



Refusjonsrapport – Olmetec (olmesartanmedoksomil) til behandling av essensiell hypertensjon

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere refusjon for Olmetec (olmesartan) etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9, punkt 12, litra c.

Bakgrunn: Olmetec har indikasjonen hypertensjon, og tilhører gruppen angiotensin-II-hemmere (AII-hemmere). Det finnes allerede seks AII-hemmere på det norske markedet, samtlige refunderes i dag etter § 9. AII-hemmere (som enkle og sammensatte preparater) står for 20 % av salget av blodtrykkspreparater målt i DDD, og 37 % målt i AUP. Det er knyttet et refusjonsvilkår til forskrivning av antihypertensiva på blå resept, hvilket sier at tiazider, som gir langt lavere legemiddelkostnader, skal være førstevalg ved ukomplisert hypertensjon. Refusjonsberettiget bruk av AII-hemmere vil derfor først være aktuelt i tillegg til tiazider, eller hvis disse ikke kan benyttes av medisinske årsaker.

Resultat: I refusjonssøknaden sammenlignes Olmetec med andre AII-hemmere, i forhold til effekt på blodtrykk og legemiddelkostnader. Resultatene fra den legemiddeløkonomiske analysen viser at bruk av Olmetec er dominant sammenlignet med Cozaar (losartan), kostnadseffektivt i forhold til Atacand (kandesartan) og billigere i forhold til et vektet prisgjennomsnitt. Effekten av olmesartanmedoksomil på sykdom og død er ikke dokumentert, men studier av 6-12 ukers varighet viser at legemidlet reduserer blodtrykket like mye som eller mer enn andre AII-hemmere og annen antihypertensiva. Det er en viss svakhet med søknaden at det ikke foreligger data om olmesartanmedoksomils effekt på harde endepunkter. Det er imidlertid rimelig å tro at effekten på sykdom og død vil være i samme størrelsesorden som for andre AII-hemmere, da reduksjonen av blodtrykket sannsynligvis kan tilskrives en klasseeffekt. I søknaden brukes en modell der legemiddelkostnadene for Olmetec og sammenligningsalternativ deles på antall mmHg reduksjon av blodtrykket. Det er vist en kontinuerlig sammenheng mellom blodtrykk og risiko for hjerte-/karsykdommer, modellen gir dermed en god fremstilling av legemidlets kostnadseffektivitet, også med tanke på sykdom og død.

Vedtak: Statens legemiddelverk har vedtatt å føre opp Olmetec (olmesartan) tabletter på listen over refusjonsberettigede legemidler jf. blåreseptforskriften § 9, punkt 12 litra c, med tilhørende vilkår:

12. Morbus Cardiovascularis
c) Hypertoniregulerende midler

Merknad til 12c:

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 første valg dersom tiazid av medisinske årsaker ikke kan brukes. Årsaken til at tiazid ikke kan brukes skal angis i journalen.

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: Sankyo Pharma GmbH, Tyskland, v/DRA Consulting OY, Finland
Preparat: Olmetec tabletter, 10 mg, 20 mg og 40 mg
Virkestoff: Olmesartanmedoksomil
ATC-kode: C09CA08
Indikasjon: Essensiell hypertensjon

Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2004-08-19
Vedtak fattet: 2005-03-15
Saksbehandlingstid: 179 dager

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Hypertensjon

Olmetec har indikasjonen essensiell hypertensjon. Dette er ingen sykdom i seg selv, og gir som oftest heller ingen symptomer. Høyt blodtrykk er imidlertid en risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdommer, og det er vist at behandling gir en gunstig effekt på sykdom og død. Kjernen i blodtrykksbehandling er ikke-medikamentell, særlig ved mild hypertensjon.

Systolisk blodtrykk (SBP) måles i arteriene i hjertets sammentrekningsfase og diastolisk (DBP) i hjertets avslapningsfase i millimeter kvikksølv (mmHg). Graden av hypertensjon kan defineres slik (WHO 1999):

Mild hypertensjon: SBP 140-159 mm Hg og/eller DBP 90-99 mm Hg.
Moderat hypertensjon: SBP 160-179 mm Hg og/eller DBP 100-109 mm Hg.
Alvorlig hypertensjon: SBP \geq 180 mm Hg og/eller DBP \geq 110 mm Hg
Isolert systolisk hypertensjon: SBP \geq 150 mm Hg, men DBP < 90 mm Hg.

Diagnosen stilles ved forhøyet systolisk og/eller diastolisk blodtrykk, og er enten primær (essensiell) eller sekundær (med påviselig årsak, som for eksempel nedsatt nyrefunksjon). Ifølge Legemiddelhandboken¹ utgjør essensiell hypertensjon ca. 95 % av tilfellene. Etiologien bak essensiell hypertensjon er ikke kjent, men både arvelig disposisjon og miljøfaktorer som for eksempel overvekt kan være medvirkende årsaker.

Det er vanskelig å sette en klar grense for når blodtrykket er så høyt at behandling skal igangsettes, en helhetsvurdering av pasientens totale risiko for hjerte-/karsykdom må derfor legges til grunn. Andre viktige risikofaktorer er blant annet overvekt, røyking, hyperkolesterolemi og diabetes, og det vil være viktig å sette i gang intervensjoner også rettet mot slike eventuelle medvirkende faktorer.

I og med at det ikke finnes klare grenser for behandlingstrengende hypertensjon, er det vanskelig å anslå hvor mange pasienter det finnes. Det er vanlig å angi at ca 10 % av den

voksne befolkningen har hypertensjonⁱⁱ. Data fra HUNT 2 og Bergensundersøkelsen anslår at 53-59% av befolkningen >40 år har blodtrykk over 140/90ⁱⁱⁱ. Ekstrapolering av tall fra Nord-Trøndelag-undersøkelsen viste at det totalt var nærmere 330 000 pasienter på blodtrykkssenkende legemiddelbehandling i Norge i 2000^{iv}. Salget av blodtrykkslegemidler økte med over 20 % (DDD) fra 2000 til 2003^v, men da flere av disse legemidlene også har andre indikasjoner og mange pasienter bruker to eller flere legemidler, er det vanskelig å anslå antall hypertensjonspasienter ut fra salgstall.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Ved mild hypertensjon vil ikke-medikamentell behandling som røykestopp og endringer i kostholdet være basis, og bør forsøkes i 3-9 måneder før eventuell medikamentell behandlingⁱ. Hvis den totale risikoen for hjerte-/karsykdom er høy (>20 % risiko for sykdom eller >5 % risiko for død innen 10 år) vil det være aktuelt å starte medikamentell behandling på et tidligere tidspunkt. Moderat og alvorlig hypertensjon bør alltid behandles medikamentelt.

Valg av legemiddel er avhengig av hvorvidt pasienten har tilleggssykdommer som for eksempel hjertesvikt eller diabetes. Ved hypertensjon uten annen sykdom bør tiazider være førstevalgⁱ. Tiazider er vist å være effektive i behandling av ukomplisert hypertensjon, de gir sjelden bivirkninger i lave doser, og koster relativt lite i forhold til nyere preparater. Dette er også grunnlaget for innføringen av refusjonsvilkår for forskrivning av antihypertensiva etter blåreseptforskriften § 9:

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 første valg dersom tiazid av medisinske årsaker ikke kan brukes. Årsaken til at tiazid ikke kan brukes skal angis i journalen.

Andre refusjonsberettigede legemidler til behandling av hypertensjon omfatter annen diuretika, betablokkere, kalsiumantagonister, ACE-hemmere og angiotensin-II- (AII-) hemmere.

Monoterapi bør tilstrebes, men det er ofte aktuelt med kombinasjonsbehandling. Hvis ikke behandlingsmålet oppnås med middels dose av ett preparat, anbefales det kombinasjon av to lavdoserte preparater fremfor økning av det første. Kombinasjonsbehandling gir additiv blodtrykkssenkende effekt, men ikke tilsvarende økning i bivirkninger.

I refusjonssøknaden sammenlignes Olmetec med andre legemidler i samme klasse; angiotensin-II-hemmere. Den økonomiske analysen er basert på at forskrivende lege hare funnet indikasjon for behandling med en AII-hemmer, og at valget står mellom de ulike preparatene innen denne gruppen. Selv om andre blodtrykkssenkende preparater kan komme gunstigere ut i forhold til effekt og/eller pris vurderes valg av komparator som relevant.

Angiotensin-II-hemmere (enkle og kombinasjonspreparater) stod i 2004 for 20 % av salget av blodtrykkspreparater målt i DDD, og 37 % målt i AUP^v. Mange preparater til behandling av hypertensjon har også andre indikasjoner, den reelle andelen av AII-hemmere i blodtrykksbehandling kan derfor avvike fra disse tallene.

4 Behandling med Olmetec (olmesartanmedoksomil)

Olmetec har indikasjonen behandling av essensiell hypertensjon, og vanlig dosering er fra 10-20 mg én gang daglig. Preparatet kan eventuelt tas i kombinasjon med hydroklortiazid, eller titreres til maksimalt 40 mg daglig.

Olmesartanmedoksomil er et prodrug, som raskt omdannes i tarmsystemet til den aktive metabolitten olmesartan. Olmesartan antas å blokkere alle virkninger av angiotensin II mediert av AT₁-reseptoren. Angiotensin II er det primære vasoaktive hormonet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, og virker på vev som karvegg, hjerte og nyrer. Ved hypertensjon gir AII-antagonister en reduksjon i det arterielle blodtrykket ved at arterier og vener utvides.

Det er begrenset erfaring med bruk av preparatet blant eldre og pasienter med nedsatt nyrefunksjon, disse pasientene bør derfor ikke bruke preparatet i høyere doser enn 20 mg. Pasienter med nedsatt leverfunksjon, obstruksjon i galleveiene, barn og ungdom under 18 år eller gravide/ammende bør av samme grunn ikke bruke preparatet. Pga interaksjoner bør ikke preparatet brukes sammen med kaliumtilskudd eller kaliumsparende diuretika, og samtidig bruk av NSAIDs kan føre til akutt nyresvikt og/eller redusere virkningen av AII-hemmere.

Etter markedsføring er kun et fåtall, svært sjeldne (<1/10 000) bivirkninger rapportert, fra svimmelhet og hoste til mer alvorlige som myalgi, trombocytopeni og akutt nyresvikt. I de kliniske studiene var svimmelhet den eneste bivirkningen som var utvetydig relatert til behandling.

Olmetecs blodtrykkssenkende effekt er evaluert i syv placebokontrollerte studier og åtte randomiserte kliniske studier, der olmesartanmedoksomil ble sammenlignet med andre antihypertensiva. En analyse av kombinerte data fra de placebokontrollerte studiene^{vi} viser at olmesartanmedoksomil i doser fra 2,5 til 80 mg i 6-12 uker alle gav signifikant reduksjon av blodtrykket i forhold til placebo. Effekten ble målt som endring i seDBP fra baseline eller prosentvis andel pasienter som nådde et fastsatt mål på sittende diastolisk blodtrykk (seDBP) ≤ 90 mmHg.

I åtte dobbelt-blinde, parallellgruppe studier ble olmesartanmedoksomil sammenlignet med andre antihypertensiva: En betablokker (atenolol; med og uten tillegg av hydroklortiazid), en ACE-hemmer (captopril), kalsiumkanalblokkere (felodipin, amlodipin) og andre AII-antagonister (losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan).

Fem av studiene var dosetitreringsstudier. Disse viste at olmesartanmedoksomil gav signifikant bedre effekt enn captopril og losartan, og ikke dårligere effekt enn atenolol og felodipin. I studiene med faste doser gav olmesartanmedoksomil like god effekt som amlodipin, og bedre effekt enn losartan, valsartan og irbesartan i sammenlignbare doser. I en ikke-publisert studie var olmesartanmedoksomil signifikant mer effektiv enn kandesartan for den primære effektparameteren 24 timers ambulatorisk blodtrykksmåling (ABPM), men ikke for seDBP.

Refusjonssøknadens effektdata er hentet fra en åtteukers studie^{vii}, der olmesartanmedoksomil 20 mg sammenlignes med losartan 50 mg, valsartan 80 mg og irbesartan 150 mg. Studien ble

valgt da den er den eneste der doseringen er lik DDD for alle sammenligningsalternativene. Det primære endepunktet var endring fra baseline i seDBP, sekundære endepunkt var endring fra baseline i seSBP og 24-timers ABPM-DBP og -SBP. Pasientpopulasjonen bestod av 588 personer med mild til moderat hypertensjon, og ble utført i USA. Resultatene gjengis i tabell 1.

Tabell 1 Effekten av fire AII-antagonister på seDBP

| Virkestoff | Dosering (mg) | Antall pasienter | Effekt (gjennomsnittlig reduksjon i seDBP; mmHg) | Forskjell i effekt vs olmesartan (seDBP; mmHg) |
|------------|---------------|------------------|--|--|
| Olmesartan | 20 | 145 | 11,5 | - |
| Losartan | 50 | 146 | 8,2 | -3,3 (p<0,001) |
| Valsartan | 80 | 142 | 7,9 | -3,7 (p<0,001) |
| Irbesartan | 150 | 145 | 9,9 | -1,5 (p<0,04) |

Reduksjon av seSBP varierte fra 8,4 (valsartan) til 11,3 mmHg (olmesartan), men forskjellen mellom de fire virkestoffene var ikke signifikant. Reduksjon i gjennomsnittlig 24-timers DBP og SBP var signifikant større for olmesartanmedoksomil enn losartan og valsartan, og ikke-signifikant større enn for irbesartan.

Det foreligger ikke langtidsdata på olmesartanmedoksomils effekt på sykdom og død. Studier av 6-12 ukers varighet har imidlertid vist at preparatets blodtrykkssenkende effekt minst er på nivå med effekten av andre antihypertensiva. Det er videre vist til at selv små endringer i blodtrykket påvirker insidensen av hjerte-/kar-sykdommer^{viii}. Olmetec er den syvende AII-hemmeren på det norske markedet, på grunn av en antatt klasseeffekt vil også effekten på harde endepunkter sannsynligvis være minst like god som for de andre legemidlene i klassen. Olmetecs bivirknings- og sikkerhetsprofil er også på nivå med andre AII-hemmere. Det anses derfor som akseptabelt å overføre data fra de kliniske studiene til klinisk bruk.

5 En Legemiddeløkonomisk analyse av Olmetec

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

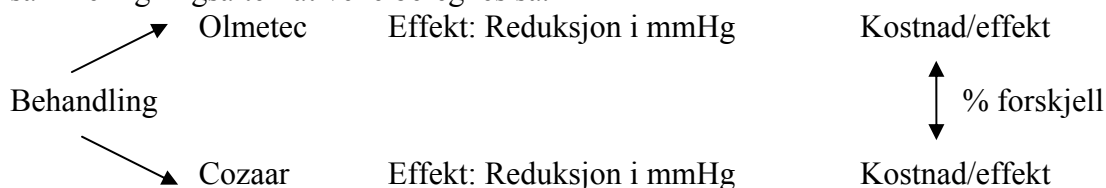
I refusjonssøknaden sammenlignes olmesartanmedoksomil med den mest solgte AII-hemmeren i Norge, losartan (Cozaar). Det sammenlignes også med det billigste alternativet kandesartan (Atacand) og et vektet gjennomsnitt i supplementære analyser.

Refusjonssøknaden inneholder en kostnad/effekt-analyse. Det er kun legemiddelkostnadene for Olmetec og sammenligningsalternativene som tas med i analysen; effektmålet er reduksjon i blodtrykk, målt i antall mmHg.

Legemiddelkostnadene for Olmetec sammenlignes i den økonomiske analysen med losartan (Cozaar), kandesartan (Atacand) og et vektet gjennomsnitt av det totale AIIA-markedet. Effekten måles som reduksjon i blodtrykk, målt i mmHg. Det primære effektmålet er reduksjon i seDBP, sekundært reduksjon i seSBP og 24-timers ambulatorisk måling.

I hovedanalysen sammenlignes Olmetec og Cozaar. Basert på legemiddelpriser hentet fra Legemiddelverket og effektdata hentet fra Oparil et al^{vii}, har refusjonssøker laget en modell der kostnaden for åtte ukers behandling med hver av de to preparatene deles på antall mmHg

reduksjon i seDBP. Den prosentvise differansen mellom kostnad/effekt-ratio for sammenligningsalternativene beregnes så.



5.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet.

Tabell 2 viser hvordan refusjonssøker beregner at Olmetec er dominant i forhold til losartan. Kostnadene i analysen er utelukkende legemiddelkostnader, effekten er blodtrykksreduksjon med fire forskjellige variabler. Kostnadene er basert på priser per 8. januar 2004.

Tabell 2 Beregning av kostnadseffektivitet: Olmetec sammenlignet med losartan

| Effektvariabel: | | | | | |
|------------------------------------|------------------------------|--------|----------------|-----------|---------------------|
| mmHg seDBP-reduksjon | | | | | |
| | Kostnad/8 uker (NOK, AUP) | Effekt | Kostnad/effekt | Forskjell | Konklusjon |
| Olmetec | 376 | 11,5 | 33 | -35 % | Olmetec dominant |
| Losartan | 409 | 8,2 | 50 | | |
| Effektvariabel: | | | | | |
| mmHg seSBP-reduksjon | | | | | |
| | Kostnad/8 uker (NOK, AUP) | Effekt | Kostnad/effekt | Forskjell | Konklusjon |
| Olmetec | 376 | 11,3 | 33 | -23 % | Olmetec dominant |
| Losartan | 409 | 9,5 | 43 | | |
| Effektvariabel: | | | | | |
| Reduksjon av 24 t ABPM: DBP | | | | | |
| | Kostnad/8 uker (NOK, AUP) | Effekt | Kostnad/effekt | Forskjell | Konklusjon |
| Olmetec | 376 | 8,5 | 44 | -33 % | Olmetec dominant |
| Losartan | 409 | 6,2 | 66 | | |
| Effektvariabel: | | | | | |
| Reduksjon av 24 t ABPM: SBP | | | | | |
| | Kostnad/8 uker (NOK, AUP) | Effekt | Kostnad/effekt | Forskjell | Konklusjon |
| Olmetec | 376 | 12,5 | 30 | -34 % | Olmetec dominant |
| Losartan | 409 | 9,0 | 45 | | |

Tabellen viser at ved bruk av Olmetec i 8 uker er kostnadene lavere enn ved bruk av losartan. Videre er effekten bedre for alle de fire effektvariablene. Når et legemiddel både gir lavere kostnader og bedre effekt enn sammenligningsalternativet, er valg av dette en dominant strategi. Refusjonssøkers beregninger viser at Olmetec er dominant i forhold til losartan.

5.3 Sensitivitetsanalyse og alternative sammenligningsalternativer

Den økonomiske modellen inneholder kun to parametre: Legemiddelpriser og reduksjon av blodtrykk. I en sensitivitetsanalyse bør derfor disse to parametrene varieres for å teste holdbarheten av konklusjonen. Refusjonssøkers sensitivitetsanalyse viser at prisen på Olmetec må øke med mer enn 50 % for å gi lik kostnad/effekt-ratio som losartan. Alternativt vil effekten på seDBP måtte reduseres med over en tredjedel for å gi lik ratio. Tilsvarende vil 34 % reduksjon av prisen eller 50 % økning av effekten av losartan gi samme resultat.

Sensitivitetsanalysen viser at det må relativt store endringer i kostnader eller effekt før Olmetec blir mindre kostnadseffektiv enn losartan. Dette støtter opp under konklusjonen fra hovedanalysen.

I en supplementær analyse sammenlignes olmesartanmedoksomil med kandesartan etter samme modell som losartan. Kandesartan er den billigste AII-hemmeren på markedet, men gir trolig ikke like stor reduksjon i blodtrykket som olmesartanmedoksomil. Det foreligger ingen publiserte studier som sammenligner de to legemidlene direkte, refusjonssøker viser derfor til en annen studie som sammenligner kandesartan og losartan^{ix}. Denne studien viste at kandesartan gir minst like god effekt som losartan, i den supplementære analysen settes derfor effekten av kandesartan lik effekten av losartan.

Da valg av Olmetec ikke lenger er en dominant strategi, beregnes foruten forskjellen i kostnad/effekt-ratio også marginal kostnad/effekt. Resultatet fra analysen er at Olmetec er mer kostnadseffektiv enn kandesartan for på alle de fire effektvariablene (jf. tabell 3).

Tabell 3 Beregning av kostnadseffektivitet: Olmetec sammenlignet med kandesartan

| Effektvariabel | Kostnad/effekt | | | Marginal kostnadseffektivitet |
|-----------------------------|----------------|-------------|-----------|-------------------------------|
| | Olmesartan | Kandesartan | Forskjell | |
| Reduksjon av seDBP | 33 | 43 | -24 % | 7 |
| Reduksjon av seSBP | 33 | 37 | -10 % | 14 |
| Reduksjon av 24 t ABPM: DBP | 44 | 57 | -22 % | 11 |
| Reduksjon av 24t ABPM: SBP | 30 | 39 | -23 % | 7 |

Resultatet fra denne analysen vil som i hovedanalysen endres dersom pris og/eller effekt for et eller begge legemidlene endres. I refusjonssøknaden refereres det til en upublisert studie der 20 mg olmesartanmedoksomil og 8 mg kandesartan sammenlignes. Resultatene herfra viser at olmesartan gir signifikant bedre effekt på ABPM-DBP enn kandesartan (-12,9 mm Hg vs -11,3 mm Hg)^x. Å bruke disse tallene vil redusere forskjellen i kostnad/effekt-ratioen for Olmetec i forhold til kandesartan noe, men Olmetec vil fremdeles være kostnadseffektivt. I søknaden oppgis det også at forskjellen med hensyn på seDBP kun var 0,6 mmHg, dog ikke signifikant.

En metaanalyse^{xi} av flere studier på losartan, valsartan, irbesartan og kandesartan viser at kandesartans vektete gjennomsnittlige effekt på blodtrykk var noe bedre enn for losartan. Ved å bruke disse resultatene i refusjonssøkers tabell, vil forskjellen i kostnad/effekt-ratio være -15 % i favør Olmetec for mmHg seDBP reduksjon som effektvariabel, men + 10 % for mmHg seSBP.

Refusjonssøker har i tillegg regnet ut en vektet pris per tablett for alle styrker og pakningsstørrelser av alle AII-hemmere på det norske markedet. Prisen er beregnet både for alle pakningsstørrelser og styrker, og hvis alle styrker = DDD. Olmetec blir billigere per tablett med begge metoder. Regnestykket er imidlertid basert på salgstall og priser fra 2003. I 2004 har det billigste alternativet, Atacand (kandesartan), tatt over en større del av markedet. Dessuten er både Cozaar (losartan) og Atacand prisrevidert i 2004, de fikk da begge en høyere pris. Pris per tablett blir likevel lavere for Olmetec enn et vektet gjennomsnitt.

I etterkant av at refusjonssøknaden for Olmetec ble sendt inn, har et annet preparat med samme virkestoff fått markedsføringstillatelse i Norge, og fikk 11. januar 2005 fastsatt pris. Etter Legemiddelverkets forståelse er både Olmetec og Sartanol originalpreparater, og skal co-markedsføres i Norge. Hvis begge preparatene skal refunderes etter § 9, vil det være et krav fra Legemiddelverket at disse har identisk pris. Prisen på Sartanol er lavere enn maksimalprisen for Olmetec fastsatt i 2003, Legemiddelverket har derfor bedt representanten for Olmetec om å sette ned prisene til nivå med Sartanol, hvilket ble imøtekommet. Med de nye refusjonsprisene vil Olmetec/Sartanol få den laveste prisen per tablett av alle A-II-hemmerne, og vil dermed være dominant forutsatt at effekten minst er på samme nivå.

6 Diskusjon

I refusjonssøknadens legemiddeløkonomiske analyse beregnes kostnadseffektiviteten for Olmetec til behandling av hypertensjon i forhold til andre angiotensin-II-hemmere. Resultatene fra analysen viser at Olmetec kan være et kostnadseffektivt alternativ, forutsatt at de oppgitte legemiddelprisene og effektdataene ikke endres mer enn ca 30-50 % i disfavør Olmetec.

Det foreligger ikke langtidsdata for olmesartanmedoksomils effekt på sykdom og død, og søknadens analyse er kun basert på én studie, av åtte ukers varighet. Disse forholdene kan betraktes som en svakhet ved søknaden, men Legemiddelverket har likevel vurdert dette som akseptabelt. Klasseeffekten av AII-hemmere tilsier at så lenge det er vist at olmesartanmedoksomil reduserer blodtrykket minst like effektivt som de andre legemidlene i klassen, vil dette også gjelde effekten på sykdom og død.

I analysen benyttes en modell der legemiddelkostnadene for åtte ukers behandling med Olmetec og sammenligningsalternativ deles på antall mmHg blodtrykket er redusert. Resultatet blir da en kostnad/effekt-ratio som viser kostnadene per reduserte enhet. For at en slik modell skal kunne si noe om legemidlets reelle kostnadseffektivitet i forhold til kliniske endepunkter, forutsettes en tilnærmet lineær sammenheng mellom grad av blodtrykksreduksjon og risiko for hjerte-karsykdom eller -død. I refusjonssøknaden refereres det til flere reviewartikler^{viii,xii} som viser at selv små endringer i blodtrykket medfører reduksjon i kardiovaskulære hendelser. Assosiasjonen mellom blodtrykk og tilstander som koronar hjertesykdom og slag er vist å være kontinuerlig innen hele blodtrykksskalaen^{xii}, blant annet i MRFIT-studien, hvor det også er vist at det også eksisterer et slikt forhold mellom blodtrykk og terminal nyresykdom. NELⁱⁱ viser til at de fleste epidemiologer er enige om at det foreligger en slik kontinuerlig relasjon, uten noen terskelverdi der risikoen for sykdom plutselig øker. Legemiddelverket vurderer på denne bakgrunn at resultatene fra analysen også sier noe om olmesartanmedoksomils kliniske effekt og dermed kostnadseffektivitet i forhold til alternativ behandling.

7 Konklusjon

Refusjonssøker har vist at behandling med Olmetec er kostnadseffektivt i forhold til andre angiotensin-II-hemmere. Den blodtrykksreduserende effekten er minst på nivå med de andre legemidlene i denne klassen, og prisforskjellene er små. Det vil derfor ikke medføre merkostnader for folketrygden å godkjenne Olmetec for pliktmessig refusjon etter blåreseptforskriften § 9. Statens legemiddelverk har således vedtatt at preparatet tas opp på preparatlisten under punkt 12 Morbus Cardiovascularis, litra C Hypertoniregulerende midler.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding
seksjonssjef

Guro Lindland
forsker

8 Referanser

i Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004

ii Norsk elektronisk legehåndbok, søkedato 2004-09-07

iii Norsk elektronisk legehåndbok, søkedato 2004-01-27

iv Bryn E, Thürmer H. Medikamentell blodtrykksbehandling i Norge: Forbruk, kostnader og noen kostnad-effekt beregninger, Senter for helseadministrasjon, Universitetet i Oslo, 2000

v Salgstall fra farmastat

vi Püschler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens Suppl.* 2001 Jun;19 Suppl 1:S41-8.

vii Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001 Sep-Oct;3(5):283-91, 318.

viii MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990 Mar 31;335(8692):765-74.

ix Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press.* 1998; 7 (1):53-9

x Brunner HR, Laeis P. Clinical efficacy of olmesartan medoxomil. *J Hypertens Suppl.* 2003 May;21 Suppl 2:S43-6.

xi Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, Bunt AM. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens.* 2000 Apr;13(4 Pt 1):418-26.

xii Cutler JA. High Blood pressure and end-organ damage. *J Hypertens Suppl.* 1996; 14(6): S3-6