informationer.

På vegne af Dansk Hypertensionsselskabs bestyrelse

Med venlig hilsen

Tage Lysbo Svendsen
Overlæge dr. med.
Tidligere formand for Dansk Hypertensionsselskab
Kardiologisk Afd.
Holbæk Sygehus

Hans Ibsen
Professor, overlæge, dr. med.
Formand for Dansk Hypertensionsselskab
Kardiologisk Afd.
Holbæk Sygehus



Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
E-mail: ET@dkma.dk

Dato: 25. april 2008
J.nr. 2008-86/138068

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09.

Dansk Medicinsk Selskab har den 31. januar 2008 modtaget ovennævnte henvendelse, som også er fremsendt til en relevante selskaber under DMS.

Dansk Medicinsk Selskab finder, at revurderingen af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme er udsendt til de relevante selskaber, og vi agerer i tillid til, at de kan og vil levere de ønskede bemærkninger til jer.

Med venlig hilsen

J. Michael Hasenkam
Formand
Professor, dr.med.

Formand:
Professor, dr. med. J. Michael Hasenkam
Hjerte-lunge-karkirurgisk afdeling T
Århus Universitetshospital, Skejby
8200 Århus N
Tlf. 89 49 54 80
Tlf. 86 15 85 14 (privat)
E-mail hasenkam@ki.au.dk

Lægelig sekretær:
Overlæge, dr. med. Ida E. Holm
Patologisk Institut
Aalborg Sygehus /
Århus Universitetshospital
9100 Aalborg
E-mail: idaholm@dadlnet.dk

Sekretariat:
Fællessekretariatet, Bitten Dahlstrøm
Trondhjemsgade 9
2100 København Ø
Tlf. 35 44 84 01
Fax. 35 44 85 03
E-mail bda@dadl.dk
www.dms.dk

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Anne-Lise Kamper [anne-lise.kamper@rh.regionh.dk]

Sendt: 6. maj 2008 09:34

Til: NIKOLAI LAURSEN - 9102; ELISABETH THOMSEN - 9306

Cc: jkmw@dadlnet.dk; jens.kristian.madsen@sygehusviborg.dk; pi@dadlnet.dk;
Claus.Bistrup@ouh.regionsyddanmark.dk; secretary@nephrology.dk; Marianne Rix;
taasti@dadlnet.dk

Emne: høringsvar, nefrologisk selskab

Kære Nikolaj Laursen og Elisabeth Thomsen,
Hermed Dansk Nefrologisk Selskab`s høringsvar vedr ændret tilskud på antihypertensive midler.

Besvarelsen, som er fra den samlede bestyrelse, fremsendes ligeledes med alm. post.

Mail i kopi til bestyrelsen i Dansk Nefrologisk Selskab.

Venlig hilsen

Anne-Lise Kamper
Formand Dansk Nefrologisk Selskab
Overlæge, dr.med.
Nefrologisk afdeling P2132
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Tlf. 35452137

E-mail anne.lise.kamper@rh.regionh.dk

Lægemiddelstyrelsen,
Axel Heides Gade 1
2300 København S

1. maj 2008

Vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09

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

Der er taget udgangspunkt i den nefrologiske patientpopulation, som omfatter svær hypertension hos ikke-nyresyge, akut og kronisk nyresygdom, herunder dialyse- og nyretransplantationspatienter.

Der findes ikke danske tal for prævalensen af kronisk nyresygdom. I en norsk befolkningsundersøgelse fra 2006 er fundet en prævalens på omkring 10 % af befolkningen. De fleste af disse mennesker har lettere grad af kronisk nyresygdom, ledsaget af hypertension og en stor overrisiko for kardiovaskulær sygdom. Kronisk nyresygdom fører i en del tilfælde til nyresvigt med behov for dialyse resten af livet eller nyretransplantation. I Danmark er der årligt ca 700 patienter, som starter kronisk dialysebehandling, og antallet af dialysepatienter er mere end fordoblet over de seneste 10 år til nu ca 2500. Af de ca 700 patienter, der årligt påbegynder kronisk dialysebehandling, har omkring 25 % diabetisk nefropati som grundsygdom, næsten lige mange med type 1 og type 2 diabetes. Dialysebehandling er forbundet med høj dødelighed, især pga hjerte-karsygdom. Samfundets omkostninger ved dialyse er ca 1/2 mill kr årligt per patient. Behandling med nyretransplantation begrænses af organmangel.

Det er derfor meget væsentligt, at patienter med kronisk nyresygdom behandles optimalt, således at behovet for dialyse kan forsinkes eller dialyse måske endog undgås, ligesom komplikationer og følgesygdomme kan forebygges. Antihypertensiv og anti-proteinurisk behandling er de vigtigste elementer i denne behandling, herunder især medikamentel blokade af renin-angiotensinsystemet. Mange patienter diagnosticeres med fremskreden sygdom, og mange er insufficient behandlede. Der er således også indenfor det nefrologiske område en betydelig underbehandling af hypertension.

Ad tilskudsændring til ACE-hæmmere

- Det skal bemærkes, at captopril som følge af kort halvveringstid skal doseres to gange i døgnet, hvilket ikke er tilfældet for de øvrige ACE hæmmere. Antihypertensiv behandling med en enkelt daglig dosering foretrækkes.

Ad tilskudsændring til angiotensin-II antagonister

Valg af præparat ved ukompliceret hypertension:

- Ligeværdige førstevalgspræparater ved ukompliceret hypertension er thiaziddiuretika, calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonister. β -blokkere har indtil for nylig været blandt førstevalgspræparaterne, men er vist at være mindre organprotektive, især hvad angår apopleksiforebyggelse. Det er hos den enkelte patient ikke forudsigeligt, hvilken type antihypertensivt middel, der vil være mest effektivt. Ved moderat og svær hypertension må oftest gives kombinationsbehandling med flere antihypertensiva. Der opnås additiv effekt ved at kombinere ACE-hæmmere eller angiotensin-II antagonister med diuretikum eller calciumantagonist, evt. ved anvendelse af fast kombination. Såfremt 2-stofsbehandling ikke fører til det ønskede blodtryksfald, forsøges kombinationsterapi med 3 eller flere præparater.

Organprotektion:

- Antihypertensiv behandling medfører regression af venstresidig ventrikelhypertrofi. I LIFE studiet fandtes, at angiotensin-II antagonisten losartan gav større regression af venstresidig ventrikelhypertrofi og bedre apopleksiforebyggelse end β -blokkeren atenolol med samme blodtryksreduktion.
- Hypertension hos patienter med type 1 eller type 2 diabetes er essentiel eller tegn på diabetisk nefropati. Ved essentiel hypertension vil samtidig tilstedeværelse af diabetes mellitus medføre en markant øgning af den kardiovaskulære risiko, som reduceres ved effektiv antihypertensiv behandling. Ved type 1 diabetes med mikroalbuminuri eller nefropati er der bedst dokumentation for ACE-hæmmer og ved type 2-diabetes med mikroalbuminuri eller nefropati for angiotensin-II antagonister.
- Hypertension kan være en følge af parenkymatøs nyresygdom, men kan også fremkalde eller forværre nyrepåvirkningen. Patienter med kronisk nyresygdom behandles primært med diuretika og midler, der blokerer renin-angiotensinsystemet. Sidstnævnte har en protektiv virkning på nyrefunktionen ud over selve blodtryksnedsættelsen.
- Incidensen af dialysekrævende nyresvigt i Danmark er stabiliseret i de seneste 3 år, primært som følge af et fald i incidensen af terminal diabetisk nefropati. Dette tilskrives effektiv farmakologisk nyreprotektiv behandling.
- Kombinationsbehandling med ACE hæmmer og angiotensin-II antagonist anvendes ved behandlingsresistent proteinuri og hypertension. Et enkelt studie har vist øget nyreprotektion ved denne behandling hos patienter med ikke-diabetisk nefropati.

Bivirkninger:

- Antihypertensiv behandling er i reglen livsvarig. Mange patienter er uden symptomer på forhøjet blodtryk, bivirkninger til behandlingen er derfor generelt uacceptabelt. Angiotensin-II antagonisterne tolereres godt og har meget begrænsede bivirkninger.

Sidevirkninger:

- Angiotensin-II antagonisterne har flere positive sidevirkninger:
 - Antidiabetogen effekt
 - Uricosurisk effekt (kun losartan). Effekten er beskeden, men er en fordel ved bl.a nedsat nyrefunktion, hvor plasmaurat i reglen er forhøjet, og hos transplanterede patienter, hvor cyclosporin A bidrager til forhøjet plasmaurat
 - Hæmning af posttransplantations erythrocytose, som optræder hos en del nyretransplanterede patienter. ACE hæmmere har samme effekt.

Tilskudsændrings betydning for forskning

Der skønnes at ville være en betydelig risiko for et fald i forskningsaktiviteten indenfor hypertension, proteinuri og organprotektion i tilfælde af en fjernelse af det generelle tilskud til nogle midler, der blokerer renin-angiotensinsystemet, især angiotensin-II antagonisterne.

Tilskudsændrings betydning for prisudvikling indenfor antihypertensivelægemidler

Der savnes overvejelser vedrørende den forventede prisudvikling indenfor området i tilfælde af en gennemførelse af den forelagte tilskudsændring.

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 forbundet med betydelige udgifter til ekstra kontrolbesøg, idet det generelt anbefales at foretage blodprøvekontrol ved justering i en behandling, der blokerer renin-angiotensinsystemet.

Sammenfatning

En stor del af den danske befolkning har udiagnosticeret eller insufficient behandlet hypertension. Der er aktuelt en øget opmærksomhed på denne vigtige problemstilling. På denne baggrund forekommer det forkert, såfremt angiotensin-II antagonisterne, som har dokumenteret organprotektive virkninger, meget få bivirkninger og positive sidevirkninger ikke fremover skal oppebære generelt tilskud. Konsekvensen heraf vil være et meget tvetydigt budskab til befolkningen, patienter og behandlingsansvarlige.

Øget diagnosticering og behandling af hypertension vil formentlig også føre til øget og tidligere diagnosticering af kronisk nyresygdom, hvilket må antages at kunne medføre en betydelig forbedring i den nuværende dårlige prognose for denne patientgruppe. Det skal fremhæves, at der i de seneste år er sket en stabilisering af incidensen af dialysekrævende diabetisk nefropati, som tilskrives effektiv farmakologisk nyreprotektiv behandling. Både ACE-hæmmere og angiotensin-II antagonist har en berettiget meget stor anvendelse ved kronisk nyresygdom.

Dansk Nefrologisk Selskab anbefaler en bevarelse af det generelle tilskud på præparater, der blokerer renin-angiotensinsystemet. Det vurderes særlig uhensigtsmæssigt at klausulere tilskuddet til samtlige angiotensin-II antagonist.

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

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Peter Torsten Sørensen [pts@dsam.dk]

Sendt: 23. maj 2008 14:34

Til: ELISABETH THOMSEN - 9306

Emne: hørings svar

Kære Elisabeth

Hermed et hørings svar. Tak for muligheden for at afgive svar.

Med venlig hilsen
Torsten

Torsten Sørensen
DSAM's sekretariat
Postboks 2099
1014 København K
Tlf: 3532 6590
pts@dsam.dk

Til Lægemiddelstyrelsen
Att.: Elisabeth Thomsen

DSAM skal herved takke for muligheden for at afgive høringssvar vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 selv om fristen for høringssvar er overskredet. Vi skal beklage det sene svar. Vi er vidende om, at DSAM ifølge styrelsens udsendelseslister skulle have modtaget materiale til høring, men selskabet har tilsyneladende ikke modtaget dette.

DSAM er overordnet enig i tilskudsnævnets anbefalinger, som vil bidrage til rationel farmakoterapi på et solidt fagligt grundlag. Selskabet kan således støtte alle anbefalingerne, men vi har nogle forbehold i forhold til anbefalingerne for grupperne C09C og C09D.

Der er ingen evidens for, at angiotensin-II hæmmere (AIIA) skal være førstevalgspræparat ved hypertension. Det virker derfor logisk, at understøtte en ligeværdig og billigere behandling med ACE-hæmmere som første valg. Mange praktiserende læger anvender dog også thiazider og calciumantagonister som første valg.

DSAM's forbehold gælder alene de patienter, der allerede er i behandling med AIIA. De praktiserende læger er vant til at høre på patienternes bekymringer over at pakninger og tabletter skifter udseende, men har hidtil forklaret dette som substitution til kopipræparat uden betydning for behandlingen. Nu foreslås at skifte til behandling i en anden klasse med en kendt bivirkningsprocent for hoste på 15% og andre mulige bivirkninger. 15% af de 46% LMS anfører behandles på usagligt grundlag får således også bivirkninger.

Til trods for evidensbaserede guidelines inden for mange fagområder er en væsentlig kilde til at understøtte beslutningen om præparatvalg i almen praksis fortsat andre speciallæger på sygehuse og i speciallægepraksis. Dels er patienterne sat i behandling af andre speciallæger og får genudleveret medicin fra egen læge og dels får de praktiserende læger erfaring med disse præparater via førstnævnte gruppe. Patienter, der er sat i behandling af andre speciallæger, er meget vanskelige at motivere til anden behandling.

Samlet set vil den foreslåede omstilling i almen praksis medføre megen bekymring og flere kontroller i omstillingsperioden, hvilket vil medføre en ikke ubetydelig merudgift for samfundet. En omstilling, som den foreslåede, der involverer mange patienter med dosisdispensering og medicinudlevering via hjemmeplejen, vil ligeledes udløse tilfælde af fejlmedicinering og deraf følgende ekstra konsultationer.

Når det samtidig vides, at patentet på losartan med en markedsandel inden for AIIA på ca. 75% udløber om et år, virker det formålsløst, at iværksætte en større omlægning med deraf følgende udgifter og bekymring, når besparelsen ved omlægningen vil blive væsentligt mindre om et år.

DSAM støtter således alle anbefalingerne fra Medicintilskudsnævnet, men skal kraftigt anbefale at indstilling 9 vedrørende C09C og C09D kun indføres ved opstart af behandling med AIIA så de patienter, der er i behandling med AIIA, fortsat kan oppebære tilskud til denne behandling.

Anbefalingen for klausuleret tilskud kunne se således ud:

”Patienter med behandlingskrævende hypertension eller anden form for hjerte-kar-sygdom, hvor behandling med generelt tilskudsberettigede billigere lægemidler med virkning på renin-angiotensin systemet, har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler eller hvor behandlingen med angiotensin-II antagonist er indledt før den xx.xx.2008”

Med venlig hilsen

P. Torsten Sørensen
DSAM

Medicintilskudsnet
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

5 - MAJ 2008

Vedrørende Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme

Dansk Selskab for Apopleksi noterer med bekymring, at tilskudsreglerne for angiotensin receptor blokkere (ARB's) og visse (de dyre) angiotensin konverterende enzym blokkere (ACE blokkere) ønskes ændret. Der argumenteres med en klasseeffekt for ACE blokkerne.

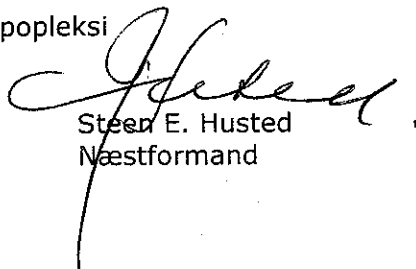
Bekymringen går specielt på sidstnævnte stofgruppe, der med baggrund i referenceprogrammet for Apopleksi gives en stærk anbefaling hos patienter med apopleksi og hypertension. Bedst dokumenteret med en klar behandlingsgevinst i et velkontrolleret studie uafhængig af industriel indflydelse er Coversyl Comb (perindopril og indapamid).

Det er ikke acceptabelt på nuværende tidspunkt, da en mulig klasseeffekt mangler videnskabelig dokumentation, at tvinge patienter i behandling med denne stofkombination, at skifte til en alternativ og billigere stofkombination af indapamid og en ACE blokker. Det er heller ikke acceptabelt at tvinge læger til at initiere en kombinationsbehandling (indapamid i kombination med anden ACE blokker), som savner videnskabelig dokumentation hos denne høj-risiko population af patienter.

Antihypertensiv behandling af apopleksipatienter må anses for at være den væsentligste risikomodificerende behandling og bør være funderet i eksisterende dokumenterede behandlingsregimer.

På vegne af
Dansk Selskab for Apopleksi

Palle Pedersen
Formand


Steen E. Husted
Næstformand

midt
regionmidtjylland

Dato 30.04.2008

Journalnr.

Email: steen.husted@as.aaa.dk

Direkte tel. +45 89 49 76 13

Ref. SH/bmi

Side 1/1

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: STEFFEN THIRSTRUP - 9187

Sendt: 5. februar 2008 11:18

Til: ELISABETH THOMSEN - 9306

Emne: SV: Medicintilskuds nævnstes indstilling vedr. C02, C03, C07, C08 og C09

Til Medicintilskudsnævnet c/o Elisabeth Thomsen

J.nr. 5315-9

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi har med interesse læst og vurderet Deres henvendelse af 29. januar 2008.

Selskabet har ingen kommentarer til de foreslåede ændringer

På bestyrelsens vegne
Steffen Thirstrup

Steffen Thirstrup, MD, PhD

Chief Medical Officer / Overlæge
Member of CHMP

Formand for DSKF

Danish Medicines Agency / Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

T: +45 4488 9187

F: +45 4488 9376

STH@dkma.dk

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Berit Jul Mosgaard [bjmosgaard@dadlnet.dk]
Sendt: 10. april 2008 17:03
Til: ELISABETH THOMSEN - 9306
Emne: SV: Høring over lægemidler i ATC-gruppe C02,C03, C07, C08 og C09

Kære Elisabeth Thomsen
På DSOG's betyrelsesmøde torsdag d. 10. april 2008 har vi drøftet Medicintilskudsrådets indstilling til tilskudsstatus af nedennævnte lægemidler, og tilslutter os vurderingen.
På DSOG's betyrelses vegne

Berit Jul Mosgaard
Overlæge, PhD
Organisatorisk sekretær, DSOG
Gynækologisk-obstetrisk afdeling
Herlev Hospital

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306 [mailto:ET@dkma.dk]
Sendt: to 13-03-2008 13:51
Til: Berit Jul Mosgaard
Emne: Høring over lægemidler i ATC-gruppe C02,C03, C07, C08 og C09

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi.

Lægemiddelstyrelsen er i færd med at revurdere tilskudsstatus for alle lægemidler. I den forbindelse har vi den 29. januar 2008 sendt Medicintilskudsrådets indstilling til tilskudsstatus for lægemidlerne i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 (hypertensionsmidler) i høring hos de berørte virksomheder og en række relevante videnskabelige selskaber, jf. meddelelse på styrelsens netsted:

<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=13042>

Dansk medicinsk Selskab har efterfølgende foreslået, at også Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi høres. Høringsbrev og høringsmateriale ligger på ovenstående link.

Med venlig hilsen

Elisabeth Thomsen
Specialkonsulent
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Tlf. dir. 4488 9306

7 - MAJ 2008

Til Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 S

Vedrørende Ophævelse af generelle tilskud til angiotensin 2 antagonist(AT2A)

Danske Cardiologers Organisation har forståelse for ønsket om at spare på udgifterne til medicin.

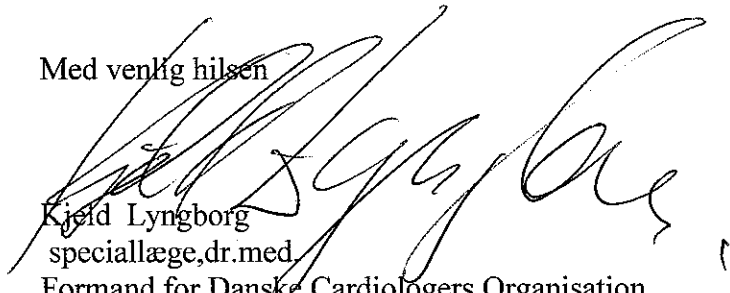
Derimod mener vi ikke at vi kan undvære AT2A farmaka i behandling af bl.a.hypertension og hjerteinsufficiens bl.a. p.gr.af de hyppige bivirkninger ved ACE-hæmmere(ACE-H) f.eks. hoste.Fjernelse af generelt tilskud til AT2A vil medføre et stort buraukratisk arbejde for behandlere og administration i form af ansøgninger om enkelttilskud.Desuden finder vi at AT2a præparater og ACE-H hverken er synonyme eller analoge stoffer og at de erfaringer man har med den ene gruppe stoffer ikke kan overføres til den anden type farmaka.

Vi mener således,at der bør være mindst en AT2A med generelt tilskud parallelt med situationen for statiner.

Hvis man absolut vil spare på udgiften til AT2A kan alternativt foreslås at lave en EU licitation for ækvipotente AT2a præparater f.eks. for en 5 års periode.Besparelsen herved vil formentlig være mindst lige så stor som ved at at ophæve det generelle tilskud til AT2A.

5/5/08

Med venlig hilsen



Kjeld Lyngborg
speciallæge,dr.med.
Formand for Danske Cardiologers Organisation

22. april 2008

diabetes
foreningen



36

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Elisabeth Thomsen

23
31 APR. 2008

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

Diabetesforeningen takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Lægemiddelstyrelsens revurdering af tilskudssatser for lægemidler godkendt til markedsføring i Danmark i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09, jf. brev af 29. januar 2008.

Med henvisning til ovennævnte brev, er vi bekendt med Medicintilskudsnævnets indstilling til Lægemiddelstyrelsen vedrørende ovennævnte ATC-grupper. Denne er, at lægemidler i ATC-gruppe C09 adskiller sig fra de øvrige lægemidler og i et vist omfang ikke anvendes rationelt, at de dyreste af disse ikke bør være førstevalg i behandling med midler med virkning på renin-angiotensin systemet. Nævnet anbefaler derfor, at de dyreste af disse ACE-hæmmere ikke længere skal oppebære generelt tilskud, og at det generelle tilskud til angiotensin-II receptor blokkere (ARBs) klausuleres til patienter, der ikke kan behandles med billigere generelt tilskudsberettigede lægemidler indenfor ATC-gruppe C09.

Vi bemærker det positive i, at medicinudgifterne for den enkelte patient og for samfundet potentielt kan nedbringes, men mener dog overordnet set, at der er en række problemer forbundet med forslaget:

1. Det er blevet anført, at der vil være en større million besparelse ved skift fra ARBs til ACE-hæmmere. Ved denne beregning er der dog ikke medregnet de menneskelige og økonomiske omkostninger, der følges af forslaget. Ud over de personlige ulemper forbundet med ekstra konsultation af blodprøvekontrol, omfatter disse de ekstrakonsultationer (inkl. blodprøvetagning) der skal afholdes i forbindelse med skiftet, ligesom udgifter til den efterfølgende kontrol heller ikke er medregnet.
2. Vi kan ikke se, at man i forslaget har medtaget, at der er visse indikationsområder, hvor man kun har videnskabelig evidens for effekten af ARBs. Som eksempler kan nævnes behandlingen af begyndende og åbenbar diabetisk nefropati hos type 2-diabetikere og den forebyggende effekt på apopleksia cerebri.

Odense:
Rytterkasernen 1
5000 Odense

København:
Skindergade 38,1
1159 København K

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

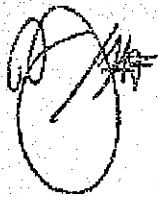
CVR DK - 35 23 15 28

Protektor:
H.K.H. Prins Joachim

3. Endvidere er det ikke med inde i overvejelserne, at mange læger ikke påtager sig den mere besværlige procedure, det er at søge tilskud. Kan lægerne skrive en recept, så får patienterne deres medicin, mens dette ikke nødvendigvis er tilfældet, hvis lægen tillige skal søge tilskud. Vi mener ikke at dette problem opvejes af *'at der gives patienter og læger et passende lang varsel til at omstille patientens behandling'*.
4. Slutteligt bør man i sine overvejelser være opmærksom på, at patenterne på de ældste ARBs udløber i løbet af 2009, hvorefter prisen må forventes at ville reduceres til samme leje som ACE-hæmmerne.

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

Med venlig hilsen



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



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

23. april 2008

Høringssvar fra HjerneSagen.

Idet der henvises til mail af 4. februar d.å. fra Lægemiddelstyrelsen samt Medicintilskudsrådets redegørelse af 29. januar 2008 vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe C02, C03, C07, C08 og C09. skal HjerneSagen hermed fremkomme med følgende høringssvar.

HjerneSagens målsætning er, at forhøjet blodtryk skal opspores og behandles bedst muligt - og det vil sige bedre end tilfældet er i dag. Udgangspunktet er således, at den enkelte hypertensionspatient skal have adgang til den bedst mulige relevante behandling.

Med 350.000 ubehandlede hypertonicere og et meget stort antal utilstrækkeligt behandlede patienter står det danske samfund over for en stor og alvorlig forebyggelsesopgave. HjerneSagen har noteret sig, at Medicintilskudsrådet deler opfattelsen af, at hypertension er underbehandlet i Danmark, og at det er vigtigt at understøtte udbredt behandling af hypertension. HjerneSagen finder imidlertid ikke, at denne store udfordring er afspejlet i Tilskudsrådets revurderingsarbejde, hvilket foreningen finder både uheldigt, kortsigtet og et udtryk for kassetænkning.

I relation til de konkrete ændringer af behandlingspraksis, som fremgår af revurderingen, henholder HjerneSagen sig til Dansk Hypertensionsselskabs høringssvar, som vi har drøftet med selskabet.

Ideen om, at patienter i behandling med et AIIA-præparat, der ikke tidligere er behandlet med en ACE-hæmmer, skal skiftes til en sådan, tager HjerneSagen kraftigt afstand fra. For den enkelte patient vil det være svært at forstå, at han/hun skal skifte fra en behandling, som fungerer og er bivirkningsfri, til et andet behandlingsprincip. Vi ønsker ikke, at velbehandlede patienter skal risikere pludselig ikke længere at være velbehandlede med de risici, som er forbundet hermed. Hypertensionsbehandling er kompliceret nok i sig selv, hvilket det store antal underbehandlede patienter – mere end 300.000 – vidner om.

HjerneSagen skal endvidere gøre opmærksom på, at patentet på den første AIIA'er bortfalder i løbet af meget kort tid. Da det efter Lægemiddelstyrelsens egne oplysninger drejer sig om ca. 100.000 patienter, der risikerer at skulle skifte til en ACE-hæmmer, er det efter HjerneSagens opfattelse en dårlig udnyttelse af ressourcer i primærsektoren at sende så mange velbehandlede patienter til læge flere gange for at blive sat i en ny behandling.

Foreningen foreslår på den baggrund, at klausuleringen af AIIA-præparaterne kun skal gælde for nye patienter, som sættes i antihypertensiv behandling.

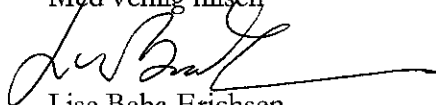
Helt generelt mener HjerneSagen, at Tilskudsnevnets indstilling vedr. tilskudsstatus ganske mangler ambitioner om at styrke hypertensionsbehandlingen i Danmark. Nævnets formand har bekræftet, at der er besparelser på ca. 300 mio. kr. forbundet med en revurdering. HjerneSagen finder det for fattigt, at man kun ønsker at spare penge, men ikke vil investere i at forbedre hypertensionsbehandlingen, når behovet herfor er så åbenlyst.

En mere effektiv hypertensionsbehandling er således ikke nødvendigvis forbundet med flere udgifter for samfundet, men kan reelt munde ud i besparelser samt – hvad der naturligvis er det vigtigste for HjerneSagen – reducere antallet af apopleksitilfælde. Vi henviser i den forbindelse til, at den tidligere sundhedsminister over for Folketinget har oplyst, at bedre behandling vil kunne spare op til 122 mio. kr. pr. år (Besvarelse af spørgsmål nr. 366 (alm. del), som Folketingets sundhedsudvalg har stillet til Indenrigs- og sundhedsministeren den 8. maj 2006).

HjerneSagen minder om, at 12. – 14.000 mennesker årligt rammes af apopleksi i Danmark. At blive ramt af apopleksi medfører for mange alvorlige livslange følgevirkninger som fx halvsidige lammelser, sprog- og taleproblemer, hukommelsesbesvær, udtalt træthed m.m. Det er svært for den enkelte ramte og dennes familie og uhyre dyrt for samfundet. Derfor er det afgørende vigtigt, at apopleksi forebygges, hvilket som bekendt bl.a. kan ske ved bedre hypertensionsbehandling.

HjerneSagen håber, at Lægemiddelstyrelsen vil lytte til vores synspunkter og anbefaler endvidere styrelsen at læse "HjerneSagens blodtrykshandlingsplan med henblik på forebyggelse af hjerneblodpropper". Handlingsplanen vedlægges.

Med venlig hilsen



Lise Beha Erichsen
Direktør

Kopi af dette brev er sendt til sundhedsminister Jacob Axel Nielsen og medlemmerne af Folketingets sundhedsudvalg.

Revideret april 2008

HjerneSagens blodtrykshandlingsplan med henblik på forebyggelse af hjerneblodpropper

Baggrund

I Danmark rammes ca. 12.000 personer årligt af en hjerneblodprop/hjerneblødning – apopleksi, mens mere end 40.000 lever med følgerne heraf. Dette er efter HjerneSagens opfattelse alt for højt et tal og helt utilfredsstillende set i lyset af, at det er muligt at forebygge op til 50 % af disse tilfælde, hvilket skyldes at forhøjet blodtryk er den vigtigste risikofaktor for udvikling af hjerneblodpropper og hjerneblødning. I alt lider en million mennesker af for højt blodtryk – heraf har et flertal behov for medicinsk behandling. Kun ca. 650.000 er imidlertid i blodtryks-sænkende behandling og heraf når kun mellem 30 % og 50 % et tilstrækkeligt lavt blodtryk.

Foruden de menneskelige omkostninger ved hjerneblodpropper og hjerneblødninger koster denne sygdom samfundet enorme summer - minimum 2,7 mia. årligt - alt efter opgørelsesmetoden. Udgifterne omfatter såvel hospitalsbehandling og pleje. I beløbet er ikke medregnet tabt arbejdsfortjeneste m.v. Det er i den forbindelse værd at nævne, at Velfærdskommissionen i sin slutrapport fra 2005, har påpeget, at Danmark befinder sig blandt de lande, som har den højeste forekomst af såkaldt "undgåelige" dødsfald bl.a. som følge af apopleksi. Godt 18 % af samtlige dødsfald i aldersgruppen 0-74 år karakteriseres som "undgåelige". Med den demografiske udvikling in mente – samt et stigende antal diabetikere – frygter HjerneSagen, at antallet af apopleksier vil stige de kommende år, såfremt der ikke iværksættes en langt mere målrettet forebyggelsesindsats.

Målsætning

HjerneSagen ønsker derfor, at der snarest tages politisk initiativ til en særskilt og målrettet indsats for at forebygge apopleksi. Det er HjerneSagens klare opfattelse, at en målrettet forebyggelsesindsats vil have en betydelig effekt. Det bekræfter erfaringerne med hjertehandlingsplanen fra 90'erne, som bl.a. har været medvirkende til, at antallet af hjerteblodpropper samt risikoen for død i forbindelse hermed er blevet reduceret betydeligt.

Den forebyggende indsats skal frem for alt fokusere på danskernes blodtryk i erkendelse af, at forhøjet blodtryk er den vigtigste påvirkelige enkeltfaktor, når det gælder risikoen for at blive ramt af en apopleksi.

HjerneSagens mål er:

- At 80 % mod nu ca. 50 % af alle borgere i Danmark skal kende deres blodtryk.
- At borgerne skal vide, hvad der er et normalt blodtryk samt kende de vigtigste strategier, når det gælder forebyggelse af et for højt blodtryk.
- At personer med forhøjet blodtryk hurtigt kommer i behandling og i samarbejde med deres læge sikrer, at blodtrykket reduceres og siden fastholdes på et tilfredsstillende niveau.

- At antallet af hjerneblodpropper over de kommende 4 år skal reduceres med mindst 33 %. Antallet af nye apopleksitilfælde skal således være mindre end 8.000 årligt i 2012.

HjerneSagen erkender, at ikke alle borgere har lige gode genetiske, sociale og uddannelses- og erhvervsmæssige forudsætninger for et normalt blodtryk. Set i det lys er det HjerneSagens mål, at alle borgere sikres lige adgang til forebyggelse såvel som effektiv behandling.

En sådan indsats kræver både vilje og tilstrækkelige økonomiske ressourcer. Det er HjerneSagens mål, at indsatsen for forebyggelse af hjerneblodpropper gøres til et strategisk satsningsområde i det forebyggende arbejde for en bedre folkesundhed. Efter HjerneSagens opfattelse er det ikke tilstrækkeligt at integrere forebyggelsen af hjerneblodpropper i de almindelige sundhedsfremmende og overordnede livsstilskampagner.

Det er HjerneSagens mål at skabe bred forståelse for og accept af, at forebyggelse skal ses som en nødvendig samfundsmæssig "investering", der vil blive betalt tilbage mange gange, hvis antallet af hjerneblodpropper reduceres.

Det er HjerneSagens opfattelse, at det – med den viden lægesagkundskaben i dag råder over - vil være både kynisk og uansvarligt ikke at intensivere den forebyggende indsats mod hjerneblodpropper i Danmark.

Strategi

Det er HjerneSagens ønske, at indsatsen for at forebygge hjerneblodpropper og blødninger overordnet skal være:

- Kommunalt forankret hvor det er muligt men have afsæt i fælles nationale retningslinier.
- Måltrettet mod de borgere, der har den højeste risiko.
- Klar (dvs. være til at kommunikere) og modtagerorienteret.
- Baseret på videnskabelig evidens i videst muligt omfang.

HjerneSagen ønsker, at der bliver tale om en professionel og kontinuerlig indsats med det formål at få befolkningen til at ændre adfærd, når det gælder opsporing, forebyggelse, behandling og kontrol af forhøjet blodtryk.

Derfor anbefaler HjerneSagen, at der ikke blot bliver tale om fx en årlig national forebyggelseskampagne i regi af fx Sundhedsstyrelsen, men at kommunerne påtager sig et særligt ansvar for at forebygge og afhjælpe hjerneblodpropper.

Ikke alene vil kommunerne i kraft af deres nærhed til borgerne være det oplagte omdrejningspunkt for en indsats. Kommunerne vil have et betydeligt økonomisk incitament til at sikre en bedre og mere effektiv forebyggelse af hjerneblodpropper.

HjerneSagen anbefaler, at den forebyggende indsats mod hjerneblodpropper skal være et tilbud i alle kommuner. Indsatsen skal prioriteres således, at den især rettes mod de befolkningsgrupper,

der har størst risiko for at pådrage sig en hjerneblodprop. Der tænkes i den forbindelse på personer, der fx ryger, er overvægtige, er diabetikere eller lider af generel åreforkalkning.

Elementer i handlingsplanen – 10 punkter

HjerneSagen anbefaler, at handlingsplanen i praksis bygges op omkring en række konkrete budskaber og råd, som på en relativ nem og enkel måde kan formidles til borgerne af de nationale eller lokale sundhedsmyndigheder.

HjerneSagen mener, at nedenstående 10 punkter er de mest centrale for at reducere antallet af hjerneblodpropper. Disse forslag udelukker naturligvis ikke en supplerende indsats, der mere generelt sigter mod at fremme befolkningens almene sundhedstilstand.

1) Den enkelte borger skal kende sit blodtryk

Blodtrykket er den vigtigste markør for en forhøjet risiko for hjerneblodprop. Da kun ca. halvdelen af befolkningen over 40 år kender deres blodtryk, er der behov for, at flere mennesker regelmæssigt får målt blodtrykket. Det er desuden vigtigt, at den enkelte gøres bekendt med sammenhængen mellem forhøjet blodtryk og en række risikofaktorer – herunder livsstil.

Forslag: Sundhedsstyrelsen skal sikre, at alle borgere over 40 år får tilbudt at få målt deres blodtryk mindst én gang om året. Det er vigtigt, at de ældste borgere ikke bliver glemt i forbindelse med denne indsats.

2) Alle borgere skal have let adgang til at få målt deres blodtryk

Mange borgere får ikke målt deres blodtryk regelmæssigt, selvom de jævnligt går til læge. Som følge heraf kan der gå lang tid imellem, at den enkelte får kendskab til sit blodtryk. Adgangen til at få målt blodtryk på en kvalificeret måde skal derfor øges og borgerne skal mødes på egen banehalvdel – dvs. i hverdagen på arbejdspladsen, i fritidslivet eller i hjemmet. Endvidere skal kommunerne fx via sundhedscentre, hjemmepleje m.v. og efter aftale med de praktiserende læger kunne udlåne blodtryksapparater.

Forslag: Kommunerne skal sikre, at det bliver muligt for borgerne at få målt deres blodtryk på de kommunale sundhedscentre eller via hjemmeplejen, subsidiært at borgerne kan låne et blodtryksapparat med hjem.

3) Alle borgere skal have lige og nem adgang til blodtryks-sænkende behandling

Alle borgere skal – uden hensyn til økonomisk formåen – tilbydes en tidssvarende blodtryks-sænkende behandling med så få bivirkninger som muligt. Da der ofte er tale om livslang behandling skal god compliance, (dvs. patienternes forskriftsmæssige indtagelse af deres medicin) prioriteres højt med henblik på at sikre, at flere patienter når deres individuelle behandlingsmål. I dag når kun mellem 30 og 50 % af patienterne deres mål. Det er i den forbindelse afgørende, at den behandlende læge løbende følger patienten, så behandlingsmålene nås.

Forslag: Sundhedsstyrelsen skal i samarbejde med de relevante videnskabelige selskaber udarbejde en handlingsplan med henblik på at sikre, at mindst 2/3 af de ca. 650.000

patienter, der i dag er i behandling med blodtryks-sænkende medicin, senest i 2008 er kommet ned på de anerkendte blodtryksmål på 140/90 – eller lavere for fx diabetikere.

4) Alle borgere skal kende de vigtigste risikofaktorer forbundet med hjerneblodpropper

Det er afgørende, at den enkelte borger forstår, hvornår vedkommende har en forhøjet risiko for at blive ramt af en hjerneblodprop. Det er foruden blodtrykket: Forhøjet kolesterol, diabetes, overvægt og overdreven alkoholindtagelse (mere end 21 genstande pr. uge for mænd og 14 for kvinder) samt rygning. Ved lægebesøg skal borger og læge i fællesskab sikre, at der regelmæssigt måles på og tales om disse parametre. Er værdierne for høje skal lægen intervenere og sikre, at patienten når nogle tilfredsstillende værdier via såvel adfærdssændringer, rådgivning samt medicinsk behandling.

Forslag: Sundhedsstyrelsen skal i tæt samarbejde med kommunerne iværksætte en oplysningskampagne med henblik på at sikre, at borgerne kender de vigtigste risikofaktorer forbundet med hjerneblodpropper

5) Kendskab til advarselstegn ved hjerneblodprop

Tidlig behandling vil i mange tilfælde kunne reducere følgevirkningerne af en hjerneblodprop. Det er derfor vigtigt at kende de mest almindelige tegn på en hjerneblodprop: Pludselige lammelser og føleforstyrrelser, pludseligt talebesvær, pludseligt tågesyn, synkebesvær, balanceproblemer m.v.

Forslag: Sundhedsstyrelsen skal i tæt samarbejde med kommunerne iværksætte en oplysningskampagne med henblik på at sikre, at borgerne kender de vigtigste advarselstegn forbundet med hjerneblodpropper

6) Alle med fortilfælde af hjerne- eller hjerteblodprop i familien skal senest, når de fylder 40 år, have tilbudt en risikoudredning

Risikoen for at få en hjerneblodprop øges, hvis der har været tilfælde af hjerneblodpropper hos personer under 50 år i den nærmeste familie. Denne udredning kan i tilfælde af en arvelig defekt evt. foregå i samarbejde med en specialist i blodpropsydomme.

Forslag: Sundhedsstyrelsen skal i samarbejde med regionerne sikre, at alle patienter med fortilfælde af hjerne- eller hjerte blodprop i familien får tilbudt en risikoudredning - senest når de fylder 40 år

7) Alle der rammes af en hjerneblodprop skal tilbydes en målrettet behandling for at undgå nye blodpropper

Rammes man af en hjerneblodprop er risikoen for, at man rammes af endnu en blodprop forhøjet. Patienter, der tidligere har haft en hjerneblodprop, skal derfor garanteres behandling i overensstemmelse med retningslinierne afstukket i Det Nationale Referenceprogram for Apopleksi.

Forslag: Regionerne skal garantere patienter, der får en hjerneblodprop, behandling i

overensstemmelse med retningslinierne i Det Nationale Referenceprogram for Apopleksi

8) Alle rygere skal informeres om mulighederne for rygeafvænning

Rygning øger risikoen for hjerne- og hjerteblodpropper dramatisk. Vil man reducere antallet af hjerneblodpropper hos yngre, er rygningen et vigtigt sted at sætte ind. Rygning er en medvirkende årsag til mellem 70 og 80 % af alle apopleksier hos personer under 50 år.

Forslag: Regeringen skal opfordre Motions- og Ernæringsrådet til at udarbejde en oplysningskampagne om sammenhængen mellem rygning, for lidt motion, for dårlig kost og risikoen for forhøjet blodtryk

9) Adgang til motionstilbud for hele befolkningen – uanset alder

I en langsigtet forebyggende indsats af hjerneblodpropper spiller motion en afgørende rolle, hvorfor motion på recept i øget omfang bør ordineres. Ikke alene reducerer regelmæssig motion (en halv til en hel time dagligt) blodtrykket, men øger også fedtforbrændingen og insulinfølsomheden samt skaber en bedre balance mellem det gode og dårlige kolesterol. Efter en hjerneblodprop er tilbud om motion af afgørende betydning for forebyggelsen af nye blodpropper samt for den generelle mobilisering af patienten.

Forslag: Regeringen skal opfordre Motions- og Ernæringsrådet til at udarbejde en oplysningskampagne om sammenhængen mellem rygning, for lidt motion, for dårlig kost og risikoen for forhøjet blodtryk

10) Let adgang til rådgivning om sund kost

Sammen med motion er sund kost en af de nemmeste måder at reducere risikoen for åreforkalkning. Målsætningen med en fornuftig kosttilrettelæggelse er at reducere indtaget af dårlige (animalske) fedtstoffer og desuden sikre en fornuftig balance mellem den mængde kalorier den enkelte indtager, og den mængde vedkommende forbruger.

Forslag: Regeringen skal opfordre Motions- og Ernæringsrådet til at udarbejde en oplysningskampagne om sammenhængen mellem rygning, for lidt motion, for dårlig kost og risikoen for forhøjet blodtryk

Referencer og baggrundslitteratur:

Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi, 2003

Behandlingsvejledning, Dansk Hypertensionsselskab, 2004

Månedsskrift for Praktisk Lægegerning, oktober 2006, årgang 84 s. 1037 – 1044

Antal personer i behandling med blodtryksmidler, 2001-2005, Danmark. Lægemiddelstyrelsen 2006.

Behandlingsvejledning, Dansk Cardiologisk Selskab, 2005

Velfærdskommissionen: Analyserapport: Fremtidens velfærd – sådan gør andre lande, kapitel 7

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Dato: 6. maj 2008
Direkte tlf.: 33 67 00 17
E-mail: mhyldgaard@hjertereforeningen.dk

Lægemiddelstyrelsen har ved brev af 29. januar 2008, j.nr. 5315-9, anmodet Danske Patienter om eventuelle bemærkninger til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09.

Da revurderingen udelukkende omfatter lægemidler på hjertekarområdet, har Danske Patienter anmodet Hjertereforeningen om at besvare Lægemiddelstyrelsens henvendelse.

Hjertereforeningen finder det uhensigtsmæssigt, at en stor gruppe hjertekarpatienter alene af økonomiske grunde vil blive tvunget til at omlægge deres medicinske behandling. En omlægning indebærer således, at patienterne skal vænne sig til at tage en ny form for medicin med deraf følgende risici for fejl/underbehandling, ligesom et medicinskitte kan medføre bivirkninger.

En ændring af tilskudsregler indebærer endvidere, at patienterne minimum en gang – i de fleste tilfælde formentlig flere gange – skal drøfte omlægningen af den medicinske behandling med deres praktiserende læge. Udover den gene for patienterne som dette indebærer, vil det også føre til et unødigt øget arbejdspress blandt de praktiserende læger, som med fordel i stedet kunne bruge konsultationerne til at tale om andre væsentlige risikofaktorer for hjertekarsygdom.

Der er således højest usikkert om den foreslåede omlægning vil være uden risiko for patienterne, ligesom en betydelig del af den umiddelbare økonomiske gevinst ved en omlægning givet vis vil blive formindsket som følge af ekstraudgifter til konsultationer m.v..

Med hensyn til den nærmere lægefaglige vurdering af omlægningen kan Hjertereforeningen tilslutte sig Dansk Cardiologisk Selskabs høringssvar af 28. april 2008 til Lægemiddelstyrelsen.

Med venlig hilsen



Susanne Volqvartz
Direktør

CC: Danske Patienter
Dansk Cardiologisk Selskab

*HMO - led os till os
den 1/8*

Charlotte Gørtz

Fra: Marilou Pehrson på vegne af Sundhedsministeriet
Sendt: 4. april 2008 14:20
Til: Kontorpost Lægemiddelkontoret
Emne: VS: Medicintilskud

Vedhæftede filer: Medicintilskudsnet.doc



Medicintilskudsnet.doc (27 ...)

Vi beder om m-svar. /Mvh Marilou

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

Fra: Jesper Mehlsen [mailto:j_mehlsen@mac.com]
Sendt: 4. april 2008 14:03
Til: Sundhedsministeriet
Emne: Medicintilskud

Til Sundhedsministeren

Som indlæg i debatten i forbindelse med den planlagt ændring i medicintilskud til hjertekar-lægemidler tillader jeg mig at fremsende vedlagte.

Med venlig hilsen

Jesper Mehlsen, overlæge

SUM LMK J.nr.

-7 APR. 2008 2003 - 1339 - 13

A385

Lægemiddelstyrelsen foretager aktuelt en høring om tilskud til visse lægemidler. Tilskudsrevisionen har primært et økonomisk motiv og kan meget vel betyde forringelser og social skævvridning af patientbehandlingen. Revisionen kan have langsigtede konsekvenser for danske lægers adgang til den nyeste og bedst dokumenterede medicinske behandling.

Medicintilskudsnævnet har på Lægemiddelstyrelsens foranledning revurderet tilskudsstatus for lægemidler, der er godkendt til markedsføring i Danmark inden for behandling af forhøjet blodtryk og en række hjertekarsygdomme. Ændringerne i tilskudsstatus betyder primært, at visse ACE-hæmmere helt fratages tilskud og at tilskuddet til angiotensin-2-antagonister (A-2-A) gøres klausuleret.

Ændringen giver - baseret på Lægemiddelstyrelsens egne tal - en årlig bruttobesparelse på ca. 300 mio. kr. eller knap 20% af budgettet til lægemidler inden for dette terapiområde. Ændringerne berører i runde tal 280.000 ordinationer/patienter, hvilket betyder, at et betydeligt antal patienter skal konsultere deres læge med henblik på revurdering af behandlingen. Udgiften hertil anslås til mellem 50 og 100 mio. kr., når der ikke tages hensyn til tabt arbejdsfortjeneste i forbindelse med lægebesøg. Ved præparatskift er det nødvendigt med yderligere konsultationer og supplerende blodtryksmålinger samt eventuelle blodprøveanalyser. På basis af disse antagelser vil første års bruttobesparelse blive mere end halveret. Det må forventes at priserne på A-2-A-præparater falder betragteligt, når patentet på det mest anvendte af disse udløber om knapt 1½ år. Til den tid vil der så formentlig igen komme en revurdering af tilskudsreglerne med følgende ekstra konsultationsbesøg og tiltagende forvirring blandt de berørte patienter.

Nævnet angiver, at de forskellige typer af blodtryks-sænkende lægemidler i almindelighed anses for at være lige effektive til at sænke blodtrykket og til at forebygge blodtryksrelaterede sygdomme hos patienter med hypertension uden anden sygdom. De seneste store studier af forskellige blodtryks-sænkende regimer viser, at dette argument ikke gælder for den hyppigt anvendte gruppe af betablokerende lægemidler. Ifølge de seneste europæiske retningslinier for behandling af forhøjet blodtryk og for forebyggelse af hjertekarsygdom angives det, at visse blodtryks-sænkende lægemidler synes at besidde særlig positive egenskaber udover den blodtryks-sænkende effekt. Det understreges endvidere, at valg af behandling aldrig bør ske på basis af pris alene, men derimod på basis af effektivitet, tolerabilitet og sikkerhed i relation til den enkelte patient. De samme retningslinier understreger, at man bør anvende lægemidler med dokumenteret 24 timers effekt, således at de kan gives én gang i døgnet.

Der er ingen evidens for tilskudsnævnets udsagn om, at der ikke er betydende forskelle inden for den enkelte stofgruppe. For ACE-hæmmere er der klare forskelle i virkningsvarighed mellem de forskellige præparater, hvor to af de præparater, der står til at miste tilskuddet, har en virkningsvarighed, der sikrer en fuld døgndækning, mens det mest anvendte præparat i gruppen har en virkningsvarighed, der gør, at det ideelt bør doseres to gange i døgnet. De forskellige ACE-hæmmere adskiller sig endvidere med hensyn til fedtopløselighed og dermed i deres evne til at virke i vævene.

I alle andre sammenhænge har det været god tone at praktisere evidensbaseret behandling. Med tilskudsnettets oplæg til ændringer blive dette vanskeliggjort. To af de ACE-hæmmere (perindopril og trandolapril), som står til at miste tilskuddet, har netop givet den evidens, der praktiseres efter. Som eksempel kan nævnes, at perindopril - alene eller i kombination - er vist effektiv ved sekundær forebyggelse af apopleksi, ved sekundær forebyggelse af myokardieinfarkt og som tillæg ved type-2-diabetes uafhængigt af blodtryksniveau. I kombination med en calciumantagonist er det vist mere effektivt end behandling med kombinationen af betablokker og diuretikum. Trods betydelige forskelle i salgsprisen mellem de to forannævnte behandlingsregimer var omkostningerne per vundet kvalitetsår kun 60.000 kr., når der anlægges en samlet samfundsøkonomisk vurdering. Perindopril er endvidere det eneste blodtryks-sænkende lægemiddel, der - alene eller i kombination - er undersøgt og fundet effektivt hos den stigende gruppe af patienter over 80 år med forhøjet blodtryk. Størstedelen af patienterne blev behandlet med den kombination (perindopril/indapamid), som står til at miste tilskuddet på trods af, at behandlingen kunne mindske forekomsten af apopleksi med mere end 30 procent og forekomsten af hjertesvigt med mere end 60 procent.

Forbruget af de lægemidler, som helt mister tilskuddet, må forventes at falde dramatisk. Kun de, der har råd, vil kunne vælge frit, men formentlig bliver salgsniveauet så lavt, at de pågældende lægemidler afregistreres i Danmark. Det er naturligt, at lægemidler, der bærer den evidens, vi praktiserer efter, også i en periode vil have den højeste salgspris. Med en ensidig skelen til produktets salgspris - og ikke til en helhedsvurdering - er der fare for, at lægemidler først når frem til det danske marked på et tidspunkt, hvor patentet er udløbet og kopiræparaterne er fremkommet. Dermed risikerer vi - på et tvivlsomt økonomisk grundlag - at introducere en mangeårig forsinkelse i anvendelse af evidensbaseret behandling i Danmark.

Jesper Mehlsen, overlæge, Frederiksberg Hospital.

Det skal for fuldstændighedens skyld oplyses, at jeg gennem de seneste 10 år har modtaget honorar for undervisning i hjertekarsygdomme fra følgende medicinalfirmaer: Abbot, AstraZeneca, Bristol Meyer Squibb, Boehringer Ingelheim, Meda, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Aventis og Servier.

Jeg har gennem de seneste 10 år ledet/deltaget i forskningsprojekter sponsoreret af: Bristol Meyer Squibb, Pfizer, Sanofi Aventis og Servier.

Jesper Mehlsen
E-mail: J_mehlsen@mac.com

Kopi



Kære Jesper Mehlsen

Slotsholmsgade 10-12
DK-1216 København K
Tlf. +45 7226 9000
Fax. +45 7226 9001
E-mail sum@sum.dk
Hjemmeside www.sum.dk

25 APR. 2008

Dato:
J.nr.: 2003-1339-13

Du har den 4. april 2008 sendt mig et brev, der omhandler Lægemiddelstyrelsens igangværende høring om revurdering af tilskud til visse blodtryksænkende lægemidler samt visse lægemidler til behandling af en række hjertesygdomme.

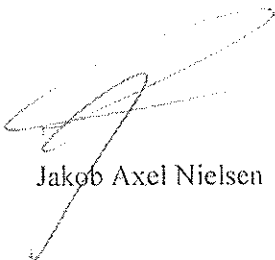
Det fremgår bl.a. af brevet, at du ikke er enig i Medicintilskudsrådets faglige vurderinger af de omhandlede lægemidler, samt at der efter din opfattelse er behov for en bredere samfundsøkonomisk vurdering, når der træffes beslutning om, hvorvidt et lægemiddel fortsat skal have tilskud.

Jeg kan oplyse, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har sendt en kopi af dit brev til Lægemiddelstyrelsen.

Jeg kan endvidere oplyse, at Lægemiddelstyrelsen på baggrund af høringen samt Medicintilskudsrådets vurderinger vil træffe beslutning om tilskudsstatus for de omhandlede lægemidler.

Jeg skal afslutningsvis gøre dig opmærksom på, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse i henhold til sundhedslovens regler er klageinstans i sager om generelt tilskud til lægemidler.

Med venlig hilsen



Jakob Axel Nielsen

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Elizabeth Hjorth [eh@cancer.dk]

Sendt: 13. februar 2008 14:01

Til: ELISABETH THOMSEN - 9306

Cc: dh@handicap.dk

Emne: VS: Medicintilskudsnevns indstilling til tilskudsstatus til lægemidler på hjerte-karområdet

Kræftens Bekæmpelse skal hermed meddele, at vi ikke har kommentarer til det fremsendte materiale.
Med venlig hilsen

Elizabeth Hjorth
Kræftens bekæmpelse
Ledelsessekretariatet.

Fra: Una Jensen

Sendt: 5. februar 2008 10:35

Til: Elizabeth Hjorth

Emne: VS: Medicintilskudsnevns indstilling til tilskudsstatus til lægemidler på hjerte-karområdet

Tvf Kh Una

Med venlig hilsen

Una Jensen
Sekretariatschef

Kræftens Bekæmpelse
Strandboulevarden 49
2100 København Ø
Tlf. 35 25 72 50
E-mail uj@cancer.dk

Fra: Christian Thue Frank [mailto:ctfrank@danskepatienter.dk]

Sendt: 5. februar 2008 10:23

Til: info@astma-allergi.dk; cf@lunge.dk; jutta@epilepsiforeningen.dk; ab@fibromyalgi.dk; mh@parkinson.dk; hn@diabetesforeningen.dk; lwitte@gigtforeningen.dk; Susanne Volqvartz; Una Jensen; sek@spiseforstyrrelser.dk; hedegaard@shk.dk; pka@scleroseforeningen.dk; lj@sjældnediagnoser.dk; tl@dk4.dk

Cc: mak@lunge.dk; crk@diabetesforeningen.dk; hkhansen@gigtforeningen.dk;

mhyldgaard@hjerterforeningen.dk; le@nyreforeningen.dk; tda@scleroseforeningen.dk; Morten Freil

Emne: VS: Medicintilskudsnevns indstilling til tilskudsstatus til lægemidler på hjerte-karområdet

Hermed fremsendes henvendelse fra medicintilskudsnevnet (Lægemiddelstyrelsen), der beder om Danske Patienters bemærkninger til revurdering af tilskudsstatus for præparater på hjertekarområdet.
Med henblik på at fremsende et samlet var skal jeg bede om eventuelle bemærkninger senest **mandag den 28. april 2008**.

Med venlig hilsen

Christian Thue Frank
Sekretariatskoordinator

Danske Patienter

c/o Hjerteforeningen
Hauser Plads 10
1127 København K
Telefon 3366 9907
Mobil 2248 3410
www.danskepatienter.dk

Fra: ELISABETH THOMSEN - 9306 [mailto:ET@dkma.dk]

Sendt: 30. januar 2008 13:11

Til: Christian Thue Frank; dh@handicap.dk

Emne: Medicintilskudsnevns indstilling til tilskudsstatus til lægemidler på hjerte-karområdet

Til Danske Patienter og Danske Handicaporganisationer.

Vedhæftet sender vi et orienterende brev om vores høring over Medicintilskudsnevns indstilling til tilskudsstatus til en række lægemidler inden for hjerte-kar området.

Med venlig hilsen

Elisabeth Thomsen
Specialkonsulent
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Tlf. dir. 4488 9306



Lægemeddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Den 11. marts 2008

Revurdering af tilskud til hypertensionsprodukter

Lægemeddelstyrelsen har med brev af 29. januar 2008 sendt Medicintilskudsnevns indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 i partshøring blandt de virksomheder, der har markedsføringstilladelse til produkter indenfor de omhandlede lægemiddelgrupper.

Da de berørte virksomheder i Lifs medlemskreds finder, at Medicintilskudsnevns indstilling giver anledning til en række bemærkninger af generel, principiel karakter, finder Lif grund til at skrive til Lægemeddelstyrelsen, selvom foreningen ikke formelt er part i de konkrete sager.

Lifs bemærkninger vedrører tre temaer, der her indledningsvist er gengivet med en opsummering af hovedpunkterne i Lifs bemærkninger:

1. Medicintilskudsnevns anvendelse af "klasseeffekter".
 - Medicintilskudsnevnet bør gennemføre og dokumentere en individuel vurdering produkt for produkt: Tilskudsbeslutninger forudsætter en individuel vurdering af hvert enkelt produkt, men indstillingen bygger i betydeligt omfang på en vurdering af klasseeffekter mellem de forskellige produkter uden, at der er taget højde for produkternes særegne egenskaber.
 - Medicintilskudsnevnet bør dokumentere sit grundlag for sammenligningerne og vurderingerne af hypertensionsmidlerne: Sammenligninger af lægemidler bør efter Lifs opfattelse altid tage udgangspunkt i 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.
 - Medicintilskudsnevnet bør inddrage produkternes patentstatus i beslutningsgrundlaget: Myndighedsbeslutninger om tilskud bør respektere produkternes patentbeskyttelse, idet sådanne beslutninger ikke bør udhule patenter og andre intellektuelle rettigheder. Medicintilskudsnevnet sidestiller med sine simple pris-sammenligninger systematisk produkter med og uden patent, og indstillingen undergraver dermed i realiteten virksomhedernes intellektuelle rettigheder. Det



er særligt tydeligt for ACE-hæmmerne, da indstillingen indebærer en tilskuds-mæssig forskelsbehandling af produkter med patent og uden patent.

2. Medicintilskudsnevnets opfordring til at ændre lægemiddelbehandlingen for patienter, der i dag anvender produkter, der efter forslaget skal have generelt klausuleret tilskud.

- Medicintilskudsnevnet bør afstå fra den generelle anbefaling om behandlingsskifte, og i stedet fokusere indsatsen mod en optimering af lægemiddelbehandlingen for nydiagnosticerede hypertenikere: Velbehandlede patienter bør ikke have ændret deres behandling med mindre, det er sikkert, at en sådan ændring vil byde på fordele for patienten. Det er velkendt, at op mod 20 % af patienterne får irritationshoste ved anvendelse af ACE-hæmmere.
- Medicintilskudsnevnet bør eksplicit redegøre for forventede compliancemæssige problemer ved en generel anbefaling om behandlingsskifte: Compliance er en reel udfordring i sundhedsvæsenet, men inddrages på trods heraf kun yderst sjældent i myndighedernes konkrete beslutninger.
- Medicintilskudsnevnet bør redegøre for de forventede meromkostninger for det offentlige og patienterne samt det forventede ressourcetræk på lægerne ved en generel anbefaling om behandlingsskifte: Med simple prissammenligninger er der ikke taget højde for afledte ressourcemæssige konsekvenser. Simple konsekvensberegninger baseret på prissammenligninger tager heller ikke hverken højde for mulige dynamiske markedseffekter eller omkostningerne ved at komme underbehandlingen til livs, og myndighederne bør derfor være meget påpasselige med, hvilke ressourcemæssige konsekvenser af en eventuel tilskudsomlægning der signaleres.

3. Behovet for særlig myndighedsindsats for at komme underbehandling til livs.

- Myndighederne (gerne Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen i forening) bør sikre, at flere patienter kommer i hypertensionsbehandling, og at de, der er i behandling, behandles til mål: Der er bred enighed om, at hypertensionsområdet er præget af underbehandling, og at der derfor er behov for handling. Behovet eksisterer uanset tilskudsstatus for hypertensionsmidlerne.
- Medicintilskudsnevnet bør genoverveje sin indstilling om at indføre yderligere barriere for hypertensionsbehandlingen: Indstillingen kan ikke adskilles fra den aktuelle behandlingsstatus på hypertensionsområdet, og indstillingen er kontra-produktiv i forhold til opgaven med at komme underbehandlingen til livs.
- Lægemiddelstyrelsen bør fastlægge en model for, hvorledes styrelsen vil vurdere konsekvenserne for patientbehandlingen mv. af tilskudsrevurderingerne: Medicintilskudsnevnet giver kun meget løse tilkendegivelser om den rationelle forbrugssammensætning og underbehandlingsproblematikken.

Inden Lif nærmere gennemgår foreningens bemærkninger til de tre temaer, finder vi grund til at tilkendegive, at det er Lifs opfattelse, at nye tendenser i prisudviklingen på en række markeder med generisk konkurrence giver anledning til at revurdere de metoder, som Lægemiddelstyrelsen anvender ved afgørelser om tilskud, herunder særligt i forbindelse med den systematiske revurderingsproces. Konkret er der set store prisændringer for kolesterolsænkende midler og hypertensionsprodukter.



Simple statiske prissammenligninger er ikke et tilstrækkeligt beslutningsgrundlag

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 Lægemiddelstyrelsen 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 Lægemiddelstyrelsen at inddrage økonomiske hensyn i tilskudsafgørelserne.

Der er lang praksis for, at Lægemiddelstyrelsens inddragelse af økonomiske hensyn i tilskudssager er baseret på simple 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. Forskellige former for bredere (sundheds)økonomiske analyser er i den sammenhæng relevante værktøjer, der i tilskudssammenhæng i dag anvendes i alt for begrænset omfang og alene på foranledning af virksomhederne. Myndighederne bør her spille en mere aktiv rolle.

Simple prissammenligninger er kun i ganske få tilfælde tilstrækkelige for at træffe en velfunderet tilskudsbeslutning. Når prisen indgår alene i beslutningsgrundlaget, indebærer det således de facto en antagelse om, at der ikke er nogen form for forskel i den behandlingsmæssige effektivitet. Da lægemidler i forhold til effekter og bivirkninger mv. imidlertid kun i helt særlige tilfælde er fuldkommen ens, er helt simple prissammenligninger som hovedregel ikke meningsfulde.

Den systematiske revurdering af tidligere tilskudsbeslutninger har i kombination med det, der synes at være nye tendenser til prisfluktuationer i det generiske marked parallelt med revurderingsprocessen, aktualiseret spørgsmålet om korrekt anvendelse af økonomiske vurderinger i tilskudsbeslutninger. Både for så vidt angår markedet for kolesterolsænkende produkter og på hypertensionsområdet har der været ganske betydelige prisfluktuationer i det seneste år, hvor revurderingen af de to områder er pågået.

Lif finder, at prisudviklingen inden for disse to meget store produktgrupper i sig selv viser, hvorfor det i realiteten er uladsiggørligt at lade revurderingsafgørelserne bero på prisforskelle alene. Lif mener grundlæggende ikke, at det er meningsfuldt at lade længevarende beslutninger om tilskud bero på statiske prisvurderinger, når markedsaktørerne agerer i et marked med fri prisdannelse, og kopiproducenterne ikke har ønsket at tilslutte sig prisloftaftalen mellem Lif og Indenrigs- og Sundhedsministeriet (nu Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse).

På denne baggrund skal Lif opfordre myndighederne til at revurdere den hidtidige praksis for anvendelsen af pris-/økonomiske oplysninger i tilskudsafgørelser, og herunder vurdere om de anbefalinger, som Medicintilskudsnævn og/eller Lægemiddelstyrelsen begrunder med prissammenligninger, er robuste og meningsfulde i et længere perspektiv.



"Klasseeffekt" anerkender ikke lægemidlers og patienters forskellighed

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

Samtidigt anerkender Lif, at indstillingen indeholder visse nuanceringer mellem forskellige produktgruppers egenskaber, og at indstillingen afspejler et ønske om en vis bredde i det tilgængelige sortiment. Men hovedindtrykket er, at produkterne efter Medicintilskudsnettets vurdering med rimelighed kan vurderes i samlede klasser. Det gælder særligt for så vidt angår sammenligningen af produkter indenfor og mellem grupperne af ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere (ATC-gruppe C09).

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. Ved anvendelse af andre informationskilder bør der på samme vis stilles krav til systematisk indsamlet dokumentation modsat eksempelvis mere anekdotisk præget viden fra daglig klinisk praksis. Desværre må Lif endnu en gang konstatere, at Medicintilskudsnettet ikke deler Lif's høje krav til dokumentation, jf. s. 5, 4. afsnit.

Uanset, at Medicintilskudsnettet tilkendegiver, at man ikke har sammenlignet lægemidlerne prismæssigt på tværs af de overordnede ATC-grupper, så er sammenligningen inden for ATC-gruppe C09, efter Lif's opfattelse at sideordne med en bred tværgående prissammenligning.

Med klasseeffekttilgangen bliver Medicintilskudsnettets vurdering langt hen ad vejen et simpelt spørgsmål om prisforskelle mellem de forskellige hypertensionsmidler. At dette er tilfældet, bærer den samlede indstilling tydeligt præg af, idet tilskudsændringerne i alt overvejende grad vedrører ATC-gruppe C09. Følgende to afsnit fra nævnets indstilling gengives til illustration heraf:

"Det er Medicintilskudsnettets vurdering, at der både inden for ACE-hæmmerne og angiotensin-II antagonisterne er klasseeffekt, selv om alle stoffer ikke er lige massivt dokumenteret i kliniske endepunktsstudier. Nævnet skønner således, at der inden for begge grupper ikke er klinisk relevante forskelle hverken i effekt eller bivirkninger." (s. 12)

"Det er dog nævnets vurdering, at lægemidler i ATC-gruppe C09 (ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere) adskiller sig fra de øvrige lægemidler og i et vist omfang ikke anvendes rationelt. De dyreste af disse lægemidler bør ikke være førstevalg i behandlingen med midler med virkning på renin-angiotensin systemet. Nævnet anbefaler derfor, at de dyreste ACE-hæmmere ikke længere skal oppebære generelt tilskud, og at det generelle tilskud til angiotensin-II



antagonisterne klausuleres til patienter, der ikke kan behandles med billigere generelt tilskudsberettigede lægemidler inden for ATC-gruppe C09." (s. 14)

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

Gennemgår man de enkelte produkters godkendte indikationer og bivirkningsoplysninger fremgår det tydeligt, at produkterne har forskellig behandlingsprofil, ligesom der også er forskel på advarsler og bivirkninger i forbindelse med de enkelte produkter. Med en de facto klasseeffekttilgang tages der ikke højde for hypertensionsmidlernes forskelligartethed for så vidt angår effekter og bivirkninger.

Det afspejles også i, at den foreslåede klausulering for angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere er ganske "restriktiv", idet den som hovedregel henviser til forudgående anvendelse af ACE-hæmmere. Der er dermed ikke generelt taget hensyn til, at der kan være på forhånd kendte patientgrupper, der bør anvende angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere frem for ACE-hæmmere, og derfor bør omfattes af en eventuel klausulering.

Klausulering af tilskuddet til angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere indebærer en barriere for behandlingen med de omhandlede produkter. I det tilfælde, at Lægemiddelstyrelsen vælger at klausulere tilskuddet, bør styrelsen derfor sikre sig, at en eventuel klausulering af tilskuddet ud over den foreslåede formulering omfatter alle patientgrupper, hvor de pågældende produkter anses for det optimale førstevalg. Med baggrund i de videnskabelige selskabers anbefalinger og tidligere fremsendte hørings svar kan der fx peges på personer med type-2 diabetes, men også andre patientgrupper er relevante. I lyset af, at de videnskabelige anbefalinger løbende justeres med baggrund i ny dokumentation og viden, bør en eventuel klausulering være fleksibel, så patienterne ikke forholdes tilskud i situationer, hvor anvendelsen af de pågældende produkter er det optimale valg. Det taler for, at en klausulering både omfatter den af Medicintilskuds-nævnet foreslåede klausul og åbner mulighed for tilskud til patienter, hvor angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere anses for førstevalg frem for generelt tilskudsberettigede billigere lægemidler med virkning på renin-angiotensin systemet.

Lif er ikke enig, når Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnævnet tidligere har tilkendegivet, at tilskudsbeslutninger ikke er at sidestille med behandlingsvejledninger. Hele argumentationen og selve indstillingen i den forestående revurdering af hypertensionsområdet bygger på nævnets vurdering af rationaliteten i det nuværende forbrug, og hvorledes nævnet med tilskudsrevurderingen ønsker at påvirke den fremtidige behandlingsindsats.

Ønsket om at påvirke forbrugssammensætningen gennem generelle tilskudsbeslutninger med baggrund i klasseeffektvurderinger tilsidesætter i realiteten den patientbundne faglige vurdering af, hvilken behandling der er mest korrekt i den individuelle behandlingssituation. Det betyder, at lægemidler, der har særlig dokumentation for en bestemt indikation (behandling), sidestilles med lægemidler, der ikke har nogen dokumentation i den pågældende situation.



Lif finder endvidere grund til at understrege, at de simple prissammenligninger og den konkluderende indstilling i realiteten indebærer en systematisk sidestilling af produkter med og uden patent, og indstillingen er dermed i realiteten en undergravning af IP-ret-tighedssystemet. Indstillingen for ACE-hæmmerne viser særligt tydeligt denne problemstilling, idet der med indstillingen om bortfald af generelt tilskud til visse ACE-hæmmere skelnes mellem produkter med patent og produkter, hvor patentet er udløbet. Det er Lif's opfattelse, at sammenligninger i forbindelse med myndighedsbeslutninger skal respektere produkternes patentbeskyttelse, idet myndighedsbeslutninger ikke de facto bør udhule patenter og andre intellektuelle rettigheder.

Med Medicintilskudsnevnets erkendelse af, at der indenfor et behandlingsområde som hypertension er behov for et endog meget bredt udvalg af produkter for at tilgodese den store behovsvariation i gruppen af hypertonicere, bør såvel nævnet som Lægemiddelstyrelsen være opmærksom på de langsigtede konsekvenser af en sådan systematisk undergravning af de internationale regelsæt, der eksisterer for at sikre incitament til vedvarende forskning i og udvikling af nye behandlingsmuligheder. Et kortsigtet besparelsessigte bliver dermed undergravende i forhold til de langsigtede fællesinteresser.

Krav om generel behandlingsomlægning udsætter patienter for unødige forsøg

Medicintilskudsnevnet lægger med sin indstilling op til, at patienter i behandling med produkter, der er indstillet til generelt klausuleret tilskud (angiotensin-II antagonist og renin-hæmmere), skal udsættes for et behandlingsskifte til billigere produkter med generelt tilskud (ACE-hæmmere).

Det fremgår ikke direkte af Medicintilskudsnevnets indstilling, hvor stor en del af de ganske mange patienter, der i dag benytter de omhandlede produkter, som nævnet finder, skal udsættes for et sådant skifte, men man får indtryk af, at det er en meget betydelig andel, som nævnets forslag tager sigte på.¹

Som det er Lægemiddelstyrelsen og Medicintilskudsnevnet bekendt, får op mod 20 % af patienterne irritationshøste ved anvendelse af ACE-hæmmere, og i disse situationer vil der efter nævnets indstilling være grundlag for at anvende angiotensin-II antagonist. Følges nævnets anbefalinger om behandlingsomstilling af lægerne i praksis, er man altså på forhånd vidende om, at op mod 20 % af patienterne alene af denne grund i kortere eller længere tid tilbydes en dårligere behandling, end hvad der fagligt er optimalt og muligt. Det fremgår ikke af indstillingen, hvor stor en andel af de patienter, der i dag behandles med en angiotensin-II antagonist, som nævnet vurderer, der modtager denne behandling pga. en velfunderet faglig vurdering af, at patienten ikke kan behandles med anden hypertensionsmedicin. På samme vis er der ikke redegjort for mulige compliance-

¹ Det er i indstillingen oplyst, at der i 2006 var næsten 200.000 patienter i behandling med angiotensin-II antagonist. I 2007 var tallet betydeligt over 200.000. De procentsatser Medicintilskudsnevnet anfører i sin diskussion af rationaliteten i behandlingen synes at pege i retning af, at mere end 100.000 patienter vil skulle udsættes for forsøg med behandlingsomstilling.



mæssige problemer som følge af, at patienter, der i dag er velbehandlede, skal skifte behandling.

Lif har det generelle synspunkt, at velbehandlede patienter ikke bør have ændret deres behandling, med mindre det er sikkert, at en sådan ændring vil byde på fordele for patienten.

Endeligt vil skiftet frem og tilbage mellem produkterne med generelt tilskud og generelt klausuleret tilskud medføre en række meromkostninger for både patient og det offentlige til nye konsultationer (titrering og udredning i forhold til nyrearteriestenose og diabetisk nefropati), eventuel ordination af medicin mod hosten mv. Lif forudsætter, at Medicintilskuds-nævnet har det som en naturlig målsætning, at den i indstillingen flere gange nævnte "rationalitet" i lægemiddelbehandlingen også dækker over en behandlingsmæssig optimering (dvs. patienterne behandles til mål), og ikke kun en snæver økonomisk rationering. Såfremt dette er tilfældet, må den foreslåede omstilling af behandlingen forventes at kunne medføre en ikke ubetydelig belastning af sundhedssystemet. Der er ikke i indstillingen redegjort for de forventelige offentlige ekstraudgifter og det øgede tidsforbrug, som en sådan omstillingskampagne må påregnes at medføre, såfremt forbrugsomlægningen skal følge bedste praksis for medicineringen af de omhandlede patienter. Lif finder, at der er behov for, at Medicintilskuds-nævnet eksplicit forholder sig til det øgede ressourceforbrug, herunder det øgede tidsforbrug i almen praksis, jf. også nedenfor om de anslåede besparelser ved tilskudsomlægningen og de ovenfor nævnte problemer ved at basere tilskudsbeslutninger på simple prissammenligninger.

Lif skal på denne baggrund opfordre til, at Medicintilskuds-nævnet genovervejer den generelle anbefaling om skifte af patienter i behandling, og i stedet fokuserer indsatsen mod en optimering af lægemiddelbehandlingen for nydiagnosticerede hypertonicere.

Viden om underbehandling forpligter til handling - behov for dedikeret myndighedsindsats for at komme underbehandling til livs

Medicintilskuds-nævnet er meget klar i sin vurdering af behandlingssituationen på hypertensionsområdet i Danmark. Området er kort og godt præget af underbehandling. Nævnet skriver således:

"Medicintilskuds-nævnet deler den almindelige opfattelse blandt klinikere af, at hypertension er underbehandlet i Danmark, og at det er vigtigt at understøtte udbredt behandling af hypertension. For få personer er i behandling og af de personer, som er i behandling, når ikke alle behandlingsmålene."

Der er bred enighed blandt sundhedsområdets interessenter om, at denne udgangssituation kræver handling. Behovet eksisterer uanset tilskudsstatus for hypertensionsprodukterne. Der er blevet talt ganske meget om udfordringen med underbehandling af hypertonicere, også i regi af Lægemiddelstyrelsen/IRF, men den konkrete handling er udeblevet. Myndighederne bør i lyset af den konstaterede underbehandling påtage sig at sikre, at flere patienter kommer i behandling, og at de, der er i behandling, behandles til mål.



Indstillingen om revurdering af tilskuddene til hypertensionsmidlerne kan ikke adskilles fra behandlingsstatus på hypertensionsområdet. Som nævnt sigter Medicintilskuds-nævnet på at påvirke lægemiddelanvendelsen i mere rationel retning med sit forslag til tilskudsændringer, så i lyset af, hvor stort et sundhedsmæssigt problem konsekvenserne af forhøjet blodtryk er i det danske samfund, er det uforståeligt, at nævnet vælger at indføre yderligere barrierer for patienternes adgang til optimal lægemiddelbehandling.

Nævnet gør selv opmærksom på paradokset, men vælger at prioritere den snævre økonomiske "rationalitet" frem for den behandlingsmæssige vinkel. Konceptuelt er det vanskeligt at forestille sig, at man kan tale om et *rationelt* forbrug af hypertensionsmidler, samtidigt med at man oplever udpræget underbehandlingen.

Medicintilskudsnævnets løse tilkendegivelser om rationel forbrugssammensætning og underbehandlingsproblematikken tydeliggør behovet for, at Lægemiddelstyrelsen generelt fastlægger en model for, hvorledes styrelsen vil vurdere konsekvenserne for patientbehandlingen mv. af både denne og øvrige revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus. En løbende evaluering af revurderingsprocessen er både naturlig og nødvendig.

I det konkrete tilfælde vil det allerede initialt være klart, at der er behov for, at Lægemiddelstyrelsen i samarbejde med eksempelvis Sundhedsstyrelsen vil skulle iværksætte særlige initiativer med henblik på eliminering af underbehandlingen af hypertension i Danmark. Inspiration hertil kan bl.a. hentes i Lifs sundhedspolitiske udspil for hypertensionsområdet "Nye mål og midler i indsatsen over for forhøjet blodtryk", der er tilgængelig på Lifs hjemmeside www.lif.dk. Den foreslåede tilskudsmåling kan ikke i sig selv forventes at have positiv indflydelse i forhold til løsningen heraf - tværtimod.

Lif konstaterer i øvrigt, at der med indstillingen fra Medicintilskudsnævnet og Lægemiddelstyrelsens eventuelle beslutning om at følge indstillingen kan opstå en situation, hvor der ikke er overensstemmelse mellem Lægemiddelstyrelsens de facto behandlingsvejledning for de enkelte produkter og IRFs anbefalinger.

Endeligt skal Lif opfordre til, at Lægemiddelstyrelsen er opmærksom på ikke at sende signaler, der skaber forventninger, som ikke kan indfries. På stormødet om hypertension i IRF den 6. februar 2008 præsenterede Lægemiddelstyrelsen således tal for de forventede besparelser ved tilskudsmålingen. Der blev derimod ikke givet estimater for de nødvendige ressourcemæssige investeringer, hvis underbehandlingsproblemet skal bringes ud af verden. På samme vis var der intet skøn over de mulige merudgifter som følge af omstillingen af patienterne, jf. ovenfor. Endelig var der tale om et meget groft estimat baseret på en simpel statistisk betragtning, hvilket end ikke nødvendigvis giver et retvisende billede af de direkte isolerede mindredgifter på lidt længere sigt. Henset til, at myndighedernes primære prioritet bør være at reducere underbehandlingsproblemet, er det vigtigt ikke at give indtryk af, at der på kort sigt er direkte besparelser i sigte på hypertensionsområdet, og Lif skal derfor foreslå, at Lægemiddelstyrelsen, såfremt man ønsker at anskueliggøre de ressourcemæssige konsekvenser, ikke alene fokuserer på de mulige isolerede mindredgifter.



Afslutningsvist skal Lif anmode om at modtage Lægemiddelstyrelsens bemærkninger til Lifs anbringender i god tid forinden høringsfristens udløb den 5. maj 2008 med henblik på, at Lif kan videregive Lægemiddelstyrelsens bemærkninger til de omhandlede medlemsvirksomheder.

Med venlig hilsen



Ida Sofie Jensen
Adm. direktør



/Henrik Vestergaard
Chefkonsulent

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

Glostrup 05-05-2008

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

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 29. januar 2008 sendt Medicintilskudsnetts indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 til partshøring hos MSD.

Indledningsvist bemærker MSD, at Cozaar[®] er veldokumenteret effektiv behandling og har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med andre anti-hypertensiva, herunder ACE-hæmmere. MSD opfordrer på den baggrund til, at Lægemiddelstyrelsen fastholder generelt tilskud til Cozaar[®].

Nedenfor uddybes følgende hovedpunkter.:

1. Cozaar[®] er dokumenteret effektiv behandling
2. Bivirkningsprofil
3. Cozaar[®] er omkostningseffektivt
4. Besparelspotentiale og patent udløb
5. Afsluttende bemærkninger

1. Cozaar[®] er dokumenteret effektiv behandling

1.1 Veldokumenteret effekt

Cozaar[®] har følgende indikation:

Hypertension

Risikoreduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos hypertensive patienter med venstre ventrikel hypertrofi:

Cozaar[®] er indiceret til at reducere risikoen for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt som den kombinerede incidens af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt hos hypertensive patienter med venstre ventrikel hypertrofi (se punkt 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber", LIFE undersøgelse, race). Fordelen ved behandling med Cozaar[®] på det primære kombinerede effektmål skyldes hovedsagelig risikoreduktionen for slagtilfælde (se afsnittet "klinisk farmakologi").

Nyrebeskyttelse hos Type 2 diabetikere med proteinuri:

Cozaar[®] er indiceret til forsinkelse af progression af nyresygdom målt ved en reduktion i den kombinerede incidens af fordobling af serum-creatinin, kronisk nyresvigt (behov for dialyse eller nyretransplantation) eller død samt reduktion i proteinuri.

Hjerteinsufficiens:

Behandling af hjerteinsufficiens, når behandling med ACE-hæmmer ikke længere er velegnet. Det anbefales ikke at lade patienter med hjerteinsufficiens, som er stabile i behandling med ACE-hæmmer, skifte til Cozaar[®].

Effekten på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet af Cozaar[®] er dokumenteret i mega-undersøgelsen LIFE med deltagelse af 9193 patienter med essentiel hypertension og venstre ventrikel hypertrofi (LVH), behandlet med AIIA'en losartan eller betablokkeren atenolol. Undersøgelsen blev gennemført ved 945 centre i Europa og USA, herunder 91 centre i Danmark med deltagelse af 1391 patienter.¹ Baseret på LIFE-studiet har Cozaar[®] som et af ganske få lægemidler overhovedet en indikation for såvel risikoreduktion af morbiditet og mortalitet.²

Prævalens af venstre ventrikelhypertrofi rapporteret i litteratur varierer fra 20% til 50%.³ Med de kriterier, der anvendes i LIFE studiet, er prævalensen ca. 25 % hos 55-80 årige.⁴

Hovedresultaterne var:

- Losartan reducerede det primære, sammensatte endepunkt af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi med 13% (p=0,021) versus atenolol⁵. Risikoreduktionen på det primære, sammensatte endepunkt skyldtes fortrinsvis risikoreduktion på apopleksi.
- Losartan reducerede risikoen for apopleksi med 25% (p=0,001) versus atenolol. Dette skete ved samme blodtryk i de to grupper, dvs. effekten på apopleksi var blodtryksuafhængig.

Risikoreduktionen på apopleksi var skelsættende. Losartan reducerede risikoen for apopleksi med 25% ud over risikoreduktionen ved atenolol, en behandling, som i forvejen havde dokumenteret en risikoreduktion for apopleksi på 25-50% versus placebo.⁶

Til sammenligning er effekten af ACE-hæmmere på morbiditet og mortalitet ved ukompliceret hypertension på niveau med diuretika, betablokkere og calciumantagonister (Brown 1989, ALLHAT 2002)⁷.

Der foreligger således omfangsrig dokumentation for behandlingsmæssig effekt ved brug af AIIA'er.

1.2 AIIA anbefales som del af enhver antihypertensiv behandling af patienter med diabetes II

I LIFE studiet reducerede losartan risikoen for apopleksi blandt alle patienter. Risikoreduktionen var imidlertid særligt markant blandt type II diabetikere.

Diabetes patienter har øget risiko for kardiovaskulære sygdomme. Således forekommer hjertesygdom og hypertension 3-4 gange hyppigere hos patienter med type 2 diabetes end i baggrundsbefolkningen; apoplexia cerebri forekommer 4 gange hyppigere hos mænd og ca. 10 gange hyppigere hos kvinder, og 50-

¹ LIFE var et dobbelt-blindet, randomiseret studie af COZAAR[®] versus atenolol i 9193 patienter med essentiel hypertension og venstre ventrikel hypertrofi (LVH) diagnosticeret ved elektrokardiografi. COZAAR[®] reducerede det primære, sammensatte endpoint af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi med 13% (p=0,021) og reducerede risikoen for apopleksi med 25% (p=0,001), på trods af sammenligneligt blodtryk i de to grupper.

² Risikoreduktionen på det kombinerede endepunkt skyldes hovedsagelig risikoreduktion på apopleksi.

³ Medicinsk Kompendium, 16. udgave 2004, bind 1, kap 36; Hypertensio Arterialis, Svend Strandgaard og Stig Haunsø, s1257 afsnit 1.

⁴ Dahlof B, Devereux R, De Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, et al. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) in Hypertension Study, Rationale, Design and Methods AM J Hypertens 1997;10:705-13.

⁵ Risikoreduktionen på det primære, sammensatte endepunkt skyldtes fortrinsvis risikoreduktionen på apopleksi.

⁶ Mulrow C, Lau J, Clornell J, Brand M, Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane Review). In The Cochrane Library. Oxford Update Software; 2001.

⁷ Institut for Rationel Farmakoterapi, Baggrundsnotat til national rekommandationsliste, 18. maj 2005.

70% har hypertension og dyslipidæmi på diagnostidspunktet. 70-80% af patienter med type 2 diabetes antages at dø af hjertekarsygdom.⁸

Formentlig er denne gruppe af patienter en af de mest underbehandlede i Danmark. Et stort problem er compliance, da det ofte vil være nødvendigt med polyfarmaci med 10-15 tabletter daglig for at opnå de terapeutiske mål.⁹

LIFE studiet afstedkom en ændring i behandlingsvejledningen fra Dansk Hypertensionsselskab således, at AIIA nu anbefales som del af enhver antihypertensiv behandling af diabetes II patienten:

- "(...) Der skal næsten altid anvendes en kombination af to eller flere præparater, og det må anbefales, at der ved type I diabetes indgår en ACE-hæmmer og ved type II diabetes en antiotensin-II antagonist i det valgte antihypertensive regime (...)"

Dansk Hypertensionsselskab understreger i sin behandlingsvejledning den overbevisende dokumentation ved brug af AIIA. Der er således en yderligere risikoreduktion på kardiovaskulære endepunkter blandt patienter med diabetes II i forhold til anden aktiv behandling (betablokkeren atenolol) i modsætning til ACE-hæmmere, som ikke har dokumenteret nogen overlegen effekt i forhold til anden aktiv behandling.^{10,11}

Dansk Selskab for Almen Medicin viser ligeledes i deres kliniske vejledning for forebyggelse af iskæmiske hjerte-karsygdom i almen medicin¹², at ved diabetes II anbefales brugen af AIIA.

Med den af Medicinskudsnævnets foreslåede klausulering¹³ kan AIIA'er ikke længere være et første valg til trods for de nævnte videnskabelige selskabers anbefalinger.

2. Bivirkningsprofil

AIIA og ACE-hæmmere er to forskellige klasser med to forskellige virkningsmekanismer. AIIA blokerer specifikt den såkaldte AII receptor. Derfor påvirker AIIA ikke en række systemer eller indirekte veje, som kan give uønskede bivirkninger ved brug af andre antihypertensiva. Det giver en bedre bivirkningsprofil og dermed også bedre compliance:

- AIIA har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med andre anti-hypertensiva, herunder ACE-hæmmere. Eksempelvis udløser ACE-hæmmere kronisk hoste hos 5-20% af patienterne. En bivirkning, som ikke ses ved behandling med AIIA¹⁴

⁸ www.irf.dk, Rationel Farmakoterapi nr. 9 (september 2001), opdateret 9. marts 2005. Sten Madsbad, Endokrinologisk Klinik, H:S Hvidovre Hospital, Behandling af type 2 diabetes mellitus.

⁹ "I modsætning til type I diabetes er der ved type II diabetes klar dokumentation for, at effektiv antihypertensiv behandling er af afgørende betydning for at forhindre makrovaskulære komplikationer. I UKPDS-undersøgelsen var der ingen forskel på effekten af et diuretika/ β -blokker baseret regime sammenlignet med ACE-hæmmer baseret behandling (41). I ALLHAT undersøgelsen havde ca. 1/3 af patienterne type II diabetes. Til dato er det dermed den største undersøgelse ved type II diabetes. Der var ingen forskel på forekomst af kardiovaskulære endepunkter hos diabetespatienter behandlet med henholdsvis thiazid, calciumantagonist eller ACE-hæmmer. I modsætning hertil fandtes i LIFE-undersøgelsen, at patienter med diabetes havde lavere kardiovaskulær mortalitet under behandling med angiotensin-II antagonist sammenlignet med β -blokker. I RENAAL- og IDNT-undersøgelserne fandtes, at antihypertensiv behandling baseret på angiotensin-II antagonist hos patienter med type II diabetes og nefropati kunne udskyde tidspunktet for dialyse og forlænge tiden til fordobling af s-kreatinin i forhold til behandling uden blokade af renin-angiotensin-systemet (8,9). Det er uafklaret, om tilsvarende gælder for behandling med ACE-hæmmere (min understregning). Dansk Hypertensionsselskab 2004 Behandlingsvejledning.

¹⁰ Do. note 9.

¹¹ IRF, Behandling af hypertension 2007, nr. 3 Marts 2007. ..." Der er ikke generel enighed om det mest egnede antihypertensivum ved type 2 diabetes, men ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonist er hensigtsmæssig som en del af den antihypertensive behandling."

¹² Klinisk vejledning 2007: Forebyggelse af iskæmiske hjerte-kar-sygdom i almen medicin, side 37, tabel.

¹³ "Patienter med behandlingskrævende hypertension eller anden form for hjerte-kar-sygdom, hvor behandling med generelt tilskudsberettigede billigere lægemidler med virkning på renin-angiotensin systemet, har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler" jf. Medicintilskudsnævnets indstilling s.4, af 29. januar 2008

¹⁴ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. The Lancet 2003; 362:1527-1535

- Ved ACE-hæmmere er der mere alvorlige og hyppigere bivirkninger end ved AIIA. Således viste Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)¹⁵, at der var signifikant flere tilfælde af angioødem i gruppen, der modtog ramipril end i gruppen, der modtog Telmisartan (0,1% vs. 0,3%, P=0.01). Disse bivirkninger kan være svære eller umulige at forudsige for den enkelte patient.
- I klinisk praksis er compliance for antihypertensiv behandling bedst for AIIA sammenlignet med andre klasser af antihypertensiva inklusiv ACE-hæmmere, calciumantagonister, diuretika og betablokkere.^{16,17,18,19}
- Cozaar[®]'s favorable bivirkningsprofil er dokumenteret i ELITE II studiet and OPTIMAAL studiet^{20 21}.

Det skal erindres, at enhver behandlingsændring medfører en reduktion i persistens (også kaldet terapi turbulens). Efter et års behandling ses 61% persistens og 67% compliance²².

2.1 Risiko ved blodtryksændring

Det fremgår af Medicintilskudsnævnets indstilling s.14, at patienter der i dag behandles med AIIA, og som ikke har været behandlet med ACE-hæmmere, skal omstilles til ACE-hæmmere²³. Tidligere har Sundhedsministeren i forbindelse med besvarelsen af spørgsmål fra Folketingets Sundhedsudvalg²⁴ indhentet følgende udtalelse fra Lægemiddelstyrelsen:

" I forbindelse med "præparatskifte" indenfor blodtryksområdet pointerer Lægemiddelstyrelsen, at der ikke forventes at være incitament for at skifte de igangværende behandlinger, men opfordrer derimod indirekte til, at mønsteret af påbegyndte behandlinger fremover kommer til at matche anbefalingerne bedre.

Skulle der være tilfælde, hvor lægen i samråd med patienten alligevel forsøger at skifte fra angiotensin II angonister til ACE-hæmmere, er der ingen risiko for patienten. ACE-hæmmere behandler blodtryk fuldt på højde med angiotensin II angonister, så der er ikke gjort særskilte overvejelser om patientsikkerheden i forbindelse med et eventuelt skifte fra et indholdsstof til et andet i den pågældende sag."

Medicintilskudsnævnets indstilling giver anledning til at afdække, hvilke konsekvenser en behandlingsomstilling indebærer, herunder den risiko der kan være forbundet med blodtryksændring.

¹⁵ Salim Yusuf, Koon K. Teo, Janice Pogue et al. The New England Journal of medicine 2008;358: 1547-1559

¹⁶ Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ, Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. Clinical Therapeutics 2001; 23: 1999-2010

¹⁷ Degli,E.E. et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. J. Hum. Hypertens 2002;16: 439-444

¹⁸ C Bourgault, M Sénécal, M Brisson, M A Marentette and J-P Grégoire. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study Journal of Human Hypertension 2005; 19: 607-613

¹⁹ Bloom, B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. Clinical Therapeutics 1998; 20: 671-681

²⁰ ELITE II: Betram Pitt, Phillip A Poole-Wilson, Robert Segal, Felipe A Martinez, Kenneth Dickstein, A John Camm, Marvin A Konstam, Güter Riegger, George H Klinger, James Neaton, Divakar Sharma Balasamy Thiyagarajan, The Lancet, Vol 355, May 2006.

²¹ OPTIMAAL: Kenneth Dickstein, John Kjekshus and the OPTIMAAL Steering Committee, The Lancet Vol 360, September 7, 2002.

²² J.A.Cramer, Á.Benedict, N.Muszbek, A.Keskinaslan, Z.M.Khan. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. International Journal of Clinical Practice, January 2008

²³ Medicintilskudsnævnets indstilling s.14 in fine. 29. januar 2008. " ..at der gives patienter og læger et passende langt varsel til at omstille patientens behandling med de billigere generelt tilskudsberettigede behandlingsoptioner."

²⁴ Besvarelse af spørgsmål nr.212 (Alm.del), som Folketingets Sundhedsudvalg har stillet til indenrigs- og sundhedsministeren den 16. september 2005

Valsartan Anihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)²⁵ studiet publiceret i The Lancet viste, at forskelle i blodtrykket på blot 4.0 mm Hg systolisk og 2.1 mm Hg diastolisk medførte signifikant flere slagtilfælde og forfatterne konkluderer:

"...- The findings suggest that recommended BP goals need to be reached within a relatively short time (weeks rather than months), at least in patients with hypertension who are at high cardiovascular risk. Furthermore, the results draw attention to the clinical relevance of apparently minor differences in BP within the high-to-normal range".

Studiet viser, at det er væsentligt, at patienterne er i effektiv behandling konstant, og at en blodtryksstigning på blot 2-4 mm Hg systolisk og 1-2 mm Hg diastolisk i bare få uger er forbundet med øget risiko for slagtilfælde og muligvis også for myokardieinfarkt.

Udover de kendte bivirkninger som hoste kan der således være andre uafdækkede og mere alvorlige konsekvenser ved behandlingsændring af patienter.

3. Cozaar[®] er omkostningseffektivt

Sundhedsstyrelsen skriver om apopleksi (2002):²⁶

"Apopleksi er én af de store folkesygdomme, den tredje hyppigste dødsårsag, den hyppigste årsag til alvorlig funktionsnedsættelse hos voksne, og sygdommen har store konsekvenser for den enkelte, for sundhedsvæsenet og for samfundet. Sygdommen trækker på så mange ressourcer i sygehusvæsenet og i den kommunale sektor, at selv små forbedringer på området har positiv effekt på ressourceforbruget i både sundheds- og socialvæsenet. Apopleksi koster hvert år det danske samfund ca. 8 mia.kr. (direkte og indirekte omkostninger), og bare ved førstegangslæggelser forbruges der årligt ca. 200.000 sengedage på danske sygehuse. Herudover er apopleksi plejemæssigt én af de tungeste grupper for personalet."

Forebyggelse af apopleksi står højt på styrelsens dagsorden, og *selv små forbedringer på området har positiv effekt på ressourceforbruget i både sundheds- og socialvæsenet."*

MSD har tidligere²⁷ indsendt en sundhedsøkonomisk analyse baseret på danske data til Lægemedelstyrelsen. Analysen kan eftersendes.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på LIFE studiet af 9193 patienter med essentiel hypertension og venstre ventrikel hypertrofi (LVH), der blev behandlet med en AIIA'en Losartan eller betablokkeren atenolol (LVH)²⁸.

Det fremgår af analysen, at prisen for et kvalitetsjusteret leveår i Danmark ligger inden for området DKK [19.668;116.344] set fra Sygesikringens synspunkt. Prisen afhænger af den underliggende antagelse om omkostningen ved en apopleksi. Fra et samfundsøkonomisk synspunkt er prisen for et kvalitetsjusteret leveår DKK 72.564, dvs. inklusiv patienternes egenbetaling. Dette ligger inden for internationale standarder for accepterede omkostningseffektive interventioner²⁹. Der har dannet sig en vis praksis i ind- og udland, der er skal ses som en vejledende vurdering af, hvornår en intervention er økonomisk set fordelagtig:

²⁵ Stevo Julius, Sverre E Kjeldsen, Michael Weber et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. The Lancet 2004; Vol 363: 2022-2031

²⁶ Sundhedsstyrelsen/Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, Evaluering af apopleksibehandling i Danmark 1990-2000 med fokus på organisation og struktur, 2002.

²⁷ Bilag 1 til MSD's Høringssvar af 19.09.2005

²⁸ Dahlö B, et al for the LIFE study group, Cardiovascular morbidity in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol, Lancet 2002;359: 995-1003. LIFE var et dobbelt-blindet, randomiseret studie af COZAAR versus atenolol 9193 patienter med essentiel hypertension og venstre ventrikel hypertrofi (LVH) diagnosticeret ved elektrokardiografi. COZAAR reducerede risikoen for primære, sammensatte endepunkt af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi med 13% (p=0,021) og reducerede risikoen for apopleksi med 25% (p=0,001), på trods af sammenligneligt blodtryk i to grupper.

²⁹ Eichler HG, Kong SX, Gert WC, Mavros P, Jonsson B, Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness threshold expected to emerge? Value in Health 2004; 7(5):518-28

Hvis omkostningerne pr. QALY er under 200.000 kr., vil man således normalt finde interventionen fordelagtig uden yderligere undersøgelser³⁰.

4. Besparelspotentiale og patentudløb

En vigtig parameter i Medicintilskudsnettets vurdering af hypertensionsområdet og baggrunden for klausuleringen af tilskud til AIIA er forskellen i pris mellem de generiske ACE-hæmmere og AIIA'erne. Der er i flere omgange, både i 2005 med lægemiddelstyrelsens rapport om AIIA-forbruget i Danmark, og senest i forbindelse med IRF's stormøde om hypertension den 31. januar, 2008 blevet talt om et teoretisk besparelspotentiale ved at skifte patienter fra behandling med AIIA til generiske ACE-hæmmere.

I begge tilfælde baseres potentialet på en forsimplet udregning, hvor antallet af patienter, der ikke har været i behandling med en ACE-hæmmer før AIIA, ganges med prisforskellen på de 2 behandlingsformer. Der er, som det blandt andet er anført af Hans Keiding i 2005 som en kommentar til Lægemiddelstyrelsens rapport³¹, og efterfølgende spørgsmål til og svar fra Sundhedsministeren³², væsentlige problemer med en så forsimplet opgørelse over det eventuelle besparelspotentiale.

I forhold til den besparelse på 165-195 millioner kroner, der blev præsenteret på IRFs Hypertensionsmøde den 31. januar, er der således flere væsentlige udgiftsfaktorer, som trækker i den modsatte retning ved udregningen af en sådan besparelse. Disse faktorer bør naturligvis medtages i sådanne udregninger og således sikre, at man ikke tager betydningsfulde beslutninger på baggrund af forkerte eller misvisende oplysninger.

Medicintilskudsnettets tal tager udgangspunkt i, at 99.000 patienter ikke har været i behandling med en ACE-hæmmer inden de er blevet sat i behandling med AIIA. Disse patienter, hvoraf en del vil være velbehandlede med deres nuværende AIIA behandling, antages at skulle skiftes til behandling med ACE-hæmmer. Af de 99.000, der skiftes vil 5-20% af dem skulle skiftes tilbage til behandling med AIIA på grund af bivirkninger.

Udregningen af besparelspotentialet negligerer de ekstra omkostninger og belastninger på først og fremmest primær praksis, der vil være ved at finde og skifte 99.000 patienter. Et sådant forløb vil typisk tage omkring 2-3 konsultationer hos den praktiserende læge/specialist med passende opfølgning og kontrol, og de patienter, der efterfølgende får bivirkninger af ACE-hæmmere og skal skiftes tilbage, vil typisk belaste sundhedsvæsenet i endnu højere grad. Det bør genovervejes, om de ca. 250.000 konsultationer kan anvendes alternativt i en i forvejen presset primærsektor. Man kunne forestille sig, at ressourcerne set fra en samfundsøkonomisk og patient synsvinkel var bedre anvendt på at finde og igangsætte behandling af nogle af de mange patienter, der i dag er under- og ubehandlede.

Endeligt gør MSD opmærksom på, at en eventuel besparelse ikke kan realiseres fra dag 1. men først har fuld effekt, når alle patienter er skiftet dvs. efter en rimelig overgangsfase. Det må forventes, at de første AIIA'er på det tidspunkt vil være tæt på et patentudløb og generisk losartan vil være på markedet. Prisen på AIIA'er vil sandsynligvis falde væsentligt, hvis man sammenligner med tilsvarende patentudløb, som følge af introduktion af kopiprodukter til en lavere pris. Dette, sammenholdt med at Medicintilskudsnettet ikke har medtaget udgifterne til behandlingsændring, medfører, at den potentielle besparelse er udregnet på et ufuldstændigt grundlag og sat for højt.

Afslutningsvist bemærkes det, at i Sverige har man gennemført en tilsvarende proces vedr. lægemidler indenfor hypertensionsområdet med beslutning om en tilsvarende klausulering. Beslutning blev truffet 15. februar 2008. Her er det antaget, at anvendelse af klausulering er fremadrettet, hvorfor den alene er gældende for nye patienter pr. 1. september 2008.

³⁰ Hans Keiding, Per Hildebrandt, Thomas Burke og George W. Carides, Omkostningseffektivitet ved hypertensionsbehandling med losartan i Danmark, Ugeskrift for Læger 2006; 168/42: 3623-3626

³¹ Børsen 9. august 2005

³² Besvarelse af spørgsmål nr.S 2917, som medlem af Folketinget Lone Møller (S) har stillet til indenrigs- og sundhedsministeren den 10. august 2005

5. Afsluttende bemærkninger

Hypertension er stærkt underbehandlet i Danmark, og det er uklart, hvordan den igangværende ændring af tilskudsreglerne skal bidrage til at ændre dette. En ændring af tilskudsreglerne for blodtryksnænkende medicin giver en begrænsning af adgang til medicinen, giver ikke bedre muligheder for at rette op på underbehandlingen, og sikrer ikke, at de patienter, der er i behandling, også når deres mål.

Cozaar[®] har en veldokumenteret effekt, en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med andre anti-hypertensiva, herunder ACE-hæmmere og er omkostningseffektivt samtidig med, at den anslåede besparelse ved en behandlingsændring må anses for at være foretaget på et ufuldstændigt grundlag, særligt med et foranstående patentudløb. MSD opfordrer på den baggrund Lægemiddelstyrelsen til at fastholde generelt tilskud til Cozaar[®].

Såfremt der i høringsprocessen fremkommer nye oplysninger af betydning for afgørelsen, herunder særligt oplysninger fra de videnskabelige selskaber, skal MSD anmode om at blive hørt på ny.

Med venlig hilsen

MSD

Nanna Jannov
External Affairs Manager



Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

30. april 2008

Revurdering af tilskud til hypertensionsprodukter

Med brev af 29. januar d. å. har Lægemiddelstyrelsen sendt Medicintilskudsnavnets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjertekarsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 i partshøring blandt de virksomheder, der har markedsføringstilladelse til produkter i de nævnte lægemiddelgrupper.

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

Overordnet er vi enige i at behandlingen af hypertension i Danmark er suboptimal. Mange patienter er ikke diagnosticerede, og størstedelen af patienterne i behandling når ikke behandlingsmålet. Dette skyldes flere forhold, blandt andet mangel på compliance hos patienterne (1).

Derfor bør det være så simpelt som muligt for den behandlende læge at ordinere hvad han/hun finder mest enkelt, relevant og bedst for patienten. Dette opnås kun, hvis pågældende læge har let og fri adgang til at vælge fra gruppen af antihypertensiva uden administrative barrierer.

1. Angiotensin-II antagonister (AIIA) er som klasse forskellig fra ACE-hæmmere (ACEi) og bør bibeholde generelt tilskud.

På basis af den kliniske erfaring samt litteraturen anerkender vi at den blodtryksnænkende effekt er ligeværdig de to klasser imellem.

Imidlertid er tolerabilitets- og sikkerhedsprofilen bedre for AIIAerne (2). Brug af ACEi er forbundet med signifikant højere hyppighed af hoste, og angioødem er et potentielt sikkerhedsproblem, der ses oftere ved ACEi end ved AIIAer (2, 3).

Den bedre tolerabilitet, der ses ved AIIAerne medfører forbedret persistence forbundet med behandlingen, og AIIAerne har specifikt vist sig at bevirke bedre persistence end ACEi (4, 5, 6, 7).

Den bedre persistence fører til bedre BT-kontrol (8), der som bekendt er af største vigtighed.

Ydermere viser den forbedrede persistence sig at medføre forbedrede resultater hvad angår kliniske endepunkter, defineret ved en reduktion i hyppigheden af AMI and apoplexi (9).

Endelig vil vi understrege, at AIIAerne anbefales som førstevalgs-behandling af diverse kliniske og videnskabelige selskaber (10, 11) til diabetikere med nefropati. Derfor er det vigtigt, at der ikke laves barrierer for ordination af AIIAerne heller til disse patienter.

Vi mener således at den bedre sikkerheds-, bivirknings- og persistence-profil for AIIAerne, retfærdiggør at det generelle tilskud opretholdes for denne gruppe.

I Lægemiddelstyrelsens brev af 29. januar anføres at 46% af de patienter, som i 2006 blev sat i behandling med en AIIA ikke forinden havde været i behandling med en ACEi.

Vi vil gerne bede Lægemiddelstyrelsen oplyse hvor mange af disse patienter, der er diabetikere med nefropati.

2. Skift fra AIIA til ACEi hos patienter, der allerede er i behandling med AIIA

På et møde om hypertension den 31. januar i år arrangeret af Institut for Rationel Farmakoterapi, blev det af et medlem af Medicintilskuds-nævnet oplyst, at læger bør overveje at skifte alle AIIA-behandlede patienter til en billigere behandling med ACEi. Denne opfordring er allerede, inden høringsfasen er færdig (!), implementeret i en nylig artikel i en publikation fra Region Hovedstaden (12).

Da det er særdeles vigtigt at opnå BT-kontrol, og samtidigt svært at nå dette, finder vi det risikabelt at opfordre læger til at ændre en velfungerende behandling med AIIA til en ACE-baseret behandling i stedet.

Hos mere end en tredjedel af hypertensive patienter, kan et positivt BT-respons forårsaget af AIIA-behandling ikke forudsige noget om responset på ACE-behandling (13). Følgelig kan et behandlingsskifte hos disse patienter føre til tab af BT-kontrol. Implikationerne af et behandlingsskifte i form af ringere BT-kontrol og heraf følgende forøget morbiditet og mortalitet er åbenlyse, og harmonerer ikke med god klinisk praksis, synes uetisk, og fremstår stik modsat vores intention med antihypertensiv behandling.

Desuden er der betydelige økonomiske omkostninger forbundet med at skifte behandling hos hypertensionspatienter (14).

Derfor kan besparelsen på 180mill DKK (som omtalt på IRF-mødet 31. januar) ved et skifte fra AIIA til ACEi forsvinde eksemplvis på grund af en forøgelse i antallet af og varigheden af hospitalsindlæggelser, behandling af AMI, apoplexi etc. Især hos patienter med andre kardiovaskulære lidelser (post-AMI, hjertesvigt) er behandlingsskift komplekst, eftersom patienterne behøver behandling med den maksimalt tolererede dosis AIIA eller ACEi. Der findes ingen vejledning angående ækvivalente doser af AIIAer og ACEi, som kan garantere et sikkert præparatskift.

Endelig er vi af den opfattelse at en beslutning om et skifte patienter fra AIIA- til ACEi-behandling, ikke bør gennemføres uden en redegørelse, der belyser compliancemæssige forhold, de estimerede økonomiske omkostninger for patient og samfund, samt den øgede arbejdsbyrde på lægerne. En sådan redegørelse bør fremlægges af Medicintilskudsnet.

3. Der er forskelle mellem de enkelte AIIA-ere.

To sammenlignende studier (15, 16) har vist at valsartan er losartan overlegen med hensyn til BT-sænkende effekt, mens seks (om end relativt små) studier har vist non-inferiority for valsartan vs. losartan (17, 18, 19, 20, 21, 22).

Såvidt vi ved har ingen undersøgelser vist at losartan er bedre end valsartan hvad angår BT-sænkende effekt.

Desuden har losartan kortere virkningsvarighed end andre AIIA (23), og i et retrospektivt kohorte-studie (24), er det vist at patienter der får valsartan har en reduceret risiko for udvikling af diabetes sammenlignet med patienter, der er i losartan-behandling.

Også regulatoriske myndigheder i EU differentierer mellem valsartan og losartan, idet produktresuméerne er forskellige.

Derfor er det også i denne sammenhæng ikke relevant at tale om en ensartet AIIA-klasse.

Trough-peak-ratioen (TPR) for losartan er 0,55, hvilket er tæt ved grænsen for en dosering én gang daglig, og af denne årsag er der i produktresuméet anført at losartan kan tages 1 eller 2 gange daglig.

Det er også vist i klinisk praksis, at patienter, der får losartan, er mere tilbøjelige til at indtage medicinen mere end 1 gang dagligt sammenlignet med patienter, der får valsartan (25).

Dette påvirker compliance, idet det er vist at compliance falder hos hypertensionspatienter, når et præparat indtages mere end 1 gang daglig (26).

[REDACTED]

4. Aliskiren repræsenterer en ny klasse med særlige karakteristika, hvorfor præparatet bør vurderes separat og bibeholde generelt tilskud.

Aliskiren er det første præparat i gruppen af stoffer, der targeterer renin-angiotensin-systemet (RAS), som reducerer plasma-renin aktiviteten (PRA).

Aliskiren repræsenterer derfor en ny terapeutisk klasse af Direkte Renin Inhibitorer, der markant adskiller sig fra AIIA og ACEi.

Høje niveauer af PRA er associeret med øget kardiovaskulær risiko hos hypertensive og normotensive patienter (34).

Ved monoterapi såvel som i kombinationsterapi med almindelige antihypertensiva, har aliskiren vist sig effektivt med placebolignende tolerabilitet, og uden klinisk relevante interaktioner (34). Dette er også forskelligt fra AIIA og ACEi.

Aliskiren har en bedre BT-sænkende effekt end hydrochlortiazid (HCTZ) og ramipril, og en additiv BT-sænkende effekt er vist når aliskiren lægges oven på behandling med ramipril, HCTZ, amlodipin eller valsartan (34).

Aliskiren har vedvarende 24-timers BT-kontrol (lang halveringstid og fordelagtig TPR), og dette eliminerer den negative påvirkning af en eventuel glemt (missed) dosis. Missed doses er ikke kun almindelige, men er en væsentlig årsag til utilstrækkeligt respons på antihypertensiv behandling (35).

24-timers fuld BT-sænkende døgndækning er vigtig for at sikre dækning i løbet af de kritiske tidlige morgentimer, da den tidlige BT-stigning om morgenen er forbundet med øget morbiditets- og mortalitetsrisiko (36, 37)

Førnyligt er det vist, at aliskiren bevirker en klinisk signifikant reduktion på 20% af proteinurien hos diabetikere med nefropati, når aliskiren lægges ovenpå optimeret hypertensionsbehandling (38).

Desuden er aliskiren vist at reducere BNP-udskillelsen hos hypertensivt med stabil hjerteinsufficiens (39).

Begge disse studier viser, skønt baseret på surrogatmarkører, aliskirens potentielle beskyttende effekt på de organer, der lider skade af hypertension.

[REDACTED]

[Redacted text]

5. Exforge er et fixed dose kombinationspræparat uden generisk alternativ, hvorfor det bør bibeholde generelt tilskud.

Mange studier har vist at der oftest er behov for flerstofbehandling for at opnå BT-målet (ASCOT, ALLHAT, RENAAL m. fl.).

Derfor giver fast kombinationspræparat (FKP) mening, idet compliance og persistence er bedre sammenlignet med samme fri kombination (40, 41).

Data fra Dansk Lægemiddel Information, DLI, viser at blandt hypertensionspatienter er 43% i monoterapi, hvilket er betydeligt flere end anslået af Medicintilskudsnævnet, der estimerer at kun 20% er i monoterapi.

Der er således tale om en suboptimal indsats, og som en AIIA-CCB-kombination er Exforge et relevant præparat til afhjælpning af denne problemstilling.

Fordelene ved forbedret compliance og persistence er tidligere omtalt, og behandling med FKP anbefales af relevante faglige selskaber (10, 11).

CCB-RAS-kombinationer har i flere studier bevist deres værd (ASCOT, Accomplish), og Exforge er den eneste tilgængelige AIIA-CCB-kombination, og præparatet er billigere end de to indholdsstoffer hver for sig.

Fornyligt konkluderedes i en dansk artikel (42), at initial behandling med FKP hurtigt fører til behandlingsmålet hos en meget stor del af patienterne, og at man i overensstemmelse med guidelines bør overveje at starte med kombinationsbehandling, hvis start-BT er højere end 20/10mm Hg over mål-BT.

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Retlige bemærkninger

6.1. Indstillingens hovedindhold

Medicintilskudsåvnetts indstilling tilsigter en forskydning af forbruget fra AIIA til ACEi. ACEi-gruppen består langt overvejende af produkter, der ikke er patentbelagte, dvs. generika. Den tilsigtede forskydning opnås ved at klausulere tilskuddet til AIIA produkter samt fratage de dyreste ACEi-produkter tilskud, således at kun de billige ACEi-produkter står som et alternativ til ARB-produkterne.

Der er tale om en gennemført og systematisk omlægning af efterspørgselsadfærd, således at tilskudssystemet favoriserer en gruppe produkter, der overvejende består af generika på bekostning af en kategori, der udelukkende består af patentbelagte produkter.

6.2. Uproportional prissammenligning

Det må anses for usagligt og uproportionalt at sammenligne prisen på produkter, der er gået af patent, med patentbelagte produkter. Den pris, der er fastsat for et patentbelagt produkt, afspejler produktets værdi, idet indtjeningen af udviklingsomkostningerne netop finder sted i patentperioden. Det forhold, at produkter, der er gået af patent, giver mulighed for fremstilling af langt billigere kopiprodukter, er ikke det samme som, at denne lavere pris dermed afspejler en gunstigere balance mellem pris og effekt. Den er blot udtryk for, at de værdiskabende omkostninger er inddækket hos den som har udviklet produktet. Antages det modsatte resultat, vil patentbelagte produkter altid tabe en prisvurdering.

6.3. EU-ret

Det må antages at være i strid med traktatens artikel 28 om varernes frie bevægelighed, hvis tilskudssystemet er tilrettelagt således, at det favoriserer generiske produkter ved hjælp af tilskudsbarrierer.

Kommissionen anfører i meddelelse 86/C310/08 om foreneligheden med EØF-traktatens artikel 30 (nu art. 28) af medlemsstaternes foranstaltninger vedrørende medicintilskud blandt andet:

- ”Kommissionen finder, at det er i strid med ovennævnte princip:
- hvis man for en eller flere terapeutiske klasser fastsætter, at mærkevarer ikke er tilskudsberettigede, eller artsbestemte produkter er tilskudsberettigede uden hensyn til deres pris;
 - hvis man for hver terapeutisk klasse eller alle terapeutiske klasser kun lader et forud fastsat antal lægemidler være tilskudsberettigede.”

Den her påtænkte tilskudsbeslutning tilsigter ikke at forfølge formål af denne karakter. Den har imidlertid den facto virkning, at generiske produkter bliver stærkt favoriserede.

Den italienske sag

I forbindelse med en forespørgsel fra parlamentsmedlem Amadeo den 30. november 1994 tog Kommissionen stilling til en italiensk ordning.

Den nærmere baggrund var, at Italien via sin finanslov havde fastsat regler for udregning af en europæisk gennemsnitspris, der dannede grundlag for refusion efter den nationale sundhedsordning (tilskud). De tilskudsberettigede priser blev fastsat på grundlag af følgende kriterier:

- prissammenligninger mellem fire medlemsstater
- anvendelse af fabrikspriser
- vekselkurser der bygger på købekraftsstandarter
- sammenligning af specialiteter der indeholder samme virksomme bestanddel
- for hver virksom bestanddel tages de fem mest solgte farmaceutiske produkter, herunder kopilægmidler, i betragtning på grund af omsætningen.

Kommissionen gav herefter udtryk for følgende:

”Med hensyn til det forhold, at der medtages kopilægmidler blandt de produkter, der anvendes som prissammenligningens beregningsgrundlag, er det derimod klart, at disse produkter, hvis fremstilling ikke belastes med udgifter til forskning og klinisk forsøgsvirksomhed, kan sælges til lavere priser end de farmaceutiske specialiteter. Når de medtages blandt de farmaceutiske specialiteter, der tages i betragtning ved fastsættelse af lægemiddelpriser, kan de kompetente myndigheder komme til at fastsætte prisen på italienske farmaceutiske specialiteter på et lavere niveau end de øvrige medlemsstater.
...”

Kommissionen fastholdt dette og Italien modificerede prisfastsættelsesordningen.

EF domstolen har navnlig udviklet dette princip i forbindelse med priskontrolordninger og den italienske sag omhandlede da også først og fremmest en priskontrolordning, men den italienske prissætning var nært forbundet med tilskudssystemet, idet de priser, der blev godkendt, samtidig var de priser, der var tilskudsberettigede. Resultatet af den italienske ordning var, at de priser der kunne opnå tilskud, var priser, som ikke var tilstrækkeligt høje til at dække patenterede produkters udviklingsomkostninger m.v., hvilket var i strid med princippet om varernes frie bevægelighed.


Efter vores opfattelse viser dette, at en generel ordning, det være sig en priskontrolordning eller et tilskudssystem, ikke må tilrettelægges således, at det vanskeliggør udbuddet af patentbelagte produkter ved at favorisere priser, der er for lave til at dække patentbelagte produkters udviklingsomkostninger mv.

Dette bliver særligt markant ved indstillingens intention om at placere Aliskiren under samme klausul som AIIA produkterne, hvorved der er en betydelig risiko for, at dette nye produkt med en lang resterende patentperiode, og som i øvrigt er placeret i sin egen ATC gruppe, bliver sidestillet med AIIA produkterne og fortrængt på grund af favoriseringen af ACEi produkterne.

Slutteligt vil vi udtrykke vores håb om, at Lægemedelstyrelsen vil tage vores betragtninger med i sine overvejelser om den fremtidige tilskudspolitik. ~~_____~~
~~_____~~

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

Venlig hilsen



Jan B. Narvestad

Vedlagt: Referenceliste

Bilag 1

Referenceliste:

1. Bramley et al, *J Manag Care Pharm* 2006;12: 239-45
2. Matchar et al, *Ann Internal Med* 2008; 148: 16-29
3. Yusuf et al, *N. Engl J Med* 2008; 358: 1547-59
4. Bloom, *Clin. Therapeutics*, vol 20, no 4, 1998
5. Erkens et al, *Pharmacoepidem and drug safety*, 2005; 14:795-803
6. Conlin et al, *Clin. Therapeutics*, vol 23, no 12, 2001
7. Wogen et al, *J. Managed Care Pharm*, 2003; 9 (5): 424-29
8. Breekveldt-Postma et al, *Curr Med Res and Opin*, vol 24, no. 4, 2008, 1025-31
9. Breekveldt-Postma et al, *Curr Med Res and Opin*, vol 24, no. 1, 2008, 121-27
10. Dansk Cardiologisk Selskab; vejledning
11. Dansk Hypertensionsselskab; vejledning
12. Nyt om Medicin, Medicinfunktionen for Primærsektor, no 1, april 2008
13. Stergiou et al, *Amer J of Hypert* 2001; 14: 688-93
14. Hughes et al, *J of Human Hypert* 1998, 12; 533-37
15. Nishimuri et al, *Clin Exp Hypertens* 2005, aug ; 27(6) :477-89
16. Fogari et al, *Curr Therapeu Res* 2002; 63(1):1-14
17. Hedner et al, *Am J Hypertens* 1999 apr; 12(4 Pt 1):414-17
18. Monterosso, *Adv. Ther.* 2000 Mar-April; 17(2):117-31
19. Elliot et al; *Clin. Ther* 2001; aug, 23(8); 1166-79
20. Oparil et al; *J. Clin. Hypertens* 2001; sept-oct; 3(5): 283-91, 318
21. Smith et al, *Am. J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (1); 41-50
22. Giles et al, *Clin. Hypertens* 2007, march; 9(3):187-95
23. Messerli, *J Hum Hypertens* 1999 Oct; 13(10):649-50
24. Weycker et al, poster fra ASH 2007
25. Jan et al, *Drug Benefit Trends* 2005; 17:23-29
26. Viberti et al, *Circulation*, 2002; 106, 672-78
27. Julius et al, *Lancet* 2004; 363:2022-31
28. Pfeffer et al, *NEJM* 2003;349:1893-906
29. Cohn et al, *NEJM* 2001; 345; 1667-75
30. Dahlof et al, *Lancet*, 2002; 359:955-1003
31. Dickstein et al, *Lancet* 2002; 360; 752-60
32. Pitt et al, *Lancet* 2000;355; 1582-87
33. Brenner et al, *NEJM* 2001: 345; 861-69
34. Lægemedelstyrelsens produktresume for aliskiren
35. Degli Espoti et al, *Pharmacoeconomics*, 2004; 22 (14): 907-28
36. Elliot, *AJH* 2001; 14:29; 291S-295S
37. Weber, *Am J Card* 2002; 89:27A-33A
38. Parving et al, præsentation SA-PO1051, ASN 2007
39. McMurray et al, præsentation ESC, 2007
40. Jackson et al, *Value Health* 2006; 9:A363
41. Wanowich , *Am J Hypertension* 2004; 17:223A
42. Ibsen, *Lægemagasinet* 4/08

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

30. april 2008

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

Sanofi-aventis Denmark A/S har modtaget Lægemiddelstyrelsens brev af 29. januar 2008 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 (incl. uddybende notat samt referencer). I Danmark markedsfører sanofi-aventis Denmark A/S Aprovel® (ATC-gruppe C09C) og CoAprovel® (ATC-gruppe C09D), hvorfor vores kommentarer primært vedrører disse ATC-grupper.

Sanofi-aventis Denmark A/S kan ikke tilslutte sig den af Medicintilskudsrådet anbefalede ændring i tilskudsstatus for produkter i ATC-gruppe C09C og C09D. Vi mener således, at der fortsat bør være generelt tilskud til ATC-gruppe C09C og C09D – herunder Aprovel® and CoAprovel®. I den forbindelse har vi en række kommentarer og spørgsmål vedrørende:

- Underbehandling af hypertonicere
- Klasseeffekt
- Compliance/behandlingsvedholdenhed
- Muligt behandlingsophør ved omstilling
- De udførte økonomiske beregninger

Disse skitseres i korte træk nedenfor og er uddybet i vedlagte notat.

Baggrund

Medicintilskudsrådet har blandt andet indstillet, at samtlige lægemidler i ATC-gruppe C09C og C09D ændrer tilskudsstatus og meddeles 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 utilstrækkeligt, eller som ikke tåler disse lægemidler’.*



Because health matters

Hvis de foreslåede ændringer i tilskudsstatus for ATC-gruppe C09C og C09D implementeres, vil det have følgende implikationer:

- I de tilfælde hvor der vælges behandling med effekt på renin-angiotensinsystemet, skal der udskrives en billig ACE-hæmmer (ACEI) til nydiagnosticerede hypertensionspatienter. Hvis ikke ACEI-behandlingen tolereres eller hvis der er utilstrækkelig effekt heraf, kan en angiotensin II receptor blokker (ARB) anvendes i stedet.
- Patienter der allerede modtager antihypertensiv behandling med et ARB-præparat, og ikke tidligere har anvendt en ACEI, skal omstilles til en billig ACEI.

Overordnet set synes grundlaget for indstillingen at være:

- ACEI og ARB sidestilles som klasse (klasseeffekt) og der anses ikke at være nogen behandlingsmæssige fordele ved ARB i forhold til ACEI
- Den eksisterende forskel i den daglige behandlingspris mellem ARB og de billigste ACEI gør, at sidstnævnte anses for at være et mere rationelt førstevalg

Dette betyder, at ACEI anbefales som førstevalg, og at eksisterende patienter på ARB, der ikke har afprøvet ACEI, skal omstilles, idet det forventes at kunne medføre en besparelse på 165-195 mio. kr.

Overordnet set er vi enige i, at revurdering af tilskudsstatus til lægemidler er både fornuftig og rimelig. I forhold til den konkrete indstilling på hypertensionsområdet, mener vi imidlertid, at der er en række yderligere forhold, der bør tages højde for. Inden Lægemiddelstyrelsen træffer sin endelige beslutning i sagen anmoder vi derfor om, at følgende forhold inddrages i Styrelsens beslutningsgrundlag:

Hypertensionsområdet er i dag underbehandlet

Prævalensen af arteriel hypertension samt grænsen for, hvad der betragtes som et velbehandlet blodtryk afhænger af den definition, man anvender. Data fra en række europæiske lande (Sverige, Italien, England, Spanien og Tyskland) viser, at blandt personer med hypertension er kun 5-17 % behandlet ned til under 140/90 mmHg (Wolf-Maier *et al.*, 2004). Relevante data for danske forhold findes kun i begrænset omfang, men de refererede data vil formentlig give en indikation af problemets omfang i Danmark. Dette indikerer hvor vanskeligt det er at sikre en adækvat kontrol af patienter med hypertension i klinisk praksis.

Med en sådan situation som udgangspunkt, synes det u hensigtsmæssigt at gøre det mere restriktivt at udskrive ARB. ARB har færre bivirkninger end ACEI, hvilket har stor betydning for patienternes livskvalitet samt compliance - parametre som kan have betydning for behandlingseffektiviteten.

Klasseeffekt

Vi er uenige i, at ACEI og ARB kan sidestilles som klasser, idet virkningsmekanismen for disse to lægemiddelklasser er forskellig, hvilket også menes at være årsagen til forskellen i bivirkningsprofilen. ACEI vides at være forbundet med flere bivirkninger end ARB (Israili

& Hall, 1992). Vi mener derfor, det er problematisk at betragte de to lægemiddelklassers egenskaber som klasseeffekter. Forskellen i bivirkningsprofilen kan meget vel have stor indflydelse på compliance og behandlingsvedholdenhed, når præparaterne anvendes i almen praksis (se nedenfor).

Compliance/behandlingsvedholdenhed

I indstillingen fra Nævnet anbefales det, at i de tilfælde hvor der udskrives et lægemiddel med virkning på renin-angiotensin systemet, da vælges en af de billigste ACEI. Generelt ophører en større del af ACEI-behandlede patienter end ARB-behandlede patienter med deres behandling – sandsynligvis bl.a. pga. forskellen i bivirkninger (se Tabel 1 i efterfølgende notat for kvantificering). Efter behandlingsophør vil en betydelig del af patienterne (25 % og 29 % af de der har været i henholdsvis ARB- og ACEI-behandling) ikke genoptage en ny antihypertensiv behandling inden for et år (Bourgault *et al.* 2005). Dette vil alt andet lige medføre, at en større fraktion af de patienter, der starter i ACEI-behandling, vil ophøre med og ikke genoptage ny antihypertensiv behandling set i forhold til, hvis de var startet i ARB-behandling.

Lavere compliance kan føre til højere risiko for kardiovaskulære events med deraf følgende konsekvenser for patienten. Derfor finder vi det problematisk, at alle patienter, til hvem der udskrives et lægemiddel med virkning på renin-angiotensin systemet, skal opstartes i ACEI-behandling. Dermed mener vi ikke at alle patienter bør komme i behandling med ARB som førstevalg, men at det bør være muligt for lægen, afhængig af den enkelte patientprofil, at foretage en individuel vurdering af hvilket præparat der er mest hensigtsmæssigt at udskrive.

Ovenstående forhold stiller derfor ligeledes spørgsmålstejn til, hvorvidt det er fornuftigt, at omstille velbehandlede patienter fra en ARB til en ACEI.

Skift af patienter der i dag bliver behandlet med ARB og som ikke tidligere er forsøgt behandlet med ACEI

Ud fra en etisk betragtning finder vi det uhensigtsmæssigt, at man vil lade samtlige hypertensionspatienter, der behandles med en ARB, men som ikke tidligere er forsøgt behandlet med en ACEI, skifte præparat. Omstilles disse patienter til en ACEI vil det med stor sandsynlighed betyde, at nogle vil falde helt ud af behandlingen, da patienterne har en lavere compliance/behandlingsvedholdenhed pga. ACEIs højere bivirkningsfrekvens. I værste fald kan dette udløse alvorlige og livstruende følger for de berørte patienter. Efter vores opfattelse er dette en ganske alvorlig problemstilling, som Styrelsen eksplicit bør adressere inden den træffer sin endelige afgørelse.

Omkostninger

På baggrund af den eksisterende prisforskel mellem ACEI og ARB er det estimeret, at indstillingen fra Nævnet kan give et besparelspotentiale på 165 til 195 mio. kr. Det er vores vurdering, at det estimerede besparelspotentiale vil være svært at realisere. Det skyldes, at beregningerne til vort kendskab ikke inddrager alle relevante aspekter på hverken effekt eller omkostningssiden.

Følgende forhold synes ikke at være inddraget i den økonomiske analyse:

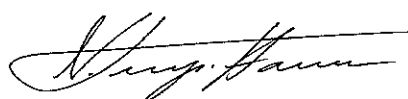
- Omkostninger ifm. ekstra lægekonsultationer
- Omkostninger ifm. ekstra undersøgelser
- Omkostninger ifm. patientens ekstra tid hos lægen
- Transportomkostninger
- Effekten af en lavere compliance og af at nogle patienter sandsynligvis helt vil ophøre med behandlingen
- Aspekter vedrørende patienternes livskvalitet

Da de økonomiske forhold synes at være et væsentligt argument for ændring af tilskud til ARB, vil vi opfordre Lægemiddelstyrelsen til, at der laves en egentlig økonomisk analyse, der belyser de samfundsøkonomiske konsekvenser. I den sammenhæng vil vi også opfordre til at det dokumenteres, at den økonomiske analyse opfylder Lægemiddelstyrelsens egne krav til de økonomiske analyser, der anvendes som led i beslutninger omkring tilskud til lægemidler.

Som nævnt uddybes ovenstående forhold i vedlagte notat, hvori også alle relevante referencer fremgår. Sammenfattende skal sanofi-aventis Denmark A/S henstille til, at Lægemiddelstyrelsen nøje overvejer og forholder sig til ovenstående forhold, før der træffes en endelig beslutning vedrørende tilskudsstatus for de nævnte ATC-grupper.

Afslutningsvis skal det fremhæves, at vi gerne indgår dialog med Lægemiddelstyrelsen om ovennævnte forhold.

Med venlig hilsen



Niels Serup-Hansen
Public Affairs Direktør



Henning Andersen
Medicinsk Direktør

Notat vedr. centrale kommentarer og spørgsmål til Medicintilskudsnævnets indstilling

Hypertension – baggrund

Der er en klar korrelation mellem graden af hypertension og risikoen for katastrofale cerebrale, kardielle og renale events (se f.eks. Prospective Studies Collaboration, 2002). Eksempelvis er hypertension den vigtigste enkeltstående risikofaktor for apopleksi – den 3. hyppigste dødsårsag herhjemme. I industrialiserede lande er risikoen for at få hypertension gennem et liv over 90 % (Messerli *et al.*, 2007). Hypertension optræder typisk med andre kardiovaskulære risikofaktorer så som alder, overvægt, insulinresistens, diabetes og hyperlipidæmi (Mancia *et al.*, 2007).

På trods af tilgængeligheden af effektive og sikre antihypertensiva, er hypertension ukontrolleret hos de fleste patienter, idet kun 5-17 % i en række europæiske lande er behandlet ned til under 140/90 mmHg (Wolf-Maier *et al.*, 2004). Relevante data for danske forhold findes kun i begrænset omfang, men de refererede data vil dog formentlig give en indikation af problemets omfang i Danmark. Dette indikerer hvor vanskeligt det er at sikre en adækvat kontrol af patienter med hypertension i klinisk praksis.

Klasseeffekt

De antihypertensiva, der er på markedet i dag, er kategoriseret i forskellige lægemiddelklasser. Lægemidler i klassen ACEI deler den egenskab, at de hæmmer enzymet, der konverterer angiotensin I til den potente vasokonstriktor angiotensin II, som virker på angiotensin II receptor type I og II. ARB virker derimod direkte på receptorniveau ved at blokkere angiotensin II receptor type II. Med andre ord udøver ACEI og ARB deres effekt i samme biokemiske kaskade, men har forskellig virkningsmekanisme.

Vi er uenige i, at ACEI og ARB kan sidestilles som klasser, idet virkningsmekanismen for de to lægemiddelklasser er forskellig, hvilket også menes at være årsagen til forskellen i bivirkningsprofilen. Da ACEI vides at være forbundet med flere bivirkninger end ARB, mener vi, det er problematisk at betragte de to lægemiddelklassers egenskaber som klasseeffekter. Forskellen i bivirkningsprofilen kan meget vel have stor indflydelse på compliance og behandlingsvedholdenhed, når præparaterne anvendes i almen praksis (se nedenfor).

Compliance/behandlingsvedholdenhed

Når de ønskede behandlingsmål ikke opnås ved den farmakologiske behandling af hypertensionspatienter, skyldes det for næsten halvdelen vedkommende mangel på compliance (Stephenson, 1999). Desuden har WHO estimeret, at 50-70 % af patienterne ikke tager deres antihypertensive medicin som foreskrevet, og WHO har identificeret dårlig compliance som den vigtigste årsag til ukontrolleret hypertension (WHO, 2003). Generelt er de patienter, der har størst behov for antihypertensiv medicin, også dem der er mindst compliant (Messerli *et al.*, 2007).

God compliance og behandlingsvedholdenhed hos hypertensive patienter vides at reducere den morbiditet og mortalitet som er en langtidskonsekvens af ubehandlet hypertension (Cramer, 1998). Eksempelvis viste analyser i *the Second Australian National Blood Pressure Study* en 20-30 % højere eventratio hos patienter, der rapporterede dårlig medicinsk compliance (Nelson *et al.*, 2006). Et nordamerikansk studie på patienter med diabetes og koronarsygdom rapporterede om ca. 50 % lavere dødelighed hos patienter, der fulgte deres behandling med kardioprotektiv medicin (antihypertensiva og/eller statiner), mens dårligt compliant patienter havde en dødelighed svarende til dem, der ikke var i medicinsk behandling (Ho *et al.*, 2006).

En reduktion i compliance og behandlingsvedholdenhed accelererer ikke alene sygdomsforløbet, men er også forbundet med en stigning i sundhedsressourceforbrug (Conlin *et al.*, 2001).

God compliance og behandlingsvedholdenhed er derfor helt centrale elementer i forsøget på at nå behandlingsmålet for den hypertensive patient.

Randomiserede kliniske forsøg kan på grund af deres restriktive design ikke anvendes til at vurdere patienters compliance og behandlingsvedholdenhed. Da disse aspekter imidlertid som nævnt er yderst relevante for denne patientgruppe, er der udført en række populationsbaserede kohortestudier baseret på patienter fra almen praksis.

I adskillige af disse studier er det vist, at ARB er overlegne i forhold til ACEI (og alle andre antihypertensive behandlinger for den sags skyld) med hensyn til compliance/adherence, *persistence* (vedholdenhed) og *discontinuation* (behandlingsophør). I tabel 1 nedenfor refereres nøgledata fra disse studier. På trods af at studierne er heterogene i design og baseline-data, tegner der sig et rimeligt entydigt billede af, at patienter der behandles med ACEI hypigere ophører med deres behandling end patienter, der behandles med ARB. Desuden tyder data på, at de ACE-behandlede ikke i helt samme grad som patienter, der har været i ARB-behandling, genopstarter ny antihypertensiv behandling inden for et år efter behandlingsophør (Bourgault *et al.*, 2005).

Dette vil alt andet lige medføre, at en større fraktion af de patienter, der starter i ACEI-behandling, vil ophøre med og ikke genoptage ny antihypertensiv behandling i forhold til, hvis de var startet i ARB-behandling. Derfor finder vi det problematisk at alle patienter, hvor der udskrives et lægemiddel med virkning på renin-angiotensin systemet, skal opstartes i ACEI-behandling. Dermed mener vi ikke, at alle patienter bør komme i behandling med ARB som førstevalg, men at det bør være muligt for lægen afhængig af den enkeltes patientprofil at foretage en individuel vurdering af, hvilket præparat der er mest hensigtsmæssigt at udskrive. Disse forhold stiller derfor ligeledes spørgsmålstejn til, hvorvidt det er fornuftigt, at omstille velbehandlede patienter fra en ARB til en ACEI.

Tabel 1 Nøgledata vedr. compliance, persistence og discontinuation

For detaljer henvises til vedlagte referencer.

1-års behandlingsophørsfrekvens var 29,4 % for ARB (N=5184) og 37,8 % for ACEI (N=36386). Gennemsnitstiden til behandlingsophør var 1058 dage for ARB mod 819 dage for ACEI, (Burke <i>et al.</i> , 2006).
1-års behandlingsophørsfrekvens var 30,6 % (ARB=Valsartan, N=9314) vs. 35,2 % (ACEI=Lisinopril, N=21138) ($P<0,001$). Gennemsnitstiden til behandlingsophør var 178 dage (ARB=Valsartan) og 142 dage (ACEI=Lisinopril) ($P<0,001$), (Elliott <i>et al.</i> , 2007).
1 år efter start af antihypertentiv behandling var vedholdenheden 67,4 % for ARB (N=451) og 60,7 % for ACEI (N=4428) ($P<0,01$). 4 år efter var vedholdenheden 50,9 % for ARBs og 46,5 % for ACEI (ikke signifikant $P<0,095$), (Conlin <i>et al.</i> , 2001).
Efter opstart på ARB (N=1002) eller ACEI (N=7104) var henholdsvis 53 % og 40 % stadig i terapi efter 3 år. Patienter som startede med ARB havde signifikant større sandsynlighed for at genoptage antihypertentiv behandling efter behandlingsophør, sammenlignet med alle andre antihypertensiva, inklusiv ACEI (HR ACEI=0,84; 95 % CI =0,74-0,96). Kun 71-75 % af de patienter der ophører med deres antihypertensive behandling genopstarter i ny antihypertensiv behandling inden for et år efter deres behandlingsophør (75 % for ARB-behandlede og 71 % af ACEI-behandlede patienter), (Bourgault <i>et al.</i> , 2005).
I løbet af 1 år var der mindre sandsynlighed for behandlingsophør hos patienter der initialt fik udskrevet ARB sammenlignet med de der fik udskrevet ACEI (ARBs 42,0 % (N=317) vs. ACEI 59,9 % (N=4986)) ($P<0,001$), (Degli Esposti <i>et al.</i> , 2002).
1-års behandlingsvedholdenhed hos ARB (valsartan) patienter var 63 % (N=29669) og signifikant højere end de 50 % hos ACEI (lisinopril) patienter (N=40128). Gennemsnitstiden til behandlingsophør var: 270 (ARB) vs. 235 (ACEI) dage, ($P<0,0001$). Compliance var 88,9 % for ARB mod 86,6 % for ACEI ($P=0,0001$). Medication possession ratio (MPR) var 75,3 % for ARB og 64,6 % for ACEI, (Wogen <i>et al.</i> , 2003).
Gennem 1 år, var en højere andel af nybehandlede patienter på ARB vedholdende (51,9 %, N=10245) sammenlignet med patienter på ACEI (48,0 %, N=78616). Gennemsnitstiden til behandlingsophør var 236,9 dage for ARB og 225,0 for ACEI. Ingen signifikant forskel i MPR eller compliance (%-del af patienter med MPR > 80 %) blev observeret, (Patel <i>et al.</i> , 2007).
Gennem 3 år, havde patienter der startede på ARB (N=198) en signifikant større vedholdenhed end patienter der startede på ACEI (N=2418), (Degli Esposti <i>et al.</i> , 2002).
1-års vedholdenhed var 64 % for ARB (losartan, N=567) og 58 % for ACEI (N=5842), ($P<0,007$), (Bloom, 1998).
I op til 540 dages monoterapi var vedholdenheden hos patienter på ARB (N=267) signifikant større end hos patienter på ACEI (N=7466), (Marentette <i>et al.</i> , 2002).
Risikoen for behandlingsophør er 2,86 gange højere hos ikke-compliance patienter, sammenlignet med compliance patienter (van Wijk <i>et al.</i> , 2006).

Omstilling af patienter

Et bekymrende aspekt i den foreslåede ARB-til-ACEI omstilling er, hvilket også anerkendes af Medicintilskudsrådet, at incidensen af ACEI-induceret hoste er rapporteret til at være 5-20 % (Israili & Hall, 1992). Da denne omstillingsgruppe udgør ca. 100.000 patienter betyder det, at 5.000-20.000 vil blive udsat for dels bivirkninger som kunne være undgået, dels det at skulle tilbage på deres veltolererede ARB og dermed bliver udsat for to overflødige omstillinger af deres antihypertensive behandling. Dette forårsager, udover de nedenfor nævnte ekstra lægekonsultationer, tabt arbejdsfortjeneste etc., at nogle patienter vil have perioder med ukontrolleret blodtryk og dermed en forhøjet risiko for blodtryksinducerede fatale events. Det værste - men ikke urealistiske - forhold er, at nogle af de patienter der ellers var velbehandlet på ARB, bl.a. pga. af det besvær skiftet vil påføre den enkelte patient, helt vilophøre med deres antihypertensive behandling.

Lægemedelstyrelsen bør derfor nøje overveje de etiske problemstillinger, der kan opstå, hvis man vælger at følge Medicintilskudsrådet forslag om aktivt at omstille velbehandlede ARB-patienter, der ikke tidligere har været i behandling med en ACEI.

Omkostninger

Medicintilskudsrådet har foretaget en beregning, der estimerer de forventede besparelser der kan opnås ved, at eksisterende patienter i behandling med en ARB og som ikke tidligere har været i ACEI-behandling, omstilles til en billig ACEI.

Beregningen er baseret på perioden januar 2007-oktober 2007. I denne periode var ca. 100.000 patienter i ARB-behandling uden forudgående at have været i ACEI-behandling. Ifølge Medicintilskudsrådets indstilling skal disse derfor omstilles til en billig ACEI. Det antages, at 5-20 % af patienterne efter en sådan omstilling vil opleve ACEI-induceret hoste og derfor skal tilbage i ARB-behandling.

På baggrund af disse tal beregner Medicintilskudsrådet, at der kan spares 165-195 mio. kr.

Vi finder det overraskende, at beregningen fra Medicintilskudsrådet tilsyneladende udelukkende fokuserer på de *besparelser* der kan opnås via medicinudgifter. Dermed er der en lang række både omkostnings- og effektparametre, der ikke ses at være taget højde for. På denne baggrund finder sanofi-aventis Danmark A/S derfor, at ovenstående beregning er et overestimat af de reelle besparelser omstillingen vil medføre.

Nedenfor er oplyst nogle af de umiddelbart oplagte ekstra omkostninger og effekter som omstillingen sandsynligvis vil medføre:

Ekstra lægekonsultationer – ARB-til-ACEI omstillingen vil kræve ekstra lægekonsultationer – både i relation til den egentlige omstilling, men også i relation til den efterfølgende justering af dosis og blodtrykskontrol. Herudover kræves ekstra konsultationer, når patienter oplever bivirkninger.

Laboratorietest af blodprøver – Efter ARB-til-ACEI omstillingen vil det i nogle tilfælde være nødvendigt at kontrollere nyrefunktionen vha. blodprøver, som kræver efterfølgende laboratorianalyse.

Transportomkostninger og tabt arbejdsfortjeneste for patienterne i forbindelse med de nødvendige ekstra konsultationer

Uønskede følgevirkninger af omstillingen Som det blev redegjort for ovenfor, kan ARB-til-ACEI omstillingen medføre, at flere patienter ophører med deres antihypertensive behandling. Herved vil risikoen for fatale events som eksempelvis apopleksi, myokardieinfarkt og nyresvigt øges. Komplikationer af denne art vil være invaliderende for patienterne, og vil påføre sundhedsvæsenet stor økonomisk byrde.

Ovenstående omkostningselementer er standard i en økonomisk evaluering (Drummond *et al.*, 2001), og de er derfor af naturlige årsager også nævnt i Lægemiddelstyrelsens retningslinier for de sundhedsøkonomiske analyser industrien vælger at udføre i forbindelse med tilskudsansøgninger. Når Medicintilskudsnævnet foreslår et så drastisk tiltag, som i høj grad synes at være motiveret af økonomiske betragtninger, er det derfor overraskende at disse omkostnings- og effektelementer tilsyneladende helt er udeladt.

For at sikre at beslutningen ikke hviler på et forkert økonomisk grundlag, vil sanofi-aventis Denmark A/S derfor opfordre Lægemiddelstyrelsen til at kvantificere de ovenfor nævnte omkostnings- og effektelementer vha. en egentlig økonomisk analyse, der opfylder Lægemiddelstyrelsens egne krav således, at de samfundsøkonomiske konsekvenser i højere grad uddybes.

Referencer

Bloom BS. Continuation of Initial Antihypertensive Medication After 1 Year of Therapy. *Clin Ther.* **1998**;20:671-81

Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens.* **2005**;19:607-613

Burke TA, Sturkenboom MC, Lu S, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens.* **2006**;24:1193-1200

Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-year Persistence Patterns Among Patients Initiating Therapy with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan Versus Other Antihypertensive Drug Classes. *Clin Ther.* **2001**;23:1999-2010

Cramer JA. Consequences of Intermittent Treatment for Hypertension: The Case for Medication Compliance and Persistence. *Am J Managed Care.* **1998**;4:1563-8

Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G, Di Martino M, Saragoni S, Buda S, Baio G. A Retrospective, Population-Based Analysis of Persistence with Antihypertensive Drug Therapy in Primary Care Practice in Italy. *Clin Ther.* **2002**;24:1347-57

Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, Buda S, Volpe M. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens.* **2002**;16:439-44

Drummond M, McGuire A. Economic Evaluation in Health Care – Merging Theory with Practice. *Oxford University Press,* **2001**

Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, Adherence, and Risk of Discontinuation Associated with Commonly Prescribed Antihypertensive Drug Monotherapies. *J Am Board Fam Med.* **2007**;20:72-80

Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* **2006**;15:48

Israili ZH, Hall DW. Cough and Angioneurotic Edema Associated with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Therapy. *Ann Intern Med.* **1992**;117:234-242

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K,

Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. **2007**;25:1105-87

Marentette MA, Gerth WC, Billings DK, Zarnke KB. Antihypertensive persistence and drug class. *Can J Cardiol*. **2002**;18:649-56

Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. **2007**;370:591-603

Nelson MR, Reid CM, Ryan P, Willson K, Yelland L. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*. **2006**;185:487-89

Patel BV, Remigio_baker RA, Mehta D, Thiebaud P, Frech-Tamas F, Preblich R. Effects of Initial Antihypertensive Drug Class on Patient Persistence and Compliance in a Usual-Care Setting in the United States. *J Clin Hypertens*. **2007**;9:692-700

Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. **2002**;360:1903-13

Stephenson J. Noncompliance May Cause Half of Antiherpertensive Drug "Failures". *JAMA*. **1999**;281:313-14

Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Initial non-compliance with anti-hypertensive monotherapy is followed by complete discontinuation of antihypertensive therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. **2006**;15:587-93

WHO. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, **2003**

Wogen J, Kreilick CA, Livornese RC, Yokoyama K, Frech F. Patient Adherence With Amlodipine, Lisinopril, or Valsartan Therapy in a Usual-Care Setting. *J Managed Care Pharm*. **2003**;9:424-29

Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. **2004**;43:10-7

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heidesgade 1
2300 København S

Att. Elisabeth Thomsen

Vedr. Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09.

Sundhedsstyrelsen har modtaget Medicintilskudsnævnets indstilling til Lægemiddelstyrelsen vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09 med henblik på eventuelle bemærkninger.

Sundhedsstyrelsen har ingen bemærkninger til det fremsendte, men forudsætter dog, at vurderinger fra relevante faglige selskaber inddrages i den endelige stillingtagen.

Sundhedsstyrelsen stiller sig gerne til rådighed for rådgivning i konkrete spørgsmål i den forbindelse.

Med venlig hilsen

Bente Møller
Læge

6. maj 2008

j.nr. 7-203-02-329/1/BEM

**Sundhedsplanlægning
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00
Fax 72 22 74 05
E-post info@sst.dk**

**Dir. tlf. 7222 7815
E-post efp@sst.dk**