

Svar på Lægemiddelstyrelsens høring over Medicintilskudsnettets indstilling om tilskudsstatus for midler mod syrerelaterede forstyrrelser (ATC-gruppe A02)

AstraZeneca
Danmarks Apotekerforening
Dansk Gastroenterologisk Selskab
Eisai
Pfizer
Søren Cordt Møller
TEVA

Lægemiddelstyrelsen den 6. april 2010

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

12. marts 2010

15 MRS. 2010
 5315-5

Vedr.: Partshøring – revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod syrerelaterede lidelser (ATC gruppe A02) – journal nr. 5315-5

1. Lægemiddelstyrelsens høringsbrev

Lægemiddelstyrelsen har i et brev af 14. december 2009 udbedt sig AstraZeneca A/S' evt. kommentarer til Medicintilskudsnævnets indstilling til revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC gruppe A02 af 10. december 2009.

2. Tilskudsnævnets indstilling

I høringsbrevet af 14. december 2009 indstiller Medicintilskudsnævnet til Lægemiddelstyrelsen, at den perorale protonpumpehæmmer esomeprazol ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud. AstraZeneca gør gældende, at esomeprazol bør gives generelt klausuleret tilskud, hvilket vil blive begrundet nedenfor.

AstraZeneca vil gerne fremhæve følgende 4 punkter fra Medicintilskudsnævnet begrundelse for indstilling af tilskud til protonpumpehæmmerne i brev af 10. december 2009:

1. *"Der er klasseeffekt blandt protonpumpehæmmere, idet der ikke er påvist klinisk relevante forskelle på de enkelte protonpumpehæmmere i ækvieffektive doser".*
2. *"Der er grund til at antage, at stort set alle vil kunne behandles med omeprazol, lansoprazol, eller pantoprazol [...]. Dette er i overensstemmelse med, at DSAM i sin vejledning anbefaler at ordinere det billigste lægemiddel".*
3. *"Disse priser [for esomeprazol] står efter nævnets vurdering ikke i et rimeligt forhold til lægemidlernes behandlingsmæssige værdi".*
4. *"I de få tilfælde hvor en patient kan have behov for esomeprazol eller rabeprazol, kan lægen søge om enkelttilskud".*

3. AstraZenecas indsigelser til vurdering af protonpumpehæmmere – A02 BC

Formålet med dette høringssvar er at sikre, at Lægemiddelstyrelsen har alle relevante oplysninger til rådighed forud for afgørelsen af eomeprazols fremtidige tilskudsstatus.

AstraZeneca står bag intentionen om, at tilskudssystemet sikrer rationel anvendelse af protonpumpehæmmere i Danmark. Vi mener dog, at Medicintilskudsnævnets nuværende indstilling til Lægemiddelstyrelsen bygger på et udifferentieret syn på sygdommen og behandlingsmulighederne, og derfor ikke udgør et tilstrækkeligt grundlag for – gennem tilskudssystemet - at sikre en mere rationel anvendelse af protonpumpehæmmere, end det er tilfældet i dag.

Som det fremgår af dette høringssvar, er det AstraZenecas opfattelse, at Medicintilskudsnævnets analyse er baseret på et ufuldstændigt og udokumenteret grundlag. Som det er dokumenteret i dette høringssvar, har det ufuldstændige grundlag medført, at konklusionerne i Medicintilskudsnævnets indstilling af 10. december 2009, er unuancerede på visse punkter.

Historikken har vist, at Lægemiddelstyrelsen nærmest uden undtagelser følger Medicintilskudsnævnets indstillinger, og det må således, alt andet lige, formodes, at Medicintilskudsnævnets indstilling også i denne sag vil blive tillagt væsentlig betydning.

I det omfang Lægemiddelstyrelsens endelige afgørelse baseres på samme grundlag som Medicintilskudsnævnets indstilling, er det AstraZenecas vurdering, at afgørelsen er truffet i strid med grundlæggende forvaltningsretlige principper og således vil lide af tilblivelsesmangler.

Det er derfor også vores forventning og anmodning, at dette høringssvar fremlægges for Medicintilskudsnævnet, og at Medicintilskudsnævnets eventuelle bemærkninger sendes til høring hos AstraZeneca, idet disse bemærkninger vil udgøre nye oplysninger i sagen.

I det efterfølgende behandles og imødegås de fire førnævnte hovedbegrundelser for Medicintilskudsnævnets indstilling.

Vedr. punkt 1 "...Der er klasseeffekt blandt protonpumpehæmmere, idet der ikke er påvist klinisk relevante forskelle på de enkelte protonpumpehæmmere i ækvivalente doser.

Dette udsagn repræsenterer et forenklet udsagn omkring den eksisterende dokumentation, som formentlig opstår, fordi der i indstillingen lægges stor vægt på retningslinjer for behandling og udredning af dyspepsi. Det er AstraZenecas opfattelse, at protonpumpehæmmere primært skal anvendes til behandling af reflukssygdom. Egentlig reflukssygdom defineres i dag som en tilstand, der opstår når tilbageløb af ventrikelindhold medfører plagsomme symptomer ("troublesome symptoms") og/eller komplikationer (bilag 1).

Indenfor gruppen af patienter med egentlig reflukssygdom må man desuden differentiere blandt patienterne. En afgørende faktor er "tidsrummet med et pH < 4" i spiserøret, som har vist sig at være en klar prædikator for både fysiske skader og niveauet af reflukssymp-

toemer. Persisterende, svær refluks sygdom er forbundet med et væsentligt tab af livskvalitet med negativ påvirkning på søvn og evnen til normale daglige aktiviteter. Samtidig øges risikoen for komplikationer (som f.eks. Barrett's øsofagus) ved persisterende, svær refluks sygdom.

Esomeprazol har en dokumenteret hurtig og effektiv syrehæmmende effekt. 40 mg dosis esomeprazol har vist sig mere effektiv i heling af øsofagitis og symptomlindring end 20 mg dosis. En tilsvarende dosis-respons effekt er ikke demonstreret for lansoprazol (i intervallet 30 – 60 mg) eller pantoprazol (i intervallet 40 – 80 mg). Ligeledes ses en øget effekt af esomeprazol ved stigende sværhedsgrader af øsofagitis, målt ved LA klassifikation (bilag 2). Esomeprazol 40 mg er derfor godkendt som den rekommanderede dosis til ophealing af refluks øsofagitis.

Det er ligeledes dokumenteret i kontrollerede undersøgelser, at esomeprazol i 40 mg dosis, er signifikant bedre, hvad angår ophealing af øsofagitis i forhold til de rekommanderede doser af omeprazol (20 mg), lansoprazol (30 mg) og pantoprazol (40 mg). Endvidere er vedligeholdelsesdosis for esomeprazol (20 mg) fundet signifikant bedre end de rekommanderede doser af lansoprazol (15 mg) og pantoprazol (20 mg), hvad angår forebyggelse af tilbagefald - både hvad angår patientgruppen som helhed og især blandt patienter med sværere endoskopiske forandringer (fx klassificeret efter Los Angeles kriterierne som grad B-D). Forskellen i behandlingseffekten andrager op til 30%-point. Behandlingen af refluks sygdom er ikke en specialistopgave, og i almen praksis behandles patienten sædvanligvis uden viden om graden af den underliggende patologi i øsofagus.

Data fra de kontrollerede undersøgelser støttes af erfaringer fra klinisk praksis. En række studier, hvor patienter er blevet pålagt at skifte til andre produkter af omkostningsmæssige hensyn, har vist, at en del af disse patienter må behandles med højere end ækvi effektive doser af de givne protonpumpehæmmere efter skiftet. Dette indikerer, at ikke alle patienter i klinisk praksis opfatter, at produkterne er ligestillede med hensyn til effekt (bilag 3). Ligeledes har et forløbsstudie dokumenteret en 78% reduktion i antal dage med symptomer efter 8 ugers behandling (bilag 3), hvor patienter, som ikke opnåede tilstrækkelig symptomkontrol ved behandling med enten lansoprazol, omeprazol eller rabeprazol, blev skiftet til esomeprazol.

AstraZeneca gør således gældende, at Medicintilskudsnettet ikke har taget fornødent hensyn til, at protonpumpehæmmere primært skal anvendes til behandling af refluks sygdom, og at der må differentieres inden for gruppen af patienter med egentlig refluks sygdom. Denne forenkling har medført en unuanceret konklusion.

Vedr. punkt 2 *"Der er grund til at antage, at stort set alle vil kunne behandles med omeprazol, lansoprazol, eller pantoprazol [...] Dette er i overensstemmelse med, at DSAM i sin vejledning anbefaler at ordinere det billigste lægemiddel"*

Referencen til DSAM's kliniske retningslinjer *"Dyspepsi - Udredning og behandling af voksne med symptomer fra øvre mave-tarm-kanal (2009)"* er taget ud af sin sammenhæng. Referencen henviser kun til den empiriske behandling med PPI i dyspepsi (p 19) og udredning om behandling af gastroesøfageal refluks sygdom (p 10) hos den ukomplicerede patient i primærsektoren. Disse konklusioner i de kliniske retningslinjer baserer sig på

baggrundsnotatet til IRF's nationale rekommandationsliste 2008. Her fastslås, at ækvieffektive doser er 'fuld dosis' for omeprazol (20mg), lansoprazol (30mg) og pantoprazol (40mg) hhv. vedligeholdelsesdosis for esomeprazol (20 mg). Dosen 20 mg esomeprazol anføres i IRF's notat som *"tilstrækkelig ved ukompliceret anvendelse i almen praksis, og at der da sjældent er behov for doser over 20 mg, selvom esomeprazol 40 mg er påvist marginalt mere effektiv end 20 mg med hensyn til ulcusopheling [formentlig menes også ophe-ling af øsofagit] og smertelindring (primært ved Los Angeles grad C og D)"*.

Dermed retter DSAMs retningslinjer sig mod valg af førstevalgsbehandling i almen praksis - og medtager ikke, som i IRF's baggrundsnotat, de svære refluxpatienter, der kan have brug for en mere effektiv behandling.

Hvor det behandlingsmæssige valg står mellem fuld dosis generisk PPI eller vedligeholdelsesdosis af esomeprazol, er det naturligvis rationelt at vælge det billigste alternativ.

Endvidere begrundes ændringen af tilskudsstatus for protonpumpehæmmere med, at det kun er et lille antal patienter, som ikke får tilstrækkelig effekt af de mindre effektive produkter, som er tilgængelige som generika. Dette er ikke underbygget. I Sverige har man siden 2006 haft klausuleret tilskud til esomeprazol til patienter, som har verificeret øsofagit eller ikke opnår tilstrækkelig effekt på generisk omeprazol. Her har andelen af patienter ligget ret konstant på ca. 15% af patienterne (se bilag 4). På den baggrund kunne det antages, at der er tale om et betydeligt antal patienter, som skal henvises til enkelttilskud, fordi de ikke opnår tilstrækkelig effekt på generiske produkter.

AstraZeneca gør således gældende, at Medicintilskudsnævnet ikke har fremdraget fakta, der giver grund til at antage, at stort set alle vil kunne behandles med omeprazol, lansoprazol eller pantoprazol.

Vedr. punkt 3 *"Disse priser [for esomeprazol] står efter nævnets vurdering ikke i et rimeligt forhold til lægemidternes behandlingsmæssige værdi"*.

Det fremgår ikke af indstillingen, hvad denne vurdering bygger på, men virker som om der er taget udgangspunkt i en prissammenligning af ækvieffektive doser, ligesom forbrugsmønstre i 2008 er nævnt.

Ved at tage udgangspunkt i ækvieffektive doser, sammenligner man fuld dosis af alle andre protonpumpehæmmere med vedligeholdelsesdosis af esomeprazol. Ligeledes tager analysen udgangspunkt i tal fra 2008 og ser derfor ikke på de ændringer, der er sket i forbrugsmønstret i løbet af 2009.

Den nuværende tilskudsordning for PPI har ikke støttet differentieret anvendelse af protonpumpehæmmere, hvilket gør, at der kun har været ringe økonomisk incitament til at differentiere i behandlingen. Der er dog allerede sket et væsentligt skift mod en større anvendelse af generiske produkter, hvis man ser på de seneste tal fra 2009. Region Syddanmark skriver således i sit nyhedsbrev (*Nyheder om Lægemidler*) i februar 2010, at start af nye patienter med esomeprazol faldt fra 26% til 9% i løbet af 2009, mens andelen af patienter, som får esomeprazol, er faldet fra 31% til 27%.

En mindre del af patienterne med egentlig refluxsygdom opnår ikke tilstrækkeligt behandlingsresultat med de generiske produkter, som er tilgængelige. Disse - ikke velbehandlede

patienter - bør tilbydes esomeprazol, som er den mest effektive syrehæmmer (bilag 2 og 3).

Det er således AstraZenecas opfattelse, at Medicintilskudsnettet ikke har anført hvilke fakta, konklusionen om pris i forhold til behandlingsmæssige værdi, er baseret på. Det er endvidere AstraZenecas opfattelse, at prissammenligning, mellem fuld dosis over for vedligeholdelsesdosis, kan have ledt til konklusionen. Endelig gøres det gældende, at en prissammenligning må tage udgangspunkt i tal og forbrugsmønstre fra 2009.

Vedr. punkt 4 "I de få tilfælde hvor en patient kan have behov for esomeprazol eller rabeprazol, kan lægen søge om enkelttilskud".

En restriktion af esomeprazol til "terapieresistente tilfælde" vil risikere at efterlade en signifikant andel af patienter med gastroøsofageal refluks sygdom med uhelede øsofagus ulcerationer og risiko for komplikationer. Det må ligeledes forventes at medføre en u hensigtsmæssig stigning i antal henviste til endoskopi-klinikker og sekundærsektor.

Det er ikke klart fra indstillingen, hvilke patienter det drejer sig om, eller hvilken information der skal foreligge til vurderingen af tilskud. Det er heller ikke oplyst hvilket patientantal, der forventes. Eftersom dette skøn er af afgørende betydning for tilskudsstatus, er det kritisabelt, at der ikke oplyses hvilket faktagrundlag, skønnet er baseret på. Erfaringer fra Sverige, Canada, USA og Norge viser, at andelen af patienter, som ikke opnår tilfredsstillende behandling på generika, estimeres til at ligge på niveauet 10% - 20% (bilag 3 og 4). Det vil i antal patienter sige i størrelsesordenen 60 000 patienter (2008 tal).

Det er ikke rationelt at overlade denne store gruppe af patienter til enkelttilskudssystemet, der har sin berettigelse, når særlige objektive kriterier kan etableres. Risikoen er, at de mest symptombelastede patienter lades uden tilstrækkelig behandling, hvorimod en stor gruppe uden egentlig refluks sygdom (empirisk behandling af dyspepsi) vil være berettigede til tilskud med generisk PPI, hvor behandlingseffekten er udokumenteret.

AstraZeneca finder det usandsynligt, at man rationelt kan behandle disse patienter lige så effektivt i enkelttilskudssystemet, som i det generelle tilskudssystem. I og med at der ikke er specificeret kriterier for enkelttilskuddet, er det sandsynligt, at enkelttilskuddet blot skaber en administrativ barriere, som mindsker de mest belastede patienters mulighed for effektiv behandling.

En del af disse patienter, som skal regnes blandt dem med størst medicinsk behov, løber derfor en risiko for at blive underbehandlet. Andre vil blive henvist til specialtvurdering, hvilket ikke kan tages som udtryk for økonomisk rationalitet, idet der skabes et øget pres på et begrænset antal speciallæger, og samtidigt fordyrer behandlingen overordnet set. I 2008 opgjordes de direkte omkostninger til gastroscopi til 3.223 kroner per gastroscopi. Sammenholdt med tilskuddet til esomeprazol i 2010 svarer dette til, at 8 patienter kan behandles med 40 mg esomeprazol i 4 uger. I den udstrækning patienterne bliver henvist til gastroscopi kræves det, at den syrehæmmende behandling seponeres 14 dage inden gastroscopien, hvilket vil forværre patientens symptomer. For patienter, hvor der ikke er andre lægelige indikationer for gastroscopi end refluks sygdommen, ville en rationel strategi være at tilbyde en mere effektiv syrehæmmende behandling. Denne strategi er afprøvet siden 2006 i de svenske tilskudsregler og er veletableret i behandlingspraksis (bilag 4).

4. **AstraZenecas forslag til ændring af indstilling til tilskud for ATC gruppe A02**

Sammenlagt anbefaler vi, at indstillingen til tilskudsstatus for protonpump hæmmere revideres ud fra et differentieret syn på patienter med egentlig refluks sygdom, samt en erkendelse af, at de etablerede ækvivalente doser ikke altid er et tilstrækkeligt grundlag for vurdering af behandlingsmæssig værdi i klinisk praksis. Desuden må det faktiske forbrugsmønster opgøres i aktuelle data, ligesom vurderingen af antallet af patienter, som behøver mere effektiv syrehæmning, må baseres på fakta.

I valg af behandling bør der tages hensyn til patienternes livskvalitet og risikoen for at udvikle komplikationer. Derfor er det nødvendigt at differentiere mellem kortvarige, milde grader af sygdommen og persisterende, svære tilfælde. Tilskudssystemet må frem for alt sikre, at de patienter, som løber størst risiko for at udvikle komplikationer af deres sygdom, og som har den største forringelse af deres livskvalitet, sikres adgang til den mest effektive behandling.

For at sikre, at også patienter med stort behov for syrehæmning kan behandles effektivt i almen praksis, bør esomeprazol forsat kunne tilbydes patienter med svær refluks sygdom (dvs. ved persisterende, svære symptomer, som ikke kan behandles med mindre effektive syrehæmmere).

I Sverige eksisterer en differentiering af patienter i tilskudssystemet, således at patienter med konstateret øsofagit, og patienter som ikke opnår symptomkontrol på generisk omeprazol, kan behandles med tilskudsberettiget esomeprazol. Her har andelen af patienter, som behandles med esomeprazol, været stabilt omkring 15% - en andel, som vi nærmer os i Danmark. Som led i denne tilskudsafgørelse har AstraZeneca foretaget undersøgelse af alment praktiserendes lægers udskrivningsmønstre, som dokumenterer, at klausuleringen i det svenske tilskudssystem forstås og anvendes korrekt af alment praktiserende læger (bilag 4).

På denne baggrund foreslår AstraZeneca:

Principalt:

At esomeprazol gives generelt klausuleret tilskud til patienter med verificeret øsofagit, samt til patienter som behøver syrehæmmende behandling, men som ikke har opnået tilstrækkelig effekt ved behandling med præparater, som har generelt tilskud.

Subsidiært:

Såfremt Lægemiddelstyrelsen – på baggrund af en fornyet vurdering af Medicintilskuds-nævnet, hvor ovenstående berigtigelser og informationer er taget i betragtning – stadig agter at ændre esomeprazols tilskudsstatus til enkelttilskud, er det vores opfattelse, at Nævnet i samarbejde med de relevante kliniske selskaber skal udarbejde klare kriterier for, hvornår enkelttilskud kan søges og bevilges. Dette er for at sikre, at de patienter i gruppen, der har det største medicinske behov, stadig kan opnå tilskud.

AstraZeneca ser frem til at modtage Medicintilskudsnettets supplerende bemærkninger og står gerne til rådighed for en uddybning af ovenstående.

Med venlig hilsen
AstraZeneca A/S



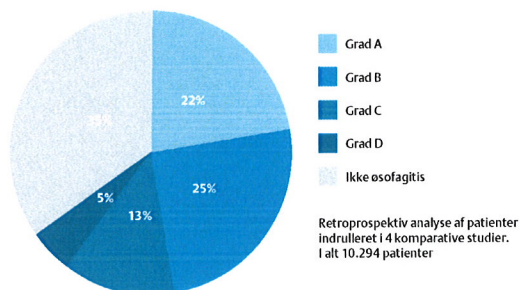
Helen Shennan
Senior Registreringsmedarbejder

Bilag 1 Egentlig refluks sygdom

På den seneste videnskabelige evidens baserede konsensuskonference i Montreal, blev definitionen af gastro-oesophageal refluks sygdom (GERD) og klassifikationer af GERD etableret. GERD er en tilstand, der opstår, når tilbageløb af ventrikelindhold medfører plagsomme symptomer og/eller komplikationer(1).

Tiden med pH<4 er bestemmende for sværhedsgraden af refluks symptomer og for risikoen for at udvikle komplikationer. Et svensk gennemført studie har påvist, at der er en klar sammenhæng mellem frekvensen af refluks symptomer og graden af syrepåvirkning, både for patienter med og uden øsofagit. En øget syrepåvirkning kan dermed skabe refluks symptomer såsom halsbrand og sure opstød. Disse patienter vil have gavn af effektiv syrehæmmende medicin (2).

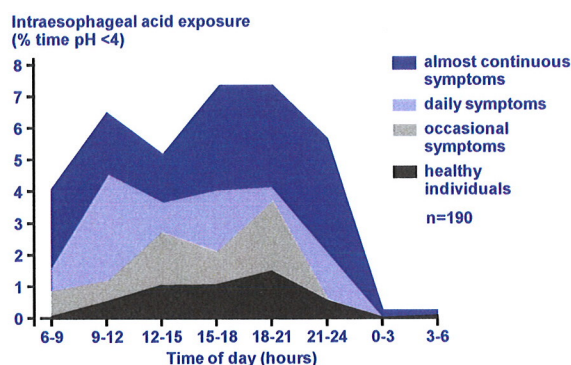
Tiden, hvor patienten har været udsat for syrepåvirkning, har ikke blot betydning for symptomsværhedsgraden, men også for sandsynligheden for at udvikle øsofagit. Sandsynligheden for at udvikle øsofagit er højere, jo længere syrepåvirkning patienten har været udsat for (2).



Figur 2 Øsofagit status hos patienter i indrulleret i 4 komparative studier

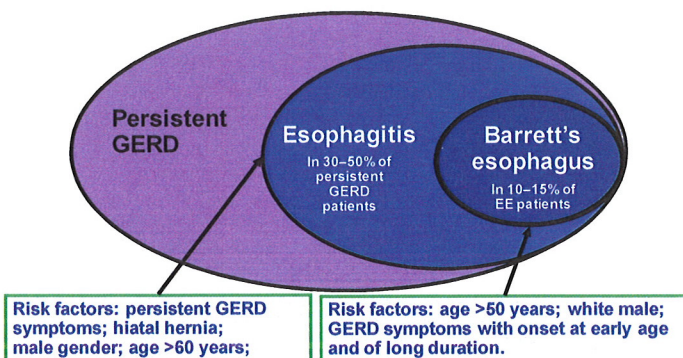
Barretts øsofagus er en komplikation til længerevarende refluks sygdom, som illustreret i Figur 3. Efter få år med refluks kan der iagttages såvel en øget forekomst af øsofagit som en øget forekomst af Barretts øsofagus (5). Barretts øsofagus er en tilstand, hvor slimhinden i spiserørets nederste del ændrer karakter. Baseret på resultater fra et systematisk review, fandt man, at op imod 13% af alle patienter med øsofagit hvert år udvikler Barretts øsofagus (6).

Figur 1 Sammenhængen mellem syrepåvirkning af spiserøret og refluks symptomer



Et studie af El-Serag & Johanson(3) viser, at op imod 65% af alle patienter med refluks sygdom har erosiv øsofagit (Figur 2). Af patienter med erosiv øsofagit (dvs. de 65% af patienterne) havde 73% grad A-B, 20% grad C og 7% grad D (3). Væsentlige risikofaktorer for at udvikle erosiv øsofagit er varigheden og symptomsværhedsgraden af halsbrand (4).

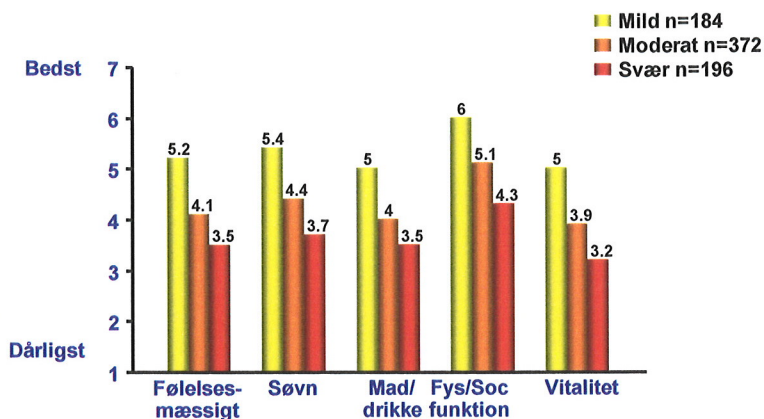
Figur 3 Risikofaktorer for udvikling af refluks komplikationer



Studier har ligeledes vist, at der er en sammenhæng mellem Barretts øsofagus og spiserørskræft, og at risikoen for at udvikle spiserørskræft er højere for patienter med Barretts øsofagus end blandt normalbefolkningen (7-9).

Forskellige patienter vil opleve forskellige symptomer ved reflux, idet halsbrand og sure opstød dog er de mest hyppige. GERD kan således påvirke livskvalitetsfaktorer over en bred front med påvirkning af søvn, mad- og drikkevaner, vitalitet og patientens følelsesmæssige livskvalitet. Figur 4 viser sammenhængen mellem symptomsværhedsgrad og påvirkningen af forskellige dimensioner af livskvalitet hos patienter med refluks sygdom og dyspepsi, målt ved det sygdomsspecifikke livskvalitetsinstrument QOLRAD (10).

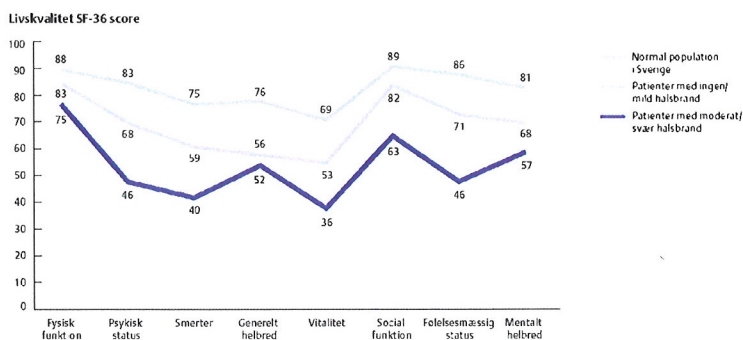
Figur 4 Score for hver livskvalitetsdimension i QOLRAD for patienter med refluks sygdom efter symptomsværhedsgrad



Wiklund IK et al. Eur J Surg 1998;164(Suppl 583):41-9

Påvirkningen af livskvaliteten er således knyttet til, hvor svære symptomer patienten har. I Figur 5 er livskvalitet målt hos patienter med varierende sværhedsgrad af halsbrand som følge af refluks sygdom, sammenlignet med en normal befolkning. Til målingen er anvendt det generelle livskvalitetsinstrument SF-36, hvor høje cifre indikerer høj funktionsevne på den pågældende livskvalitetsdimension. Alle patienter angiver en livskvalitet, som er mindre end normalpopulationens, men der er klart en mere negativ påvirkning hos patienter med svære symptomer. Figuren er udarbejdet ud fra data i Wahlqvist (2001) (11).

Figur 5 Livskvalitet målt ved SF-36 i patienter med ingen/milde symptomer på halsbrand hhv. moderat/ svær halsbrand sammenlignet med svensk normal population



Figuren er udarbejdet ud fra data i Wahlqvist (2001) (11).

I valg af behandling er det både, af hensyn til patienters livskvalitet og risikoen for at udvikle komplikationer, nødvendigt, at differentiere mellem kortvarige, milde grader af sygdommen og persisterende, svære tilfælde. Tilskudssystemet må frem for alt sikre, at de patienter, som løber størst risiko for at udvikle komplikationer af deres sygdom, og som har den største forringelse af deres livskvalitet, har adgang til den mest effektive behandling.

1. Vakil & al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101:1900-1920
2. Joelsson B, Johnsson F. Heartburn – the acid test. *Gut*. 1989; 30: 1523-1525
3. El-Serag H, Johanson J. Risk Factors for the Severity of Erosive Esophagitis in *Helicobacter pylori*-Negative Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002 (8): 899-904
4. Conio M, Filiberti R, Bianchi S et al. Risk factors for Barretts esophagus: a case-control study. *Int J Cancer*. 2002;97:225-9
5. Fullard M, Kang J, Neild P, Poullis A, Maxwell J. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24, 33–45
6. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985;313:857-9.
7. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92:212-5.
8. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus: an overrated risk? *Gastroenterology* 1984;87:927-33.
9. Van der Veen AH, Dees J, Blankensteijn JD, Van Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk. *Gut* 1989;30:14-8.
10. Wiklund IK, Junghard O, Grace E, Talley NJ, Kamm M, Veldhuyzen van Zanten S, Paré P, Chiba N, Leddin DS, Bigard MA, Colin R, Schoenfeld P. Quality of Life in Reflux and Dyspepsia patients. Psychometric documentation of a new disease-specific questionnaire (QOLRAD). *Eur J Surg Suppl*. 1998;(583):41-49
11. Wahlqvist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life *Am J Gastroenterol*. 2001 Aug;96(8 Suppl):S57-61.
12. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén A. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340(11): 825-831

Bilag 2 Klinisk effekt af esomeprazol

Protonpumpehæmmere er tilgængelige i forskellige doser. Fuld dosis er ofte den maksimale daglige dosis, som bl.a. anvendes ved ophealing af esofagit. Halv dosis anvendes i vedligeholdelsesbehandling eller efter behov. De i Danmark fastsatte ækvivalente doser placerer fuld dosis af pantoprazol (40 mg), lansoprazol (30 mg), omeprazol (20 mg) og rabeprazol (20 mg) på niveau med vedligeholdelsesdosis af esomeprazol (20mg).

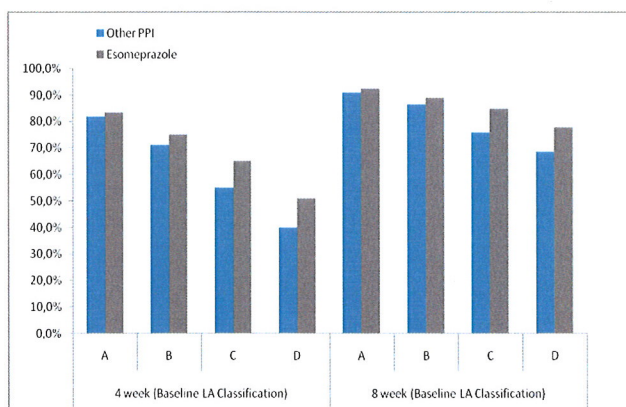
Direkte sammenlignelige studier har dog vist, at Nexium (esomeprazol) 40 mg giver bedre og hurtigere syrehæmning end andre PPI'er i fuld dosis. I et randomiseret studie, hvor syrekontrol blev evalueret for fuld dosis af Nexium (esomeprazol), rabeprazol, pantoprazol, omeprazol og lansoprazol, fandt man således, at Nexium 40 mg var signifikant bedre til at kontrollere syre (pH>4) hos patienter med reflux end øvrige PPI'er (1,2).

Den kliniske relevans af denne forskel fremgår tydeligst i studier, hvor man har set på heling og symptomkontrol hos patienter med øsofagit.

I et studie hvor Nexium 20 mg og Nexium 40 mg sammenlignes med omeprazol 20 mg konkluderedes det, at Nexium heler mere effektivt end omeprazol, uanset graden af øsofagit. Både Nexium 20 mg og 40 mg heler mere effektivt efter 8 ugers behandling, end hvad der kan opnås med omeprazol 20 mg ($p<0,05$, $p<0,001$), og patienter behandlet med Nexium 40 mg oplevede en signifikant bedre helingsrate, end hvad der kunne opnås med omeprazol allerede efter 4 uger (3).

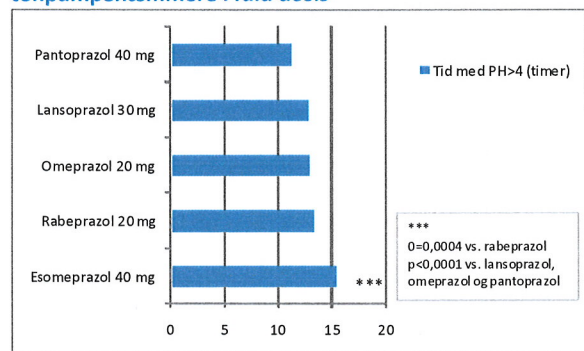
I et andet studie, hvor Nexium 40 mg sammenlignes med lansoprazol 30 mg, fandt man, at Nexium 40 mg heled signifikant bedre end lansoprazol efter 8 ugers behandling ($p<0,0001$), og at der også var signifikant forskel i helingsraten allerede efter 4 ugers behandling (4). Endvidere er det på-

Figur 7 Endoskopisk helingsrater ved PPI og baseline LA klassifikation af øsofagit ved 4 og 8 uger



vist, at Nexium 40mg i 4 uger heler signifikant flere patienter med erosiv refluks sygdom i sammenligning med pantoprazole 40 mg (80,9% vs 74,5%, $p<0,001$)(8).

Figur 6 Sammenligning af syrehæmmende effekt af protonpumpehæmmere i fuld dosis



Tid med PH>4 dag 5 i cross-over studie. Reference: Miner et al (2003); Miner et al (2006)

Et systematisk review, publiceret i 2006, sammenlignede effekten af esomeprazol 40 mg med fuld dosis af øvrige PPI'er (lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg and rabeprazol 20 mg). Resultaterne (Figur 7) viste, at esomeprazol 40 mg heler signifikant bedre end øvrige PPI'er, såvel efter 4 uger (relative risiko (RR) 0,92; 95% KI: 0,90 – 0,94; $P < 0,00001$), som efter 8 uger (RR 0,95; 95% KI: 0,94-0,97; $P < 0,00001$) (5). Forfatterne konkluderer ligeledes, at fordelene ved at bruge Nexium frem for andre PPI'er er, at jo sværere grad af øsofagit, der er tale om, jo bedre er valget af esomeprazol. En lig-

nende konklusion drages i baggrundsnotatet for IRF's nationale rekommandationsliste 2009 (6) (esomeprazol er mest effektiv for LA grad CD).

Også når det gælder symptomkontrol har 40 mg esomeprazol vist sig at være i stand til at kontrollere refluks symptomer hurtigere og bedre end andre protonpumpehæmmere i fuld dosis.

I et studie hvor Nexium 40 mg sammenlignes med omeprazol 20 mg, var den mediane tid til opnåelse af vedvarende symptomfrihed (den første dag i en fuldstændig symptomfri uge) 8 dage for patienter, behandlet med omeprazol, og 5 dage for patienter, behandlet med Nexium ($p \leq 0.0005$) (7).

I et studie hvor Nexium 40 mg blev sammenlignet med pantoprazol 40 mg, var den mediane tid til vedvarende symptomfrihed 6 dage for patienter, behandlet med Nexium, og 8 dage for patienter, behandlet med pantoprazol ($p \leq 0,001$) (8).

Nexium 40 mg har ligeledes vist sig at give hurtigere vedvarende symptomfrihed end lansoprazol 30 mg ($p \leq 0,01$) (4).

AstraZeneca anerkender, at langt den største del af reflukspatienter ikke har behov for den ekstra syrehæmmende effekt, som esomeprazol tilbyder. Patienter med forbigående symptomer og lille sygdomspåvirkning kan i de fleste tilfælde behandles med livsstilsforandringer og håndkøbsmedicin eller de mindre effektive protonpumpehæmmere, som i dag er tilgængelige som generika. 40 mg esomeprazol bør, som den mest effektive protonpumpehæmmer, fortsat kunne anvendes til svær refluks sygdom. Her er sygdommen en stor belastning for livskvalitet og evnen til at udføre daglige aktiviteter, og den udgør samtidig en risiko for udviklingen af alvorlige komplikationer.

1. Miner P, Katz P, Chen Y, Sostek M. Gastric Acid Control With Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole: A Five-Way Crossover Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98(12): 2616-2620.
2. Miner P, Katz P, Chen Y, Sostek M. Letter to the editor: Reanalysis of Intra-gastric pH Results Based on Updated Correction Factors for Slimline and Zinetics 24 Single-Use pH Catheters. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101: 404–5
3. Kahrilas P, Falk G, Johnson D, Schmitt C, Collins D, Whipple J, D'Amico D, Hamelin B, & Joelsson B Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249–58.
4. Castell D, Kahrilas P, Richter J, Vakil N, Johnson D, Zuckerman S, Skammer W, Levine J. Esomeprazole (40 mg) Compared With Lansoprazole (30 mg) in the Treatment of Erosive Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-583.
5. Edwards S, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis – a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 743–750
6. Institut for Rationel Farmakoterapi. *Baggrundsnotat til IRFs Nationale rekommendationsliste for mavesyrerelaterede sygdomme (A02)*. 10. februar 2009.
http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/valg_af_laegemidler_mod_mavesyrerelaterede_forstyre.htm#Lægemedler (hentet 5. februar 2010)
7. Richter J, Kahrilas P, Johanson J, Maton P, Breiter J, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine J. Efficacy and Safety of Esomeprazole Compared With Omeprazole in GERD Patients With Erosive Esophagitis: A Randomized Controlled Trial *Am J Gastroenterol*. 2001;96:656-65.
8. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K, Wallner G, Jürgens H, Preiksaitis H, Keeling N, Naucler E, Eklund S. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:739-46.

Bilag 3 Klinisk erfaring med esomeprazol

Bilag 1 og 2 gennemgik den medicinske motivation og dokumentation for esomeprazols placering som en effektiv og sikker behandling af patienter med svær reflukssygdom. I dette bilag belyses kliniske erfaringer, som sandsynliggør at forskelle mellem esomeprazol og andre PPI'er har implikationer for patienter i klinisk praksis.

I et longitudinelt studie i England blev 99 patienter, som havde reflukssymptomer på trods af behandling med fuld -dosis PPI, fulgt i 8 uger efter de havde skiftet til esomeprazol 40 mg. Her blev der konstateret en 78% reduktion i antal dage med symptomer - fra 4,4 dage med symptomer per uge til 1 dag per uge ($p < 0,0001$) - ligesom andre mål for symptombelastning og påvirkning af livskvalitet udviste signifikante forbedringer (1). Denne form for observationsstudier besværes dog af, at det ikke er muligt at afgøre, hvilken udvikling patienterne ville have oplevet ved fortsat behandling med deres eksisterende behandling.

En anden kilde til klinisk praksis data ligger i 'naturlige eksperimenter' - i dette tilfælde er det studier, hvor man har studeret konsekvenser af behandlingsskift, der ikke er medicinsk begrundede. Idet terapiskifte af PPI'er har været forsøgt i stor skala i andre sundhedssystemer, findes en række naturlige eksperimenter, som den danske tilskudsmyndighed kan anvende.

I British Columbias PharmaCare program 2003 i Canada gennemførtes *Therapeutic Substitution*, hvilket indebærer, at alle patienter, som stod på en eller anden form for PPI, skulle skifte til den - på tidspunktet - billigste PPI (rabeprazol), hvis de ville opretholde tilskud. Resultatet blev vurderet af Skinner et al (2009) i en nylig publiceret analyse (2). I studiet ses bl.a. på, hvilke ressourcer i British Columbias sundhedsvæsen PPI-brugere havde haft i årene før og efter tilskudsændringen (årene 2002-2005). Skinner et al fandt en signifikant højere total PPI-anvendelse og flere læge- og sygehusbesøg hos de, som fulgte *Therapeutic Substitution*-programmet, sammenlignet med de, som fortsatte med at anvende deres oprindelige PPI. Dette modsvarer en meromkostning på 43,51 millioner CAD. Forfatterens konklusion var, at ikke-medicinsk motiverede terapiskifte er en uafhængig faktor for anvendelse af sundhedsydelse.

Gaebel et al fulgte et andet program for udskiftning af PPI i Canada (*Health Canada's Non-Insured Health Benefits Programme 2005*), hvor patienter, som deltog i programmet, blev interviewet (3). Man fandt, at 85% af patienterne rapporterede sundhedsproblemer efter at have skiftet PPI, 48% havde søgt hjælp hos egen læge, og 15% havde søgt hjælp hos specialist/sygehus. I løbet af de første 15 måneder efter skiftet, øgede omkostningerne for medicin og øvrige sundhedsydelser, sammenlignet med tidligere.

I USA er et lignende program blevet anvendt i forskellige *Health Management Programmes* (HMOs). Nelson et al fandt, at 52% af deres patienter som indgik i PPI-skiftet, rapporterede halsbrand som et nyt symptom eller fik forværring af eksisterende halsbrand (4). Horn et al fandt et øget antal konsultationer hos egen læge, skadestue samt indlæggelser på sygehus i takt med stigende begrænsninger på terapivalg (5). Amidonet et al studerede et PPI udskiftningsprogram ved et *Veterans Affairs* sygehus og fandt utilstrækkelig behandling hos 63% blandt de, som var tvunget til at skifte, og at 81% gik tilbage til deres oprindelige medicin (6). Både Horn og Amidon fandt, at programmerne imod deres hensigt førte til øgede medicinudgifter. I januar 2007 fjernedes esomeprazol fra rekommendationslisten i et andet amerikansk sundhedsprogram, hvilket medførte, at

43% af patienterne skiftede til anden PPI, 19,5% fortsatte på esomeprazol, og 37,5% fik ikke yderligere PPI udskrevet efter ændringen (7).

I Norge ændredes tilskudsstatus for PPI per 1. februar 2007, hvorefter nye patienter ikke skulle behandles med esomeprazol, og patienter, allerede behandlet med esomeprazol, skulle ordineres en anden PPI, så snart dette var praktisk muligt. Esomeprazol kunne stadigvæk anvendes i svære tilfælde og ved utilstrækkelig effekt af andre PPI'er. Effekten af de ændrede tilskudsregler blev be-lyst af den norske receptdatabase (8). Efter reformen faldt antallet af nye esomeprazol recepter fra 57% af alle nye PPI- recepter til 20% ét år senere. Af de som fik esomeprazol ved reformens ikraft-træden, men som var tvunget til at skifte behandling, blev 25% skiftet tilbage til esomeprazol under det efterfølgende år.

Sammenfattende kan det konkluderes, at hovedparten af patienter med reflukssygdom kan behandles med de mindre effektive syrehæmmere, men der findes en gruppe, som ikke får tilstrækkelig effektiv syrehæmning med disse produkter. For denne sidste gruppe af patienter er de vejledende ækvieffektive doser for PPI-gruppen i Tilskudsnævnets indstilling til ændret tilskudsstatus ikke dækkende. I de nordamerikanske studier vises desuden, at evt. besparelser på medicinbudgettet ved tvungent behandlingsskift, afledte en øget belastning af andre dele af sundhedsvæsenet. For patienter med stort behov for syrehæmmende be-handling, hvor tilstrækkelig effekt ikke opnås med lansoprazol, omeprazol og pantoprazol, fremstår esomeprazol som en rationel mulighed for at håndtere sygdommen i almen praksis

1. Jones R, Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor *Int J Clin Pract.* 2008 Dec;62(12):1844-50
2. Skinner BJ, Gray JR, Attara GP. Increased health costs from mandated Therapeutic Substitution of proton pump inhibitors in British Columbia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009.;29.:882-891.
3. Gaebel K, Toeg N, Levine M. Clinical and economic effects of a Therapeutic Substitution policy for proton pump inhibitors in Aboriginal patients in north communities in Canada's Northwest Territories. *Dis Manage Health Outcomes.* 2008.; 16(3):175-182.
4. Nelson WW, Vermeulen LC, Geurkink EA, Ehlert DA, Reichelderfer M. Clinical and humanistic outcomes in patients with gastroesophageal reflux disease converted from omeprazole to lansoprazole. *Arch Intern Med.* IS 2000.;160.:2491-2496.
5. Horn SD, Sharkey PD, Tracy DM, Horn CE, James B, Goodwin F. Intended and unintended consequences of HMO cost-containment strategies: results from the managed care outcomes project. *Am J Manag Care* IS 1996;2:253-264.
6. Amidon PB, Jankovich R, Stoukides CA, Kaul AF. Proton pump inhibitor therapy: preliminary results of a therapeutic interchange programme. *Am J Manag Care.* 2000.;6.:593-601.
7. Youssef NN, Alemayehu B, Ke X, Crawley JA. *Healthcare costs and utilization implications of exclusion of esomeprazole from a preferred formulary list of a National Health Plan.* ACG October 23-28, 2009, San Diego (poster). 2009.
8. Jonasson C, Tvette I, Jørgensen E, Hatlebakk JG. Changes in prescriptions dispensed for proton pump inhibitors (PPIs) following new restrictions for reimbursement – a nationwide Norwegian Prescription Database study. *Value in Health.* 2009.;12.(3.):A58, abstract PG12.

Bilag 4 Svenske erfaringer med klausuleret tilskud

Bilag 1 til 3 har belyst den rationelle placering af esomeprazol, som en behandling til patienter med svær reflukssygdom. Denne model blev valgt i Sverige i 2006 efter et indgående udredningsarbejde (1, 2).

Den præcise formulering for tilskud til esomeprazol behandling lyder

" Nexiums (esomeprazol) subvention begränsas till patienter där man konstaterat sår i matstrupen eller då Losec-kopiorna (omeprazol) eller andra protonpumpshämmare inte gett ett tillfredsställande behandlingsresultat. " LFN Slutrapport (2)

Andelen af patienter, som har været omfattet af det klausulerede tilskud, ligger stabilt på omkring 15% af PPI behandlede patienter

	DDD			patienter, n		
	totalt	eso	% eso	totalt	eso	% eso
2007	122 599 512	17 368 793	14%	662 799	101 640	15%
2008	136 523 768	18 355 349	13%	700 954	100 777	14%

Källa: Läkemedelsregistret, Socialstyrelsen Sverige

Der er efter indførelsen af denne tilskudsmodel foretaget analyser i svensk almen praksis på:

- 1) At produktet faktisk bliver anvendt som det var tilsigtet i tilskudsafgørelsen; og
- 2) at de praktiserende læger kan differentiere mellem patienter, som kan klare sig med generiske produkter og patienter som behøver mere syrehæmning.

Konklusionen af analysen af de svenske tilskudsregler er, at man med det klausulerede tilskud har sikret at hovedparten af nye patienter får udskrevet omeprazol. I de alment praktiserende lægers behandling anvendes esomeprazol, derfor efter hensigten, dvs. når patienten har verificeret øsofagitt eller er forsøgt behandlet med billigere protonpumpehæmmere. Lægerne angiver herunder, at de først forsøger med at forhøje den daglige dosis af omeprazol inden skifte til esomeprazol. I første kvartal 2008 angav lægerne, at de 93,1% af nye patienter blev behandlet med omeprazol.

I Tilskudsnævnets indstilling til ændring af tilskudsstatus for A02 gruppen bliver der kun angivet kun tal for andelen af patienter, som bliver behandlet med hvert af de berørte produkter. Her er tallene for andelen af patienter, som behandles med esomeprazol væsentligt højere end i Sverige. Det er dog værd at bemærke, at nyere publicerede tal fra Region Syddanmark viser, at andelen af patienter, som får esomeprazol, er faldet fra 31% til 27% i løbet af 2009, mens nye recepter af esomeprazol faldt fra 26% til 9% i løbet af 2009. Dette peger i retning af, at også det danske udskrivningsmønster er i forandring, og ikke mindst når det drejer sig om nye patienter, nærmer vi os de svenske tal.

De svenske tilskudsregler for A02 blev taget frem efter et grundigt forarbejde. Her sikres patienter med størst medicinsk behov behandling med tilskudsberettiget esomeprazol (dvs. patienter med konstateret øsofagit, eller hvor behandling med billigere protonpumpehæmmere ikke har givet tilstrækkelig resultat). Analyser af lægernes forståelse og anvendelse af det klausulerede tilskud viser, at denne strategi er veletableret i behandlingspraksis og anvendes efter hensigten. Andelen af patienter i behandling med esomeprazol ligger stabilt på 15 % af patienterne, behandlet med protonpumpehæmmere

Nedenfor gennemgås den dokumentation, som AstraZeneca i Sverige har taget frem.

Effekter av beslutet från genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra

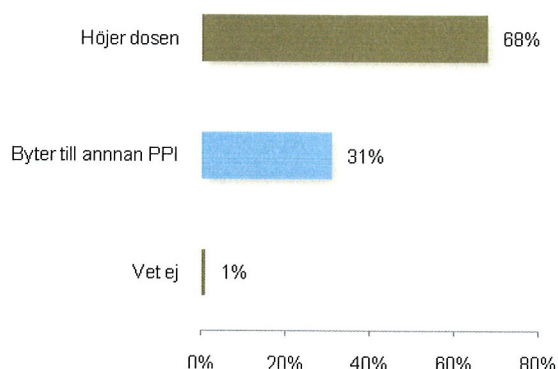
AstraZeneca förutsätter att de beslut TLV fattar efterlevs i svensk hälso- och sjukvård, vilket, den av LFN beställda, Uppföljningsundersökning Nexium från 2007 bekräftade (3). I den nämnda undersökningen fann man att en hög andel (81 %) av de kunder som fått Nexium mot refluxsjukdom genomgått gastroskopi och att det likaså var en hög andel patienter (77 %) som behandlats med annan PPI innan de fick Nexium. Nedan redovisar vi en sammanställning av ett antal marknadsundersökningar AstraZeneca låtit göra för att få en bild av hur svenska läkare använder PPI:er. Vidare redovisar vi hur förskrivningen av Nexium ser ut utifrån de data som finns tillgängliga i Socialstyrelsens läkemedelsregister. Sammantaget bekräftar dessa data den tidigare gjorda apoteksundersökningens resultat.

I maj 2006 genomfördes en undersökning med Quick Wise läkarpanel. Metoden är internetbaserade onlineintervjuer med slumpmässigt utvalda allmänläkare (4).

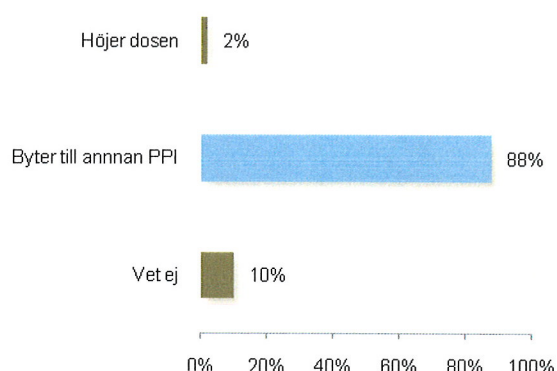
På frågan hur behandlande läkare skulle agera vid otillräckligt effekt på symtom med **omeprazol 20 mg** svarade majoriteten att de skulle höja dosen, medan en knapp tredjedel skulle byta till annan PPI. Knappt 8 av 10 av de som angav att de skulle byta till annan PPI skulle välja Nexium, framförallt i styrkan 20 mg (figur 1).

På frågan hur behandlande läkare skulle agera vid otillräckligt effekt på symtom med **omeprazol 40 mg** svarade majoriteten att de skulle byta till annan PPI (figur 2). Drygt 8 av 10 av de som angav att de skulle byta till annan PPI skulle välja Nexium, företrädesvis i styrkan 40 mg .

Figur 1 Vad skulle du göra om en korrekt diagnostiserad refluxpatient som står på generiskt omeprazol 20 mg inte är tillräckligt nöjd med behandlingen (symtomvässigt)? (n=119)



Figur 2 Vad skulle du göra om en korrekt diagnostiserad refluxpatient som står på generiskt omeprazol 40mg inte är tillräckligt nöjd med behandlingen (symtomvässigt)?

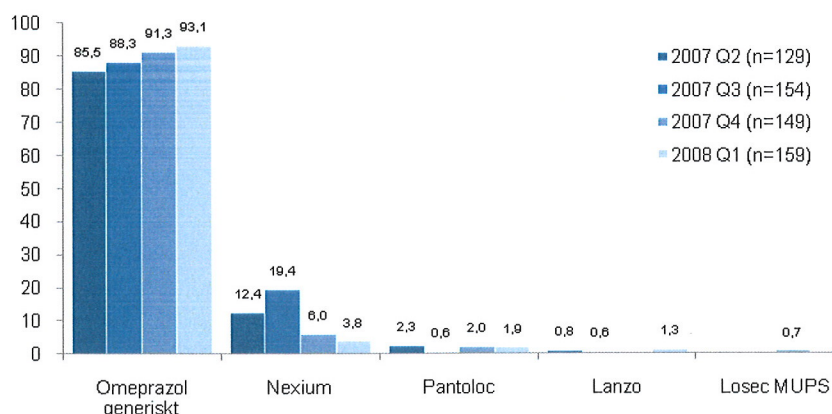


Undersökningen visar att majoriteten av läkarna höjer dosen av omeprazol innan de byter till annan PPI. Efter doshöjning är det vanligast att byta till Nexium 40 mg, men Nexium 20 mg är inte ett ovanligt alternativ även för patienter som inte har adekvat symptomkontroll på omeprazol 40 mg. I detta sammanhang kan det finnas skäl att referera till en studie av Kahrilas, et al, som är den enda kontrollerade studie där 20 mg omeprazol jämförs med såväl 20 mg som 40 mg Nexium. Studien visade för båda Nexiumdoserna signifikant bättre esofagitläkning efter 8 veckor och signifikant fler nätter utan halsbränna jämfört med 20 mg omeprazol (5).

Under februari och mars 2008 genomförde SIFO/Navigare en onlineundersökning med 303 slumpmässigt utvalda allmänläkare (6). Syftet var att undersöka förskrivningsmönstret vid nyförskrivning och byte av PPI.

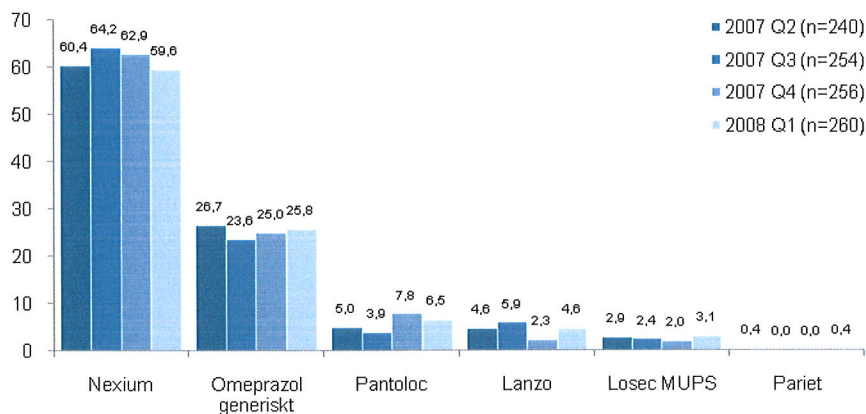
De allra flesta, 93 %, angav att de i första hand förskriver generiskt omeprazol vid nyförskrivning, en siffra som ökat sedan 2007 då denna undersökning genomfördes första gången (86 %) (figur 3).

Figur 3 Förskrivningsmönster. Senaste utfärdade PPI-recept.



I samma undersökning beskrivs fördelningen av andelen byten av läkemedel. I de flesta fall skedde byte till Nexium. Denna andel har sedan 2007 legat runt 60 %. I ca 25 % av fallen skedde byte till generiskt omeprazol (figur 4).

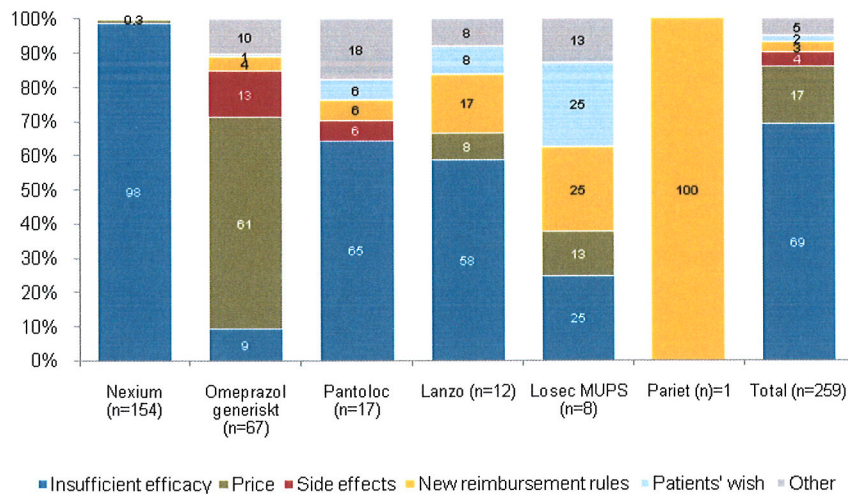
Figur 4 Förskrivningsmönster. Senaste byte av PPI.



Orsaken till byte till Nexium var otillräcklig effekt medan orsaken till byte till omeprazol framförallt var den fördelaktiga prisbilden (figur 5).

Undersökningen visar att generiskt omeprazol har en hög andel förskrivning för nya patienter. Nexium är en vanlig PPI att byta till på grund av otillräcklig effekt med annan PPI.

Figur 5 Förskrivningsmönster. Orsak till preparatbyte.



Resultatet ovan kan kompletteras med de utdrag ur Läkemedelsregistret som legat till grund för redovisningen av PPI-förskrivning inom ramen för *SKL/SoS Öppna Jämförelser*. I *Öppna Jämförelser* uppgår andelen generiskt omeprazol av den *incidenta* PPI-förskrivningen (det första uttaget av PPI som en patient gör under året) under 2006 till 69 % och ökar under 2007 till 76 %. Vid redovisningen av 2008 års siffror är variabeln bortplockad.

Användningen av PPI har, som en följd av subventionsbeslutet för läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra, sedan september 2006 styrts mot generiskt omeprazol. Konklusionen av de ovan redovisade undersökningarna ger vid handen att distriktsläkarna är väl medvetna om rådande regler för förmån och följer dem väl. Nexium används i båda dess styrkor enligt subventionsvillkoren och i huvudsak då tidigare behandling inte gett adekvat symptomkontroll.

1. Ont i magen – Metoder för diagnos och behandling av dyspepsi, Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, Rapport nr 150, Stockholm 2000
2. *Genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra*. Slutrapport. Läkemedelsförmånsnämnden. Januar 2006
3. Uppföljningsundersökning Nexium. Rapport från Apoteket 070212.
4. Quick Wise läkarpanel. Marknadsundersökning. Kartläggning reflux. Maj 2006.
5. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, D'Amico D, Haemelin B, Joelsson B. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14.:1249-1258.
6. Navigare SIFO research international. Marknadsundersökning. New prescription index. General practitioners. March 2008.

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

15-03-2010
HSJ/HSJ/610/00005

Vedr.: Høring over Lægemiddelstyrelsens revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A02, midler mod mavesyrerelaterede forstyrrelser

Lægemiddelstyrelsen har med brev af 14. december 2009 anmodet om bemærkninger til Medicintilskudsnævnets indstilling af 10. december 2009 vedrørende fremtidig tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A02 (midler mod syrerelaterede forstyrrelser).

Det fremgår af Medicintilskudsnævnets indstilling, at en række lægemidler til behandling af syrerelaterede forstyrrelser forslås frataget generelt tilskud, herunder protonpumpehæmmere med indhold af stofferne rabeprazol og esomeprazol. Indstillingen er begrundet i disse lægemidlers behandlingspriser, der er væsentligt højere end de øvrige protonpumpehæmmeres priser.

Der var i 2008 i alt 414.583 patienter i receptordineret behandling med protonpumpehæmmere. Medicintilskudsnævnet oplyser, at andelen af patienter, som i 2008 fik ordineret esomeprazol og rabeprazol, var omkring 30 pct. af samtlige patienter i behandling med protonpumpehæmmere, hvilket efter Medicintilskudsnævnets opfattelse ikke er rationelt.

Der er tale om, at ca. 125.000 patienter skal skifte behandling, såfremt rabeprazol og esomeprazol får frataget det generelle tilskud, og patienterne fortsat skal modtage medicintilskud til deres behandling. Hertil kommer patienter i behandling med de H2-receptor-antagonister, som ligeledes foreslås frataget det generelle tilskud.

På baggrund af erfaringerne fra ændringen af tilskudsstatus for en række blodtryks-sænkende lægemidler pr. 13. juli 2009, hvor et tilsvarende stort antal patienter skulle skifte behandling for at bevare retten til tilskud, er det for Apotekerforeningen meget vigtigt at understrege, at den foreslåede ændring i praksis vil være en særdeles indgribende foranstaltning for både patienter, apoteker og læger. En tilskudsreform, der involverer så mange patienter, forudsætter en massiv informationsindsats for at sikre, at de involverede parter bliver fyldestgørende og rettidigt informeret om ændringerne, med henblik på at alle berørte patienter, inden tilskudsreformen får virkning, bliver sat i behandling med et andet lægemiddel.

I forlængelse af ændringerne på blodtryksområdet den 13. juli 2009 måtte apotekerne konstatere, at en meget stor del af de berørte patienter ikke havde fået ændret deres behandling, ligesom hverken patienter eller læger var bekendte med den gennemførte ændring. Det resulterede i, at patienterne mødte frem på apotekerne med recepter på lægemidler, som ikke længere berettigede dem til medicintilskud. Samtidig var det valgte tidspunkt meget uheldigt, idet mange af lægeklinikkerne var ferielukkede, og der derfor ikke var mulighed for at kontakte lægerne for at få ordinationerne ændret.

Apotekerforeningen opfordrer derfor kraftigt til, at der forud for en eventuel kommende tilskudsreform for midlerne mod syrerelaterede lidelser gennemføres en intensiv informationsindsats, der bør iværksættes overfor lægerne i god tid og gentages kort tid inden ikrafttræden med henblik på at sikre, at lægerne rettidigt sørger for at tage stilling til den fremtidige behandling for de patienter, der er i behandling med enten esomeprazol eller rabeprazol.

Apotekerforeningen finder det særligt vigtigt at pointere, at lægerne specielt skal være opmærksomme på patienter, som får dosisdispenseret deres medicin. Mange af dosispatienterne har recepter med to års gyldighed, og der går derfor ofte lang tid mellem lægens stillingtagen til eventuel behandlingsændring. I forbindelse med blodtryksreformen havde en stor del af dosispatienterne, hvoraf mange er plejepatienter, ikke rettidigt fået ændret deres behandling, og de pågældende var derfor efter 13. juli 2009 ikke længere berettigede til tilskud til deres igangværende behandling.

I forbindelse med Apotekerforeningens afgivelse af høringssvar til ændringerne af tilskudsstatus for de blodtryks-sænkende lægemidler tog apotekerne forbehold for krav om en forhøjelse af apotekernes bruttoavance til dækning af de meromkostninger omlægningen ville påføre apotekerne. Apotekerforeningen har efterfølgende indsamlet dokumentation for apotekernes merudgifter i forbindelse med ændringerne pr. 13. juli 2009, som vil blive fremlagt i forbindelse med de kommende bruttoavanceforhandlinger. Tilsvarende vil foreningen rejse krav om dækning af de øgede omkostninger, som for apotekerne vil være forbundet med ændringerne af tilskudsstatus for midlerne mod syrerelaterede lidelser.

Apotekerforeningen bemærker, at lægemidlerne med indhold af enkeltstofferne rabeprazol og esomeprazol, herunder Nexium, i dag er patentbelagte, hvilket er den væsentligste årsag til prisforskellen på disse præparater i forhold til de øvrige protonpumpehæmmere. Det må forventes, at der ved udløbet af patenterne, vil blive introduceret en række nye generiske lægemidler med indhold af esomeprazol og rabeprazol, som vil blive markedsført til langt billigere priser på niveau med de øvrige protonpumpehæmmere.

For fremover at opnå den mest effektive priskonkurrence på markedet for midler mod syrerelaterede midler og sikre, at forbruget retter sig mod de produkter, som til enhver tid er billigst, opfordrer Apotekerforeningen til, at tilskudsstatus for midlerne med indhold af esomeprazol og rabeprazol på ny bliver taget op til revurdering, når de gældende patenter udløber, med henblik på at midlerne igen bliver tildelt generelt tilskud, når priserne på midlerne kommer ned på det samme niveau som de øvrige protonpumpehæmmere i gruppen.

Apotekerforeningen gør opmærksom på, at der ved sektorovergang mellem sekundær- og primærsektor eksisterer en særlig problematik vedrørende præparatskift for patienter i behandling med protonpumpehæmmere. Det har vist sig, at netop midler med esomeprazol er meget billige i indkøb i sygehussektoren, hvorfor mange medicinske patienter bliver udskrevet med ordinationer på esomeprazol. Disse ordinationer bliver i mange tilfælde efterfølgende fornyet af de praktiserende læger, uagtet at de i primærsektoren er væsentlig dyrere end de øvrige protonpumpehæmmere. Derved påføres både patienter og samfund en unødvendig merudgift.

Hvis Medicintilskudsnævnets indstilling følges, vil patienter, som af sygehuset er sat i behandling med esomeprazol, fremover helt miste retten til tilskud, såfremt de praktiserende læger ikke sætter patienten i behandling med et andet produkt. Derfor er det yderst vigtigt, at både sygehuslæger og praktiserende læger bliver bevidste om konsekvenserne for patienterne af en eventuel ændring af tilskudsreglerne for denne gruppe af lægemidler.

Med venlig hilsen

Dan Rosenberg Asmussen



Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S.

10. marts 2010

Vedr.: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidlerne i ATC-gruppe A02 (lægemidler mod syrerelaterede forstyrrelser).

Dansk Gastroenterologisk Selskab haft nedsat en arbejdsgruppe bestående af:

- Overlæge, dr.med. Jens Frederik Dahlerup, medicinsk gastroenterologisk afd. V, Århus
- Overlæge, ph.d. Jane Møller Hansen, medicinsk gastroenterologisk afdeling S, Odense
- Afdelingslæge, ph.d. Alan Patrick Ainsworth, kirurgisk afdeling A, Odense

som har gennemlæst Medicintilskudsnetnets indstilling vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidlerne i ATC-gruppe A02.

Dansk Gastroenterologisk Selskab har følgende bemærkninger til Medicintilskudsnetnets indstilling:

- Selskabet tager indstillingen til efterretning for så vidt angår de foreslåede ændringer i tilskud til protonpumpehæmmere (PPI), misoprostol og sucralfat, idet den eneste bemærkning er, at der findes reflukspatienter, der opnår en øget effekt ved skift til esomeprazol, men da der som anført kan søges om enkelttilskud til disse patienter, vil problemet sandsynligvis være af mindre omfang.
- Vedr. bortfald af generelt tilskud til H₂-blokkere må dette formodes at medføre et øget forbrug af PPI. Det skønnes, at en stor andel af de ca. 25.000 personer, der årligt er i behandling med H₂-blokkere, vil skifte til PPI. Mange af de patienter, der aktuelt behandles med H₂-blokkere i stedet for PPI, vil være patienter med milde og/eller sporadiske reflukssymptomer, hvor disse patienter kun lejlighedsvis indtager H₂-blokkere. Ved skift til PPI kan man risikere et utilsigtet øget forbrug af PPI, idet seponering af PPI er forbundet med et længerevarende *rebound*-fænomen end det ses ved seponering af H₂-blokkere.

Med venlig hilsen

Peter Bytzer
Professor, overlæge, ph.d.
Formand for DGS

Formand:
Professor, overlæge, ph.d.
Peter Bytzer
Køge Sygehus
Medicinsk Afdeling
Lykkebækvej 1
4600 Køge
E-mail: peter.bytzer@dadlnet.dk,
pmb@regionsjaelland.dk

Sekretær:
1. reservelæge
Lasse Bremholm Hansen
Køge Sygehus
Medicinsk afdeling
Lykkebækvej 1
4600 Køge
e-mail: d333921@dadlnet.dk,
hoersted-bremholm@webspeed.dk

Kasserer:
Overlæge
Lene Brink
Herlev Hospital
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling D
Herlev Ringvej 75
2730 Herlev
e-mail: lene.brink@dadlnet.dk

Medlemmer af bestyrelsen:

Overlæge dr.med. Anette Mertz Nielsen, Hvidovre Hospital. Overlæge, dr. med. Jan Falborg Fallingborg, Aalborg Sygehus Syd.
Overlæge Karl Erik Juul Jensen, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg. Overlæge, dr. med., ph.d. Lars Vinter-Jensen, Viborg Hospital. Afdelingslæge Alan Ainsworth, Odense Universitetshospital, Reservelæge, ph.d. Søren Peter Jørgensen, Århus Universitetshospital. Overlæge, dr. med. Michael Staun, Rigshospitalet.
Hjemmeside: www.gastroenterologi.dk

Stockholm, 2010-04-15

Response from Eisai regarding re-evaluation of reimbursement status for rabeprazol (Pariet)

1.0 In summary

- The main indication for all PPIs is treatment of erosive and ulcerative gastro-oesophageal reflux disease (GORD). Equivalent doses between the PPIs are:

	Omeprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Rabeprazole	Esomeprazole
GORD					
Acute therapy	20-40 mg	40 mg	30 mg	20 mg	40 mg
Long term treatment	20-40 mg	20 mg	15-30 mg	10-20 mg	20 mg
On demand	_*	_*	_*	10 mg	20 mg

*Not licensed for on demand treatment in the Danish SmPC

- The current price of Pariet will be decreased by up to 40 %, which means that the price in Denmark for Pariet will become the lowest price in Europe.

	Pharmacy price (AIP)	Retail price (AUP)	Price/tablet	Price difference to current price
Pack size				
10 mg, 28	87,52	139,37	4,98	- 20,6%
20 mg, 28	133,10	201,07	7,18	- 39,1%
20 mg, 56	266,24	381,24	6,81	- 40,4%

- Pariet has the advantage that GORD could be treated on demand, which means that tablets could be taken to a lower frequency (e.g. 1 tablet/4th day) than when treatment is done with omeprazole, pantoprazole or lansoprazole (e.g. 1 tablet / day). On demand treatment with Pariet is likely to result in cost savings compared with continuous therapy. **The approved reimbursed price range is up to 106,33 DKK per/month for long term treatment of GORD of omeprazole, pantoprazole and lansoprazole, which is the most common indication and thus the area that drives the cost. With a price decrease by up to 40% for Pariet, Pariet should be qualified into this approved price range.**
- Pariet has the fastest on set among the PPIs, which is clinically important when treating on demand.
- Pariet has a unique beneficial interaction profile compared to other PPIs, especially with warfarin.

- Pariet has a smaller size of tablet than the other PPIs, which is an advantage in patients with dysphagia.
- Pariet contributes to an increased product range, which is important since Pariet is adding unique advantages vs other PPIs as mentioned above.

2.0 Equivalent doses between Pariet and the other Proton Pump Inhibitors (PPI)

2.1 Equieffective doses per indication approved in the SmPC

The foundation for comparing the different PPIs is to use equivalent doses and make a comparison on the basis of each indication. We have reservations against the dosages used in the report from Denmark. The rationale behind the dose comparison, which the Danish Medical Product Agency has used, seems to be the highest approved dose in acute GORD for all PPIs except for Nexium, where 20 mg has been used instead of 40 mg. For consistency either the lowest approved dose or the highest approved dose should be used in the comparison between the different PPIs.

Long term treatment of GORD is by far the most common indication, wherefore a comparison between the PPIs within this indication would reflect the most common usage. Pariet 10 mg is approved in the SmPC for longterm treatment of GORD. 20 mg is only to be used if 10 mg is not enough, exactly the same procedure that lansoprazol 30 mg should be used if 15 mg is not enough or 40 mg pantoprazol should be used if not 20 mg is enough.

In the table 1 you find the comparison from approved doses in the SmPC in Denmark.

Table 1: Lowest approved doses in mg per indication and PPI in Denmark

Indication	Omeprazol	Pantoprazol	Lanzoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Erosive and ulcerative gastro-oesophageal reflux disease (Erosive GORD)	20	40	30	20	40
Longterm treatment GORD	20	20	15	10	20
Symptomatic behandling af moderat til meget alvorlig gastro-øsofageal refluks sygdom Symptomatic GORD	20	20	15	10	20
Peptic ulcer with HP-eradication	40	80	60	40	40
Ulcus duodeni	20-40	40-80	30	20	

Ulcus venriculi	20	40-80	30	20	
--------------------	----	-------	----	----	--

2.1.1 Assessment of proton pump inhibitors doses

The globally well-reputed Icelandic Professor Bjarni Thjodleifsson has written an expert report based on evidence based studies and experiences of the equivalent doses between the PPIs. He is supporting the comparison in table 1. See the attached report.

2.2 Equieffective doses in comparison studies and reviews

One important long term clinical study of Thjodleifsson et al showing following conclusion:

“Rabeprazol 10mg, rabeprazol 20mg and omeprazol 20mg all had similar efficacy in the maintenance treatment of GORD. All three were safe and well tolerated during 5 years treatment.”

This is also supported by U Klotz in his review “Protonenpumpeninhibitoren im klinisch-pharmakologischen Vergleich” where he comes to the conclusion of equieffective doses among the PPIs:

20-40 mg Omeprazol, 20-40 mg Esomeprazol, 30 mg Lanzoprazol, 40 mg Pantoprazol, 10-20 mg Rabeprazol

2.3 Equieffective doses per indication stated by official German guidelines

The official German guidelines (see table 3) in doses of PPI do also confirm what we above are commenting in doses of Pariet per GORD indications: (See the arrow):

Table 2

	Pantoprazol	Esomeprazol	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol
ERD					
Akuttherapie	40 mg	40 mg	40 mg	30 mg	20 mg
Langzeittherapie	20 mg	20 mg	20 mg	15 mg	10 mg
bedarfsorientiert	20 mg	20 mg	- *	15 mg	10 mg
NERD	20 mg	20 mg	20 mg	15 mg	10 mg

* nicht zugelassen

Erosive Ösophagitis (ERD)

Endoskopisch negative Ösophagitis (NERD)

2.3.1 Equieffective doses between the PPIs according to Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information" (DMDI)

Recently, it has published a new official statement and the classification of all medicines in Germany of "Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information" (DMDI). This institute is sorted under the Social Ministry in Germany and updating the medical classification annually. The Institute compares international classifications made by WHO with German clinical practice, recommendations and standards. They make adjustments in the WHO classification if it deviates from the German practice.

The PPIs have reached the following conclusions in relevant comparable daily doses:
 Rabeprazole: 10mg
 Omeprazole: 20mg
 Pantoprazole: 20mg
 Lanzoprazole: 15mg
 Esomeprazol: 20mg

3.0 Danish Price comparison in equieffective doses in long term treatment of erosive and symptomatic GORD

As mentioned above the most common indication is long term treatment of GORD. In the table 3 we have listed the approved and above supported equivalent doses for the major cost driven indications long term treatment of erosive and symptomatic GORD. Neither omeprazol, pantoprazol or lansoprazol have on demand treatment as an approved indication in Denmark, which Pariet has. On demand treatment is likely to result in cost savings compared with continuous therapy. Hughes et al. (Pharmacoeconomics 2005) illustrated that significantly ($p < 0.0001$) fewer prescriptions are needed for Pariet on demand compared to all other PPIs.

Table 3: Estimated average cost for one month treatment

Product	Dose	Number of tablets /month	Approved reimbursed price range/unit	Average cost for one month treatment (DKK)
Pariet (rabeprazole)	10 mg	8 (on demand every 4 th day*)	4,98	39,84
Pantoprazole	20 mg	31	0,37-1,78	11,47-55,18
Lansoprazole	15 mg	31	0,60-3,43	18,60-106,33
Omeprazole	20 mg	31	0,60-1,10	18,60-34,10

*Bytzer P, Blum A, de Herdt D, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:181-188.

As the table above indicates the approved reimbursed price range is up to 106,33 DKK per/month for long term treatment of GORD, which is the the most common indication and thus the area that drives the cost. With a price decrease by up to 40% for Pariet, Pariet should be qualified into this approved price range.

4.0 Pariet is a unique drug and PPI with no generic competitors

There are many clinically important reasons for offering more than one PPI to the patients. An important medical reason in the case of PPIs is the risk of interactions. This is especially important in patients with medication for chronic diseases. PPIs are often used in symptomatic conditions, so called “on demand” and taken most often when necessary, which makes it very difficult to adapt the treatment doses of the chronic disease to the fluctuations of a certain PPI gives in plasma concentrations.

4.1 Pariet has a beneficial interaction profile

Pariet has a unique feature, a beneficial clinically relevant interaction profile. We have shown in clinical case reports, other reports from clinically active doctors in Iceland and Sweden and other documentation which shows that omeprazole interaction risk is a clinical dilemma and can put the patient in a potential danger if not handled properly.

A new clinical study from 2008 by Hata et al concludes the following:

"These results suggest that Lansoprazole emphasizes the effects of warfarin. Rabeprazole could be Safely used concomitantly with warfarin. "

It is now clinically proven that the interaction risk of the various PPI:s are different. So it is no longer just a theoretical argument and mentioned in each of these products SmPC but also a clinical fact that must be taken into account in the choice of PPI.

Proton pump inhibitors are metabolized by cytochrome P450 (CYP450) and can therefore interact with other drugs metabolized by the same system. If a patient is on a chronic treatment with warfarin or carbamazepine, that are metabolized by CYP450 and have a narrow therapeutic window, it is medically beneficial if there is a treatment option that does not interact with drugs metabolized by CYP450. It can have devastating consequences for an individual patient if the concentration of warfarin is increasing or decreasing due to co-medication of other drugs.

Pariet, as well as other PPI, is also metabolized by the CYP450. However, Pariet differs from other PPIs (including omeprazole, pantoprazole and esomeprazol, lansoprazole) when its main metabolism is via a non-enzymatic way and a very small part by CYP 450 system. This means that Pariet has a very low risk of interactions with other drugs metabolized by the CYP450 system, like warfarin and carbamazepine. The interaction is not included in Pariet SmPC.

Carbamazepine is a gold standard and first-line treatment in epilepsy. Epilepsy Drugs exempt from the Swedish MPA's list of interchangeable drugs due to a slight change in plasma concentration can be a trigger for an epileptic seizure, which can have devastating consequences for a person who has been seizure free for several years with driving license disqualification as an example. There are 40000 patients with epilepsy in Denmark today.

Treatment with warfarin is a common drug in internal medicine and cardiology. For tromboembolic diseases warfarin has a long treatment tradition and a sure indication. Tromboembolic prophylaxis treatment in atrial fibrillation is increasing and likely more patients with atrial fibrillation receive warfarin in view of the new guidelines presented in cardiology. Warfarin is the most widely used drug of its kind, and with an ever-increasing use.

Here is a summary of interactions with each PPI:

Bild 2: PPI behandling och potential för läkemedelsinteraktioner.

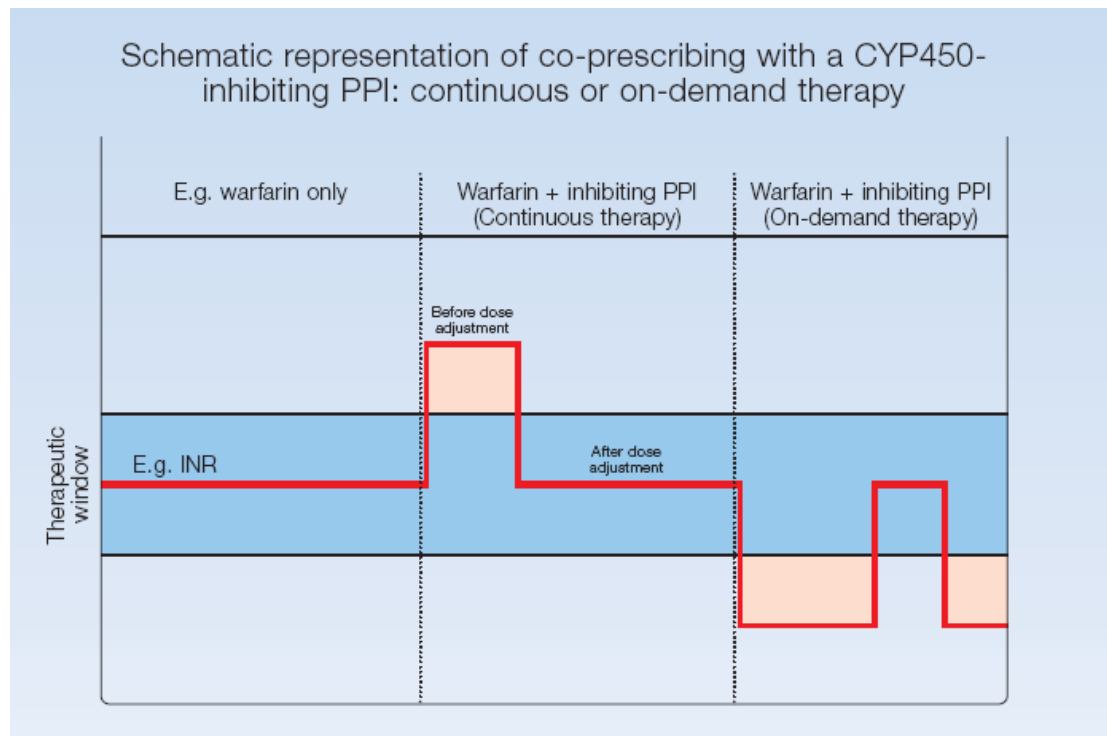
PPI	Warfarin	Phenytoin	Liquid antacids	Ketoconazole & itraconazole	Diazepam
Pariet® (rabeprazole) ^{13,14,15} <small>*In healthy volunteers</small>	●	●	●	●	●
Zoton® (lansoprazole) ¹⁶	●	●	●	●	●
Protium® (pantoprazole) ¹⁷	●	●	●	●	●
Losec® (omeprazole) ¹⁸	●	●	●	●	●
Nexium® (esomeprazole) ¹⁹	●	●	●	●	●

● Interaction
 ● Possible interaction: advise caution or monitor when initiating and ending concomitant treatment
 ● Not listed in SmPC

REF. SPC, Ishizaki T, Horai Y, *Aliment Pharmacol Ther* 1999 (Suppl); 13(3):27-36., McColl KEL, Kennerley P. *Dig Liver Dis* 2002; 3(7):461-467.

SPC Lanzo®, SPC Pantoloc®, SPC Losec®, SPC Nexium®.

What clinical impact do these interactions have for the patient? The model below tries to illustrate the problem with PPI therapy and interactions, In maintenance treatment almost all patients are treated “on demand”.



The Interaction risk of omeprazole is also mentioned in the current SmPC. The main principle for the Danish Medical Product Agency comparing the different PPIs is that the SmPC should to be valid as comparisons if no other strong support exists.

Pariet has a lower risk of interaction with warfarin compared to lansoprazole, omeprazole, and Nexium. This is supported by both SmPC and clinical studies.

In Holbrook et al review article from 2005 named “Systematic overview of Warfarin and its drug and food interactions” they concluded following:

“...In patients who are starting therapy with one of these medicines, consideration should be given to using an alternative medication with less potential for warfarin interactions (eg, rabeprazole instead of omeprazole...)”

4.2 Fast onset of action

It should also be taken into consideration that Pariet has the proven fastest onset of effect of the PPIs, which is also confirmed in many clinical studies. This is of clinical importance when medicine is used on demand which is very common during long-term treatments. The rapid onset of activity makes Pariet unique among the PPIs.

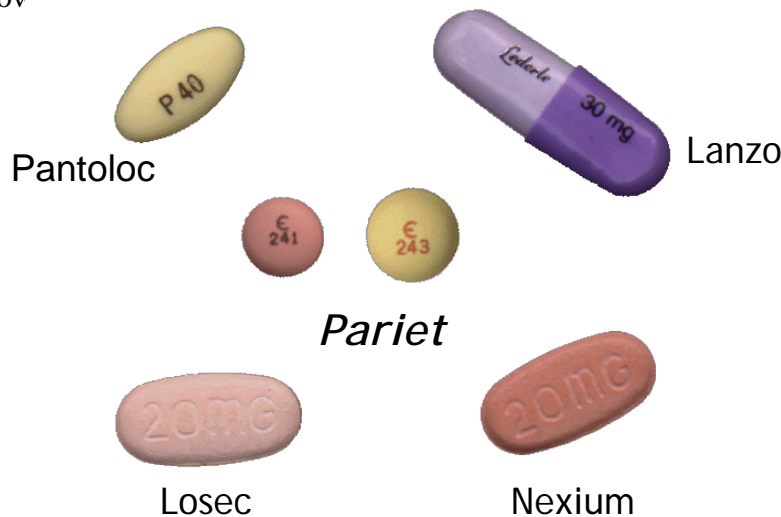
The globally well-reputed Icelandic Professor Bjarni Thjodleifsson has written an expert report based on evidence based studies and experiences. He is also supporting the importance of above discussions of interactions and fast onset.

4.3 Pariet is a small tablet

Pariet has a smaller size of tablet than the other PPIs, which is an advantage for people over 60 years where the prevalence of dysphagia is between 15% -40% (Robbins J, Barczi S. Disorders of swallowing. In: Hazzard WR, Blass JP, concentrations JB et al .. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th ed. NY: McGraw-Hill inc; 2003:1193-1212.)

Below

PPIs.



4.3.1 Sizes of the tablets:

Omeprazol capsule 20 mg: 5,9x17,1 mm

Lanzoprazol capsule 30mg 5,9x17,1 mm

Losec Mups20 mg: 7x14 mm

Pantoloc 20 mg: 4,6x8,9 mm

Pariet 20 mg : 7,2 mm

Nexium 20 mg: 7,0 x 14,0

Assesement of proton pump inhibitors

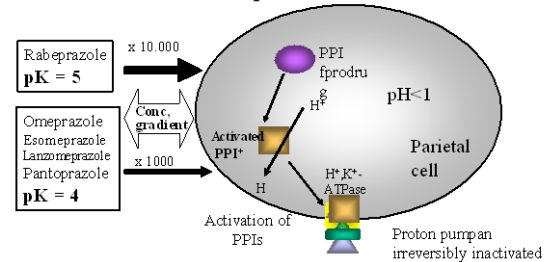
**Bjarni Thjodleifsson MD, FRCP, Ph D,
Professor, Faculty of Medicine
Landspítali University Hospital**

Introduction:

Chemistry of Proton Pump Inhibitors (PPIs): There is an important difference in the chemistry of PPIs. All the PPIs are weak acids but rabeprazole is the weakest with a pK of 5 where as the other PPIs have a pK of 4. The PPIs are prodrugs and the mechanism of action of PPIs is activation in the very acid environment of the proton pump (pH<1) (1). The chemical difference of the drugs should give a concentration gradient between the blood and parietal cell of 10.000 for rabeprazole and 1000 fold for the other PPIs. (Figure 1). In vitro (2) and pharmacological (3) investigations have confirmed this difference and randomised clinical trials have shown a faster onset of action in GERD for 20 mg of rabeprazole (standard dose) than double dose omeprazole (40 mg) (4). Same results came from a collaborative US study (5). This property of rabeprazole is not important in continuous long term treatment but in on demand treatment fast onset of action is crucial. It has however been shown that patients on continuous PPI treatment do in fact often take the drugs on demand (6, 7).

Figure 1

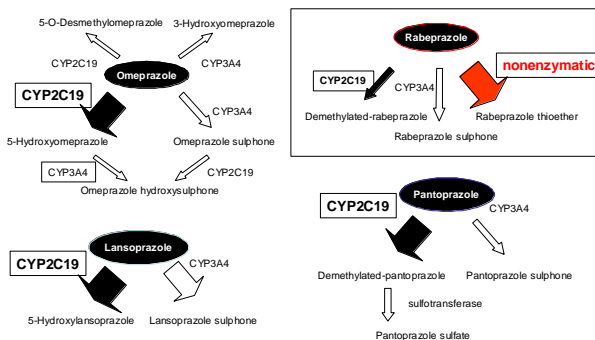
Mechanism of action of PPIs is based on their pKa 4-5 compared to pH<1 in the parietal cell



Sachs G, et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35:277-305.

Figure 2

PPIs are metabolised by cytochrome P₄₅₀ isoenzymes

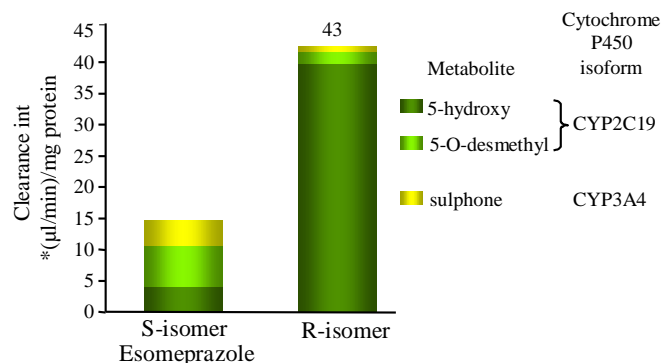


Ishizaki T, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(Suppl):27-36.

omeprazole and is metabolised at one third the rate of the R isomer. The metabolism of esomeprazole is dependent on the CYP2C19 isoenzyme but not quite to the same degree as omeprazole. It can be estimated from picture 3 (and reference 9) that the metabolism of omeprazole is $\approx 85\%$ dependent on CYP2C19 (mixture of S and R isomers) and esomeprazole is $\approx 75\%$ dependent.

Figure 3

Clearance of esomeprazole is approximately one third of that of the R-isomer but 75% is metabolized by CYP2C19



Äbelö A et al. *Drug Metab Dispos* 2000;28:966-72.

CYP2C19 Polymorphism: The role of CYP2C19 in the metabolism of PPIs is of importance because there is genetic polymorphism in CYP2C19 resulting in at least two phenotypes, slow metabolisers (SM) and fast metabolisers (FM). The consequence is different clearance rate and blood levels of the drugs. The difference in blood levels of the drugs is dependent on CYP2C19 phenotype and can be fivefold (8, 10, 11) resulting in inconsistent responses between individuals. The SM phenotype leads to good response or overtreatment but the FM phenotype is associated with suboptimal response. The prevalence of the polymorphism is different between races. The Asian races have 12-100% prevalence, the Caucasians 2-5% and Africans in between (8, 10, 12). Several in vitro and pharmacologic investigations have shown different potency of PPIs depending on CYP2C19 phenotype (3, 13, 14) but the potency of rabeprazole is independent of CYP2C19 phenotype (10, 15). Investigations have shown consistent control of acid secretion between patients receiving rabeprazole. H pylori eradication is an example of a treatment where precision of gastric acid control is important. Clinical investigations on SM and FM phenotypes in patients who receive rabeprazole have shown no effect on acid control. Comparative investigations between patients who receive rabeprazole and other PPIs have shown consistently better results with rabeprazole (16-18). Direct comparison of equivalent doses of rabeprazole and esomeprazole are not available. According to reference (9) the CYP2C19 profile of omeprazole and esomeprazole should be similar. More recent studies however have suggested that metabolism of high dose esomeprazole (40 mg) is shifted toward the CYP3A4-mediated pathway (19).

Drug interactions:

The main mechanism of PPI drug interactions is competitive inhibition in the CYP2C19 isoenzyme. Around 20% of drugs used today are metabolised in that system (12). Interactions are not always clinically detectable and some of them can be beneficial. Awareness is essential to avoid clinical accidents. Drug profile with a potential of drug interactions is always a handicap particularly in geriatric medicine where multipharmacy is common. There are several examples of dangerous interactions with omeprazole particularly with drugs having narrow therapeutic profile like warfarin (20). An article from 2008 reports on two groups of patients who underwent an open cardiac surgery which necessitates warfarin therapy. The group that received lansoprazole showed an increased INR (too much anticoagulation) and there were several bleeding complications. The group that received rabeprazole had normal INR and no bleeding complications. This paper highlights the pharmaco-metabolic differences between rabeprazole and lansoprazole (and other PPIs) where lansoprazole is a competitive inhibitor of CYP2C19 and rabeprazole is not (21, 22).

Co-administration of diazepam or flunitrazepam with omeprazole results in an increase in serum levels by 30-50% but there are no reports on clinical accidents ((23) possibly because of a wide therapeutic margin. Barbiturates and several of the drugs used in psychiatry are metabolized in the CYP2C19 system and clinically significant interactions are well known with several CYP2C19 inhibitors but none are reported for PPIs (12). It is worth noting that more interactions with PPIs (other than rabeprazole) could be expected than actually are reported. This raises the question of awareness among health professionals and the suspicion of a masking of the interactions in geriatric patients or other patients receiving multipharmacy.

Esomeprazole is a paradox in interactions. The only interaction reported is the interaction with itself but the drug induces its own inhibition reaching a steady state on the 7th day. This is the reason why esomeprazole takes seven days to reach maximum activity. This predicts other interactions but none are reported.

Equivalent dosages of PPIs for the treatment of acid related disorders

In a letter from Lyfjagreiðslunefnd 8th September 2008, proposals on reimbursement are put forward on the basis of equivalent doses of PPIs. The recommendations are based on a paper by Hellström and Vitals from 2004 (24) and also on a report of the Swedish Pharmaceutical Benefits Board (LFN).

I have several reservations and comments about some of the evidence used to assess equivalent doses.

1. Erosive GERD

Equivalent doses (mg) proposed: Nexium 40, lanso 30, omeprazole 20, pariet 20 and panto 40. No reservations.

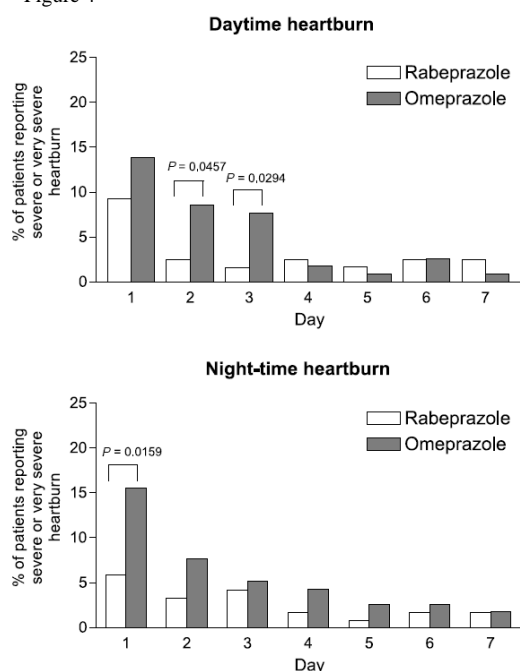
2. GERD maintenance:

Equivalent doses (mg) proposed: Nexium 20, lanso 15, omeprazole 20, pariet 20 and panto 20. There are reservations about pariet 20.

There is one double blind randomised controlled trials of five years duration that have demonstrated the efficacy of rabeprazole 10 mg in GERD maintenance (25). This publication is not included in Hellström and Vitols paper (24). This is a Multinational European Study from 2003. Two hundred and forty-three GERD patients were prospectively randomized to receive 5 years of treatment with rabeprazole (10 or 20 mg daily) or omeprazole (20 mg daily). The primary outcome measure was endoscopically confirmed relapse of erosive gastro-oesophageal reflux disease. Relapses occurred in nine of 78 (11.5%), eight of 82 (9.8%) and 11 of 83 (13.3%) patients in the rabeprazole 20 mg, rabeprazole 10 mg and omeprazole 20 mg groups, respectively.

On the basis of this evidence it seems reasonable that pariet 20 mg should be replaced by pariet 10 on the GERD maintenance list for equivalent doses.

Figure 4



3. Symptom treatment

Equivalent doses (mg) proposed: Nexium 20, lanso 15, omeprazole 20, pariet 10 and panto 20. There are reservations about the doses proposed but I would like to comment on the suitability of rabeprazole in symptom treatment or on demand therapy. Rapid onset of action is crucial in this mode of therapy. Rapid onset is predominantly dependent on the chemico-pharmacological properties of the drugs and much less on the dose. I have focused on the mechanism of the rapid onset in the introduction and produced evidence that rabeprazole is the drug of choice in this mode of therapy (7) that is being increasingly used in GERD maintenance. Furthermore, many patients on continuous maintenance do in fact take the

drugs only when they have symptoms (6, 26). The efficacy of on demand treatment has been demonstrated for NERD and GERD in several RCTs (27-33) and cost benefit analysis are favourable (26). Figure 4 is from ref (4) and shows the day and night-time response of heartburn to omeprazole 40 mg (double dose) and rabeprazole 20 mg. The relive of heartburn is significantly greater in the first three days in the rabeprazole group despite double dose of omeprazole. On demand treatment is not mentioned in Hellström and Vitals paper from 2004 and I have the impression that this mode of treatment has not received sufficient attention by Lyfjaverðlagsnefnd. Drugs should be ranked according to their rapidity of action as well as the dose.

4. Healing of peptic ulcer and eradication of H pylori:

Equivalent doses (mg) proposed: Nexium 40, lanso 60, omeprazole 40, pariet 40 and panto 80. I would like to comment on the inter-individual variability in PPI action due to CYP2C19 polymorphism. This mechanism is not mentioned in Hailstorm and Vitals paper from 2004 but at that time its significance was not quite clear and it is still somewhat controversial. Several papers are cited in the introduction, where Fast Metabolite status has affected potency and results of healing and in particular H pylori eradication. The published literature suggests that CYP2C19 polymorphism is clinically relevant particularly in Asian races. Western societies are becoming increasingly racially mixed and immigrants are the predominant ethnic group in western societies requiring H pylori eradication.

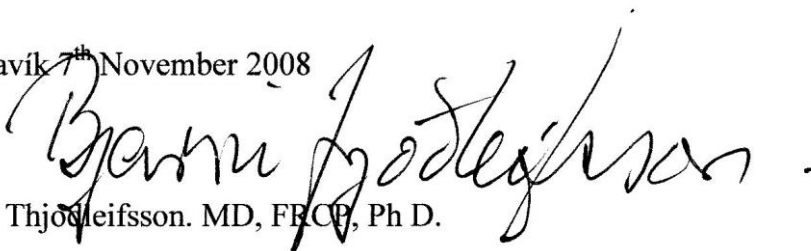
5. Drug interactions:

This issue is not mentioned in Hailstorm and Vitals paper or in the Lyfjaverðlagsnefnd letter. As shown in the Introduction, drug interactions are clinically important and the risk and reported prevalence vary according to the role played by the CYP2C19 isoenzyme in the metabolism of the respective PPIs. Omeprazole has the worst profile and record but rabeprazole has a clean record. Recommendations of Lyfjaverðlagsnefnd are solely based on dosage which is a minor factor in drug interactions.

It is a worthwhile task for Lyfjaverðlagsnefnd to devise a system that takes into account not solely the dosage related benefits but also non-dosage effects like drug interactions and rapidity of action.

Reykjavík 7th November 2008

Bjarni Thjodleifsson. MD, FRCP, Ph D.



References

1. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35:277-305.
2. Kromer W, Kruger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology.* 1998 Feb;56(2):57-70.
3. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15;17(12):1507-14.
4. Holtmann G, Bytzer P, Metz M, Loeffler V, Blum AL. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Mar;16(3):479-85.
5. Richter J. *Am J Gastroenterol.* 2000(DDW 2000):abstract 343.
6. Hungin AP, Rubin GP, O'Flanagan H. Long-term prescribing of proton pump inhibitors in general practice. *Br J Gen Pract.* 1999 Jun;49(443):451-3.
7. Inamori M, Togawa J, Takahashi K, Yoneda M, Fujisawa N, Iwasaki T, et al. Comparison of the effect on intragastric pH of a single dose of omeprazole or rabeprazole: which is suitable for on-demand therapy? *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Sep;18(9):1034-8.
8. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Aug;13 Suppl 3:27-36.
9. Abelo A, Andersson TB, Antonsson M, Naudot AK, Skanberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2000 Aug;28(8):966-72.
10. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Oct;52(4):349-55.
11. Andersson T, Holmberg J, Rohss K, Walan A. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Apr;45(4):369-75.
12. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(12):913-58.
13. Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, Okochi H, Kobayashi K, Takashima M, et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Dec;15(12):1929-37.
14. Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H, Hirakawa J, Mori H, Asano T, et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Oct;16(10):1811-7.
15. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors--focus on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov;20 Suppl 6:11-9.
16. Hokari K, Sugiyama T, Kato M, Saito M, Miyagishima T, Kudo M, et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Sep;15(9):1479-84.
17. Lee SB, Park SJ, Ryu JK, Lee JK, Kim HJ, Bae JS, et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *Korean J Gastroenterol.* 2003 Dec;42(6):468-75.
18. Kawabata H, Habu Y, Tomioka H, Kutsumi H, Kobayashi M, Oyasu K, et al. Effect of different proton pump inhibitors, differences in CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by a 1-week regimen of proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan;17(2):259-64.

19. Schwab M, Klotz U, Hofmann U, Schaeffeler E, Leodolter A, Malfertheiner P, et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Dec;78(6):627-34.
20. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1095-106.
21. Hata M, Hayasaka M, Sezai A, Niino T, Yoda M, Unosawa S, et al. Proton pump inhibitors may increase the risk of delayed bleeding complications after open heart surgery if used concomitantly with warfarin. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Aug;56(5):274-7.
22. Ko JW, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos.* 1997 Jul;25(7):853-62.
23. Caraco Y, Tateishi T, Wood AJ. Interethnic difference in omeprazole's inhibition of diazepam metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Jul;58(1):62-72.
24. Hellstrom PM, Vitols S. The choice of proton pump inhibitor: does it matter? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004 Mar;94(3):106-11.
25. Thjodleifsson B, Rindi G, Fiocca R, Humphries TJ, Morocutti A, Miller N, et al. A randomized, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 or 20 mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb;17(3):343-51.
26. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000 Feb;95(2):395-407.
27. Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul 15;20(2):181-8.
28. Kaspari S, Kupcinskis L, Heinze H, Berghofer P. Pantoprazole 20 mg on demand is effective in the long-term management of patients with mild gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep;17(9):935-41.
29. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Jul;13(7):907-14.
30. Scholten T, Dekkers CP, Schutze K, Korner T, Bohuschke M, Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. *Digestion.* 2005;72(2-3):76-85.
31. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Mar;15(3):347-54.
32. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Gjaffer M, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Aug;14(8):857-63.
33. Norman Hansen A, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Moum B. A randomised prospective study comparing the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in clinical practice for 6 months in the management of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract.* 2005 Jun;59(6):665-71.

NIKOLAI LAURSEN - 9102

Fra: Helene_Plank@eisai.net**Sendt:** 26. marts 2010 13:03**Til:** ELISABETH THOMSEN - 9306**Emne:** Fw: European Medicines Agency updated statement on clopidogrel and PPIs

Hej Elisabeth,

Denna information har nyligen kommit från EMA angående interaktion mellan clopidogrel omeprazol och esomeprazol. Vi nämnde i vårt svar till er om Pariets fördelaktiga interaktionsprofil. Då fanns dock inte detta uttalande från EMA, varför jag skickar över det nu istället, då jag antar att det är värdefull information inför kommande beslut om subvention av PPIs i Danmark.

Med vänlig hälsning

Helene Plank

Nordic Regulatory & Access Manager
Eisai AB
Svärdvägen 3A
182 33 Danderyd
Sweden
switch +46 (0)8 501 01 600
direct +46 (0)8 501 01 641
mobile +46 (0)706 09 88 57



----- Forwarded by Helene Plank/SE/EISAI on 2010-03-26 09:05 -----

From: Eu MedInfo/GB/EISAI
To: Pariet Group
Date: 2010-03-24 14:17
Subject: European Medicines Agency updated statement on clopidogrel and PPIs
Sent by: Lyndsay Campbell

Following an analysis of new data concerning the possible interactions between clopidogrel and proton-pump inhibitors (PPIs), the European Medicines Agency has recommended an amendment to the existing warning over the concomitant use of clopidogrel-containing medicines and PPIs.

The CHMP and its Pharmacovigilance Working Party have concluded that there are no solid grounds to extend the warning to other PPIs. The class warning for all PPIs has been replaced with a warning stating that only the concomitant use of clopidogrel and omeprazole or esomeprazole should be discouraged. The Committee also recommended that a description of the results of the two recent studies that show the interaction between clopidogrel and omeprazole be added to the product information.

Full statement and link to website below

European Medicines Agency

17 March 2010
EMA/174948/2010

06-04-2010

Public statement

Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors

CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines

Following an analysis of new data concerning the possible interactions between clopidogrel¹ and proton-pump inhibitors (PPIs)², the European Medicines Agency has recommended an amendment to the existing warning over the concomitant use of clopidogrel-containing medicines and PPIs.

Clopidogrel is an antiplatelet medicine that is used to prevent problems with blood clots such as heart attacks or strokes. Clopidogrel is converted in the body to its active form by an enzyme called CYP2C19. PPIs are medicines that are used to prevent and treat heartburn and stomach ulcers and may be available without a prescription. As heartburn and stomach ulcers can occur as side effects of clopidogrel, patients taking clopidogrel often take PPIs to prevent or ease their symptoms.

Following the publication of observational studies suggesting that PPIs may reduce the effectiveness of clopidogrel by reducing its conversion into the active form, the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended in May 2009 that the product information for all clopidogrel-containing medicines be amended to discourage the concomitant use of PPIs and clopidogrel unless absolutely necessary.

Since then, the CHMP has become aware of the results of a number of new studies, some of which put in question the clinical relevance of interactions between PPIs as a class and clopidogrel. However, two studies, completed at the end of August 2009, looked into the effect of omeprazole on the blood levels of the active form of clopidogrel. The studies confirmed that omeprazole can reduce the levels of the active form of clopidogrel in the blood and reduce its antiplatelet effects, therefore supporting the conclusion that there is an interaction between clopidogrel and omeprazole and esomeprazole.

Taking all of the currently available data into account, the CHMP and its Pharmacovigilance Working Party have concluded that there are no solid grounds to extend the warning to other PPIs. The class warning for all PPIs has been replaced with a warning stating that only the concomitant use of clopidogrel and omeprazole or esomeprazole should be discouraged. The Committee also recommended that a description of the results of the two recent studies that show the interaction between clopidogrel and omeprazole be added to the product information.

Xavier Luria Head of Sector, Safety and Efficacy of Medicines

¹ Available in the European Union under the trade names Plavix and Iscover, and as generic medicines.

² Omeprazole and its S-isomer esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole.

Link to statement

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>

European Medical Information
Eisai Europe Limited
European Knowledge Creation Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN

THIS EMAIL AND ANY ATTACHED FILES ARE CONFIDENTIAL.

If you are not the intended recipient you are notified that any disclosure, reproduction, copying, distribution, or action taken in reliance on the contents of this information is strictly prohibited. If you have received this transmission in error please notify the sender immediately and then delete this email. Email transmission cannot be guaranteed to be secure or error free as information could be intercepted, corrupted, lost, destroyed, arrive late or incomplete, or contain viruses. The company/sender accepts no liability for any changes made to this email during transmission or any damage caused by any virus transmitted by this email. Any views or opinions expressed in this email are solely those of the author and do not necessarily represent those of the company. The company/sender accepts no liability for the content of this email, or for the consequences of any actions taken on the basis of the information provided, unless that information is subsequently confirmed in writing.

Modtaget i Journalen



11 JAN. 2010

LMS. J. nr.: 5315-5

Pfizer ApS
Lautrupvang 8 • 2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00 • Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR. nr. 66 35 19 12

Lægemiddelstyrelsen
Lægemiddeløkonomi
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Pfizer Danmark

Att.: Elisabeth Thomsen

- 7 JAN. 2010

6. januar 2010

Partshøring – Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe Ao2, Midler mod syrerelaterede forstyrrelser

Pfizer har modtaget Lægemiddelstyrelsens brev af 14. december 2009, hvori det oplyses, at Medicintilskudsrådet som led i revurderingsprocessen har indstillet Pfizers lægemiddel Cytotec (misoprostol) til at ændre tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

Pfizer har ingen bemærkninger til Medicintilskudsrådets indstilling.

Med venlig hilsen

Pfizer Danmark

Anne Kolbye
Reimbursement Manager

Direkte tlf: 44 20 12 61
Mobil: 29 20 32 61
Email: anne.kolbye@pfizer.com

Søren Cordt Møller

Vænget 5,
7620 Lemvig

Modtaget i Journalen

12 MRS. 2010

LMS. J. nr.:

5315-5

17

Lægemiddelstyrelsen
Sektionsleder Karen Kolenda
Axel Heides Gade 1,
2300 København S

25-02-2010

Vedrørende tilskud til dyspepsi medicin. Høringsfrist 15. marts.

Jeg har i Ugeskriftet for et par uger siden set artiklen om ovennævnte og synes, der bør gøres opmærksom på betænkkeligheden ved at fjerne tilskuddet til H2-receptor-blokkere; de er billige, i mange tilfælde overordentligt effektive, især ved refluxsymptomer, hvor det er min erfaring - hvad den nu er værd - at de kan være mere virksomme end proton-pumpehæmmere.

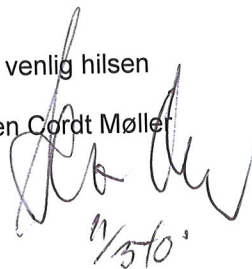
Muligvis findes der nogle undersøgelser, der kan underbygge det, men jeg ser ofte patienter, som har effekt af ranitidin og ikke omeprazol.

H2-receptor-blokkerne har endnu færre bivirkninger end omeprazol, de har også færre interaktioner, og den såkaldte rebound-effekt ved seponering af omeprazol har jeg ikke iagttaget med ranitidin.

Et andet argument for at bibeholde tilskuddet til H2-receptor-blokkerne er, at enkelte patienter har behov for behandling med begge grupper, hvis ikke de skal/vil opereres.

Med venlig hilsen

Søren Cordt Møller



11/3/10

Speciallæge i Almen Medicin

Formand Lægemiddelkomiteen
Lemvig Kommune

Ydernr: 057959
Søren Cordt Møller
Vænget 5
7620 Lemvig

97-822444/fax 97-820577
EDI/lokationsnr. 5790001355005

cordt@dadlnet.dk

Tlf. klinik hem.nr.: 97 82 24 54

- 5 JAN. 2010

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

Kgs. Lyngby 4. januar 2010

Vedr. Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe A02.

For god ordens skyld bekræfter vi, at vi ikke har bemærkninger til Medicintilskudsævnets indstilling vedr.:

- Omeprazol "Teva"
- Lansoprazol "Teva"

Med venlig hilsen



Morten Nielsen
Produktchef