

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 offentlige 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

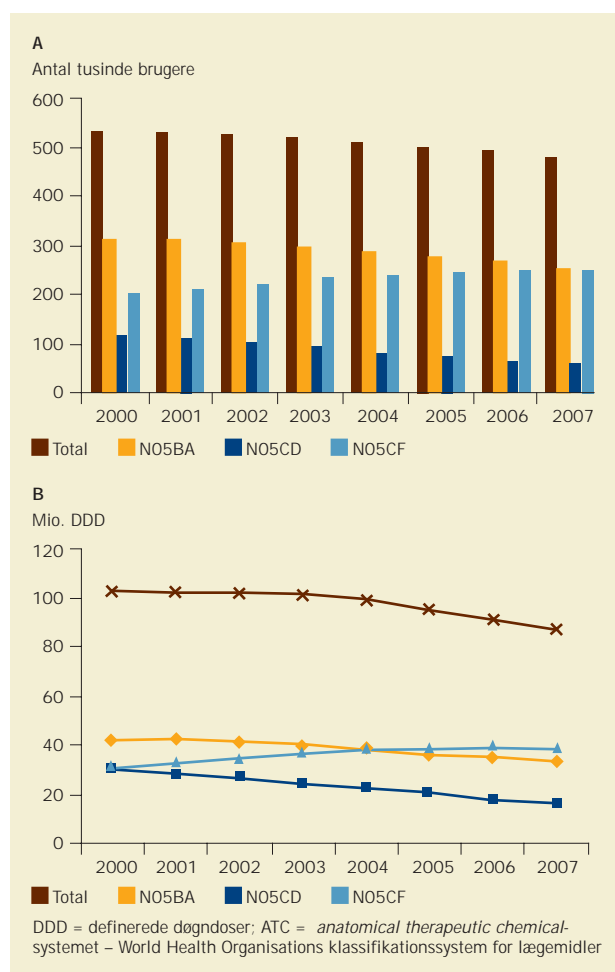
Faktaboks

Mange forskellige faktorer påvirker forbrugsudviklingen af et lægemiddel.

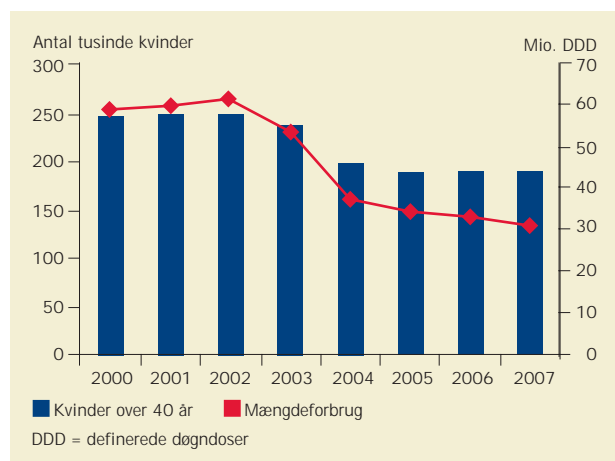
Et lægemidlets tilskudsstatus og ændringer heri kan i nogle tilfælde være en medvirkende faktor for forbrugsudviklingen.

I andre tilfælde kan forbrugsudviklingen ikke relateres til lægemidlets tilskudsstatus.

VIDENS KAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Forbruget af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler opgjort i **A** antal brugere og **B** definerede døgndoser. Forbruget er opgjort for henholdsvis benzodiazepiner som angstdæmpende midler (ATC-gruppe N05BA), benzodiazepiner som sove- og beroligende midler (ATC-gruppe N05CD), benzodiazepinlignende midler som sove- og beroligende midler (ATC-gruppe N05CF) samt totalforbruget af de tre grupper.



Figur 2. Forbruget af hormonpræparater ved overgangsalderen (anatomical therapeutic chemical-gruppe G03C, G03F samt lægemidlet Climen) opgjort i antal kvinder over 40 år og definerede døgndoser for denne patientgruppe.

af disse lægemidler samt været iværksat forskellige initiativer for at nedsætte forbruget.

Figur 1 viser forbruget af de tre hovedgrupper: benzodiazepiner som angstdæmpende midler, benzodiazepiner som sove- og beroligende midler samt benzodiazepinlignende midler som sove- og beroligende midler (f.eks. zopiclon). Det totale forbrug samt forbruget af benzodiazepiner som henholdsvis angstdæmpende midler og sove- og beroligende midler har været faldende. Det relative fald har været størst for benzodiazepiner som sove- og beroligende midler. Forbruget af benzodiazepinlignende midler som sove- og beroligende midler har derimod været stigende frem til 2005, hvorefter det er stagneret.

Som nævnt har disse lægemidler ikke haft generelt tilskud i perioden, og forbrugsudviklingen kan derfor ikke relateres til lægemidlernes tilskudsstatus.

Osteoporosemidler

Der findes en række lægemidler til behandling af osteoporose. Disse lægemidler har ikke generelt tilskud, fordi der er nærliggende risiko for, at de vil blive anvendt uden for indikationen, dvs. til personer, som ikke opfylder behandlingskriterierne for medicinsk behandling, som er opstillet af eksperter i osteoporosebehandling.

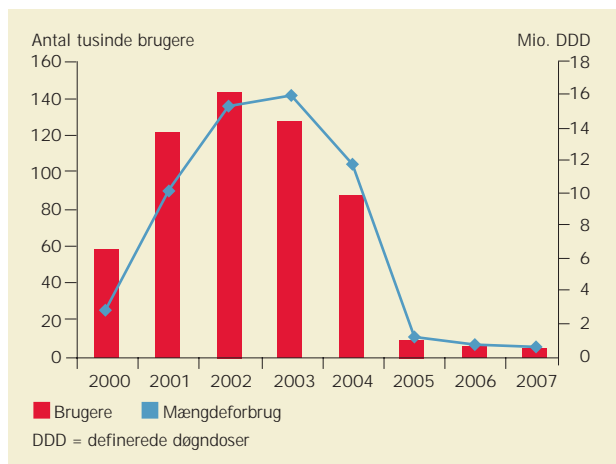
Forbruget af lægemidler til behandling af osteoporose har været stigende gennem alle år både opgjort i antal brugere og i DDD. Stigningen i mængdeforbruget har været større end stigningen i antal brugere, hvilket betyder, at behandling foregår i længere tid eller med større doser. Der har ikke været ændringer i tilskudsstatus for lægemidlerne i perioden, så det stigende forbrug er forårsaget af andre faktorer, f.eks. øget fokus på sygdommen og nye behandlingsvejledninger.

Antihypertensiva

Der er enighed om, at der i Danmark er underbehandling af patienter med hypertension. Det gælder både i forhold til patienter med hypertension, som ikke er i behandling og i forhold til patienter, der er i behandling, men ikke har nået behandlingsmålet. Forbruget af lægemidler, der bl.a. bruges i behandlingen af hypertension (ATC-gruppe C02, C03, C07, C08 og C09) har været stigende over de seneste otte år. Det stigende forbrug er dog som nævnt ikke ensbetydende med, at behandlingsmålet er nået for alle hypertensionspatienter. Alle antihypertensive lægemidler har altid haft generelt tilskud. Tilskudsstatus kan derfor ikke forklare underbehandlingen af hypertensionspatienter.

Inden for gruppen af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere (ATC-gruppe C09A) er der ni forskellige lægemiddelstoffer. Der anses generelt at være klasseeffekt inden for gruppen [2], og den rationelle behandling til den patientgruppe, som bør behandles med ACE-hæmmere, vil som følge deraf være de billigste, anbefalede lægemidler. De dyreste ACE-hæmmere (perindopril, quinapril, benazepril,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 3. Forbruget af selektive COX-2-hæmmere (anatomical therapeutic chemical-gruppe M01AH) opgjort i antal brugere og definerede døgndoser.

fosinopril og trandolapril) udgjorde i 2007 15% af mængdeforbruget opgjort i DDD, men stod for 50% af omsætningen. Det forholdsvis store forbrug af de dyreste ACE-hæmmere er derfor ikke umiddelbart rationelt. Dette forbrug kan bl.a. være en konsekvens af, at alle lægemidlerne har generelt tilskud.

Hormoner ved overgangsalderen

Hormonpræparater til behandling af klimakterielle gener har altid haft generelt tilskud, undtagen lægemidler som indeholder tibolon og drospirenon + østrogen. **Figur 2** viser forbrugsudviklingen for hormonpræparater for kvinder over 40 år. Der ses et faldende forbrug fra 2002 til 2004, hvorefter forbru-

get opgjort i antal kvinder er stagneret, mens mængdeforbruget fortsat er faldet, hvilket betyder, at der anvendes lavere doser eller kortere behandlingsvarighed. Da der ikke har været ændringer i tilskudsstatus for hormonpræparaterne, er forbrugsudviklingen udelukkende forårsaget af andre faktorer. I 2002 og 2003 blev der publiceret data, der viste en øget risiko for bl.a. hjertekarsygdom og brystkræft ved hormonbehandling [3-5], hvilket falder tidsmæssigt sammen med det største fald i forbruget, så det har formodentlig været en væsentlig medvirkende faktor.

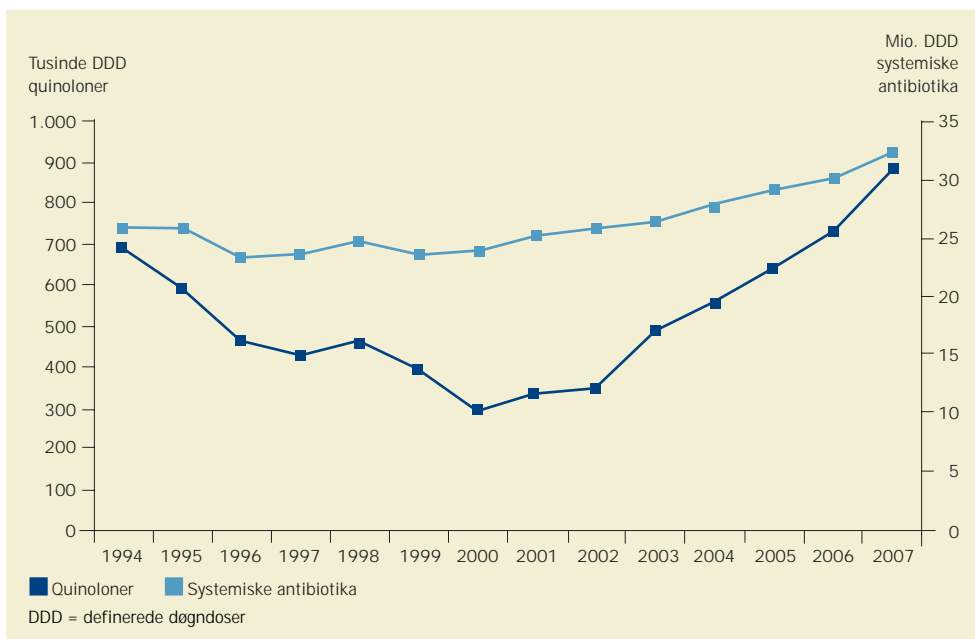
Tildelt generelt tilskud

Glitazoner

Glitazoner anvendes i behandlingen af patienter med type 2-diabetes og blev markedsført i anden halvdel af 2000. Lægemidlerne havde på daværende tidspunkt ikke generelt tilskud. I henholdsvis marts og november 2006 fik lægemidlerne tildelt generelt tilskud på baggrund af nye kliniske studier samt lægernes erhvervede kliniske erfaring med lægemidlerne.

Forbruget af glitazoner (ATC-gruppe A10BG, A10BD03 og A10BD04) steg svagt frem til 2003, hvorefter stigningen blev mere kraftig og har været det frem til 2007 med en totalstigning fra 2003 til 2007 på 497% i antal brugere og 633% i mængdeforbruget. Den absolutte stigning både i antal brugere og i mængdeforbruget var størst fra 2005 til 2006. Dette falder tidsmæssigt sammen med bevilling af generelt tilskud, hvorved forbrugsstigningen kan have været associeret med denne bevilling. Forbruget var dog som nævnt også kraftigt stigende frem til 2005 samt efter 2006, så det er ikke muligt at drage nogen sikker konklusion om betydningen af tildeling af det generelle tilskud.

Figur 4. Forbruget af quinoloner (anatomical therapeutic chemical-gruppe J01M) samt totalforbruget af systemiske antibiotika (anatomical therapeutic chemical-gruppe J01) opgjort i definerede døgndoser.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Frataget generelt tilskud**Selektive COX-2-hæmmere**

Den første selektive COX-2-hæmmer, rofecoxib, blev markedsført i slutningen af 1999. Celecoxib blev markedsført i 2000 og etoricoxib i 2003. **Figur 3** viser udviklingen i forbruget af selektive COX-2-hæmmere fra 2000 til 2007. Forbruget steg kraftigt frem til 2002, hvorefter det begyndte at falde med et fald på ca. 90% (90,4% i mængdeforbruget og 88,3% i antal brugere) fra 2004 til 2005. Siden har forbruget stabiliseret sig på dette niveau.

Gruppen af selektive COX-2-hæmmere blev tildelt generelt tilskud i 2000 og havde generelt tilskud frem til oktober 2004, hvor tilskuddet blev fjernet. Samtidig, men uafhængig heraf, blev det mest brugte lægemiddel i gruppen, rofecoxib, trukket af markedet. Dette skete i forbindelse med nye data om alvorlige bivirkninger og deraf skærpede advarsler om brugen [6-7]. Alle disse faktorer har formodentlig haft indflydelse på det kraftige fald i forbruget, der ses i denne periode, men det er ikke muligt at isolere den enkelte faktors betydning. Det har dog højst sandsynligt spillet en rolle for forbruget og dermed været en medvirkende faktor til at sikre en rationel lægemiddelanvendelse, at det generelle tilskud blev fjernet i kombination med stramme kriterier for enkelttilskud.

Quinoloner

Gruppen af quinoloner havde generelt tilskud indtil maj 1999. På baggrund af quinolonernes resistensudviklende potentiale blev det generelle tilskud fjernet for at forebygge et uhensigtsmæssigt forbrug. I **Figur 4** ses mængdeforbruget af henholdsvis quinoloner og alle systemiske antibiotika fra 1994 til 2007. Forbruget af quinoloner var faldende frem mod fjernelsen af det generelle tilskud i 1999. Derefter faldt forbruget yderligere i 2000. Siden har forbruget været stigende fra 2002 og frem til 2007. Det samlede forbrug af systemiske antibiotika har ligeledes været stigende, men ikke i samme grad som for quinolonerne. Over en længere periode er forbruget af quinoloner dermed steget trods tilskudsændringen. I midten af 2002 blev de første generika med indhold af ciprofloxacin markedsført, hvilket bevirkede et fald i behandlingsprisen. Dette kan have haft indflydelse på forbruget af quinoloner og være en del af forklaringen på det stigende forbrug.

Konklusion

De ovennævnte eksempler kan være med til at belyse, at forbrugsudviklingen af et lægemiddel eller en lægemiddelgruppe afhænger af mange faktorer, som nævnt indledningsvist. Et lægemiddels tilskudsstatus og ændringer heri kan være en medvirkende faktor for forbrugsudviklingen, som det ses af eksemplet med de selektive COX-2-hæmmere, omend faldet i forbruget skal ses i sammenhæng med den ændrede bivirkningsprofil for denne lægemiddelgruppe. I andre tilfælde er tilskudsstatus ikke en faktor, der spiller nogen rolle for forbrugsudviklingen. Det ses i eksemplet med antihypertensiva,

hvor underbehandlingen er meget stor til trods for, at disse lægemidler har haft generelt tilskud gennem alle årene. Der kan således ikke ud fra de viste eksempler siges noget generelt om, hvorledes lægemidlers tilskudsstatus og ændringer deri påvirker lægemiddelforbruget.

Korrespondance: *Ulla Kirkegaard Madsen*, Lægemiddelstyrelsen, DK-2300 København S. E-mail: usk@dkma.dk

Antaget: 16. januar 2009
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Bekendtgørelse nr. 180 af 17. marts 2005 om medicintilskud.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A 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;25:1105-87.
3. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.
4. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:3243-53.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
6. Bresalier RS, Sandler RS, Quan h et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
7. Skærpede advarsler vedrørende brug af COX-2 hæmmere. København: Lægemiddelstyrelsen, 2005. www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/viLSArtikel.asp?artikelID=5529 (1. december 2008).