

06 JUL 2009

MOTTATT



Se mottakerliste

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Arkivkode	Seksjon/Saksbehandler
	02-07-2009	09/08951-2		Blårevprosjektet/ Hilde Røshol

FORHÅNDSVARSEL OM INNFORING AV FORETRUKNE BLODTRYKKSSSENKENDE LEGEMIDLER

Statens legemiddelverk har gjennomført en revurdering av forhåndsgodkjent refusjon for blodtrykkssenkende legemidler oppført i refusjonslisten (blåreseptforskriften, § 2) j. fr legemiddelforskriftene § 14-27. Gjennomgangen ble varslet på Legemiddelverkets nettsider www.legemiddelverket.no i november 2008 og omfatter 46 ulike virkestoffer/kombinasjoner (ATC- nr.) fordelt på seks legemiddelgrupper (Vedlegg 2).

Som det fremgår av vedlagte rapport vurderer Statens legemiddelverk det slik at det bør innføres foretrukne blodtrykkssenkende legemidler i samsvar med dagens kunnskap.

Ved å innføre ordningen med foretrukne legemidler vil det stilles refusjonsvilkår for å kunne forskrive en del av legemidlene til behandling av høyt blodtrykk. Refusjonsvilkårene gjelder ved oppstart og endring av behandling.

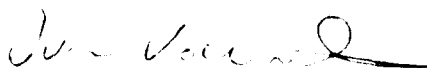
Legemiddelverkets vurderinger og forslag til refusjonsvilkår baserer seg på gjeldende priser pr. 1. mai 2009, opplysninger om forbruk og forbruksutvikling i perioden 2005-2008, overordnede oppsummeringer av effektdokumentasjon samt tilsvarende refusjonsrevurderinger i andre nordiske land.

Statens Legemiddelverk ber om eventuelle tilbakemeldinger fra innehavere av markedsføringstillatelse vedrørende foreslåtte endringer i refusjonsvilkår, jf. legemiddelforskriften § 14-27a femte ledd, innen 1. oktober 2009.

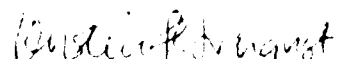
Forhåndsvarselet om innføring av foretrukne blodtrykkssenkende legemidler sendes også til dem hvis interesser særlig berøres, som gis anledning til å uttale seg i saken, jf. legemiddelforskriften § 14-27 a siste ledd. Disse fremgår av mottakerlisten. Frist for uttalelser vedrørende de foreslåtte endringene er satt til 1. oktober 2009.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK



Ivar Vollset (e.f.)
fung. direktør



Kristin Helene Svanqvist
fung. avdelingsdirektør

Vedlegg 1: Rapport - Revurdering av refusjonsstatus for blodtrykkssenkende legemidler

Vedlegg 2: Liste med legemidler (ATC-nr)

Kopi:

Helse og Omsorgsdepartementet

Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref

Helseøkonomiforvaltningen

**Mottakerliste:**

Abbott Norge AS
Actavis AS
Alliance Unichem AS
Alternova AS
Apokjeden AS
Apokjeden Distribusjon AS
Apotekforeningen
Apotekgruppen
Arrow Pharma AS
AstraZeneca AS
Bayer AS
BMM Pharma AB
Boehringer Ingelheim Norway KS
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd, Pharmaceutical Group
Copyfarm AS
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Den norske lægeforening
Farmagon AS
Farnasiforbundet
Finansdepartementet
Forbrukerrådet
Funksjonshemmedes fellesorganisasjon
GEA Farmaceutisk Farbrikk AS
GlaxoSmithKline AS
Helse Midt RHF
Helse Nord RHF
Helse Sør-Øst RHF
Helse Vest RHF
Helsedirektoratet
Helseøkonomiforvaltningen (HELFO)
Hexal AS
Holtung AS
Konkurransetilsynet
KRKA Sverige AB
Landsforeningen for hjerte og lungesyke
Legemiddelindustriforeningen
Legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS)
Leo Pharma AS

Menarini International O.L. S.A.
Merck Serono Nordic
MSD Norge AS
Mylan AB
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjensten
NMD Grossisthandel ASA
Norges Farmaceutiske selskap
Norsk Cardiologisk Selskap
Norsk hypertensjonforening
Norsk Industriforening for Generiske Legemidler (NIGel)
Novartis Norge AS
NTNU Medisin
Nycomed Pharma AS
Orifarm AS
Pfizer AS
Program for helseøkonomi Bergen
Ratiopharm AS
Sandoz A/S
Sanofi-aventis Norge AS
Sintef Unimed, Helsetjenesteforskning i Trondheim
Solvay Pharma AS
Teva Norge / IVAX Norge NUF
Universitetet i Bergen, Det medisinske fakultet
Universitetet i Bergen, Helseøkonomi i Bergen (HEB)
Universitetet i Oslo, Institutt for Helseledelse og helseøkonomi
Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo, Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo, Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Tromsø, Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø, Farmasøytisk Insitutt
Universitetet i Trondheim, Det medisinske fakultet
Vitusapotek
Winthrop Médicaments



Rapport

Revurdering av refusjonsstatus for blodtrykkssenkende legemidler

1. Sammendrag

Legemiddelverket har gjennomført en revurdering av refusjonsstatus for legemidler oppført i refusjonslisten (blåreseptforskriften, § 2) som benyttes ved behandling av høyt blodtrykk. Gjennomgangen omfatter 46 ulike virkestoffer /kombinasjoner (ATC- nr.) fordelt på seks legemiddelgrupper (Vedlegg 2).

Høyt blodtrykk er en viktig risikofaktor for utvikling av alvorlige tilstander som hjerneslag og hjerteinfarkt, sykdommer som forårsaker alvorlige konsekvenser både for pasienten og samfunnet. Det finnes omfattende dokumentasjon på at nytten av medikamentell blodtrykkssenkende behandling, dvs. redusert forekomst av alvorlige hjerte-karsykdommer, står i et rimelig forhold til behandlingstkostnadene. I nasjonale og europeiske retningslinjer er de ulike legemiddelgruppene hovedsaklig vurdert som likeverdige behandlingsalternativer ved behandling av høyt blodtrykk. I dag er det store prisforskjeller på tilnærmet likeverdige blodtrykkssenkende legemidler. Døgnprisen for å behandle en pasient (beregnet ut i fra anbefalt døgndose som monoterapi, se avsnitt 6.4) varierer i dag fra NOK 0,52 til NOK 8,32 for blodtrykkssenkende legemidler med refusjon. For legemidler med tilnærmet likeverdig effekt vil en sammenlikning av legemidlenes behandlingstkostnad per døgn bli avgjørende i en vurdering av hvilke legemidler som er mest kostnadseffektive.

Statistikk fra Reseptregisteret over salgsutvikling og antall brukere viser at nyere, patenterte legemidler med relativt høy behandlingstkostnad per døgn, utgjør en stor andel av det totale legemiddelforbruket ved behandling av høyt blodtrykk. Spesielt gjelder dette for angiotensin reseptor antagonist (ARB) som over flere år vært den raskest voksende legemiddelgruppen ved hypertensjonsbehandling. Den totale omsetningen (AUP) for de legemidlene som er inkludert i denne revurderingen var drøye 1,3 milliarder i 2008, men da er også andre indikasjoner enn hypertensjon inkludert. ARB gruppen hadde i 2008 en årlig omsetning på i overkant av 800 millioner i AUP, noe som tilsvarer 60 % av den totale omsetningen i AUP og 27 % av den totale omsetningen i DDD for blodtrykkssenkende legemidler med refusjon. Mange hypertensjonspasienter behandles med flere enn ett legemiddel. Forbruksdataene bekrefter at legemidler i gruppen ARB i ustrakt grad velges fremfor andre legemiddelgrupper.

Hensikten med denne revurderingen og de foreslåtte endringene i refusjonsvilkår er å tilrettelegge for en mer kostnadseffektiv legemiddelbruk ved behandling av høyt blodtrykk der det finnes likeverdige legemidler med store prisforskjeller. De foreslåtte endringene i regelverket medfører også at vilkår for refusjon blir mer i samsvar med nyere nasjonale og europeiske retningslinjer for medikamentell behandling av høyt blodtrykk. Mange av legemidlene har godkjent indikasjon og refusjon for andre bruksområder i tillegg til hypertensjon, og det presiseres at de foreslåtte endringene kun gjelder for indikasjonen hypertensjon. Mange hypertensjonspasienter har behov for behandling med flere blodtrykkssenkende legemidler fra ulike legemiddelgrupper, noe som tilsier at et bredt sortiment av legemidler bør være tilgjengelig på forhåndsgodkjent refusjon.

Basert på en gjennomgang av de enkelte legemidlenes prisnivåer (beregnete behandlingstkostnader per døgn), overordnede oppsummeringer av effektdokumentasjon samt



forbruksstatistikk, foreslår Legemiddelverket følgende endringer i refusjonsstatus for blodtrykkssenkende legemidler:

- Vilkåret om at tiazider skal være førstevalg ved ukomplisert hypertensjon oppheves. Et bredere utvalg legemidler som inkluderer tiazider, betablokkere, kalsiumantagonister og ACE-hemmere skal kunne forskrives som førstevalg ved behandling av hypertensjon.
- Det foreslås ikke å fjerne legemidler fra forhåndsgodkjent refusjon, men at det innføres spesifikke refusjonsvilkår for enkelte legemidler/legemiddelgrupper. Ved oppstart og endring av behandling ved hypertensjon forelås det innføring av refusjonsvilkår for en del legemidler, noe som innebærer at foretrukne blodtrykkssenkende legemidler skal benyttes først.

1) Legemidler som blir foretrukne ved behandling av høyt blodtrykk

Det foreslås at denne gruppen skal omfatte følgende virkestoffer i klassen diuretika, betablokkere, kalsiumantagonister og ACE-hemmere:

- Diuretika: *hydroklortiazid, bendroflumetiazid m/ kaliumtilskudd eller kaliumsparere,*
- Betablokkere: *atenolol, propranolol, metoprolol, karvediolol*
- Kalsiumantagonister: *amlodipin, felodipin, verapamil*
- ACE-hemmere: *kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril samt kombinasjoner med hydroklortiazid*

2) Legemidler som får spesielle vilkår for bruk ved behandling av høyt blodtrykk

Det foreslås at det innføres spesifikke refusjonsvilkår for gruppen angiotensin reseptor antagonist (ARB) og enkelte legemidler fra gruppen betablokkere, kalsiumantagonister, ACE-hemmere og gruppen antihypertensiva:

a) For gruppen angiotensin reseptor antagonist (*losartan, valsartan, kandesartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan, olmesartan*) og ACE-hemmeren *trandolapril* samt kombinasjonspreparater som inneholder disse virkestoffene, foreslås det innført følgende refusjonsvilkår knyttet til bruk ved behandling av høyt blodtrykk:

- Ved oppstart og endring av behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne blodtrykkssenkende legemidler* benyttes. Refunderes kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt eller får uakseptable bivirkninger ved bruk av foretrukne legemidler. Foretrukket ACE-hemmer skal være forsøkt.

* hydroklortiazid, bendroflumetiazid og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere
atenolol, propranolol, metoprolol, karvediolol
amlodipin, felodipin, verapamil
kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril og kombinasjoner med hydroklortiazid

b) For kalsiumantagonistene *isradipin, lerkandipin, nifedipin, diltiazem*, betablokkere *labetalol* og *bisoprolol* samt *moksonidin, hydralazin* og *doksazosin* foreslås det innført følgende refusjonsvilkår knyttet til bruk ved høyt blodtrykk:



- Ved oppstart og endring av behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne blodtrykkssenkende legemidler* benyttes. Refunderes kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt eller får uakseptable bivirkninger ved bruk av foretrukne legemidler.

* hydroklortiazid, bendroflumetiazid og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere
atenolol, propranolol, metoprolol, karvediolol
amlodipin, felodipin, verapamil
kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril og kombinasjoner med hydroklortiazid

De foreslåtte refusjonsvilkårene under 2a og b gjelder for bruksområdet hypertensjon og følgende refusjonskoder: "Hypertensjon ukomplisert": ICPC-2/ICD-10: K86/I110, "Hypertensjon komplisert": ICPC-2/ICD-10: K87/I11-I13, I115.

De foreslåtte refusjonsendringene er i tråd med anbefalinger gitt i retningslinjer for behandling av høyt blodtrykk. Legemiddelverket mener at vilkårene tilrettelegger for bruk av et bredt utvalg av blodtrykkssenkende legemidler, ivaretar overordnede legemiddeløkonomiske hensyn, og vurderes som relativt enkle i praktisk bruk.

Legemiddelverket ber om innspill på innhold og språklig form av nye refusjonsvilkår for legemidler under 2a og b samt det foreslåtte utvalget av foretrukne legemidler ved behandling av høyt blodtrykk.



2. Innholdsfortegnelse

1. SAMMENDRAG	1
2. INNHOLDSFORTEGNELSE	4
3. INNLEDNING	5
4. RETTSLIG BAKGRUNN OG DAGENS REFUSJONSSTATUS	7
5. MARKED, ØKONOMI	8
5.1 FORBRUK AV BLODTRYKKSSENKENDE LEGEMIDLER	8
5.2 MARKEDSANDELER	10
6. BLODTRYKKSSENKENDE LEGEMIDLER	12
6.1 HYPERTENSJON – EPIDEMIOLOGI, RISIKOVURDERING	12
6.2 MEDIKAMENTELL BLODTRYKKSSENKENDE BEHANDLING	13
6.3 HELSEØKONOMISKE VURDERINGER	13
6.3.1 NORSK HELSEØKONOMISK ANALYSE	14
6.3.2 BRITISKE RETNINGSLINJER FOR BLODTRYKKSBEHANDLING	15
6.3.3 REFUSJONSVURDERING I SVERIGE	15
6.3.4 REFUSJONSVURDERING I DANMARK	15
6.4 VURDERING AV DE ENKELTE LEGEMIDLENE	16
6.4.1 ANTIHYPERTENSIVA (ATC-C02)	17
6.4.2 DIURETIKA (ATC-C03)	18
6.4.3 BETABLOKKERE (ATC-C07)	20
6.4.4 KALSIUMANTAGONISTER (ATC-C08)	21
6.4.5 ACE-HEMMERE (ATC-C09A/C09B)	23
6.4.6 ANGIOTENSIN RESEPTOR BLOKKERE (ARB) (ATC- C09C/C09D).....	24
7. ANNONSERT REVURDERING AV REFUSJONSSTATUS – ANGIOTENSIN RESEPTOR ANTAGONISTER (ARB)	26
7.1 KUNNSKAPSSOPPSUMMERING - ANGIOTENSIN RESEPTOR ANTAGONISTER (ARB)	26
7.2 INNESENDT DOKUMENTASJON FOR ARB FRA MT-INNEHAVERE	27
8. FORSLAG TIL ENDRINGER I REFUSJONSSTATUS FOR BLODTRYKKSSENKENDE LEGEMIDLER	27
9. DISKUSJON	29
9.1 KONSEKVENSER FOR PASIENTER OG FORSKRIVERE	29
9.2 ØKONOMISKE KONSEKVENSER VED INNFORING AV NYE REFUSJONSREGLER	30
10. REFERANSER	31



3. Innledning

Statens legemiddelverk kan til enhver tid vurdere om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon, (legemiddelforskriften, § 14-13) er oppfylt for legemidlene som er oppført i refusjonslisten jf. legemiddelforskriften § 14-27 (Revurdering av refusjonsstatus). Gjennomgangen ble varslet på Legemiddelverkets nettsider www.legemiddelverket.no i november 2008. Før et vedtak kan treffes skal de som blir særlig berørt av vedtaket få anledning til å uttale seg

Revurderingen omfatter samtlige legemidler med godkjent indikasjon og refusjon for behandling av høyt blodtrykk og omfatter 46 virkestoff/kombinasjoner (ATC-nr, Vedlegg 2) fordelt på følgende legemiddelgrupper:

- Antihypertensive legemidler (ATC C02)
-hydralazin, moxonidin, doxazosin
- Diuretika (ATC C03)
-bendroflumetiazid, hydroklortiazid og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere, furosemid, spironolakton
- Betablokkere (ATC C07)
-atenolol, metoprolol, bisoprolol, propranolol, karvediolol og labetalol
- Kalsiumantagonister (ATC C08)
-amlodipin, nifedipin, felodipin, lerkanidipin, isradipin, verapamil, diltiazem
- ACE-hemmere (angiotensin konvertase hemmere) (ATC C09A/C09B)
-kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril og kombinasjoner med tiazid
- ARB (angiotensin reseptor blokkere) (ATC C09C/C09D)
-losartan, valsartan, kandesartan, eprosartan, telmisartan, olmesartan og kombinasjoner med tiazider og amlodipin

Refusjonsberettiget bruk for blodtrykkssenkende legemidlene inkluderer i dag både ukomplisert hypertensjon og hypertensjon med organkomplikasjoner og revurderingen omfatter begge kategorier av hypertensjon¹:

Kravene til å få innvilget refusjon har vært i gradvis endring. I nyere tid har kravet til kostnadseffektivitet blitt mer tydelig. Fra 1. januar 2002 ble det innført krav om en legemiddeløkonomisk analyse ved søknad om refusjon. I Legemiddelforskriftens § 14-13 oppgis de faglige kriteriene for at et legemiddel skal kunne tas opp på forhåndsgodkjent refusjon². Under § 14-13 d) sies det at kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig

¹ Dokumentert effekt av legemidlene ved hypertensjon med ulike organkomplikasjoner vil variere noe, spesielt mellom de ulike legemiddelgruppene men også mellom de individuelle virkestoffene innenfor samme legemiddelgruppe, noe som tildels kan fremkomme i godkjent indikasjon. Legemidler som har godkjent bruksområde for hypertensjon og refusjon har imidlertid blitt vurdert som refusjonsberettiget ved hypertensjon uavhengig av type komplikasjoner/tilleggssykdommer, selv om de medisinsk sett ikke er likeverdige i alle pasientgrupper.



forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling. Mange av de patenterte legemidlene som i dag står for en betydelig andel av forbruket ved behandling av hypertensjon, er tatt opp i refusjonsordningen før dette faglige kriteriet ble innført.

Dokumentasjons- og beslutningsgrunnlaget for revurderingen

Revurderingen er gjennomført med utgangspunkt i gjeldende priser pr. 1. mai 2009. Det er beregnet en behandlingspris per døgn for hvert legemiddel med utgangspunkt i doseringsintervaller oppgitt i gjeldende preparatomtaler. Legemiddelverkets vurdering og forslag til tiltak baserer seg også på opplysninger om forbruk og forbruksutvikling i de ulike legemiddelgruppene i perioden 2005-2008, på overordnede oppsummeringer av effektdokumentasjon for blodtrykkssenkende legemidler (i hovedsak i form av anbefalinger gitt for behandling av høyt blodtrykk i nasjonale og europeiske retningslinjer), samt tilsvarende refusjonsrevurderinger i Sverige og Danmark [1, 8, 9, 11]. Nye nasjonale retningslinjer for primærforebygging av hjerte-karsykdommer utarbeidet av Helsedirektoratet ble publisert i mai 2009. De nye retningslinjene er basert på en systematisk gjennomgang av effektdokumentasjon for blodtrykkssenkende legemidler [2] og en norsk helseøkonomisk analyse [3].

Foretrukket legemiddel

"Foretrukket legemiddel" er en ordning for legemidler på blå resept som pålegger legene å forskrive de mest kostnadseffektive legemidlene ved behandling av bestemte sykdommer. "Foretrukket legemiddel" blir normalt innført der det er store forskjeller i kostnadseffektivitet mellom legemidler til behandling av samme sykdom. Dette er aktuelt når legemidlene har tilnærmet like god effekt, men svært ulik pris. "Foretrukket legemiddel" skal sikre at det ikke benyttes uforholdsmessig store ressurser på legemidler. Samtidig skal ordningen sikre at pasienter som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan benytte et foretrukket legemiddel, får tilgang til nødvendige legemidler på blå resept. "Foretrukket legemiddel" som vilkår for refusjon på blå resept, blir eventuelt vedtatt gjennom en prosess med revurdering av refusjonsstatus (legemiddelforskriften § 14-27).

"Klasseeffekt"

Klasseeffekt er en beskrivelse av analoge virkestoffers sammenliknbare effekter og bivirkninger. En antagelse om klasseeffekt bygger gjerne på at RCT'er (randomiserte kontrollert studier) er utført for legemidler innen samme analoge gruppe³, at virkestoffene har samme virkningsmekanisme og at de likner hverandre strukturelt (kjemisk). Begrepet klasseeffekt benyttes ofte i retningslinjer og terapianbefalinger. For de ulike blodtrykkssenkende legemiddelgruppene vil det i ulik grad være evidens for klasseeffekter.

² a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,

b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,

c) legemidlet har en vitenskaplig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og

d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling

³ Hvis det er funnet lik effekt i direkte sammenliknede RCT'er med legemidler fra samme klasse vil det vurderes som høy evidens for å anta en klasseeffekt. I praksis bygger antagelser om klasseeffekter gjerne på sammenstillinger av flere indirekte sammenliknende studier utført på liknende pasientgrupper.



4. Rettslig bakgrunn og dagens refusjonsstatus

Hele eller deler av utgiftene til behandling av høyt blodtrykk dekkes i dag av staten i henhold til nærmere vilkår. Disse vilkårene fremkommer av henholdsvis Folketrygdloven, Blåreseptforskriften og Legemiddelforskriften.

Av Blåreseptforskriftens § 2 fremgår følgende:

§ 2. Forhåndsgodkjent refusjon

Stønad i form av forhåndsgodkjent refusjon gis for legemidler som er oppført på refusjonslisten, jf. forskrift 22. desember 1999 nr. 1559 om legemidler § 14-4, dersom legemidlet er forskrevet i samsvar med de vilkår og begrensninger som fremgår av refusjonslisten. Komplette informasjon over gjeldende refusjonsbetingelser for de enkelte legemidlene finnes på www.legemiddelverket.no/refusjonslisten.

I dag er det totalt 46 virkestoff/kombinasjoner (ATC-nr.) som har refusjon for bruksområdet hypertensjon. Refusjonsberettiget bruk omfatter både ukomplisert hypertensjon og hypertensjon med evt. organkomplikasjoner.

For alle legemiddelgrupper unntatt tiazider og tiazid i kombinasjon med kaliumtilskudd eller kaliumsparende legemiddel, er det dag knyttet vilkår som spesifiserer at tiazid er førstevalg ved oppstart av behandling for ukomplisert hypertensjon. Dette innebærer at tiazid i dag skal være det normale valget av legemiddel for en pasient med ukomplisert hypertensjon som skal starte behandling. Hvis pasienten av medisinske årsaker ikke kan bruke tiazid, kan legen fritt velge legemiddel under forutsetning av at årsaken til at tiazid ikke kan brukes blir angitt i journalen. Etter at tiazid er forsøkt refunderes alle andre legemidler som har godkjent bruksområde for hypertensjon. For bruk ved hypertensjon med organkomplikasjoner er det i dag ingen spesifikke refusjonsvilkår, dvs. at samtlige legemidler kan benyttes som førstevalg.

Gjeldende refusjonsregler for legemidler med refusjon for hypertensjon:

Indikasjon	Refusjonskoder (ICPC/ICD)	Refusjonsvilkår
Hypertensjon ukomplisert	K86/I10	Ved oppstart av behandling for ukomplisert hypertensjon (ikke hypertensiv organskade, urinsyregikt, nedsatt glukosetoleranse eller ubehandlet diabetes) skal tiazid eller tiazid i fast kombinasjon med kaliumtilskudd eller kaliumsparende legemiddel prøves først. - Andre legemidler mot hypertensjon kan anvendes som førstevalg dersom tiazid av medisinske årsaker ikke kan brukes. - Årsaken til at tiazid ikke kan brukes skal angis i journalen
Hypertensjon med organkomplikasjoner	K87/I11-I13, I15	

Legemiddelverket presiserer at legemidler i refusjonslisten kun har refusjon innenfor godkjent indikasjon (bruksområde). Eksempelvis er refusjon for angiotensin reseptor antagonist (ARB) ved hjertesvikt avgrenset til bruk innenfor indikasjon, dvs. som tillegg til ACE-hemmer eller som alternativ behandling når ACE-hemmer ikke tolereres.



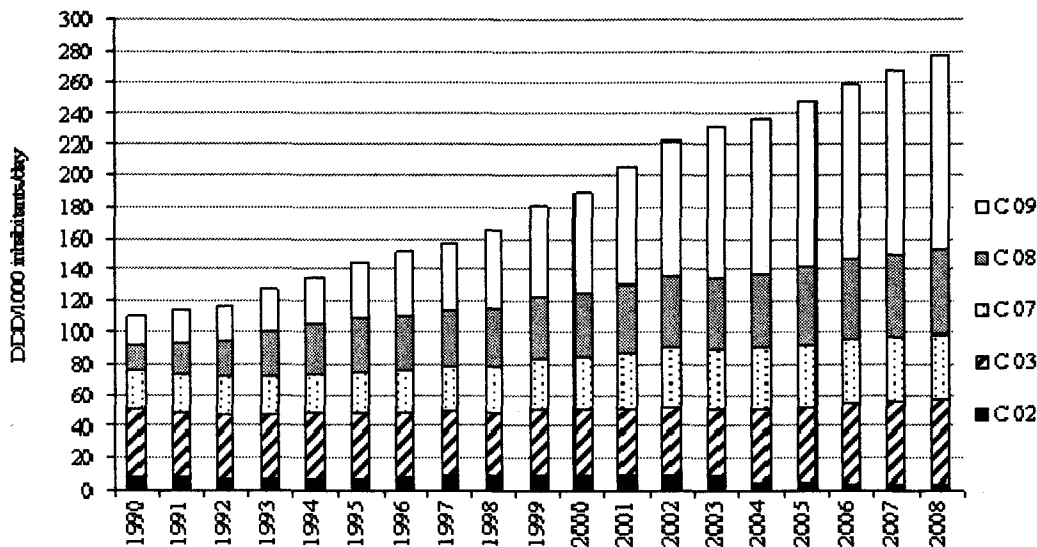
5. Marked, økonomi

Det er vanskelig å anslå både antall blodtrykkspasienter og hvor mye som brukes på blodtrykksenkende legemidler basert på salgstall fordi mange av legemidlene har flere indikasjoner og fordi svært mange pasienter bruker flere legemidler i kombinasjon. Den totale omsetningen (AUP) for de legemidlene som er inkludert i denne revurderingen var drøye 1,3 milliarder NOK i 2008, men da er også andre indikasjoner enn hypertensjon inkludert [5]

5.1 Forbruk av blodtrykksenkende legemidler

Figur 1 under [6] viser forbruk av forskjellige legemiddelgrupper brukt i blodtrykksbehandlingen målt i DDD (Definerte døgndoser) per 1000 innbyggere per dag i perioden 1990 til 2008. Forbruket har økt jevnt i perioden, fra omtrent 110 DDD per 1000 innbyggere per dag i 1990 til nær 280 i 2008. I følge legemiddelforbruk.no kan veksten skyldes både at flere pasienter får behandling, men også at mange får flere medikamenter samtidig og at terapianbefalingene har endret seg. Gruppen C09 som inkluderer ACE-hemmere (ACEi) og angiotensin reseptor antagonist (ARB), sto for en stor del av veksten.

Figur 1 - Salg av blodtrykksenkende legemidler 1990-2008 [6]



Antihypertensiva (ATC -C02), diuretika (ATC-C03), betablokkere (ATC-C07), kalsiumantagonister (ATC-C08), og ACE-hemmere + angiotensin reseptor antagonist (ATC-C09)

Omsetning i DDD

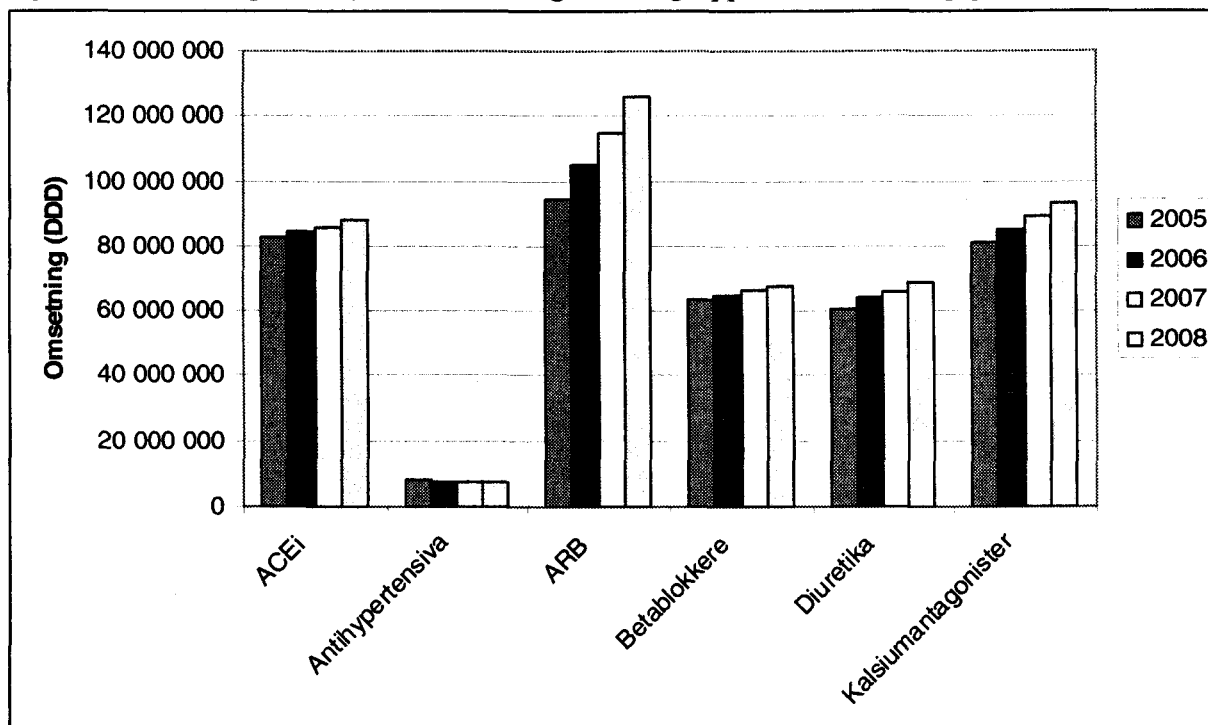
Figur 2 og tabell 1 viser utviklingen i den totale omsetning målt i DDD av de ulike legemiddelgruppene for perioden 2005 til 2008. Tallene er hentet fra Reseptregisteret [5]. Kun de virkestoffene som er til revurdering er inkludert. Med unntak av gruppen antihypertensiva (ATC-02) som hadde en liten nedgang, økte alle gruppene gjennom perioden. ACEi, ARB og kalsiumantagonister lå forholdsvis likt i 2005, mens i 2008 omsatte ARB klart mest. Den totale omsetningen målt i DDD for alle grupper økte med omtrent 16 % i perioden, fra 391 til 452 millioner. ARB sto for i overkant av halvparten av denne økningen.



Tabell 1 - Omsetning (DDD) for de ulike legemiddelgruppene 2005-2008 [5]

Legemiddelgruppe	2005	2006	2007	2008
ACEi	82 705 263	84 437 525	85 533 257	87 813 122
Antihypertensiva	8 134 094	7 703 825	7 485 751	7 743 411
ARB	94 709 655	104 877 785	115 020 936	125 968 874
Betablokkere	63 339 252	65 013 291	66 313 741	67 860 245
Diuretika	60 607 598	63 890 681	65 846 925	68 593 424
Kalsiumantagonister	81 285 450	85 200 638	89 372 436	93 590 334
Totalt	390 781 312	411 123 745	429 573 046	451 569 409

Figur 2 - Omsetning (DDD) for de ulike legemiddelgruppene 2005-2008 [5]



Omsetning i kroner (AUP)

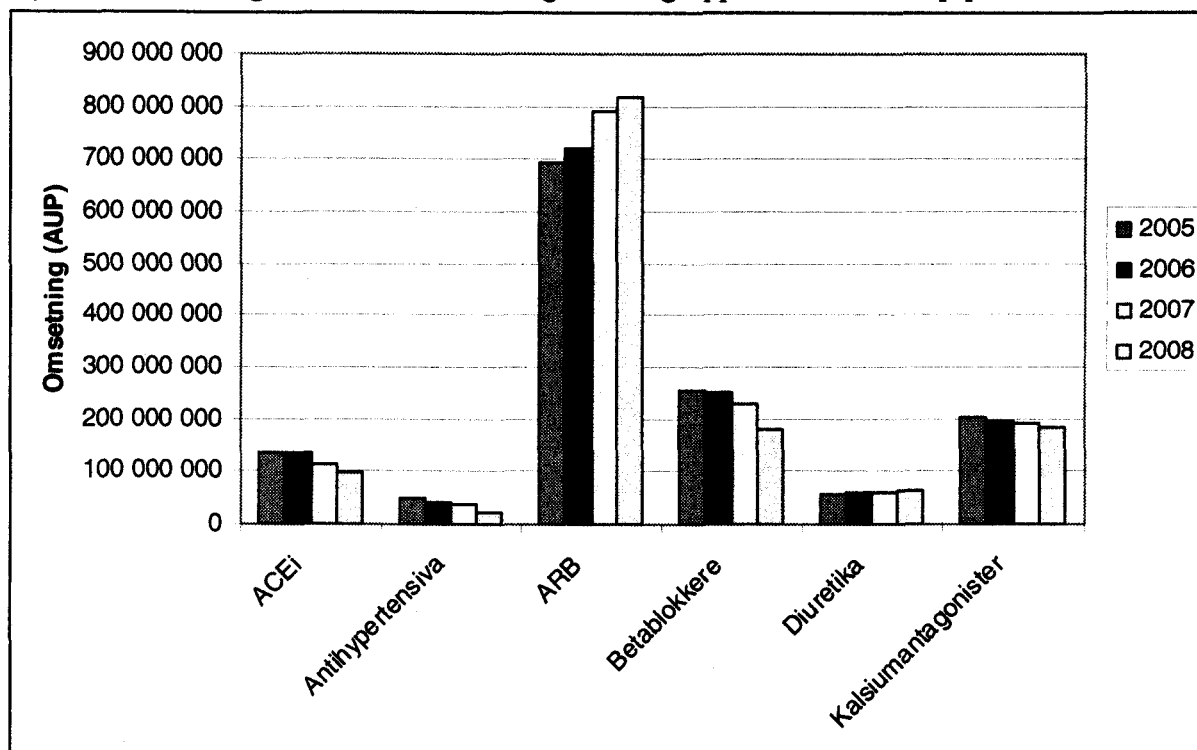
Tabell 2 og figur 3 viser den totale omsetningen målt i AUP for de aktuelle legemiddelgruppene for den samme perioden. Her er bildet noe annerledes enn for DDD. De fleste gruppene falt i omsetning, diuretika hadde en liten økning, mens ARB økte kraftig. Etter en årlig økning de tre første årene i perioden, sank totalomsetningen noe fra 2007 til 2008.

Tabell 2 - Omsetning i AUP for de ulike legemiddelgruppene 2005-2008 [5]

Legemiddelgruppe	2005	2006	2007	2008
ACEi	136 202 122	133 852 572	111 041 689	97 875 166
Antihypertensiva	48 486 912	40 370 658	36 255 026	21 608 884
ARB	692 341 382	721 433 338	791 769 105	818 099 833
Betablokkere	253 920 967	253 026 851	229 884 857	181 668 310
Diuretika	57 824 810	59 745 227	61 385 820	63 949 834
Kalsiumantagonister	201 423 246	193 405 851	190 995 568	183 172 246
Totalt	1 390 199 439	1 401 834 497	1 421 332 065	1 366 374 272



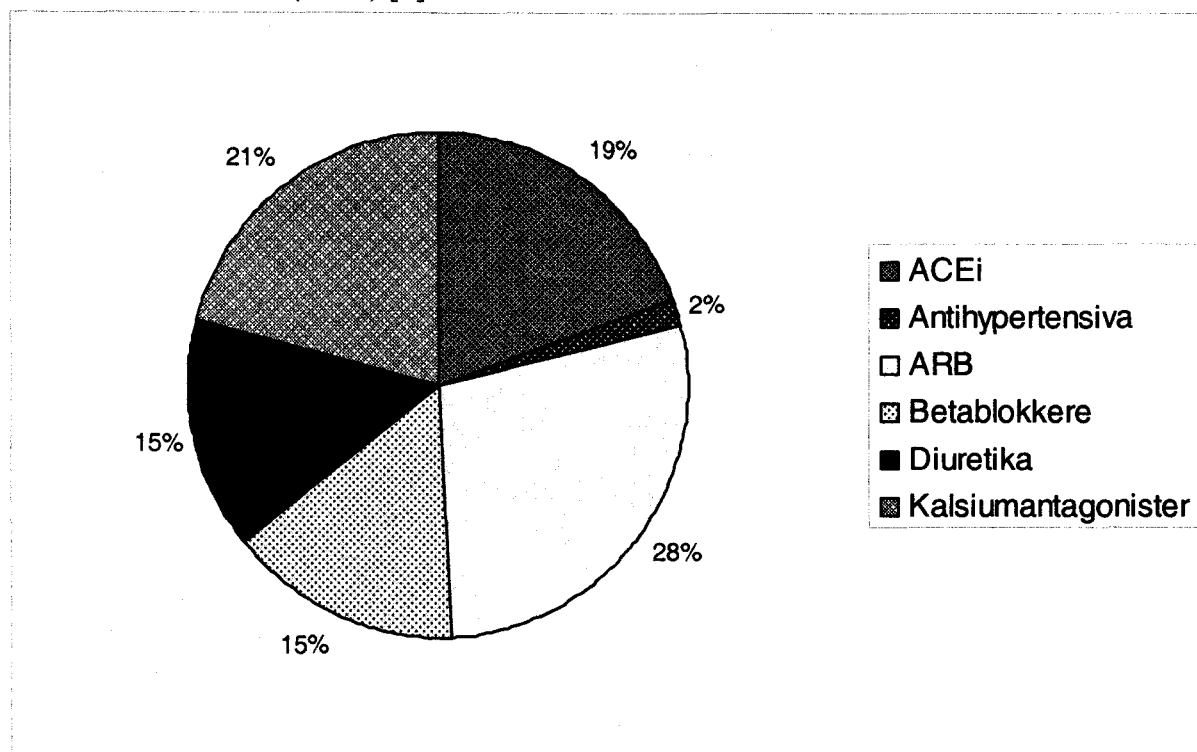
Figur 3 - Omsetning i AUP for de ulike legemiddelgruppene 2005-2008 [5]



5.2 Markedsandeler

Markedsandelene målt i DDD holdt seg forholdsvis stabile i perioden fra 2005 til 2008, ARB var den eneste som økte. Diagrammet under viser markedsandeler for legemiddelgruppene for 2008. Gruppen av ARB er størst med 28 %, fulgt av kalsiumantagonister og ACEi.

Markedsandeler 2008 (DDD) [5]





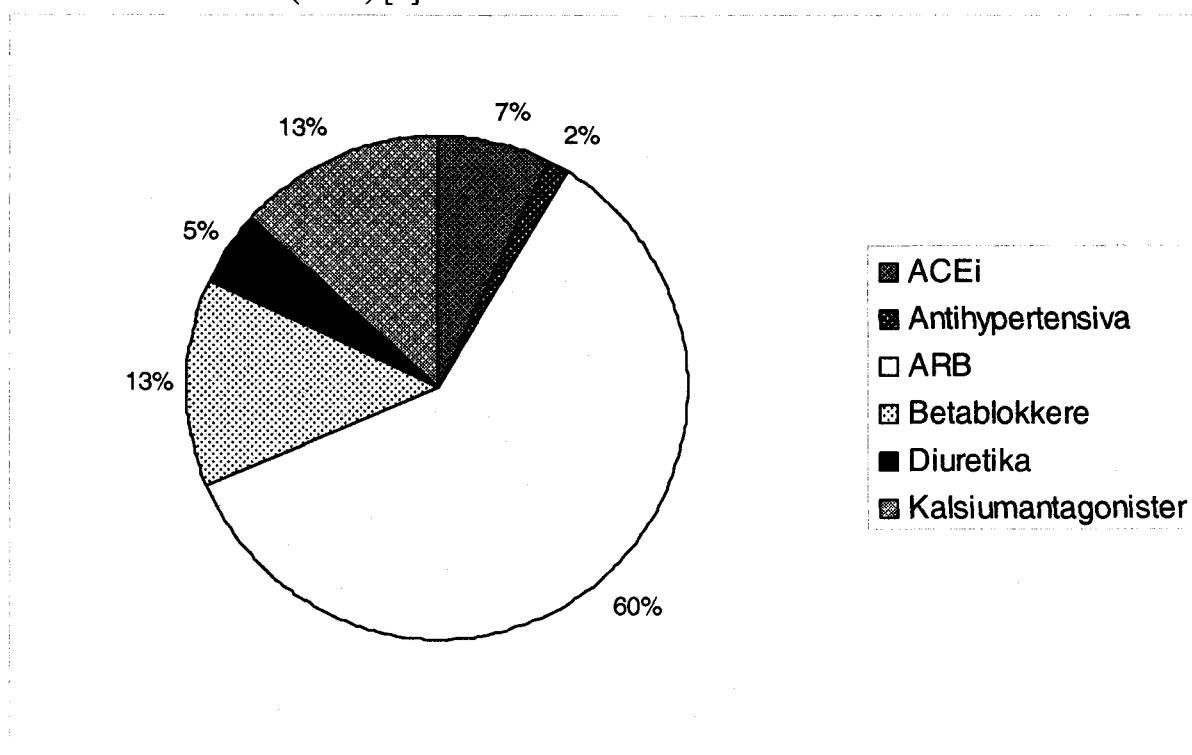
Markedsandeler AUP 2005-2008 [5]

Legemiddelgruppe	2005	2006	2007	2008
ACEi	10%	10%	8%	7%
Antihypertensiva	3%	3%	3%	2%
ARB	50%	51%	56%	60%
Betablokkere	18%	18%	16%	13%
Diuretika	4%	4%	4%	5%
Kalsiumantagonister	14%	14%	13%	13%
Totalt	100%	100%	100%	100%

De største endringene i markedsandeler over perioden var å finne blant ACEi, kalsiumantagonistene og ARB. Mens de to førstnevnte falt, økte ARB. Som beskrevet tidligere, endret ikke markedsandelene seg nevneverdig målt i DDD, og årsaken til endringene målt i AUP er først og fremst endringer i prisbildet. Blant annet fikk betablokkeren metoprolol trinnpris og doksazosin i gruppen antihypertensiva kraftig redusert pris. Den kraftige økningen i omsetning i AUP for ARB beskrevet over, gjenspeiler seg i økende markedsandeler over perioden.

I 2008 hadde ARB 60 % av markedet målt i AUP, mens ACEi utgjorde 7 %. Dette er interessant når man tar i betraktning at målt i DDD var markedsandelene henholdsvis 28 % og 19 %. At markedsandelene er så ulike for AUP og DDD skyldes forskjeller i pris og patentsituasjonen for de to legemiddelgruppene, noe som utdypes nærmere i avsnitt 6.

Markedsandeler 2008 (AUP) [5]





6. Blodtrykksenkende legemidler

6.1 Hypertensjon – epidemiologi, risikovurdering

Forekomsten av hypertensjon avhenger av hvilke kriterier man følger for å stille diagnosen. I nye, nasjonale retningslinjer for primærprofylakse angis grensene for mild hypertensjon som systolisk trykk i området 140-159 mm Hg og diastolisk blodtrykk i området 90-99 mm Hg. Norsk elektronisk legehåndbok oppgir at 53-59 % av personer i Norge over 40 år har et blodtrykk på 140/90 eller høyere. Det er vanlig å angi at 20-25 % av den voksne befolkningen har hypertensjon.

Forekomsten stiger med økende alder. I Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag steg prevalensen fra 30 % i aldersgruppa 40-49 år til 81 % for dem over 90 år. For alle eldre enn 40 år var prevalensen 52,8 %. Det er imidlertid ikke alle med hypertensjon som behandles, og heller ikke alle trenger behandling. LMI anslår i sin rapport "Riktig bruk av legemidler" at det er 1,2 millioner personer i Norge med høyt blodtrykk og at mellom 150 000-300 000 av disse behandles.

Nasjonale og internasjonale retningslinjer anbefaler at det tas hensyn til pasientens samlede risikoprofil ved vurdering av hypertensjonsbehandling. Indikasjon for behandling av høyt blodtrykk skal derfor baseres på alvorlighetsgraden av blodtrykksforhøyelsen i tillegg til andre risikofaktorer som endeorganskade, samt tilleggsykdommer som dyslipidemier, diabetes og hjertesykdom. I henhold til nye nasjonale retningslinjer for primærforebygging⁴ av hjerte- og karsykdommer bør alle med systolisk blodtrykk > 160 mm Hg tilbys medikamentell behandling. For vurdering av tiltak ved mild til moderat hypertensjon er behandlingsgrensene basert på SCORE risiko (SCORE Norge⁵) samt andre risikofaktorer som organskade og diabetes [1].

I henhold til nye retningslinjer for primærprofylakse bør følgende grupper få tilbud om medikamentell behandling:

1) Pasienter med etablert hjerte-karsykdom (omfattes ikke av de nye retningslinjene)

2) Personer med forhøyet risiko og størst forventet effekt av medikamenter, det vil si:

- 40-49 år og med 10-års kardiovaskulær dødsrisiko > 1 %
- 50-59 år og med 10-års kardiovaskulær dødsrisiko ≥ 5 %
- 60-69 år med 10-års kardiovaskulær dødsrisiko ≥ 10 %

3) Personer med endeorganskade eller med betydelig forhøyet nivå av én enkelt risikofaktor.

4) Personer over 70 år vurderes individuelt og etter beste skjønn. Systolisk blodtrykk > 160 mm Hg og/eller endeorganskade (etablert hjerte-karsykdom, TIA (transient ischemic attack), slag, nyreaffeksjon, diabetes).

⁴ Definisjonen på begrepet primærforebygging i retningslinjene - intervensjoner rettet mot pasienter med forhøyet risiko for hjerte-kar sykdommer uten diagnostisert/etablert hjerte-kar sykdom (eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus)

⁵ Datagrunnlagte for SCORE Norge består av alders- og kjønnsespesifikke dødelighetsrater for perioden 1999-2003, alders- og kjønnsespesifikke gjennomsnittsnivåer av risikofaktorer i norske befolkningsundersøkelser i 2000-2003, samt relative risikoestimer knyttet til de enkelte risikofaktorene slik de fremstår i norske kohortstudier.



Differensiering av risikoterskler i forhold til alder under punkt 2) er begrunnet i forskjell i forventet nytte (antall vunne leveår). Ved å prioritere behandling ved lavere risikonivå (>1 % 10-års risiko for å dø av hjerte-karsykdom) i aldersgruppen 40-49 år samt innføre en høyere risikoterskel ($\geq 10\%$) for aldersgruppen 60-69 år, vil man få noe mer lik fordeling av helse (dvs. forventet levealder over livsløpet) enn hvis man anbefaler samme risikonivå uavhengig av alder.

6.2 Medikamentell blodtrykkssenkende behandling

Formålet med antihypertensiv behandling er å forebygge utvikling av hjerte-karsykdom og endeorganskade. Det er dokumentert at blodtrykkssenkende behandling reduserer risiko for hjerneslag, hjerteinfarkt, hjertesvikt, nyresvikt og død. Dokumentasjon fra sammenliknende studier av ulike blodtrykksmedisiner er imidlertid ikke overbevisende med tanke på å vise at enkelte legemidler eller legemiddelgrupper kommer bedre ut enn andre ved primærforebygging [1, 2]. Hos pasienter uten tilleggssykdommer ansees derfor de ulike gruppene av blodtrykkssenkende legemidler dvs. tiazider, betablokkere, kalsiumantagonister, ACE-hemmere og ARB for å være tilnærmet like effektive i å senke blodtrykket og til å forebygge blodtrykksrelaterte sykdommer dvs. ingen grupper peker seg ut som noe absolutt førstevalg. De ulike legemiddelgruppene i hypertensjonsbehandling har imidlertid ulike virkningsmekanismer, bivirkningsprofiler og kontraindikasjoner. Ved behandling av hypertensjon hos pasienter med ulike organkomplikasjoner/ tilleggssykdommer som for eksempel nyresykdom, diabetes eller hjerte-karsykdom, vil de ulike medikamentgruppene ha ulike anvendelsesområder. Innenfor de enkelte legemiddelgruppene vil det være varierende grad av ensartethet eller klasseeffekter. Evidensgrunnetlaget i form av kliniske studier ved hypertensjonsbehandling i ulike undergrupper av pasienter vil kunne variere, noe som ikke nødvendigvis gjenspeiles i godkjente indikasjoner.

I henhold til nye nasjonale retningslinjer for primærprofylakse er det viktigste prinsippet for valg av legemiddel at de er dokumentert å forebygge sykdom og død (harde endepunkter). Toleranse for, og bivirkninger av, legemidlet er også viktig. Det er også angitt at det bør tas hensyn til kostnadene i valget mellom de ulike alternativene og at fortrinnsvis de rimeligste alternativene innen hver legemiddelgruppe bør benyttes. Bruk av kombinasjonsbehandling er nødvendig hos mange pasienter, uavhengig av blodtrykksnivå og medikamentgruppe. Monoterapi kan være startbehandling ved lav eller moderat kardiovaskulær risiko. Når blodtrykk eller kardiovaskulær risiko er høy eller svært høy, anbefales kombinasjon av to legemidler i lav dose som startbehandling [1].

6.3 Helseøkonomiske vurderinger

Det har siden 1. januar 2002 vært obligatorisk for legemiddelfirmaene å levere en legemiddeløkonomisk analyse ved søknad om refusjon. Mange av de patenterte legemidlene som i dag står for en betydelig andel av forbruket ved behandling av høyt blodtrykk, har blitt tatt opp i refusjonsordningen før kravet om legemiddeløkonomisk analyse ble innført. Det finnes flere relativt omfattende helseøkonomiske vurderinger og refusjonsrevurderinger innenfor området medikamentell blodtrykkssenkende behandling som nylig er publisert. I avsnittene nedenfor gis en kort oppsummering.



6.3.1 Norsk helseøkonomisk analyse

Kunnskapssenteret utførte i 2008 en helseøkonomisk analyse: "Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærførebygging av hjertekarsykdom" [3]. Analysen ble utført ved hjelp av en Markovmodell (NorCad) som inkluderer norske data på sannsynlighet for hjertekarhendelser og kostnader forbundet med dette [4]. Data om effekt av medikamentene er basert på en systematisk oversikt som ble utført av Kunnskapssenteret i 2008 [2]. Noen av resultatene fra denne kunnskapsoppsummeringen er kort omtalt under de enkelte legemiddelgruppene i avsnitt 6.4. Det ble utført analyser for begge kjønn, ulike aldersgrupper og ulik tiårs risiko for død av hjerte- og karsykdom. Priser for legemidlene er valgt ut i fra virkestoffet med lavest pris i hver legemiddelgruppe og for tilnærmet ekvivalente doser. Livslang behandling med ett blodtrykksmedikament sammenlignet med placebo ble analysert med hensyn til gjenstående levetid, vunne leveår, forventet levetidskostnad, merkostnad og kostnad per vunne leveår. Kalsiumantagonistene medførte lavere kostnader og større helsegevinst i alle risikogrupper som ble undersøkt. Deretter ble én og én blodtrykksbehandling sammenlignet mot kalsiumantagonister for å finne det mest kostnadseffektive alternativet. Også to mot to, to mot tre og tre mot tre behandlinger ble analysert.

Modellen og analysene utført av Kunnskapssenteret har flere styrker, for eksempel er den utviklet med tanke på å modellere norske forhold, og det er benyttet norske data i den grad det lot seg gjøre. Det understrekes likevel i rapporten fra Kunnskapssenteret at resultatene er beheftet med en del usikkerhet, både i forhold til parametrene i modellen, men også i forhold til valget av betalingsvilje per leveår på NOK 500 000. Usikkerheten er blant annet knyttet til varigheten på effektstudiene som ligger til grunn, antagelser om konstant relativ risikoreduksjon, at bivirkninger ikke er inkludert i modellen og livskvalitet ikke er en del av analysene som er utført, samt antagelser om multiplikativ effekt av medikamentene. Usikkerheten er belyst i gjennom probabilistisk sensitivitetsanalyse og ulike scenarieanalyser der verdien av antatt viktige parametere endres. Analysene viste at generiske blodtrykksmedisiner er kostnadsbesparende, men det var usikkert hvilke blodtrykksmedisiner som er mest kostnadseffektive. Den mest sannsynlige rekkefølgen av blodtrykksmedikamenter var kalsiumantagonister, tiazider, ACE-hemmere, ARB og betablokkere, men dette endret seg i mange tilfeller dersom forutsetningene, for eksempel antagelser om effekt, ble endret.

I nye, nasjonale retningslinjer for primærprofylakse av hjerte-karsykdommer oppsummeres den helseøkonomiske analysen med at kalsiumantagonister, betablokkere, tiazider og ACE-hemmere er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med ingen behandling for alle undersøkte grupper av kvinner og menn mellom 40 og 69 år. Leveårsgevinsten ved bruk av ett medikament sammenliknet med ingen behandling varierer mellom 3 og 17 måneder.

Analysene for kombinasjonsbehandling viser at tiazider og kalsiumantagonister er den mest kostnadseffektive behandlingen med to medikamenter. Kombinasjonen av tiazider, kalsiumantagonister og ACE-hemmere var den mest kostnadseffektive kombinasjonen med tre medikamenter. Retningslinjene oppgir at angiotensin reseptor antagonist (ARB) også kan bli et aktuelt førstevalg dersom framtidig pris blir på linje med de øvrige foreslåtte førstevalg.



6.3.2 Britiske retningslinjer for blodtrykksbehandling

Retningslinjene (Nice Clinical Guideline, Hypertension) omhandler metode for blodtrykksmåling, beregning av risiko, livsstilsendringer og anbefalinger for medikamentell behandling [10]. Sistnevnte anbefalinger bygger på en gjennomgang av effektdokumentasjonen for hver av legemiddelgruppene. I tillegg er det utviklet en helseøkonomisk modell for å teste kostnadseffektiviteten av de ulike legemiddelgruppene. For de fleste pasienter eldre enn 55 år anbefales det å starte med kalsiumblokkere eller tiazider. For dem yngre enn 55 år anbefales å starte med en ACE-hemmer. ARB kan brukes dersom ACE-hemmer ikke tolereres. Ved behov for flere medikamenter anbefales det å legge til ACE-hemmer dersom det første medikamentet var en kalsiumblokker eller tiazid og vice versa. Som tredje medikament anbefales det å legge til det som ikke er forsøkt av de tre. Betablokkere anbefales ikke som førstelinjebehandling.

6.3.3 Refusjonsvurdering i Sverige

Gjennomgangen av blodtrykksbehandling ble avsluttet i 2008. Nærmere 50 virkestoff ble vurdert med hensyn til om de skulle beholde eller miste sin refusjonsstatus [8]. I gjennomgangen ble det blant annet lagt vekt på prinsipper om kostnadseffektivitet og alvorlighet. Det henvises til at litteraturen viser at effekten av de ulike medikamentene i stor grad er sammenlignbar, og gjennomgangen er derfor i stor grad en sammenlikning av kostnader. Det ble imidlertid også lagt vekt på viktigheten av å ha flere medikamenter tilgjengelig innen samme gruppe, og det ble derfor akseptert visse prisforskjeller ved at det ble lagt til grunn en priskorridor. Dersom firmaet dokumenterte kostnadseffektivitet, ble det i noen tilfeller akseptert en høyere pris enn det som var innenfor priskorridoren.

Resultatet av gjennomgangen var at 46 virkestoff beholdt sin refusjonsstatus, for 23 av disse er refusjonen begrenset, mens tre virkestoff mistet refusjon. Begrenset refusjon ble gitt til preparater der det finnes rimeligere alternativer eller der det er pasientgrupper med spesielle behov som ikke kan bruke de rimeligere alternativene. Legemidler i gruppen ARB refunderes nå kun til pasienter som har prøvd men ikke kan benytte ACE-hemmere eller som tillegg til ACE-hemmer. Kravet gjelder for alle pasienter, ikke bare for nye. Flere firma senket prisen for å beholde refusjonsstatus for sine medikamenter. Endringene trådte i kraft 1. september 2008, og totalt representerer tiltakene en antatt innsparing på 400 millioner svenske kroner.

6.3.4 Refusjonsvurdering i Danmark

Det er utført en tilsvarende gjennomgang av blodtrykkssenkende legemidler i Danmark [9]. Resultatet av gjennomgangen er bl.a. at det innføres refusjon med vilkår (klausulert tilskudd) for enkelte legemidler og legemiddelgrupper fra juli 2009. Legemidler i gruppen ARB refunderes som hovedregel kun for pasienter som har forsøkt rimeligere ACE-hemmere og hvor disse er vist å ha utilstrekkelig effekt eller ikke tolereres. Det er lagt opp til en periode fra januar 2009 frem til juli 2009 hvor pasienter som står på behandling med en ARB skal forsøke bytte til ACE-hemmer. Bytting anbefales i første rekke for pasienter med ukomplisert hypertensjon og som ikke tidligere har forsøkt en ACE-hemmer. De nyere kalsiumantagonistene (lerkanidipin, isradipin, nifedipin) har fått tilsvarende begrensning, noe som i praksis innebærer at bruken av disse er forbeholdt pasienter som har prøvd, men ikke tolererer, rimeligere alternativer i gruppen dihydropyridiner.



6.4 Vurdering av de enkelte legemidlene

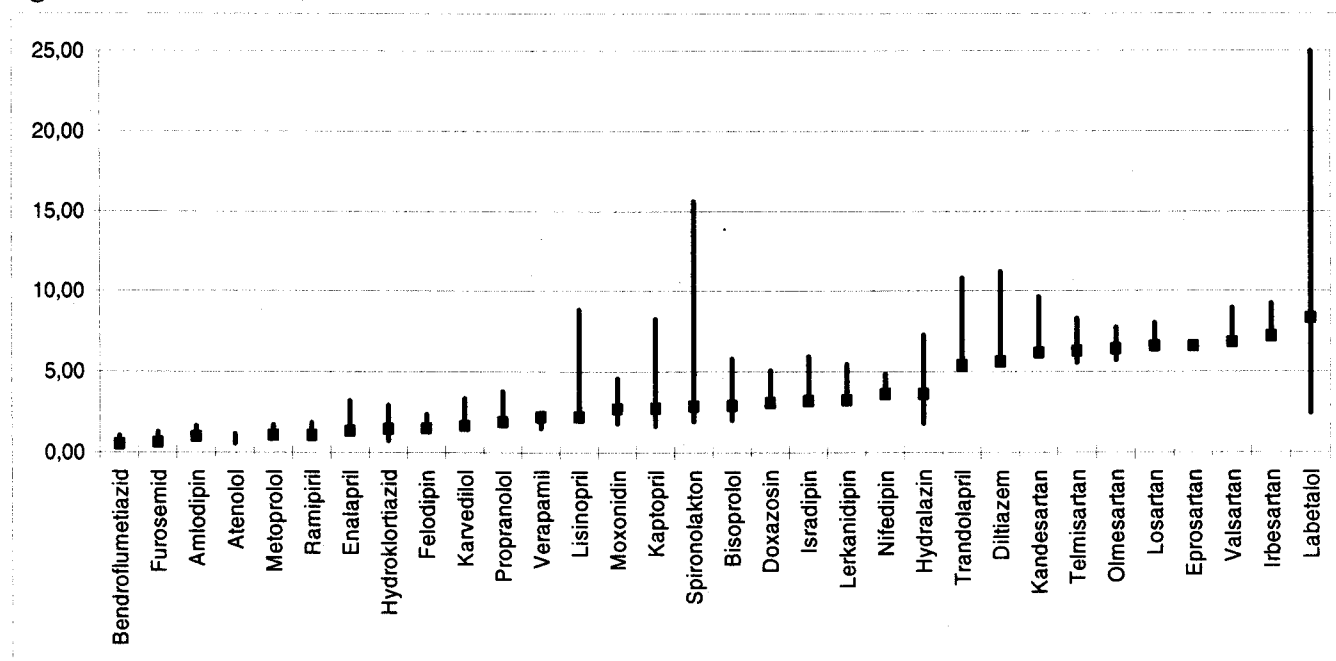
For hvert legemiddel i ATC- gruppene nedenfor er det gjort en samlet vurdering, hvor det er lagt vekt på legemidlenes prisnivå og behandlingsregime (behandlingspris for anbefalt dose per døgn, antall daglige doseringer), anbefalinger i nasjonale og europeiske retningslinjer, andre helseøkonomiske arbeider (avsnitt 6.3.1-6.3.4) samt forbruksstatistikk.

Ikke uventet er det relativt store prisforskjeller mellom patenterte legemidler og legemidler som har generisk konkurranse. Prisvariasjonen er størst innenfor legemiddelgruppene betablokkere, kalsiumantagonister og midler som påvirker renin-angiotensin-systemet (ARB og ACE-hemmere). De patenterte legemidlene i disse gruppene har beregnede døgnpriser ved anbefalte doser i intervallet NOK 2,90 til 8,32 (faste kombinasjonspreparater er ikke inkludert).

For legemidler i disse gruppene, som vurderes å ha en tilnærmet likeverdig effekt, vil en sammenlikning av legemidlenes behandlingskostnad per døgn bli avgjørende i en vurdering av hvilke legemidler som er mest kostnadseffektive innenfor hver gruppe.

Figur 4 viser en grafisk fremstilling av prisintervaller for samtlige virkestoffer (faste kombinasjonspreparater er ikke inkludert)

Figur 4



Grafen viser behandlingskostnad per døgn (NOK) for høyeste, laveste og anbefalte dosering. Informasjon om dosering er innhentet fra preparatomtalen for hvert virkestoff i løpet av mai 2009. I de tilfeller der anbefalt dose oppgis som et intervall er det brukt den dosen som stemmer best med DDD. I noen tilfeller oppgis det ingen anbefalt dose, og da har vi valgt å bruke pris for en DDD. I de tilfellene der et virkestoff finnes i flere formuleringer, for eksempel både som depotkapsler og tablett, viser grafene prisen for den formuleringen som i følge Farmastat er mest brukt målt i DDD.



Priser er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase i mai 2009. Det er benyttet enhetspris (AUP) for største tilgjengelige pakningsstørrelse. Der det er innført trinnpris er det denne som ligger til grunn. Kombinasjonspreparatene er ikke inkludert i prisoversikten. Siden prisen på faste kombinasjonspreparater ikke er vesentlig høyere enn de individuelle kombinasjonene, er disse ikke vist i oversiktene som viser behandlingstkostnader per døgn. Priser for faste kombinasjoner av tiazider og kalium eller kaliumsparere er inkludert i figuren med diuretika under 6.4.2.

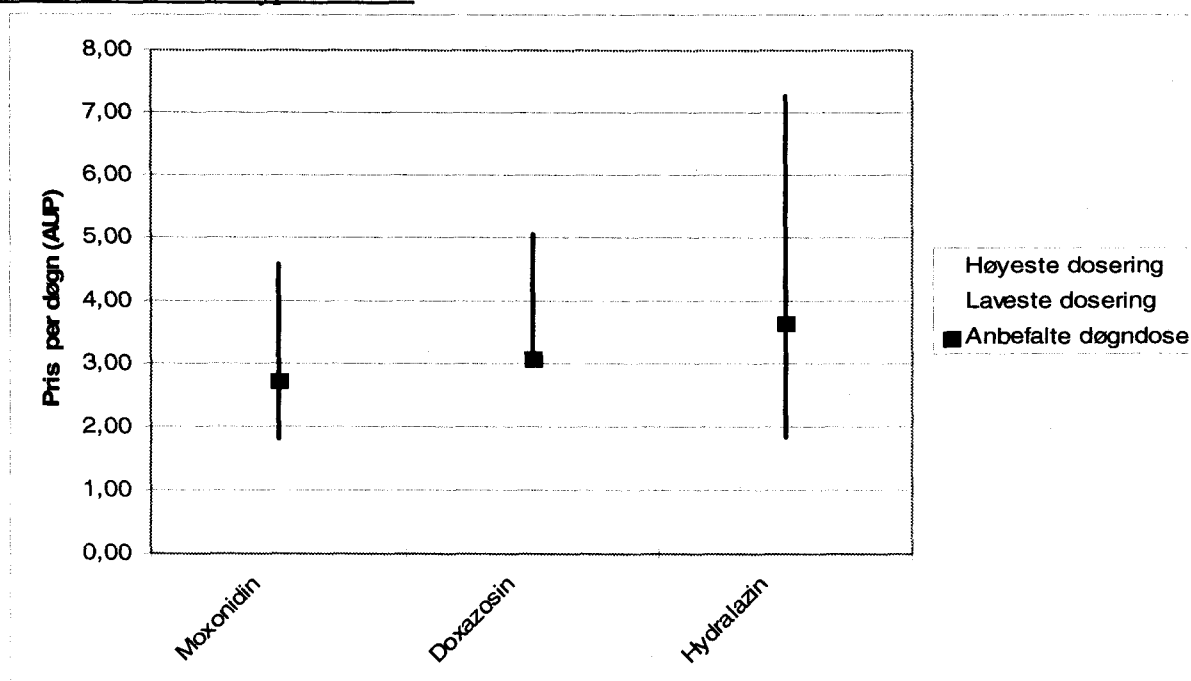
Det er usikkert i hvilken grad anbefalingene om dosering i preparatomtalene gjenspeiler klinisk praksis. Fordi antagelser om doser i prisintervallene er hentet fra preparatomtalene, i tillegg til at de ulike preparatomtalene oppgir anbefalinger om dosering på ulike måter, gir ikke grafen nødvendigvis et helt nøyaktig bilde av de reelle behandlingstkostnadene. Grafen er tatt med for å gi et omtrentlig bilde av prissituasjonen, men ingen beslutninger om refusjonsstatus er tatt alene på grunnlag av disse.

6.4.1 Antihypertensiva (ATC-C02)

Hydralazin, moksonidin, doksazosin

Legemidler som har refusjon for hypertensjon i denne gruppen er bl.a. moksonidin (antiadrenergika, sentralt virkende) og hydralazin (perifer vasodilator). Begge disse virkestoffene har begrenset dokumentasjon i forhold til forebyggende effekt mot hjerte-kar sykdommer ved hypertensjonsbehandling. I nye retningslinjer anbefales de kun som supplement til bedre dokumenterte legemidler i andre legemiddelgrupper. Doksazosin (perifer vasodilator, alfablokker) har i en sammenliknende studie med tiazidliknede diuretika (klortalidon) gitt noe høyere forekomst av hjertesvikt og angina pectoris og anbefales ikke som førstevalg eller monoterapi ved behandling av høyt blodtrykk [1,2]

Prisintervaller antihypertensiva:





Forbruksstatistikk antihypertensiva:

Virkestoff	Antall individer		Omsetning i NOK (AUP) 2008
	2007	2008	
Moksonidin	5741	6 008	5 843 000
Doksazosin	10 575	10 855	14 795 000
Hydralazin	302	298	208 000

Kilde: Reseptregisteret.

Legemiddelverkets vurderinger:

Legemidlene i gruppen representerer ulike virkningsmekanismer og har ulike tilleggsindikasjoner. Siden legemidlene ikke er ensartet, vanskeliggjør dette både pris og effektsammenlikninger både mellom disse tre og evt. sammenlikninger med andre legemiddelgrupper. For hydralazin er indikasjonen begrenset til bruk ved hypertensjon som er resistent mot annen terapi. Iht. gjeldende preparatomtale doseres hydralazin minimum to ganger daglig. Moksonidin representerer et legemiddel som tilfører ytterligere en virkningsmekanisme ved regulering av hypertensjon, men legemidlet har begrenset effektdokumentasjon mht. til forebygging av hjerte-karsykdommer. Doksazosin har i tillegg til hypertensjon refusjon ved benign prostatahyperplasi. Ingen av legemidlene er førstevalgspreparater i hypertensjonsbehandling, men de kan være berettiget ved kombinasjonsterapi eller ved tilleggssykdommer. Doksazosin og hydralazin ligger i samme prisområde som flere av de patenterte kalsiumantagonistene og betablokkerne. Legemiddelverket foreslår at legemidler i denne gruppen får begrenset refusjon (ikke foretrukne) ved hypertensjonsbehandling, med krav om at foretrukne legemidler fra andre legemiddelgrupper skal forsøkes først.

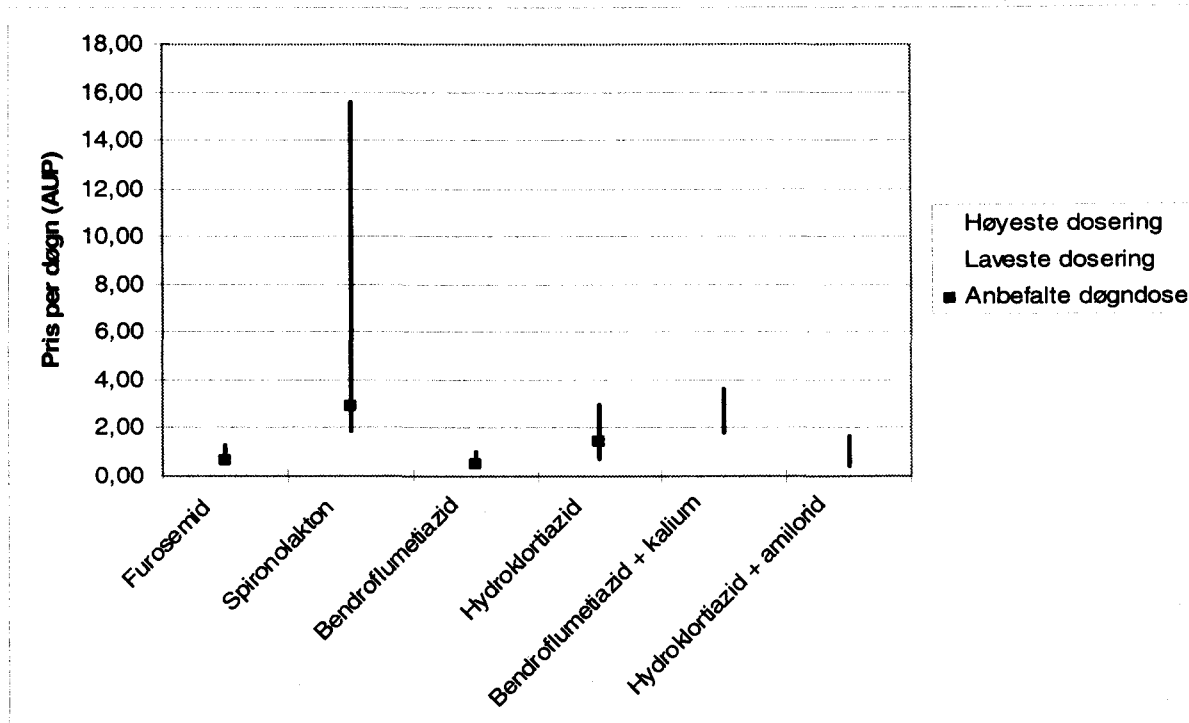
6.4.2 Diuretika (ATC-C03)

Bendroflumetiazid, hydroklortiazid, furosemid, spironolakton

Legemidler i gruppen diuretika, som i dag har refusjon for hypertensjon, omfatter tiazider (hydroklortiazid og bendroflumetiazid) inkludert kaliumsparende legemidler, furosemid og aldosteronantagonisten spironolakton. Det er vist at tiazider reduserer risiko for slag og utvikling av hjertesvikt. Effekt på koronarsykdom er vist hos eldre og hos type-2 diabetikere [1,2,11]. Både spironolakton og furosemid er "gamle" legemidler som mangler mye av den dokumentasjonen som mer "moderne" blodtrykkssenkende legemidler har. De har relativ bred indikasjon som bl.a. omfatter ødemer, hjertesvikt og nyresvikt, og de har godkjent bruksområde innen hypertensjonsbehandling for pasientgrupper med organskomplikasjoner eller tilleggssykdommer hvor andre diuretika dvs. tiazider eller andre grupper av antihypertensiva ikke er egnet.



Prisintervaller diuretika:



Forbruksstatistikk diuretika:

Virkestoff	Antall individer		Omsetning i NOK (AUP) 2008
	2007	2008	
Furosemid	106 949	104 503	23 983 000
Spironolakton	16 388	16 741	14 795 000
Bendroflumetiazid	26 164	30 722	8 131 000
Bendroflumetiazid + kalium	24 862	28 771	13 129 000
Hydroklortiazid	12 096	13 749	4 911 000
Hydroklortiazid + amilorid	36 308	35 301	6 514 000

Kilde: Reseptregisteret

Legemiddelverkets vurderinger:

Legemidlene i gruppen har berettiget bruk enten ved ukomplisert hypertensjon og/eller ved hypertensjon med organkomplikasjoner. Gruppen inneholder kun eldre legemidler med beregnet behandlingspris per døgn i området NOK 0,52 – 2,88. Tiaziddiuretika alene eller i kombinasjon med kalium eller kaliumsparende legemidler bør være foretrukne legemidler ved hypertensjonsbehandling. Furosemid og spironolakton har begge begrensninger i indikasjon som derfor ikke gjør dem egnet ved generell hypertensjonsbehandling. Bruken av furosemid og spironolakton er berettiget for en del hypertensjonspasienter med ulike organkomplikasjoner og som ikke kan benytte tiazider (dvs. bruk i samsvar med godkjent indikasjon). Det er vanskelig å rangere disse legemidlene i et kostnadseffektivitetsperspektiv bl.a. fordi det ikke finnes åpenbare sammenlikningsalternativer. Legemiddelverket vurderer det slik at furosemid og spironolakton ikke bør være foretrukne ved hypertensjonsbehandling, men at det lite hensiktsmessig å innføre refusjonsvilkår for disse.

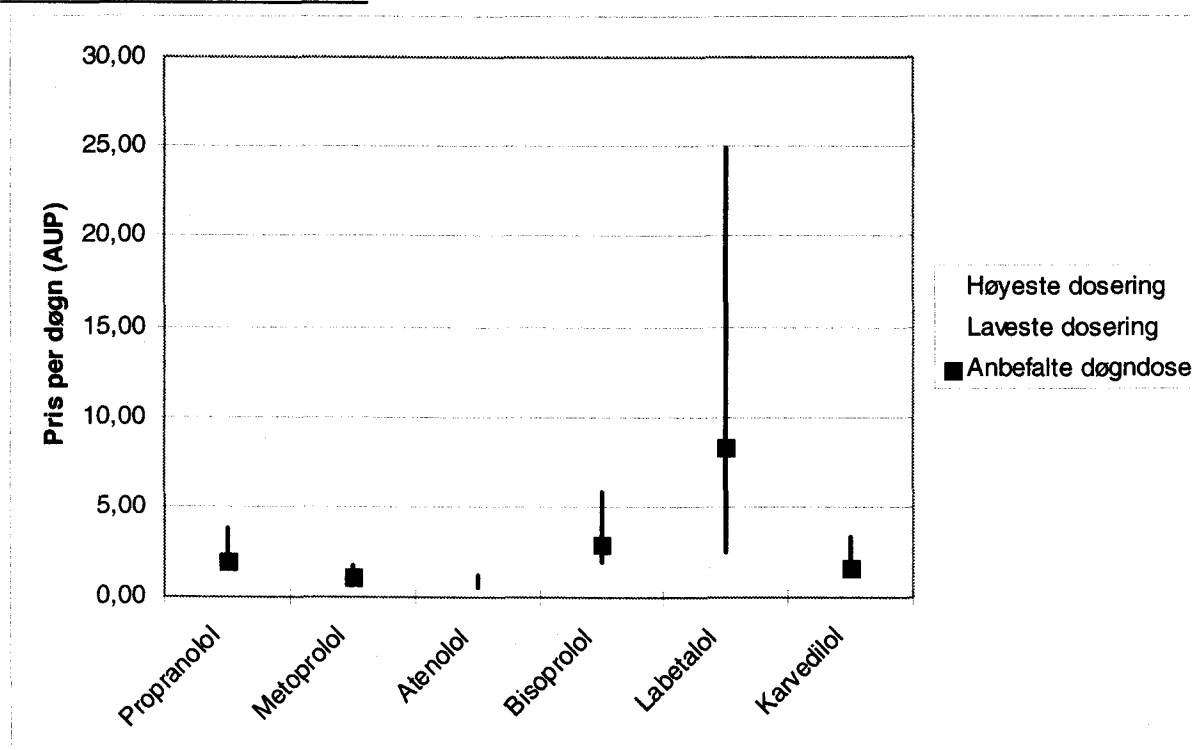


6.4.3 Betablokkere (ATC-C07)

Atenolol, metoprolol, bisoprolol, propranolol, karvedilol og labetalol

Denne gruppen omfatter selektive (atenolol, metoprolol, bisoprolol) og ikke-selektive (propranolol) betablokkere samt kombinerte alfa- og betablokkere (karvedilol, labetalol). Forskjellen i indikasjoner for de ulike gruppene av betablokkere er relativt stor. Indikasjonene omfatter bl.a. rytmeforstyrrelser, angina pectoris, gjennomgått hjerteinfarkt, hjertesvikt og migrene. Ikke alle betablokkere er undersøkt i hypertensjonsstudier med "harde endepunkt" (for eksempel bisoprolol og karvedilol). Ved primærforebygging er betablokkere muligens noe mindre effektive enn de andre legemiddelgruppene (tiazider, ACE-hemmere, kalsiumantagonister) til å senke blodtrykket og forebygge risiko for fremtidig sykdom og død [1, 2, 11]. Betablokkere anbefales derfor ikke som førstevalgsspreparat i blodtrykksbehandling iht. de nye retningslinjene for primærprofylakse.

Prisintervaller betablokkere:



Forbruksstatistikk betablokkere:

Virkestoff	Antall individer		Omsetning i NOK (AUP) 2008
	2007	2008	
Propranolol	15 986	16 358	6 837 000
Metoprolol	235 285	243 780	126 465 000
Atenolol	46 630	42 781	13 060 000
Bisoprolol	12 009	15 433	10 833 000
Labetalol	2 157	2 164	2 434 000
Karvedilol	22 633	22 464	16 179 000

Kilde: Reseptregisteret

Legemiddelverkets vurderinger:

Betablokkere er ikke anbefalt som førstevalg ved hypertensjonbehandling ved primærprofylakse, men de benyttes for en stor del ved hypertensjon med organkomplikasjoner som hjertesykdom eller som del av et behandlingsregime med flere legemidler.



Behandlingspris per døgn er noe høyere for bisoprolol og vesentlig høyere for labetalol sammenliknet med andre betablokkere med tilsvarende virkningsmekanisme (atenolol og metoprolol vs. bisoprolol og karvediolol vs. labetalol). Labetalol må doseres minimum to ganger daglig iht. gjeldende preparatomtale. Data fra Reseptregisteret tyder på at en vesentlig del av dagens forbruk eksempelvis for bisoprolol er ved hypertensjon; andel ordinasjoner med refusjonskoder for hypertensjon er ca. 50 %⁶ (for tablett som ikke er i fast kombinasjon med tiazid). Legemiddelverket kan ikke se at bisoprolol og labetalol generelt har noen dokumentert mereffekt ved hypertensjonsbehandling sammenliknet med de rimeligere alternativene som har generisk konkurranse. Sammenliknet med disse vurderes derfor bisoprolol og labetalol til å være mindre kostnadseffektive behandlingsalternativer ved generell hypertensjonsbehandling. Det foreslås at labetalol og bisoprolol får begrenset refusjon ved hypertensjonsbehandling, med krav om at foretrukne legemidler skal forsøkes først. Labetalol benyttes ved svangerskapshypertensjon og er det eneste blodtrykksenkende legemidlet med refusjon som har dette bruksområdet spesifisert som del av godkjent indikasjon. For gravide kan labetalol være førstevalg, og det finnes spesifikke refusjonskoder for svangerskapshypertensjon. Begrensninger for bisoprolol vil kun gjelde for hypertensjon og ikke for angina pectoris indikasjonen. Det finnes en tablettformulering av bisoprolol (Emconcor CHF) som kun har godkjent bruksområde ved hjertesvikt og som derfor ikke omfattes av denne revurderingen.

6.4.4 Kalsiumantagonister (ATC-C08)

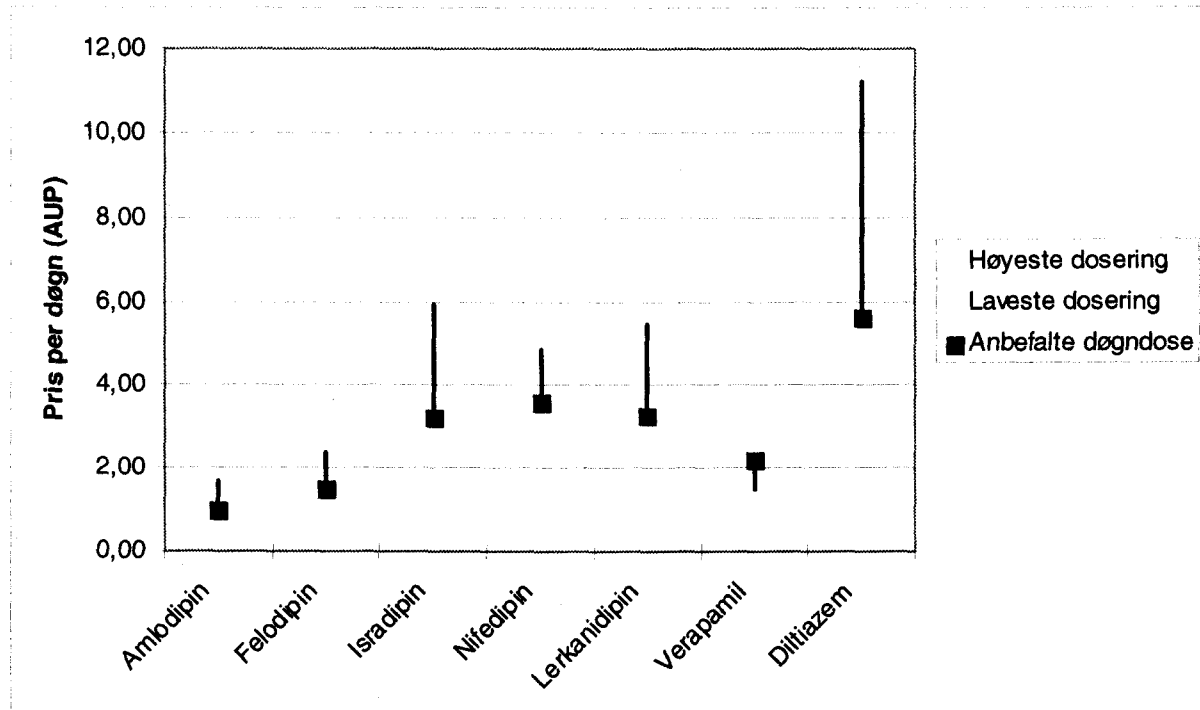
Amlodipin, nifedipin, felodipin, lerkandipin, isradipin, verapamil, diltiazem

Gruppen omfatter karselektive dihydropyridiner (amlodipin, nifedipin og felodipin) som har godkjent bruksområde både for hypertensjon og angina pectoris. I studier med hypertensjonspasienter har de dokumentert effekt på kardiovaskulær sykdom og død [1, 2, 11]. Kalsiumantagonister er generelt godt tolererte og "nøytrale" i forhold til metabolisme, nyrefunksjon og elektrolyttbalanse. Lerkandipin og isradipin er nyere virkestoff i gruppen dihydropyridiner som kun har indikasjon for hypertensjon. Verapamil (gruppen fenylalkylaminer) påvirker både hjerte og kar i samme doseområde og har godkjent indikasjon både for hypertensjon, angina pectoris og hjertearytmier. Diltiazem tilhører gruppen benzotiazepiner og har godkjent bruksområde for hypertensjon og angina pectoris. Samtlige kalsiumantagonister vurderes som effektive i blodtrycksbehandling, men såfremt det ikke er behov for samtidig frekvensregulerende behandling, anvendes primært karselektive dihydropyridiner.

⁶ Tallene bygger på antall ordinasjoner/DDD for bisoprolol for hypertensjon av totalt antall ordinasjoner/DDD for samtlige refusjonskoder under § 2 i perioden 3. mars – 31. desember 2008. Det er usikkert hvordan refusjonskodene samsvarer med pasientenes faktiske diagnose. For eksempel vil pasienter som både har hypertensjon og angina pectoris eller hypertensjon og hjertesvikt kunne bli oppført med refusjonskoden for angina pectoris eller hjertesvikt.



Prisintervaller kalsiumantagonister:



Forbruksstatistikk kalsiumantagonister:

Virkestoff	Antall individer		Omsetning i NOK (AUP) 2008
	2007	2008	
Amlodipin	111 161	113 367	55 957 000
Felodipin	17 747	17 071	13 093 000
Isradipin	693	682	1 310 000
Nifedipin	26 438	28 211	40 235 000
Lerkaniidipin	23 452	28 879	46 084 000
Verapamil	19 130	18 165	13 094 000
Diltiazem	7 159	6 618	13 249 000

Kilde: Reseptregisteret

Legemiddelverkets vurderinger:

De karselektive kalsiumantagonistene som fortsatt har patent, dvs. isradipin, nifedipin og lerkaniidipin, ligger vesentlig høyere i behandlingspris per døgn enn amlodipin og felodipin. Data fra Reseptregisteret kan tyde på at en stor andel av bruken av nifedipin (indikasjon for hypertensjon, angina pectoris og Raynauds sykdom) er ved hypertensjonsbehandling; andel ordinasjoner under refusjonskoder for hypertensjon er ca. 85 %⁷. Isradipin og lerkaniidipin har kun godkjent indikasjon for hypertensjon, og det antas at bruken er i henhold til dette. Legemiddelverket kan ikke se at de dyreste alternativene har dokumentert mereffekt ved hypertensjonsbehandling sammenliknet med de rimeligere alternativene amlodipin og felodipin, og de vurderes derfor generelt å være mindre kostnadseffektive behandlingsoalternativer. Blant de hjerteselektive preparatene har verapamil vesentlig lavere behandlingspris per døgn enn de diltiazem preparatene som finnes på markedet i Norge.

⁷ Tallene bygger på antall ordinasjoner/DDD for nifedipin under refusjonskoder for hypertensjon av totalt antall ordinasjoner/DDD for samtlige refusjonskoder under § 2 i perioden 3. mars – 31. desember 2008. Det er usikkert hvordan refusjonskodene samsvarer med pasientenes faktiske diagnose. For eksempel vil pasienter som både har hypertensjon og angina pectoris eller hypertensjon og Raynauds sykdom like gjerne bli oppført med refusjonskoden for angina pectoris eller Raynauds sykdom.



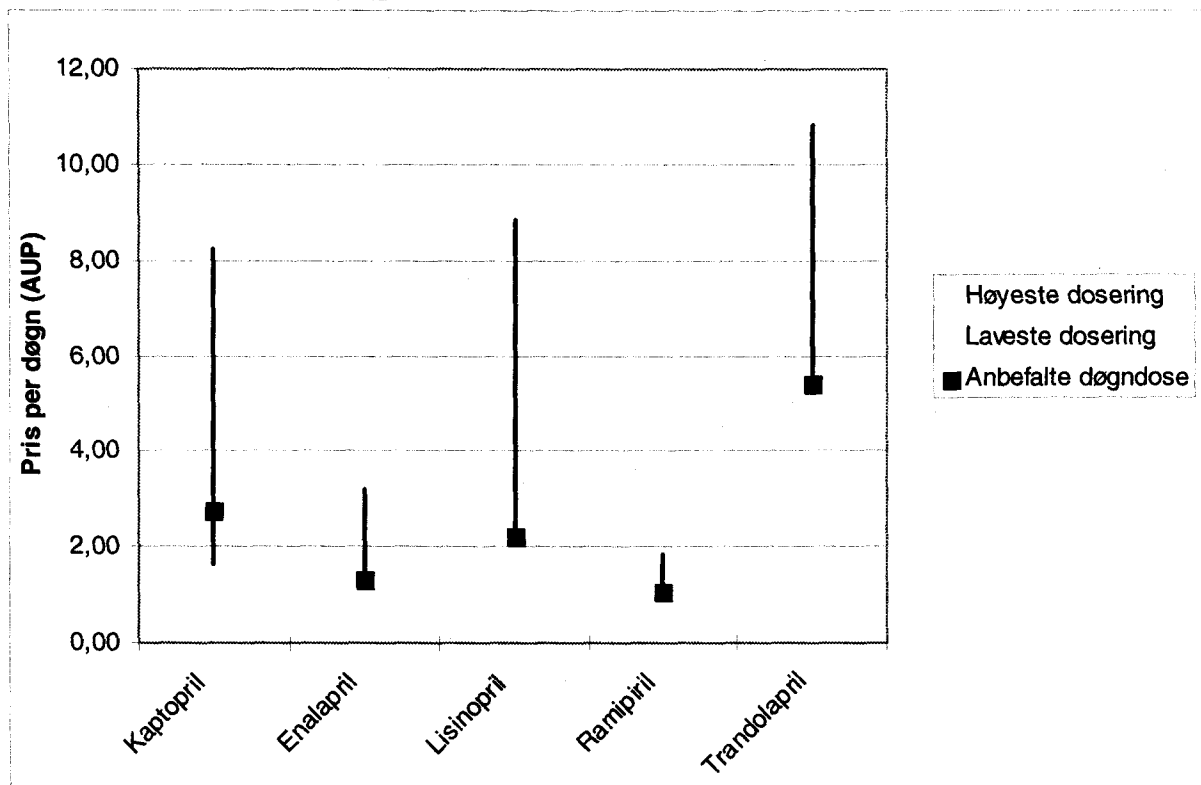
(Andel ordinasjoner under refusjonskoder for hypertensjon er ca. 80 % for diltiazem iht. data fra Reseptregisteret). I den grad det er behov for denne type kalsiumantagonister ved hypertensjonsbehandling vurderes verapamil å være det mest kostnadseffektive behandlingsoalternativet. Legemiddelverket foreslår at amlodipin og felodipin skal være foretrukne legemidler ved hypertensjonsbehandling og at isradipin, lerkanidipin, nifedipin og diltiazem får begrenset refusjon, med krav om at foretrukne legemidler skal forsøkes først.

6.4.5 ACE-hemmere (ATC-C09A/C09B)

Kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril

Samtlige ACE-hemmere har bruksområdet hypertensjon og de er i ustrakt bruk ved hjertesykdom (hjertesvikt, hjerteinfarkt), ved aterosklerotisk sykdom samt ved diabetisk og ikke-diabetisk nefropati. Dokumentasjonen for ACE-hemmere kan samlet sett tyde på at de kliniske effektene gjelder hele legemiddelgruppen. På bakgrunn av ulikheter i individuell dokumentasjon er det imidlertid en del variasjon i formelt godkjente indikasjoner og dermed refusjonsberettiget bruk for andre indikasjoner enn hypertensjon for de ulike ACE-hemmerne. Tolerabiliteten er vanligvis god ved små doser. Tørrhoste er en relativt vanlig bivirkning som oppstår hos 5-20 % av pasienter som har deltatt i kontrollerte kliniske studier.

Prisintervaller ACE-hemmere:



Forbruksstatistikk ACE-hemmere:

Virkestoff	Antall individer 2007	2008	Omsetning i NOK (AUP) 2008
Kaptopril	3 987	3 498	4 184 000
Enalapril	41 789	42 558	18 427 000
Lisinopril	28 411	27 867	16 888 000
Ramipril	47 128	49 956	29 096 000
Trandolapril	117	119	288 000

Kilde: Reseptregisteret



Legemiddelverkets vurdering:

Trandolapril er det eneste legemidlet i gruppen ACE-hemmere som fortsatt har patent og et prisnivå på linje med patenterte ARB. Legemidlet har en beregnet behandlingspris per døgn på NOK 5,40 sammenliknet med NOK 1,08-2,75 for de øvrige ACE-hemmerne. Det finnes ikke dokumentasjon på at trandolapril har en mereffekt sammenliknet med rimeligere ACE-hemmere som kan forsvare den store prisforskjellen. Andel ordinasjoner for trandolapril under refusjonskoder for hypertensjon er ca 74 % iht. data fra Reseptregisteret⁸. Bruk av trandolapril ved hypertensjonsbehandling vurderes ikke som kostnadseffektiv behandling sammenliknet med behandling med rimeligere ACE-hemmere. Oppstart av behandling med trandolapril bør evt. forbeholdes de pasientene som har prøvd, men ikke kan benytte, rimeligere ACE-hemmere. Trandolapril bør derfor ikke være foretrukket legemiddel. Det foreslås at de øvrige ACE-hemmerne plasseres i gruppen med foretrukne legemidler.

6.4.6 Angiotensin reseptor blokkere (ARB) (ATC- C09C/C09D)

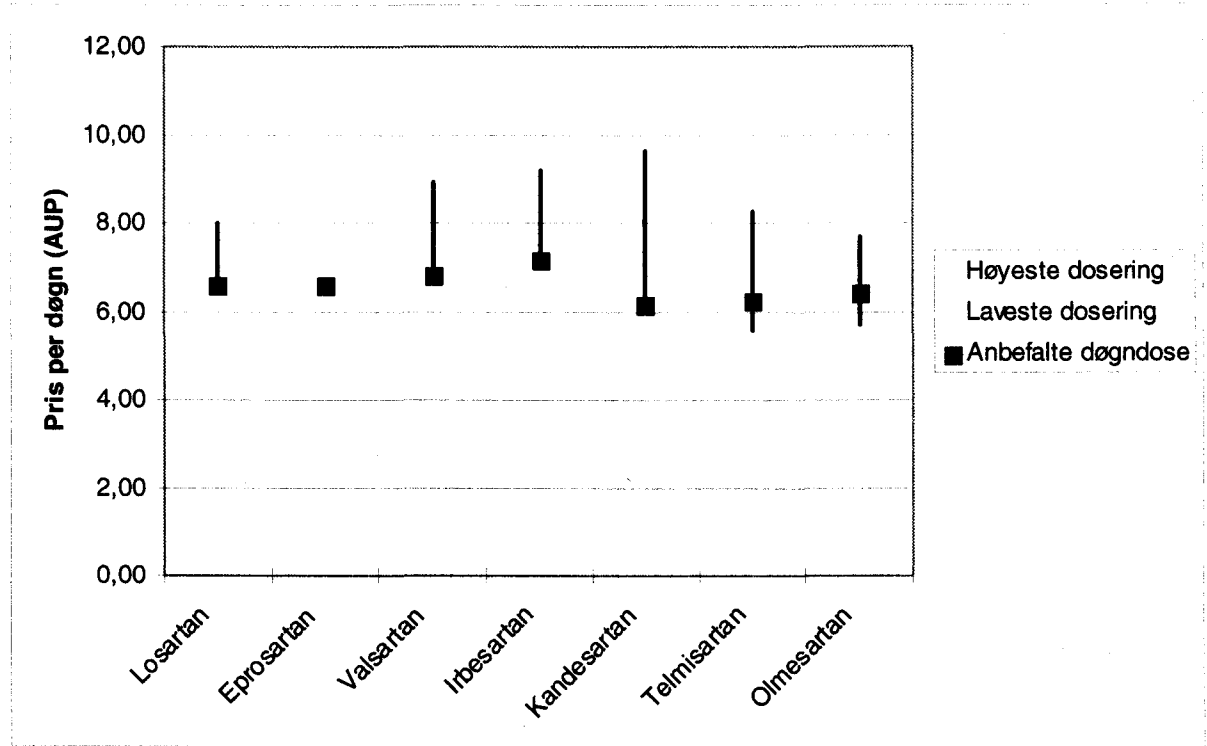
Losartan, valsartan, kandesartan, eprosartan, telmisartan, olmesartan

Samtlige legemidler i denne gruppen har godkjent bruksområde som monoterapi eller tilleggsmiddel ved hypertensjon. Den blodtrykkssenkende effekten er sammenliknbar mellom de enkelte ARBer og med ACE-hemmere. På bakgrunn av ulikheter i individuell dokumentasjon er det også for ARBene noe variasjon i formelt godkjente indikasjoner, blant annet ved hjertesvikt og på bruksområdet nyresykdom hos pasienter med hypertensjon og type 2 diabetes. Per i dag har losartan, valsartan og kandesartan godkjent indikasjon og refusjon ved hjertesvikt, dvs. som tillegg til ACE-hemmer eller som alternativ behandling når ACE-hemmer ikke tolereres. I henhold til nye nasjonale og europeiske retningslinjer sidestilles ARB og ACE-hemmere effektmessig ved hypertensjonsbehandling også hos hypertensjonspasienter med organkomplikasjoner som ved type 2 diabetes og diabetisk nefropati samt hos pasienter med venstre ventrikkel hypertrofi [1, 2,11]. Selv om ARB generelt ikke har dokumentert mereffekt i forhold til ACE-hemmere ved hypertensjonsbehandling, kan de tolereres bedre av noen pasienter som får bivirkninger (bl.a. hoste) av ACE-hemmere.

⁸ Tallene bygger på antall ordinasjoner/DDD for trandolapril under refusjonskoder for hypertensjon av totalt antall ordinasjoner/DDD for samtlige refusjonskoder under § 2 i perioden 3. mars – 31. desember 2008. Det er usikkert hvordan refusjonskodene samsvarer med pasientenes faktiske diagnose. For eksempel vil pasienter som både har hypertensjon og hjertesvikt kunne bli oppført med refusjonskoden for hjertesvikt.



Prisintervaller ARB:



Priser på kombinasjonspreparater av ARB med hydroklortiazid eller amlodipin er ikke inkludert i oversikten. (I dag overstiger ikke prisen på kombinasjonspreparatene summen av prisene på de individuelle kombinasjonene).

Forbruksstatistikk - rene ARB:

Virkestoff	Antall individer		Omsetning i NOK (AUP) 2008
	2007	2008	
Losartan	44 601	44 601	105 793 000
Valsartan	19 497	19 978	45 729 000
Kandesartan	60 228	67 383	136 986 000
Irbesartan	23 784	23 382	57 110 000
Eprosartan	2 210	2 381	4 471 000
Telmisartan	3 809	5 210	10 294 000
Olmesartan	1094	1 532	2 702 000

Kilde: Reseptregisteret

Forbruksstatistikk - ARB i fast kombinasjon med hydroklortiazid:

Virkestoff	Antall individer		Omsetning i NOK (AUP) 2008
	2007	2008	
Losartan + tiazid	63 361	64 439	168 494 000
Valsartan + tiazid	23 363	24 729	66 389 000
Kandesartan + tiazid	39 094	43 821	103 120 000
Irbesartan + tiazid	29 855	31 227	91 621 000
Eprosartan + tiazid	1 427	1 838	4 020 000
Telmisartan + tiazid	2 415	3 316	7 986 000
Olmesartan + tiazid	349	808	1 351 000

Kilde: Reseptregisteret

Legemiddelverkets vurdering:

Døgnprisen for behandling med en ARB ligger vesentlig høyere enn for ACE-hemmere med generisk konkurranse. Beregnet behandlingspris for anbefalt døgndose for den rimeligste



ACE-hemmeren er NOK 1,08 sammenliknet med NOK 6,16-7,18 for den rimeligste og dyreste ARB (hhv. kandesartan og irbesartan). Irbesartan, eprosartan, telmisartan og olmesartan har kun godkjent indikasjon ved hypertensjon. Data fra Reseptregisteret tyder på at for ARB som har godkjent bruk og refusjon for andre indikasjoner enn hypertensjon (hjertesvikt), er hovedandelen av bruken ved hypertensjon; andel ordinasjoner på hypertensjonskoder utgjør 88 %, 95 % og 99 %⁹ for henholdsvis losartan, kandesartan, valsartan av totalt antall ordinasjoner.

Behandlingspriser per døgn for ARB er foreløpig for høye til at generell bruk av legemidlene ved hypertensjon vurderes som kostnadseffektiv behandling sammenliknet med rimeligere, likeverdige legemidler i ATC gruppe C09. For hypertensjonspasienter som har behov for et legemiddel som påvirker renin-angiotensin systemet bør generelt en rimeligere ACE- hemmer med generisk konkurranse forsøkes først. Oppstart av behandling med ARB bør forbeholdes de pasientene som har prøvd, men ikke kan benytte, en ACE-hemmer, som for eksempel pasienter som får bivirkninger i form av tørrhoste. For denne gruppen pasienter vil prisen på ARB i større grad stå i forhold til den behandlingmessige verdien. Hvilke pasienter som vil få bivirkninger av en ACE-hemmer kan i dag ikke identifiseres før oppstart av behandling. Legemiddelverket foreslår derfor at ARB ikke blir blant de foretrukne legemidlene ved hypertensjonsbehandling.

7. Annonisert revurdering av refusjonsstatus – angiotensin reseptor antagonister (ARB)

7.1 Kunnskapsoppsummering - angiotensin reseptor antagonister (ARB)

På oppdrag fra Legemiddelverket har Kunnskapscenteret utarbeidet en rapport om effekt og sikkerhet av ARB, med og uten diuretika, hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati. Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter som ble publisert høsten 2008 [7]. Effekten av ARB på harde endepunkter som død, kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, hjerneslag) og terminal nyresvikt ble undersøkt.

For pasienter med hypertensjon ble det ikke identifisert systematiske oversikter som direkte sammenliknet de ulike ARB. Det ble heller ikke funnet tilstrekkelig data til å undersøke om det er noen forskjell mellom de ulike ARB med hensyn til bivirkninger, men generelt så ARB ut til å være godt tolerert.

Det forelå noen studier som sammenlignet ARB med legemidler fra andre legemiddelgrupper eller placebo på harde endepunkter (total dødelighet, kardiovaskulær dødelighet, kardiovaskulære hendelser dvs. hjerteinfarkt, slag og terminal nyresvikt). For de fleste sammenligninger ble det imidlertid ikke påvist noen statistisk signifikante forskjeller i effekt, og det var ikke noe entydig mønster i resultatene. For hypertensjonspasienter er det bl.a. utført studier hvor komparatorer til ARB var betablokkeren atenolol og kalsiumantagonisten amlodipin. Det ble funnet statistisk signifikant forskjell mellom losartan og atenolol med hensyn til slag i favør av losartan, og statistisk signifikant forskjell mellom valsartan og

⁹ Tallene bygger på antall ordinasjoner/DDD for losartan, kandesartan og valsartan under refusjonskoder for hypertensjon av totalt antall ordinasjoner/DDD for samtlige refusjonskoder under § 2 i perioden 3. mars – 31. desember 2008. Dagens andel under hypertensjonskoder er sannsynligvis noe lavere både for kandesartan og valsartan siden disse fikk refusjon for hjertesvikt først høsten 2008. Det er usikkert hvordan refusjonskodene samsvarer med pasientenes faktiske diagnose. For eksempel vil pasienter som både har hypertensjon og hjertesvikt kunne bli oppført med refusjonskoden for hjertesvikt.



amlodipin med hensyn til hjerteinfarkt i favør av amlodipin. Det var også en statistisk signifikant risikoreduksjon for ikke-dødelige slag ved bruk av kandesartan sammenlignet med placebo. Kunnskapssenterets vurdering var at samlet sett kommer ARB verken bedre eller dårligere ut enn komparatorene.

7.2 Innesendt dokumentasjon for ARB fra MT-innehavere

I juni 2007 sendte Legemiddelverket brev til innehavere av markedsføringstillatelse (MT-innehavere) for ARBer og informerte om at det skulle gjennomføres en revurdering av refusjonsstatus på området. Det ble i brevet bedt om at MT-innehavere skulle sende inn dokumentasjon på at legemiddelforskriftens kriterier for generell refusjon var oppfylt.

Legemiddelverket mottok dokumentasjon fra flere av MT-innehaverne. De fleste hadde valgt å utføre legemiddeløkonomiske analyser med sammenlikning av sitt produkt mot én eller flere ARBer. Ett firma valgte å sammenligne sitt produkt med ACE-hemmere. Et annet firma sendte kun effektdokumentasjon og ingen legemiddeløkonomisk analyse, men valgte i stedet å diskutere konsekvenser av ulike potensielle tiltak innen blodtrykksbehandling. Den innsendte dokumentasjonen gir svært sprikende resultater og danner ikke noe godt grunnlag for å trekke overordnede konklusjoner om forskjeller i effekt eller kostnadseffektivitet mellom de ulike ARBene eller mellom ARBene og andre legemiddelgrupper.

Helsedirektoratet har siden 2004 arbeidet med nye nasjonale retningslinjer for primærforebygging av hjerte-karsykdommer, og disse ble sent på høring i november 2008. Legemiddelverket anså det da lite hensiktsmessig å revurdere refusjonsstatus kun for gruppen ARB, og det ble besluttet å gjennomføre en bredere revurdering som inkluderte samtlige legemiddelgrupper ved behandling av høyt blodtrykk.

8. Forslag til endringer i refusjonsstatus for blodtrykksenkende legemidler

- Dagens refusjonsvilkår om at tiazider skal være førstevalg ved behandling av ukomplisert hypertensjon fjernes og utvalget av legemidler som kan forskrives uten spesifikke vilkår ved hypertensjon utvides. Forslaget innebærer at legemidler i gruppen tiazider likestilles med de rimeligste representantene i gruppene betablokkere, kalsiumantagonister og ACE-hemmere ved behandling av hypertensjon. Dette innebærer at legemidler med generisk konkurranse fra alle disse gruppene kan være mulige førstevalg. Prisnivået for flere av de mest omsatte legemidlene i gruppene betablokkere, kalsiumantagonister og ACE-hemmere har blitt vesentlig redusert de siste årene, og endringen understøttes både av norske og britiske helseøkonomiske analyser samt anbefalinger gitt i nasjonale og europeiske retningslinjer for hypertensjonsbehandling.
- Det foreslås ikke å fjerne legemidler fra forhåndgodkjent refusjon, men at det for enkelte legemidler og legemiddelgrupper innføres spesifikke refusjonsvilkår. For de legemidlene som får begrenset refusjon vil nye vilkår gjelde ved hypertensjon dvs. for følgende refusjonskoder:

”Hypertensjon ukomplisert”:	ICPC-2/ICD-10: K86/I110
”Hypertensjon komplisert”:	ICPC-2/ICD-10: K87/I11-I13, I115



Mange av legemidlene har godkjent indikasjon og refusjon for andre bruksområder (angina pectoris, hjertesvikt, arytmier, sekundærprofylakse etter infarkt etc.) i tillegg til hypertensjon, og **det presiseres at foreslåtte refusjonsvilkår kun gjelder for bruk under refusjonskoder ved hypertensjon**. Legemiddelverket påpeker også at refusjon for legemidler generelt begrenses av legemidlets indikasjon, og at disse opplysningene fremkommer under "Refusjonsberettiget bruk" i refusjonslisten.

1) Legemidler som blir foretrukne ved behandling av høyt blodtrykk (Tabell 3)

Legemidlene som er oppført i denne gruppen omfatter representanter fra diuretika, betablokkere, kalsiumantagonister og ACE-hemmere. Plassering av legemidler i denne gruppen innebærer ikke at legemidlene, medisinsk sett, er førstevalg eller likestilte behandlingsalternativer hos alle grupper hypertensjonspasienter. Utvalget baserer seg på en sammenlikning av effekt og prisnivå innenfor legemiddelgruppene diuretika, betablokkere, kalsiumantagonister og midler som påvirker renin-angiotensin systemet (ARB og ACE-hemmere). Hvis man antar en tilnærmet likeverdig effekt ved generell hypertensjonsbehandling innenfor gruppene (klasseeffekt), vil i hovedsak patenterte virkestoff med høyere pris bli vurdert som de minst kostnadseffektive behandlingsalternativene innenfor hver gruppe. Se avsnitt 6.4 for nærmere vurdering av de enkelte legemidlene.

Tabell 3

Refusjonsstatus ved høyt blodtrykk	Diuretika *) (ATC 03)	Betablokkere (ATC 07)	Kalsiumantagonister (ATC 08)	ACE-hemmere (ATC 09)	ARB (ATC 09)	Antihypertensiva (ATC 02)
1) Foretrukne legemidler ved behandling av høyt blodtrykk	-hydroklortiazid -bendroflumetiazid m/ kaliumtilskudd eller kaliumsparere	-atenolol -propranolol -metoprolol -karvediolol	-amlodipin, -felodipin -verapamil	-kaptopril -enalapril -lisinopril, -ramipril + faste komb. med tiazid		
2) Legemidler som bare refunderes når foretrukne legemidler ikke gir tilfredsstillende effekt eller uakseptable bivirkninger		-labetalol -bisoprolol + faste komb. med tiazid	-isradipin -lerkanidipin -nifedipin -diltiazem	-trandolapril	-losartan, -valsartan -kandesartan -irbesartan -eprosartan -telmisartan -olmesartan + faste komb. med tiazid eller amlodipin	-hydralazin -moksonidin -doksazosin

*) Furosemid og spironolakton er ikke ført opp i tabell 3. Legemidlene har begrensninger i indikasjon/bruksområdet som ikke gjør dem egnet ved generell hypertensjonsbehandling som foretrukket legemiddel. De benyttes likevel ved hypertensjonsbehandling hos grupper av pasienter med ulike organkomplikasjoner/tilleggssykdommer og hvor tiazider ikke er egnet. Tiazidvedtaket vil ikke lenger være gjeldende for furosemid og spironolakton, samtidig anser Legemiddelverket det som lite hensiktsmessig å innføre andre spesifikke refusjonsvilkår for disse to.



2) Legemidler som får spesielle vilkår for bruk ved behandling av høyt blodtrykk (Tabell 3)

a) For gruppen angiotensin reseptor antagonist (*losartan, valsartan, kandesartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan, olmesartan*) og ACE- hemmeren *trandolapril* samt kombinasjonspreparater som inneholder disse virkestoffene, foreslås det innført følgende refusjonsvilkår knyttet til bruk ved høyt blodtrykk:

- Ved oppstart og endring av behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne blodtrykkssenkende legemidler* benyttes. Refunderes kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt eller får uakseptable bivirkninger ved bruk av foretrukne legemidler. Foretrukket ACE-hemmer skal være forsøkt.

* hydroklortiazid, bendroflumetiazid og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere
atenolol, propranolol, metoprolol, karvediolol
amlodipin, felodipin, verapamil
kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril og kombinasjoner med hydroklortiazid

b) For kalsiumantagonistene *isradipin, lerkandipin, nifedipin, diltiazem*, betablokkere *labetalol* og *bisoprolol* samt *moksonidin, hydralazin* og *doksazosin* foreslås det innført følgende refusjonsvilkår knyttet til bruk ved høyt blodtrykk:

- Ved oppstart og endring av behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne blodtrykkssenkende legemidler* benyttes. Refunderes kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende eller får uakseptable bivirkninger ved bruk av foretrukne legemidler.

* hydroklortiazid, bendroflumetiazid og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere
atenolol, propranolol, metoprolol, karvediolol
amlodipin, felodipin, verapamil
kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril og kombinasjoner med hydroklortiazid

9. Diskusjon

9.1 Konsekvenser for pasienter og forskrivere

Legemiddelverkets forslag til refusjonsvilkår innebærer et krav om bruk av foretrukne legemidler ved *oppstart og endring* av blodtrykkssenkende behandling. Forslaget innebærer at allerede velregulerte hypertensjonspasienter ikke behøver bytte behandling.

I forbindelse med implementering av nye retningslinjer for primærprofylakse vil sannsynligvis mange fastleger evaluere behandlingen hos en del av sine pasienter, inkludert gjennomgang av medikamentell blodtrykkssenkende behandling. Spesielt for pasienter med hypertensjon uten tilleggssykdommer bør legen generelt overveie mulighetene for å foreta et bytte fra et ikke-foretrukket til et foretrukket legemiddel. Det nye refusjonsvilkåret innebærer at ved *oppstart og endring* av hypertensjonsbehandling skal pasienten først forsøke foretrukne legemidler. Legemiddelverket anser at både antall foretrukne legemidler som bør forsøkes, og evt. hvilke kombinasjoner, er individuelle medisinske vurderinger som bør overlates til den enkelte forskriver. Før forskrivning av ARB gjelder kravet om at pasienten først skal ha forsøkt en ACE-hemmer.



Det er forventet patentutløp på de fire mest omsatte ARB (losartan, valsartan, kandesartan og irbesartan) i perioden 2009-2012. Mest sannsynlig vil disse virkestoffene i løpet av de nærmeste tre årene få generisk konkurranse og priskutt etter ordinære trinnprissatser. Legemiddelverket har ikke detaljert kjennskap til hvilke legemidler som er omfattet av hvilke patenter, tidslinjer for patentutløp og dermed forventede tidspunkt for reell generisk konkurranse for det enkelte legemiddel. Ved det tidspunktet de ulike ARB, evt. også patenterte kalsiumantagonister og betablokkere, enten får generisk konkurranse og trinnpris eller en pris ned mot nivå for legemidlene med generisk konkurranse, vil kravet om at foretrukket legemiddel skal benyttes først, kunne revurderes.

9.2 Økonomiske konsekvenser ved innføring av nye refusjonsregler

I dagens refusjonsvilkår ved hypertensjonsbehandling er det ingen avgrensning av refusjon til definerte risikogrupper. Dersom de nye retningslinjene for primærprofylakse, som tar utgangspunkt i å vurdere behandling ut i fra samlet risikoprofil, etterleves, vil det sannsynligvis medføre at flere pasienter i aldersgruppen 40-49 år etter hvert vil få behandling. Imidlertid vil det også være pasienter, spesielt i de eldste aldersgruppene, som i dag får behandling som ikke vil kvalifisere for det iht. de nye retningslinjene. Det er dermed usikkert hvordan de nye retningslinjene vil påvirke den totale pasientpopulasjonen som vil behandles, og dermed utgiftene til medikamentell blodtrykkssenkende behandling over Folketrygdens budsjett.

De økonomiske konsekvensene av de foreslåtte refusjonstiltakene er usikre. Det antas at det ikke innebærer vesentlige budsjettmessige endringer for Folketrygden (legemidler i blåreseptordningen) å likestille refusjonsstatus for tiazider med de mest benyttede alternativene med generisk konkurranse i gruppene betablokkere, kalsiumantagonister og ACE-hemmere.. Tidligere prisforskjeller mellom tiazider og flere av de mest benyttede legemidlene innenfor disse alternativene gruppene har blitt vesentlig redusert de siste 5 årene. Tall fra Reseptregisteret (avsnitt 6.4.2) over totalt antall individer som har hentet ut rene tiazidpreparater (dvs. kun tiazider eller tiazid i kombinasjon med kalium eller kaliumsparere) var ca. 108 000 i 2008. Antall hypertensjonspasienter som kun står på tiazid som monoterapi er sannsynligvis vesentlig lavere da tallene ikke er justert for at tiazider også benyttes på andre bruksområder enn hypertensjon, og fordi en del hypertensjonspasienter som står på rene tiazidpreparater også behandles med andre blodtrykkssenkende legemidler i tillegg (individuelle kombinasjoner).

Det er foretatt forenklete beregninger på forventet innsparing per pasient som benytter ACE-hemmer i stedet for ARB eller en rimeligere kalsiumantagonist i stedet for et dyrere alternativ:

- Forenklet beregning på forventet innsparing per pasient som benytter ACEi fremfor ARB
For å beregne innsparing per pasient som bruker en ACEi i stedet for en ARB har vi lagt til grunn pris for anbefalte doser fra preparatomtalen for det medikamentet i hver legemiddelgruppe som i følge Farmastat ble mest brukt målt i DDD for 2008, nærmere bestemt ramipril og kandesartan. Man kan selvsagt diskutere hvilke priser som bør ligge til grunn for en slik beregning, men i tillegg til å være desidert mest brukt, er begge disse legemidlene billigst innen sin gruppe. Anbefalt dose er 2,5-5 mg ramipril og 8 mg kandesartan. Det er usikkert hva som er ekvivalente doser av ramipril og kandesartan, men



vi valgte å sammenligne prisen for 5 mg ramipril med 8 mg kandesartan i vår analyse, siden det gir det mest konservative resultatet.

Ett døgn behandling med ramipril og kandesartan koster henholdsvis NOK 1,32 og 6,16 inkludert mva., noe som tilsvarer en forskjell per døgn på NOK 4,84. Dette utgjør en maksimal årlig innsparing per pasient på NOK 1 767.

- Forenklet beregning på forventet innsparing per pasient som benytter en rimeligere kalsiumantagonist fremfor lerkandipin.
Lerkandipin har vokst kraftig i omsetning de siste år. Dette er et nytt og patentert legemiddel som ligger høyere i pris enn kalsiumantagonister med generisk konkurranse, uten at det er vist noen mereeffekt. Vi valgte å sammenligne med amlodipin, den rimeligste og desidert mest brukte kalsiumantagonisten. Også her er doseringen usikker, men hvis anbefalt dosering fra preparatomtalene legges til grunn, koster ett døgn behandling med lerkandipin og amlodipin henholdsvis NOK 3,26 og 0,99. Dette tilsvarer en forskjell på NOK 2,27, eller maksimalt NOK 829 per år.

10. Referanser

- [1] Helsedirektoratet. Nasjonale Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. 2009; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00116/Nasjonale_Retningsl_116709a.pdf.
- [2] Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Primærforebygging av hjerte- og karsykdom, med hovedvekt på medikamentelle tiltak. 2008; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/4137.cms>.
- [3] Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Kostnader og leveårsgevinster ved medikamentell primærforebygging av hjertekarsykdom. 2008; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/4786.cms>.
- [4] Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions. 2008; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/4097.cms>.
- [5] Reseptregisteret. Statistikk fra reseptregisteret. 2009; Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
- [6] Folkehelseinstituttet. Legemiddelstatistikk 2009:1. Legemiddelforbruket i Norge 2004-2008; Available from: <http://www.legemiddelforbruk.no/>.
- [7] Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Effekt og sikkerhet av angiotensin reseptorblokkere med og uten diuretika hos pasienter med hypertensjon, hjertesvikt eller diabetisk nefropati. 2008; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/4045.cms>.





[8] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. En genomgång av de läkemedel som sänker blodtrycket. 2008; Available from: <http://www.tlv.se/lakemedel/genomgang-av-lakemedel/avslutade-genomgangar/hogt-blodtryck/>.


[9] Lægemiddelstyrelsen. Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til hjerte-karsygdomme i ATC-grupperne C02, C03, C07, C08 og C09. 2008; Available from: <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=13042>.

[10] National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of hypertension in adults in primary care. 2006; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG34>.

[11] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-87.


Kristin Svanqvist
seksjonssjef


Hilde Røshol
seniorrådgiver


Janicke Nevjar
forsker



Vedlegg 2)

ATC-koder

C02 Antihypertensiver

C02AC05 Moxonidin
C02CA04 Doxazosin
C02DB02 Hydralazin

C03 Diuretika

C03AA01 Bendroflumetiazid
C03AA03 Hydroklortiazid
C03AB01 Bendroflumetiazid og kalium
C03CA01 Furosemid
C03DA01 Spironolakton
C03EA01 Hydroklortiazid og kaliumsparende midler

C07 Betablokkere

C07AA05 Propranolol
C07AB02 Metoprolol
C07AB03 Atenolol
C07AB07 Bisoprolol
C07AG01 Labetalol
C07AG02 Karvedilol
C07BB07 Bisoprolol og tiazider

C08 Kalsiumantagonister

C08CA01 Amlodipin
C08CA02 Felodipin
C08CA03 Isradipin
C08CA05 Nifedipin
C08CA13 Lerkanidipin
C08DA01 Verapamil
C08DB01 Diltiazem

C09 Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet

C09AA01 Kaptopril
C09AA02 Enalapril
C09AA03 Lisinopril
C09AA05 Ramipril
C09AA10 Trandolapril
C09BA02 Enalapril og diuretika
C09BA03 Lisinopril og diuretika
C09BB02 Enalapril og lercanidipin
C09CA01 Losartan
C09CA02 Eprosartan
C09CA03 Valsartan
C09CA04 Irbesartan
C09CA06 Kandesartan
C09CA07 Telmisartan
C09CA08 Olmesartan



C09DA01	Losartan og diuretika
C09DA02	Eprosartan og diuretika
C09DA03	Valsartan og diuretika
C09DA04	Irbesartan og diuretika
C09DA06	Kandesartan og diuretika
C09DA07	Telmisartan og diuretika
C09DA08	Olmesartan og diuretika
C09DB01	Valsartan og amlodipin