

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

organisationer er at være på forkant med udviklingen, herunder at give læger og patienter bedre indsigt i, hvordan markedsføring virker, hvordan man kan ekstrahere den relevante information fra lægemiddelindustrien og frasortere den rene markedsføring: Vi foreslår, at man såvel på kandidatuddannelsen som senere i lægelivet sikrer øget fokus på interaktionen mellem lægemiddelindustrien og de øvrige aktører i sundhedsvæsenet.

Korrespondance: *Jens Søndergaard*, Forskningsenheden for Almen Medicin, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, DK-5000 Odense C. E-mail: jsoendergaard@health.sdu.dk

Antaget: 15. november 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J et al. A national survey of physician-industry relationships. *N Engl J Med* 2007;356:1742-50.
2. Schramm J, Andersen M, Vach K et al. Promotional methods used by representatives of drug companies: A prospective survey in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2007;25:93-7.
3. Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med* 2004;351:1885-90.
4. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs—the importance of who says what. *Fam Pract* 2003;20:61-8.
5. Husby T. [Cooperation between physicians and pharmaceutical consultants. A questionnaire study]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991;111:2758-60.
6. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.
7. Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med* 1982;73:4-8.
8. Katz D, Caplan AL, Merz JF. All gifts large and small: toward an understanding of the ethics of pharmaceutical industry gift-giving. *Am J Bioeth* 2003;3:39-46.
9. Prosser H, Walley T. New drug uptake: qualitative comparison of high and low prescribing GPs' attitudes and approach. *Fam Pract* 2003;20:583-91.
10. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290:921-8.

National Rekommandationsliste – hvad hviler den på?

Institutchef Jens P. Kampmann, farmaceut Dorte Glintborg & farmaceut Mikael Juul Bygsø

Institut for Rationel Farmakoterapi, Lægemiddelstyrelsen

Første udgave af den Nationale Rekommandationsliste blev lanceret i foråret 2007, efter at arbejdet med listen havde pågået i mere end tre år. Det er den første landsdækkende lægemiddelrekommandationsliste, og den har som sådan vakt en del opmærksomhed, ikke mindst fra lægemiddelindustriens side. Her beskrives tilbivelseshistorien, udvælgelseskriterier og specielt, hvad disse hviler på. Endelig omtales listens fremtid, dvs. dens løbende opdatering, anvendelse og udvikling.

De første tanker om en national rekommandationsliste opstod omkring 2002, hvor det fra flere sider blev antydnet, at en sådan liste dels måtte være en naturlig opgave for Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) dels kunne være til stor nytte for de dengang amtslige – senere regionale – lægemiddelkomiteer. Dette centraliseringsønske skulle holdes op mod ønsket om decentralt ejerskab til rekommandationerne og det hensigtsmæssige i, at så mange som muligt fik lejlighed til at deltage i arbejdet. Rutinekopiering af en central liste er simpelthen imod selve ideen i lægemiddelkomiteearbejdet.

Det første synspunkt vandt, og i 2003 gik arbejdet i gang med at etablere en styregruppe og tilrettelægge procedurene. Efter en initial usikkerhed bestemte IRF, at der skulle nedsæt-

tes en styregruppe, der var udpeget af forskellige medicin-tunge videnskabelige selskaber og organisationer, nemlig to fra Dansk Medicinsk Selskab, to fra Praktiserende Lægers Organisation, to fra Dansk Selskab for Intern Medicin og en fra Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi. Endvidere deltog chefen for IRF i styregruppen. IRF fungerede som sekretariat.

Udvælgelsesprocessen

Til selve udvælgelsesprocessen af præparater blev der nedsat forskellige specialistgrupper med hver ca. seks medlemmer – der også var udvalgt af de relevante medicinske selskaber. Disse udviste stor velvillighed, men processen har været kompliceret og tidskrævende.

Specialistgrupperne har ved flere møder gennemgået lægemiddelsortimentet inden for de respektive specialeområder eller rettere sagt de grupper, som styregruppen havde bestemt skulle medtages. Her fulgte man de almindelige principper for rekommandationslister, der skulle omfatte gængs brugte grupper af lægemidler med specielt henblik på almen praksis. Samtidig bestemte styregruppen, at prisspørgsmål var listen ivedkommende. Herved blev to punkter tilgodeset, idet man på denne måde dels imødegik en potentiel klage over ensretning dels samtidig kunne imødekomme ønsket om perifer medbestemmelse i den endelige udvælgelsesproces, hvor prisen selvfølgelig er et vigtigt argument. Tilbage var lægemiddelvalgets allervigtigste spørgsmål: nemlig forholdet mellem effekt og bivirkninger.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Alle lægemidler i de behandlede grupper blev inddelt i tre undergrupper nemlig midler, der rekommanderes, midler til anvendelse i specielle eller særlige situationer og endelig midler, der ikke kunne rekommanderes. Dette valg var svært nok, men endnu sværere var at sætte ækvieffektive doser på. Dette er dog helt afgørende, for at de regionale lægemiddelkomiteer kan foretage det endelige valg.

Kriterier for udvælgelsen

Grundlaget for listen er publiceret evidens for effekt og bivirkninger, men ikke priser [6]. Kriterierne for inddelingen bygger på randomiserede undersøgelser [1] med alle de problemer, dette indebærer, idet metaanalyser rangeres højest (evidensniveau 1a).

Det vigtigste er nok at vurdere effektparameterens relevans. Surrogatparametre kan inkluderes, hvis disse er valide-rede. Relevansen af en effektparameter kan alene bedømmes ud fra eksperternes kliniske erfaring, mens der kan skjule sig mange »fælder« i måleskalaer. F.eks. kan disse favorisere lægemidler, der er mere angstdæmpende, mens andre skalaer lægger mindre vægt på dette, så de bedre kan anvendes, hvis det aktuelle lægemiddel ikke i så udtalt grad har denne egen-skab. Forholdet mellem p-værdier eller sikkerhedsgrænser og klinisk relevans er velkendt.

Arbejdet drejer sig først og fremmest om en sammenligning mellem forskellige analoge midler, dvs. midler fra samme lægemiddelgrupper som protonpumpehæmmere, benzodiazepiner og nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) osv. Allerede her er der problemer. Kan man f.eks. slå z-sovemidlerne (zaleplon, zolpidem og zopiclon) sammen med de egentlige benzodiazepiner? Og hvordan med calciumblokkere og β -blokkere? Repræsenterer de en, to eller tre undergrupper? Der er ofte ikke noget facit, og der må stoles på klinikkernes ekspertise og danske terapitraditioner. Praktiske forhold, som beviste komplianshensyn, blev medtaget – men underordnet de andre kriterier.

Relative ændringer i oddsratioer, risikoreduktioner m.v. er oftest svigefulde og kan almindeligvis ikke anvendes. I stedet skal man bruge absolutte tal, *number needed to treat* o.l. [2]. Der skal også tages hensyn til *last observation carried forward* (LOCF), sammensatte effektmål, noninferioritetsstudier, hvor valget af mindste relevante forskel er afgørende for undersøgelsens udfald [3-5] og endelig til det forhold, at der meget sjældent – om overhovedet nogensinde – findes situationer, hvor hele gruppen af analoge midler er sammenlignet på en gang. Her må så sammenlignes »gennem tredje led«, der ofte er placebo med alle de små, men ofte næsten usynlige forskelle i design, der gør, at tilsyneladende ens undersøgelser alligevel kan falde forskelligt ud. Den nødvendige viden om metode og resultatanalyse er sikret ved, at specialistgrupperne er repræsentanter for selskaberne, som i sig selv har en betydelig videnskabelig ekspertise.

Ekstrapolationens kunst

Et helt specielt problem er ekstrapolation. Undertiden findes der ikke sammenlignende undersøgelser på netop den aktuelle delindikation. Kan midlerne så ikke sættes i samme gruppe? F.eks. er nogle »sartaner« ikke godkendt til behandling af hjerteinsufficiens. Er disse midler så ikke analoge? Yderst fornuftigt skriver Infomatum i den grønne kittelbog: »Der er formentlig ingen farmakodynamisk forskel mellem præparaterne, men der er forskel på dokumentationen for effekt ved de enkelte præparater«. Nogle interessenter vil hævde, at for at to analoge midler skal være terapeutisk substituerbare, skal de på alle indikationer have dokumenteret matematisk samme virkning og bivirkninger. Dette er despekt eller vankundighed over for naturvidenskaben. Det ses simpelthen aldrig. Det er heller ikke nødvendigt. Klinisk analogsubstitution indebærer, at effekten blot skal være nogenlunde ens inden for hovedindikationerne, og her kvalificeres protonpumpehæmmere (PPI) på en forbilledlig måde. Derfor er det kun en rekommandationsliste – ikke et eksercitsreglement – og lægens individuelle bedømmelse kan ikke undværes. At et middel ikke er rekommanderet betyder ikke nødvendigvis, at det aldrig skal bruges – almindeligvis bare ikke som første valg (**Figur 1**).

Der kan ikke gives faste regler for ekstrapolation, men man

J01FA: Makrolider

Rekommanderet:

Roxitromycin
Clarithromycin

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde:

Azithromycin

Ikkerekommanderet:

Erythromycin

Erythromycin har flest bivirkninger i form af abdominalsmerter, mens azithromycin langt overvejende bør anvendes til intracellulært lejrede mikroorganismer som chlamydia og ved atypisk pneumoni. Roxitromycin og clarithromycin bør almindeligvis foretrækkes.

N02B: Svage analgetika

Rekommanderet:

Paracetamol 1.000 mg \times 3-4

Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde:

Acetylsalicylsyre 1.000 mg \times 3-4
Acetylsalicylsyrekombinationer

Ikkerekommanderet:

Phenozonkombinationer
Salicylamidkombinationer

Paracetamol bør altid være førstevalg. Kun ved utilstrækkelig effekt af paracetamol, når det er anvendt i maksimal dosis, bør der skiftes til acetylsalicylsyre, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer eller tillægges andre analgetika. Ækvieffektiv dosis af ibuprofen er 400 mg til 1.000 mg paracetamol.

Figur 1. Eksempler på lægemiddelgrupper med midler i alle tre rekommandationsgrupper.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

må bevæge sig over imod mere objektive kriterier som nogenlunde ens kemi, nogenlunde ens virkningsmekanismer med ens angrebsreceptorer, virkning og bivirkninger – uden at »nogenlunde« helt kan defineres. Der vil altid kunne skabes debat om ekstrapolationens tilladelighed, og dette punkt har netop været et hovedemne under rekommandationslistens tilblivelseshistorie. Hertil kommer det kommercielle argument om ophavsret til en indikation. Heldigvis er læger ikke bundet af en sådan officiel registreret indikation.

Efter at ekspertgruppen oftest, men ikke altid i enighed således har inddelt områdets lægemidler i de tre grupper, går deres forslag til styregruppen, der – eventuelt efter yderligere konsultation med ekspertgruppen – tager en beslutning. Der har kun sjældent være uenighed, men f.eks. med hensyn til glitazonernes placering var der en vis debat, specielt ophedet af dels eksperternes ståsted dels af, at der på daværende tidspunkt indløb meddelelser om flere hidtil ukendte bivirkninger.

Herefter går forslaget så i høring til en bredere kreds af



Institut For Rational Farmakoterapi er en del af Lægemiddelstyrelsen.

videnskabelige selskaber og andre interessenter, og det lægges også ud på IRF's hjemmeside, så alle kan kommentere. Høringssvarene, hvoraf de fleste er forudsigelige, behandles så igen i styregruppen, der herefter tager den endelige bestemmelse.

Faktaboks

Vigtige forhold ved vurderingen af randomiserede undersøgelser og dermed for valg til Den Nationale Rekommandationsliste

Er undersøgelsen korrekt randomiseret og af passende størrelse (beregnet) ud fra relevante værdier (som vurderes ud fra klinisk erfaring og judgement)?

Er det aktuelle middel sammenlignet med et andet realistisk middel i korrekt dosering?

Er det en realistisk effektparameter eller en valideret surrogatparameter (som f.eks. blodtryk, men ikke knoglemineralindhold)?

Er effektparameteren udtrykt relativt eller – bedre – i absolutte enheder?

Hvordan vurderes sammensatte endepunkter, *last observation carried forward* eller overdrevne ekstrapolationer uden mønster?

Er grænseværdierne for noninferioritet godt nok beskrevet?

Er bivirkninger godt nok beskrevet eller opdelt i mange, mindre ikkesignifikante grupper?

Er diskussionen tydeligvis tendentiøs?

Er praktiske forhold behandlet seriøst?

– og så når den endelige brug skal vurderes:

Er der et fornuftigt cost-benefit-forhold med redegørelse for alle afledte konsekvenser?

Anvendelse

Efter vedtagelsen af rekommandationslisten over de udvalgte lægemiddelgrupper er den dels lagt på nettet dels udkommet i fotokopieret form. Hvordan anvendes den så? Listen er først og fremmest beregnet til anvendelse for forskellige lægemiddelkomiteer, både i primær- og sekundærsektoren. Desuden kan listen også anvendes af det enkelte lægehus eller den enkelte læge, men dette er vanskeligere, da listen jo ikke viser de enkelte udvalgte midler, men alle de midler, der kan bruges som grundlag for at udvælge et sortiment til den kliniske hverdag. Listen kan således være en modvægt mod den ofte fragmenterede viden om lægemidler, som markedsføring hyppigt giver.

Det er hensigten, at de enkelte terapigrupper skal opdateres ca. en gang om året – afhængig af nye præparater og relevant klinisk viden.

Brugbarheden kan dog på lidt længere sigt styrkes yderligere. Det menes, at et af kravene til lægemiddelinformation, der virker og ændrer vaner, er, at den skal være til stede i selve ordinationsøjeblikket. Da det meste ordination nu sker elektronisk, er det langtidsplanen – i samarbejde med regionerne – at få listen ind i de forskellige systemer og på denne måde øge dens anvendelighed og evne til at ændre vaner fra godt til bedre. Selv om der som sædvanlig er mange – overvejende menneskeskabte – problemer, er denne proces dog allerede godt i gang i form af en fælles it-plattform for regionernes basislister [7] – og Den Nationale Rekommandationsliste får således mulighed for at gøre ordinationspraksis i Danmark endnu bedre.

For yderligere information om Den Nationale Rekommandationsliste henvises til IRF's hjemmeside [8].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: Jens P. Kampmann, Institut for Rationel Farmakoterapi, Lægemiddelstyrelsen, DK-2300 København S. E-mail: jpk@dkma.dk

Antaget: 4. februar 2009
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Styregruppen takkes for bistand ved udarbejdelsen af artiklen.

Litteratur

1. Altman DG. Randomisation. *BMJ* 1991;302:1481-2.
2. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials *JAMA* 2002;287:2813-4.
3. Liu M, Wei L, Zhang J. Review of guidelines and literature for handling mis-

sing data in longitudinal clinical trials with a case study. *Pharmaceut Stat* 2006;5:7-18.

4. Ferreira-González I, Permyer-Miralda G, Busse J et al. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 2007;60:651-7.
5. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol* 2007;46:947-54.
6. Kjaergaard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002;325:249-52.
7. www.basislisten.dk (6. februar 2009)
8. www.irf.dk (6. februar 2009)

Tilskudsordningens betydning for lægemiddelforbruget

Farmaceut Ulla Kirkegaard Madsen

Lægemiddelstyrelsen

Det danske medicintilskudssystem har til hensigt at sørge for, at ingen patienter af økonomiske grunde behøver undvære en nødvendig og rationel farmakologisk behandling. Overordnet er der to grupper af tilskud: 1) generelle tilskud, der er knyttet til lægemidlet og 2) individuelle tilskud, der er knyttet til patienten. Ca. 80% af alle lægemidler har generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Beslutningen om, hvorvidt et lægemiddel skal have generelt tilskud, bygger på kriterier i bekendtgørelse om medicintilskud [1]. Hvis et lægemiddel ikke opfylder kriterierne for bevilling af generelt tilskud, er der mulighed for bevilling af generelt klausuleret tilskud, hvor det generelle tilskud kun gælder, hvis lægemidlet ordineres til behandling af bestemte sygdomme. Det er muligt at ansøge om enkelttilskud til den enkelte patient til lægemidler uden generelt tilskud og til lægemidler med generelt klausuleret tilskud, hvor patienten ikke er omfattet af klausulen.

Kombinationen af disse forskellige former for medicintilskud har bl.a. til formål at sikre en hensigtsmæssig anvendelse af det offentliges udgifter og at tilskynde til en rationel lægemiddelanvendelse.

Forskellige faktorer kan tænkes at påvirke lægemiddelforbruget, f.eks. nye eller opdaterede behandlingsvejledninger, nye oplysninger om lægemidlets effekt og bivirkninger, lokale indsatsområder overfor forebyggelse/behandling af forskellige sygdomme, markedsføringsaktiviteter samt lægemidlets tilskudsstatus. Disse faktorer kan virke alene eller i samspil med hinanden.

Formålet med denne artikel er at belyse, om en lægemid-

delgruppes tilskudsstatus og/eller ændringer heri eller helt andre faktorer har betydning for forbrugsudviklingen og i givet fald hvilken betydning. Dette vil blive gjort ved konkrete eksempler på lægemiddelgrupper, som er: 1) uden ændringer i tilskudsstatus, 2) tildelt generelt tilskud eller 3) frataget generelt tilskud.

Data er udtræk fra Lægemiddelstatistikregisteret på lægemidler, der sælges i primærsektoren til enkeltpersoner. Forbruget er som udgangspunkt opgjort i antal brugere defineret som personer, der har indløst mindst en recept på et lægemiddel i den pågældende *anatomical therapeutic chemical* (ATC)-gruppe det pågældende år samt i mængdeforbrug opgjort i definerede døgndoser (DDD).

Ingen ændring i tilskudsstatus

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler anvendes som angstdæmpende-, beroligende- og sovemidler. Disse lægemidler har ikke haft generelt tilskud i nyere tid grundet deres afhængighedsskabende potentiale. Der har af samme grund gennem årene været betydeligt fokus på brugen

Faktaboks

Mange forskellige faktorer påvirker forbrugsudviklingen af et lægemiddel.

Et lægemidlets tilskudsstatus og ændringer heri kan i nogle tilfælde være en medvirkende faktor for forbrugsudviklingen.

I andre tilfælde kan forbrugsudviklingen ikke relateres til lægemidlets tilskudsstatus.