2021-2022

40 år med aminosalicylsyre og analoger i behandlingen af ulcerøs colitis

Forbrug, priser, udgifter og fremtiden

Osama Karim Abed

INDHOLDSFORTEGNELSE

SAMMENFATNING 3

FORORD 4

FORMÅL 4

DATAGRUNDLAG 4

OM AMINOSALICYLATER OG ANALOGER 5

EFFEKT OG VIRKNINGSMEKANISME 5
DOSIS 7
FARMAKOKINETIK 7
SIKKERHED 10
ADHÆRENCE 11
SUBSTITUTION 12

SOLGT MÆNGDE 15

SOLGT MÆNGDE I DDD EFTER LÆGEMIDDELSTOF 15
SOLGT MÆNGDE AF MESALAZIN I DDD EFTER LÆGEMIDDELNAVN 16
SOLGT MÆNGDE EFTER ALDERSGRUPPE 17

ANTAL PERSONER 19

ANTAL PERSONER EFTER LÆGEMIDDELSTOF 19
ANTAL PERSONER EFTER ALDERSGRUPPE 20

UDBETALT REGIONALT TILSKUD 21

UDBETALT REGIONALT TILSKUD EFTER LÆGEMIDDELSTOF 21
UDBETALT REGIONALT TILSKUD EFTER LÆGEMIDDELNAVN 22
UDBETALT REGIONALT TILSKUD EFTER ALDERSGRUPPE 25

PRISER 26

PRISUDVIKLING 26
PRISER PER DDD 29
UDBETALT REGIONALT TILSKUD FOR KLINISKE DOSER EFTER LÆGEMIDDELNAVN 30

FREMTIDIG BEHANDLING 33

TIDLIGERE MARKEDSFØRTE LÆGEMIDLER 34

REFERENCER 35

SAMMENFATNING

5-aminosalicylater er fundamentet i behandlingen af mild til moderat ulcerøs colitis og over de seneste 25år er antallet af patienter der er i behandling med disse lægemidler fordoblet. Samtidigt er udgifterne til regionalt tilskud 3-doblet. Denne rapport giver en oversigt over den historiske udvikling i behandlingen med 5-aminosalicylsyre og analoger og også en oversigt over den aktuelle viden om 5-aminosalicylater.

Sulfasalazin har været anvendt i behandlingen af ulcerøs colitis siden 1940'erne, mens 5-aminosalicylater har fundet deres anvendelse siden 1980'erne. 5-aminosalicylat er det aktive stof og udøver en topikal effekt i tyktarmens slimhinde. Den anvendes både gennem oral og rektal administration.

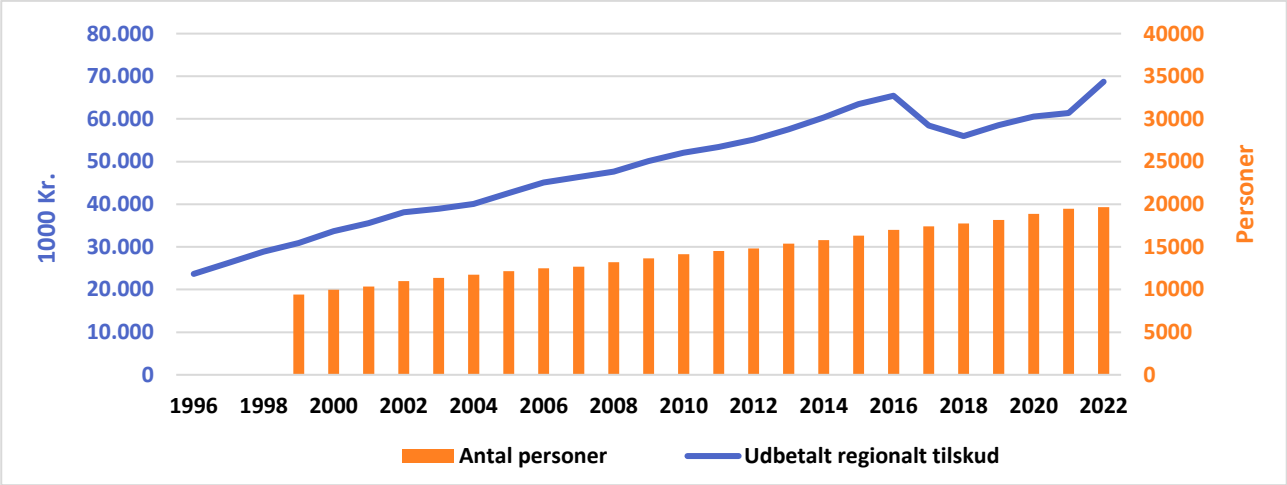
Alle orale 5-aminosalicylat lægemidler har til fælles at de skal kunne levere det aktive stof til tyktarmens slimhinde uden at den bliver optaget i tyndtarmen. De tre overordnede leveringsmetoder (binding til bæremolekyle, pH-afhængig og tidsafhængig levering) betragtes som ligeværdige, men har gjort det vanskeligt at foretage substitution til et billigere alternativ. Patienterne med ulcerøs colitis forbliver derfor i vedvarende behandling med samme lægemiddel.

Mesalazin er det mest solgte lægemiddelstof i Danmark i årene 2021 og 2022, og lægemidler der anvender en pH-afhængig leveringsmetode anvendes mest. Mens lægemidlerne til rektal anvendelse findes i substitutionsgrupper, og patienterne kan forvente at have mulighed for at få det billigste lægemiddel på apoteket, så er det kun få orale lægemidler der er i substitutionsgrupper. Det fører at et enkelt lægemiddel (Asacol) dominerer det danske marked af oral mesalazin, og det er et tydeligt tegn på mangel på konkurrence på markedet. Det ses også tydeligt af prisudviklingen for disse lægemidler hvor deres priser er stortset stationære i mange år. Der er kommet billigere alternativer på markedet, og der er mulighed for at spare på patientens og regionernes udgifter til behandling med 5-aminosalicylater.

Der er flere strategier til at nedbringe udgifterne, men de vil alle kræve en aktiv indsats fra det gastroenterologiske speciale i Danmark.

FORORD

5-aminosalicylat er hjørnestenen i behandlingen af mild til moderat ulcerøs colitis. 5-aminosalicylater administreres oralt eller rektalt, har en god klinisk effekt og en favorabel bivirkningsprofil. Siden 5-aminosalicyater har så en central plads i håndteringen af ulcerøs colitis og siden antallet af personer behandlet med disse lægemidler er stigende (figur 1), så er behandlingsudgifterne afgørende for belastningen af såvel patientens som regionernes økonomi. I Sundhedsdatastyrelsens rapport om det samlede salg af lægemidler i Danmark 2018-2022 indtager mesalazin den 25.plads i omsætning i 2022 [1], og da størrelsen af det regionale tilskud til medicin hænger uløseligt sammen med prisen, så kan fokus på at vælge det lægemiddel med den mindste pris mindske sundhedsudgifterne og i samme ombæring give patienten mindre udgifter til behandlingen af deres livslang sygdom.



Figur 1. Antal personer i behandling med lægemiddelstoffet mesalazin og udbetalt regionalt tilskud til denne.

FORMÅL

1. At beskrive forbruget af aminosalicylater og analoger i behandlingen af ulcerøs colitis fra 2021 til 2022 i Region Syddanmark og i hele landet.
2. At beskrive udbetalt regionalt tilskud til aminosalicylater og analoger i behandlingen af ulcerøs colitis fra 2021 til 2022 i Region Syddanmark og i hele landet.
3. At beskrive mulighederne for at nedbringe udgifterne til udbetalt regionalt tilskud til aminosalicylater og analoger i behandlingen af ulcerøs colitis.

DATAGRUNDLAG

Kilden til data i denne rapport er Lægemiddelstatistikregisteret. Registret er tilgået via medstat.dk hvor data er hentet for primærsektor og ikke sygehussektor. Sygehussektorens forbrug er relativt meget lille.

Priserne for lægemidlerne er hentet fra medicinpriser.dk.

WHO's ATC-klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) er anvendt.

Mængden er opgjort i daily defined dose (DDD) jf. WHO's ATC/DDD Index 2023 [2].

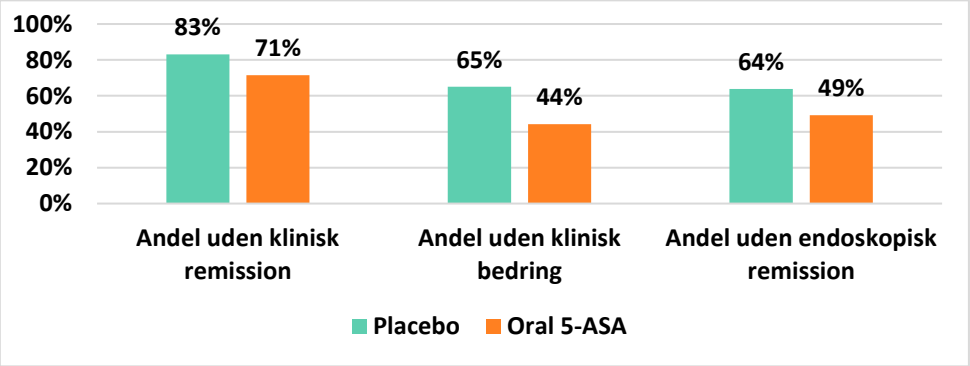
OM AMINOSALICYLATER OG ANALOGER

EFFEKT OG VIRKNINGSMEKANISME

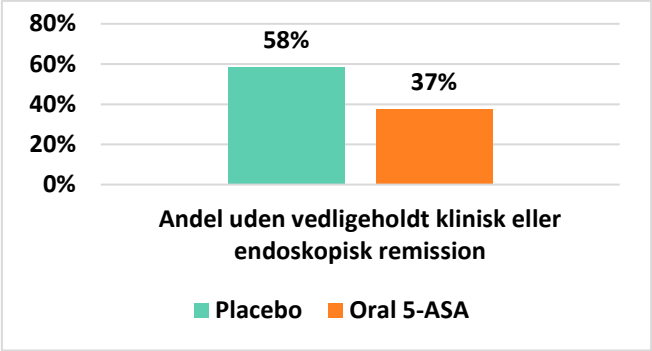
Salicylater blev for første gang anvendt i behandlingen af ulcerøs colitis for over 80 år siden [3]. Svartz beskrev i 1942 at patienter med ulcerøs colitis oplevede en bedring af deres symptomer under behandling med sulfasalazin omend ikke hele gruppen af patienterne responderede på behandlingen [4]. Det første dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret klinisk studie der viste effekt af sulfasalazin, blev publiceret i 1962 [5]. Baron et al. rapporterede at sulfasalazin i 3 uger bragte 7 ud af 20 patienter med mild ulcerøs colitis i klinisk remission, mens det samme kun gjaldt for kun 1 ud af 20 i placebogruppen. Bivirkningsraten på ca. 30% har været begrænsende for anvendelse af sulfasalazin både i ovenstående studie, men også ved efterfølgende opgørelser [6]. Patienterne oplevede hæmatologiske bivirkninger (hæmolytisk anæmi, pancytopeni og leukopeni), gastrointestinale bivirkninger (kvalme, opkast og mavesmerter) samt almene bivirkninger (udslæt, hovedpine og feber).

I 1977 vist Khan et al. at sulfasalazin agerer som en prodrug, og det aktive stof med den antiinflammatoriske effekt er 5-aminosalicylat. Det resterende produkt af spaltningen af sulfasalazin er sulfapyridin som ikke har nogen antiinflammatorisk effekt og sørger for at 5-aminosalicylat ikke bliver optaget i tyndtarmen, så den kan udøve sin effekt i tyktarmen [7]. Sulfapyridin viste sig også at være ansvarlig for de fleste af sulfasalazins hyppige bivirkninger [8]. Det har også vist sig at 5-aminosalicylat udøver en direkte (topikal) effekt i tyktarmens slimhinde, så en direkte oral anvendelse af 5-aminosalicylat ikke er mulig i behandlingen af ulcerøs colitis. Ved optagelse i tyndtarmen bliver stoffet hurtigt acetyleret og har ikke en systemisk effekt på inflammationen i tyktarmen. I de efterfølgende år udvikledes flere metoder til at levere 5-aminosalicylat til tyktarmen, og disse leveringsmetoder bliver gennemgået i næste afsnit om farmakokinetik.

Lægemidlerne med de moderne leveringsmetoder har gennem de seneste fyrre år været undersøgt i flere randomiserede kliniske studier mht. til deres evne til at inducere og vedligeholde remission af ulcerøs colitis. Cochrane samarbejdet har siden 2002 regelmæssigt udgivet systematiske reviews med meta-analyser, og data fra deres femte iteration fra 2020 [9,10] kan ses nedenunder (figur 1 og 2).



Figur 2. Oral 5-aminosalicylat versus placebo for induktion af remission. Alle søjlediagrammer: Moderat til høj grad af evidens og statistisk signifikans [9].



Figur 3. Oral 5-aminosalicylat versus placebo for vedligeholdelse af remission med 6-12mdr. follow-up. Høj grad af evidens og statistisk signifikans [10]**.**

Effekten af rektal 5-ASA har også været rapporteret i to Cochrane review [11,12], og resultaterne kan ses i tabel 1.

Klinisk effekt	Pooled effekt
Induktion*	
Symptomatisk remission	8,30 OR
Symptomatisk bedring	8,87 OR
Endoskopisk remission	5,31OR
Vedligeholdelse**	
Symptomatisk remission	2,22 RR
Endoskopisk remission	4,88 RR

Tabel 1. Effekten af rektal 5-aminosalicylat. * statistisk signifkans og moderat grad af evidens. ** statistisk signifikans og lav grad af evidens.

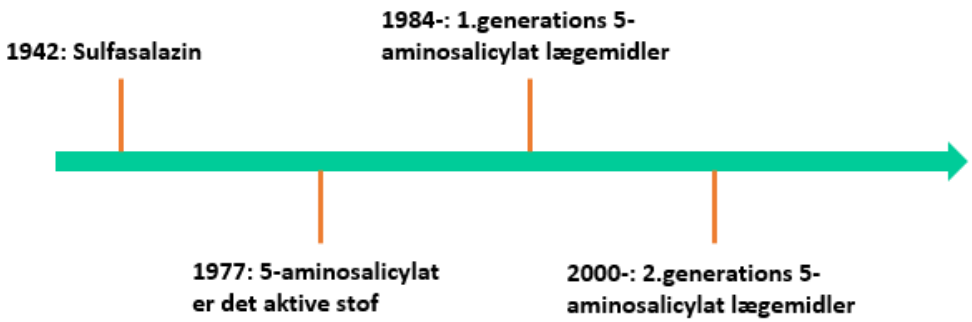
Virkningsmekanismen for 5-aminosalicylat er ikke endeligt kortlagt. 5-aminosalicylat udøver sin virkning direkte i tyktarmens slimhinde og har multiple antiinflammatoriske effekter. Ved hæmning af cyclooxygenase og lipoxygenase forårsager 5-aminosalicylat en reduktion i produktionen af proinflammatoriske prostaglandiner og leukotriener. Gennem aktivering af γ-formen af peroxisom proliferator-aktiverede receptorer udøver 5-aminosalicylat både en anti-inflammatorisk (hæmning af produktion af anti-TNFα) og anti-neoplastisk (kemoprotektiv) effekt.

DOSIS

Induktionsbehandling	Oral 5-ASA	≥2g per døgn
	Rektal 5-ASA	≥1g per døgn
Vedligeholdelsesbehandling	Oral 5-ASA	≥2g per døgn
	Rektal 5-ASA	Ingen anbefaling

Tabel 2. Doser af oral og rektal mesalazin jf. anbefalinger fra seneste ECCO guideline [13].

FARMAKOKINETIK



Figur 4. Tidslinie over 5-aminosalicylat i behandlingen af ulcerøs colitis.

Det meste afgørende for effekten af 5-aminosalicylat er den koncentration der kan opnås i tyktarmens lumen og slimhinde. 5-aminosalicylat virker topikal, og det centrale i farmakokinetikken bliver derfor evnen til at kunne levere 5-aminosalicylat til den sidste del af tyndtarmen eller starten af tyktarmen uden at stoffet bliver absorberet eller nedbrudt i mavesækken og tyndtarmen. 5-aminosalicyt er nemlig ikke stabil i mavesækkens syre, mens den i tyndtarmen hurtigt bliver absorberet og N-acetyleret i slimhinden og senere i leveren ved første passage. N-acetyleret 5-aminosalicylat er inaktiv og udskilles primært via nyrerne med urinen. Absorptionen og metabolismen i tyndtarmen og leveren fører til at kun ca. 20% af den orale indtaget dosis når slutningen af tyndtarmen og tyktarmen samt at 5-aminosalicylat ingen systemisk effekt har på inflammationen i tyktarmen. Den systemiske eksponering er endnu lavere ved rektal administration [8].

Bindingen af sulfapyridin til 5-aminosalicylat i sulfasalazin var den principielle måde at levere 5-aminosalicylat til tyktarmen, men andre leveringsmetoder blev udviklet og udnyttede enten en binding af 5-aminosalicylat til et andet bærer-molekyle end sulfapyridin (tabel 3), ændringerne i pH-niveauet gennem mavetarmkanalen eller en tidsafhængig nedbrydning i tyndtarmen (tabel 4) [14]. Specielt anvendelse af rækken af polymetacryl-baseret copolymer (Eudragit) sikrede den pH-afhængig udløsning i tyktarmen. Eudragit S og L polymer har siden deres introduktion i 1954 været anvendt som enterisk belægning, mens

de gennem 1960'erne så yderligere udvikling med forbedring af deres opløsning og frigivelse. Gennem 1970'erne udvikledes belægningsprocessen til at være nemmere, sikrere og mere økonomisk.

Lægemiddelstof	Lægemiddelnavn	Dispenseringsform	Mekanisme
Sulfasalazin	Salazopyrin Salazopyrina Sulfasalazin "Hexal"	Tablet	5-aminosalicylat bundet til sulfapyridin
Olsalazin	Dipentum	Tablet	Dimer af 5-aminosalicylat molekyler bundet gennem en azoforbindelse
Balsalazid	Premid	Tablet	5-aminosalicylat bundet til det inaktive molekyle 4-aminobenzyl-β-alanin.

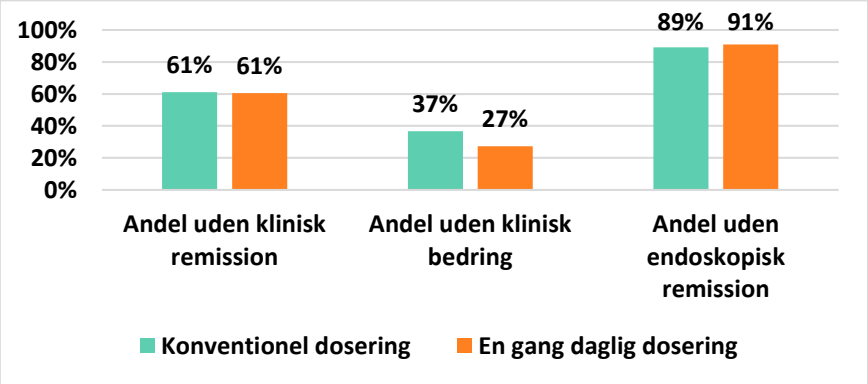
Tabel 3. 5-aminosalicylat lægemiddelstoffer og -navne markedsført i Danmark hvor der anvendes bærer-molekyler.

Randomiserede kliniske studier viste effekt af ovenstående 1.generations orale 5-aminosalicylat-formuleringer i 1980'erne og 1990'erne. Salofalk var det første lægemiddel og senere kort efter kom Asacol, Pentasa, Dipentum og Colazal (balsalazid) [15]. Ulempen ved den 1.generation var den lave styrke af enhederne, så patienterne var nødsaget til at indtage op mod 16 enheder dagligt. I et forsøg på at nedbringe antallet af de daglige enheder og bedre compliance blev 2. generation af 5-aminosalicylater udviklet ved årtusindskiftet. Markedsføring af disse nye stoffer faldt også sammen med at patenterne på 1.generation var ved at udløbe. Disse nye lægemidler havde en højere styrke der skulle sikre færre antal daglige enheder enten gennem udnyttelse af granulat-formulering (Pentasa) eller gennem en kombination af to udløsningsmekanisme der sikrede en mere modificeret udløsning over længere tid (fx multimatrix Mezavant). Det blev dog vist kort efter deres introduktion at lægemidlerne fra 1.generation giver samme effekt selvom de blev taget 1gang dagligt frem for 3gange dagligt [16].

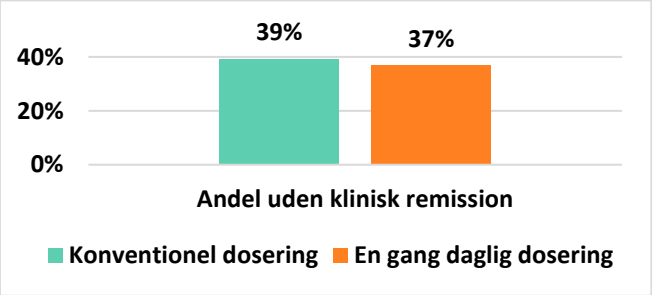
Type	Lægemiddelnavn	Dispenserings-form	Udløsning	Formulering og mekanisme
Enkelt partikel	Asacol	Tablet	pH-afhængig	Belægning af Eudragit S100, en polymer der opløses ved pH ≥7 i terminale ileum og tyktarmen
	Asacol med m.udløs.	Tablet	pH-afhængig	Dobbelt belægning af Eudragit S100 og L100 yderst og en indre belægning af S100 som forlænger udløsningen
	*Mesalazin "Orion"	Tablet	pH-afhængig	Dobbelt belægning af Eudragit S100 og L100.
	Mezavant **Mesavancol "2care4" **Mesavancol "Orifarm"	Tablet	pH-afhængig	Hydrofil og hydrofobisk matrix der er belagt med Eudragit S og L som forlænger udløsningen

	Salofalk	Tablet/sachet	pH-afhængig	Belægning af Eudragit L100, en polymer der opløses ved pH ≥6 i midten af ileum
Multipartikel	Pentasa *Mesalazin "2care4"	Tablet/sachet	Tidsafhængig	Mikrosfærer belagt med en ethylcellulose membran der svulmer op med kontakt med væske og forlænget udløsningen fra mikrosfærerne

Tabel 4. Orale 5-aminosalicylat lægemiddelstoffer og -navne markedsført i Danmark med pH- og tidsafhængig udløsning. * Uden for Norden markedsføres som Claversal. ** Annoterer parallelimporteret lægemidler.

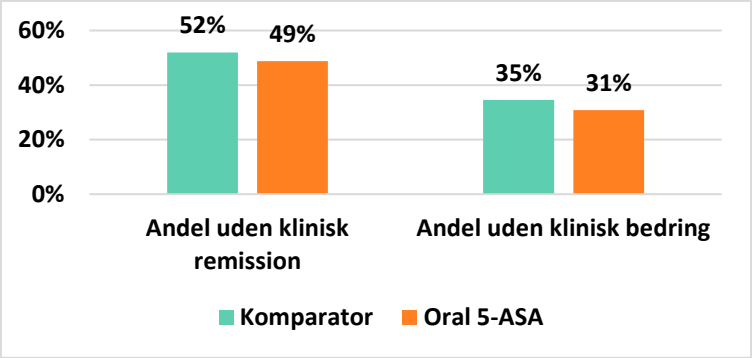


Figur 5. Oral 5-aminosalicylat i konventionel dosering versus en gang daglig dosering for induktion af remission. Alle søjlediagrammer: Moderat til høj grad af evidens og ingen statistisk signifikans [9].

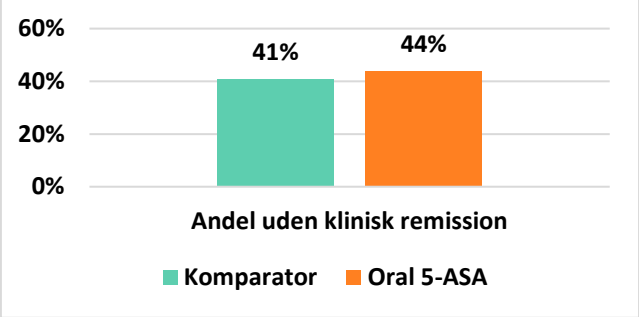


Figur 6. Oral 5-aminosalicylat i konventionel dosering versus en gang daglig dosering for vedligeholdelse af remission. Alle søjlediagrammer: Moderat til høj grad af evidens og ingen statistisk signifikans [10].

Der enkelte lægemidler har været sammenlignet mht. deres evne til at inducere og vedligeholde remission. Figur 3 og 4 viser data fra de to tidligere omtalte Cochrane reviews og meta-analyser. De to reviews inkluderer data fra randomiserede kliniske studier hvor et specifikt lægemiddel blev sammenlignet med et andet. Samlet set er der ingen evidens for at et givent 5-aminosalicylat lægemiddel har en bedre klinisk effekt end et andet.



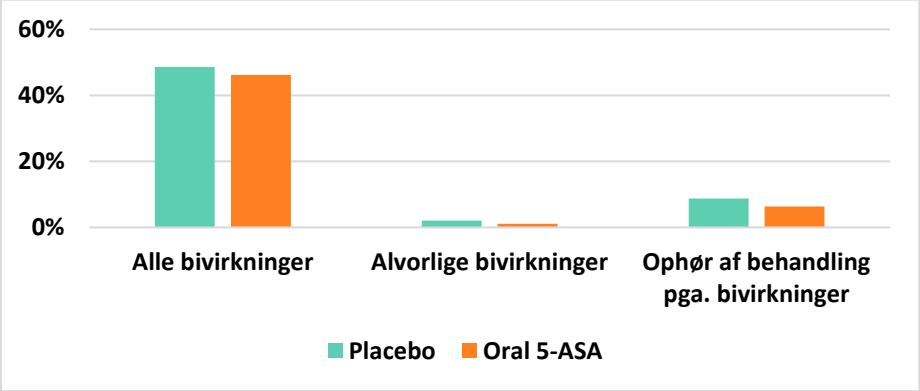
Figur 7. Oral 5-aminosalicylat versus komparator for induktion af remission. Alle søjlediagrammer: Moderat grad af evidens og ingen statistisk signifikans [9].



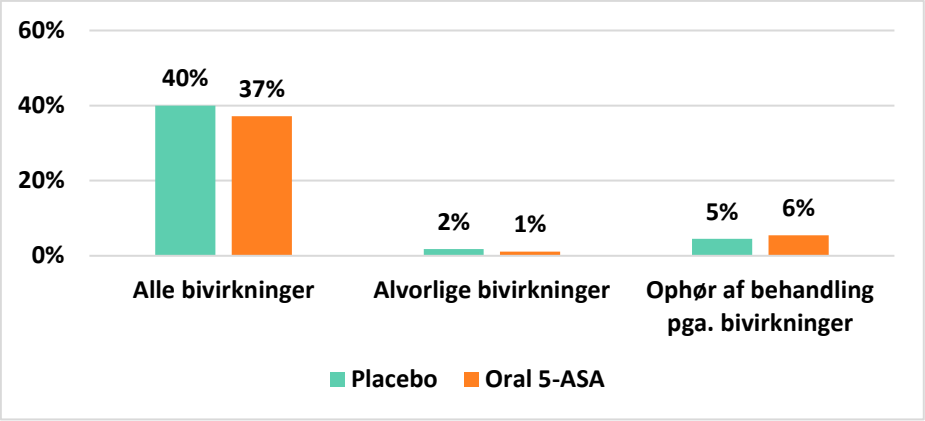
Figur 8. Oral 5-aminosalicylat versus komparator for vedligeholdelse af remission. Lav grad af evidens og ingen statistisk signifikans [10].

SIKKERHED

Lægemidler med mesalazin toleres meget godt og deres bivirkningsrater svarer til placebo både under induktionsbehandlingen og vedligeholdsesbehandlingen (figur 3 og 4).



Figur 9. Andel af bivirkninger for oral 5-ASA versus placebo under induktion med 6-12 ugers follow-up. Alle bivirkninger: Høj evidenskvalitet og ingen statistisk signifikans. Alvorlige bivirkninger: Lav evidenskvalitet og ingen statistisk signifikans. Ophør af behandling pga. bivirkninger: Moderat evidenskvalitet og statistisk signifikans [9].



Figur 10. Andel af bivirkninger for oral 5-ASA versus placebo under vedligeholdelse med 6-12 mdr. follow-up. Alle bivirkninger: Moderat evidenskvalitet og ingen statistisk signifikans. Alvorlige bivirkninger: Lav evidenskvalitet og ingen statistisk signifikans. Ophør af behandling pga. bivirkninger: Moderat evidenskvalitet og ingen statistisk signifikans [10].

Der synes heller ikke at være forskel i raten af bivirkninger ved en gang daglig dosering versus konventionel dosering under induktion og vedligeholdelse med lav til moderat kvalitet af evidens. Det samme gør sig gældende for sammenligning mellem de enkelte 5-aminosalicylater lægemidler [9,10].

I sjældne tilfælde kan behandling med 5-aminosalicylater medføre en forværring af ulcerøs colitis, en akut pankreatitis eller en interstitiel nefritis [3]. I disse tilfælde vil fremtidig behandling være kontraindiceret.

ADHÆRENCE

Selvom 5-aminosalicylat har en god effekt på ulcerøs colitis, så er det også afgørende at patienterne tager behandlingen ellers vil den ikke gøre noget gavn. Adhærence til 5-aminosalicylater har været målt kohorte- og randomiserede kliniske studier. De sidste nævnte viser en højere adhærence sammenlignet med kohorte-studierne (hhv. >80% mod 40-60%) hovedsageligt på grund af den tætte monitorering og opfølgning [17]. Der er mange faktorer der påvirker adhærencen til en behandling, og WHO har beskrevet 5 dimensioner: Socioøkonomiske, patient-relaterede, sygdomsrelaterede, sundhedssystemrelaterede og behandlingsrelaterede [18]. Tabel 5 viser oversigt over faktorer som øger risikoen for manglende adhærence. Særligt har et amerikansk studie har vist at 25% af patienter med manglende adhærence har rapporteret en høj pris af medicinen som en årsag [19]. Man må naturligvis forvente at tilskud til indkøb af medicin nedsætter risikoen for manglende adhærence, men det øger til gengæld samfundets udgifter til sundhed.

Patient	Sygdom	Behandling
Ung alder	Symptomatisk remission	Kompleksitet af administrationen af medicinen
Enlig	Nylig diagnose	Invasive (rektale) lægemiddel formuleringer
Hankøn		Kombinationsbehandlinger

Fuldtidsarbejde	Frygt for bivirkninger
	Mangel på tro på effekten af medicinen
	Høje pris af medicinen

Tabel 5. Faktorer relateret til manglende adhærence til behandling med 5-aminosalicylat.

Den manglende adhærence til 5-aminosalicylat behandling øger de samlede udgifter til behandling af patienter med ulcerøs colitis gennem en øgning af risiko for opblussen af sygdommen og øget risiko for indlæggelse [17].

SUBSTITUTION

I Danmark har substitution til det billigste lægemiddel inden for en forud defineret gruppe fundet sted siden 1991. Patienten tilbydes substitution på apoteket, og størrelsen på det regionale tilskud beregnes ud fra billigste lægemiddel i gruppen. Tabel 6 viser de aktuelle substitutionsgrupper for mesalazin.

Substitutionsgruppe	Indhold
1448	1. Supp. Pentasa 1g 2. Supp. Asacol 1g 3. Supp. Salofalk 1g
1030	1. Rektalvsk.susp.endos Pentasa 1g 2. Rektalvæske, susp. Asacol 1g
0780	1. Dep.tabl. Mesalazin "2care4" 500mg 2. Dep.tabl. Pentasa 500mg
2420	1. Ent.dep.tabl. Mesavancol “Orifarm” 1200mg 2. Ent.dep.tabl. Mesavancol “2care4” 1200mg 3. Ent.dep.tabl. Mezavant 1200mg

Tabel 6. Substitutionsgrupper for lægemidler med indholdsstoffet mesalazin (juni 2023).

Kriterierne for dannelsen af disse substitutionsgrupper er beskrevet i Indenrigs- og Sundhedsministeriets vejledning ”Vejledning om kriterier for Lægemiddelstyrelsens vurdering af bioækvivalens med henblik på generisk substitution”[20]. Vejledningen er baseret på det europæiske lægemiddelagenturs ”Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/ Corr)” [21].

Figur 11 viser kriterierne fra den danske vejledning og beskriver primært de situationer hvor generisk substitution ikke vil finde sted pga. risikoen for forkert anvendelse eller andre problemer.

Substitution kan foretages mellem synonyme lægemidler med samme styrke og sædvanligvis samme lægemiddelform (se dog undtagelser nedenfor), og hvor der er påvist direkte terapeutisk ækvivalens eller bioækvivalens. Alle lægemiddelgrupper og -stoffer er omfattet af substitutionsordningen.

Der substitueres mellem tabletter og kapsler med systemisk virkning og umiddelbar udløsning, forskellige salte af aktivt stof, selvom der kan være forskel på de godkendte indikationer. Cremer, salver og lignende substitueres kun indbyrdes, hvis sammensætningen er ens (inkl. parfume og konserveringsmiddel).

Lægemiddelstyrelsen tillader ikke generisk substitution for præparater, hvor automatisk substitution kan medføre risiko for forkert anvendelse eller andre problemer, der vil kunne påvirke patienternes compliance. Eksempler på sådanne situationer findes i tabellen nedenfor.

Depotpræparater	Substitueres kun, hvis samme doseringsinterval anført i SmPC'et
Endosis- kontra flerdosisbeholder	Substitueres ikke
Forskellig styrkeangivelse	Substitueres ikke
Forskelligt indtagelsestidspunkt, fx i forbindelse med føde	Substitueres ikke
Præparater, der kræver færdigtilberedning af patienten	Substitueres kun, hvis samme færdigtilberedning skal anvendes
Tabletter/kapsler til at opløse, bruse, tygge, smelte, eller til anvendelse i mundhulen m.m.	Substitueres som hovedregel ikke indbyrdes med mindre særlige forhold taler herfor
Næsespray, inhalationspræparater, øjendråber m.m.	Kan alene substitueres, hvis der er tale om samme device til administration.

Figur 11. Kriterier for mærkning af generika henblik på substitution [20].

De rektale formuleringer af mesalazin findes i substitutionsgrupper, så patienten kan forvente at have mulighed for at få det billigste lægemiddel på markedet. For de orale formuleringer er situationen anderledes, idet forskelle i farmakokinetik og lægemiddelstyrke gør substitution vanskelig. I de situationer hvor patient ikke tidligere har fået 5-aminosalicylat, er det behandlende læge der beslutter hvilket lægemiddel patienten skal starte på. I de situationer hvor patienter er i vedvarende behandling kan substitution på apoteket under de aktuelle omstændigheder ikke finde sted. Lægen skal vælge et andet lægemiddel til, og baseret på klinisk erfaring så finder dette sjældent sted. En af principperne i behandling af ulcerøs colitis er at undgå skift til andre lægemidler hvis patienten allerede er i behandling med et lægemiddel med god klinisk effekt.

Som tidligere vist har de enkelte lægemidler forskellige leveringsmetoder til tyktarmen, så på trods at lægemidlerne betragtes som ligeværdige med hensyn til deres effekt, så kan det ikke udelukkes at der er intraindividuel variation mellem de enkelte lægemidler. De kliniske studier for 5-aminosalicylater har leveret data baseret på populationer af patienter, men de forskellige lægemidlers kliniske effekt har ikke været testet hos den samme patient. Der foreligger et enkelt japansk studie der rapporterer om skift mellem aminosalicylater med forskellige leveringsmetoder efter svigt af det første lægemiddel, men studiet inkluderer kun 88 patienter og er baseret på retrospektive journaldata [22]. Et andet studie fra

Storbritannien der er baseret på nationale data, viser en øget risiko ved skift fra et 5-aminosalicylat lægemiddel til et andet, men det studie har fået en skarp kritik for bias der har reduceret referencegruppens recidivrater [23]. Et tredje studie samler en særlig gruppe af patienter fra to fase 3 studier[24]. Disse patienter har forud for inklusionen i fase 3 studierne været i klinisk remission på et andet 5-aminosalicylat lægemiddel (tids- og pH-afhængig samt med bærermolekyle) og er i forbindelse med inklusionen blevet randomiseret til enten placebo eller studiets 5-aminosalicylat lægemiddel. Efter 6 måneder er 78,3% af interventionsgruppen fortsat i recidivfri, hvilket ikke synes at være højere end 12 måneders recidivrate på 37,3% rapporteret i Cochrane reviewet om 5-aminosalicylater som vedligeholdelsesbehandling [10]. Bivirkningsraten er rapporteret på mindst 3% og højere i interventionsgruppen end placebogruppen.

Den anden komplicerende faktor er at oral mesalazin findes i følgende styrker: 400mg, 800mg, 1000mg, 1200mg, 1600mg, 2g og 3g, og det medfører for at patienterne ikke blot kan substitueres til et andet lægemiddel i samme dosis på apoteket.

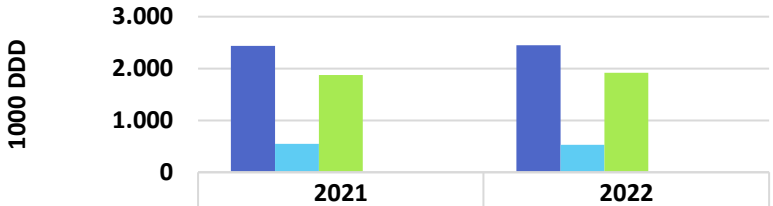
Det sidste aspekt er om hvor vidt patienterne blot kan skiftes mellem lægemidler med samme leveringsmetode, men det er der ikke specifikt data for. Der er dog et godt grundlag for at forvente samme kliniske effekt hvis lægemidlerne har samme leveringsmetode og produceret efter samme principper.

SOLGT MÆNGDE

Den viste data nedenfor inkluderer også sulfasalazin (figur 5-6 og 9-12). Hvor mesalazin, olsalazin og balsalazid kun anvendes til behandlingen af ulcerøs colitis, så anvendes sulfasalazin også til behandlingen af reumatoid artritis, juvenil idiopatisk polyartritis og spondyloartropati med perifer artritis. De ovenstående diagrammer begrænser sig derfor ikke kun til behandlingen af ulcerøs colitis.

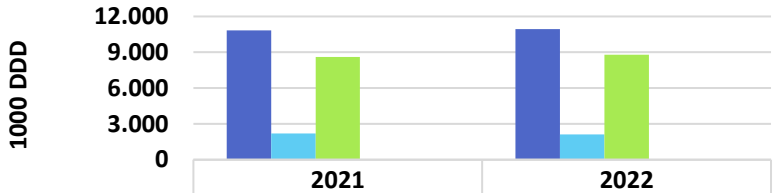
SOLGT MÆNGDE I DDD EFTER LÆGEMIDDELSTOF

Det ses i figur 5 og 6 at den solgte mængde for mesalazin er let stigende, men det er faldende eller stationært for de andre lægemiddelstoffer.



	2021	2022
A07EC (Aminosalicylsyre og analoger) DDD	2.435	2.449
A07EC01 (Sulfasalazin) DDD	551	530
A07EC02 (Mesalazin) DDD	1.874	1.916
A07EC03 (Olsalazin) DDD	8	1
A07EC04 (Balsalazid) DDD	2	2

Figur 12. Solgt mængde aminosalicylsyre og analoger for Region Syddanmark.

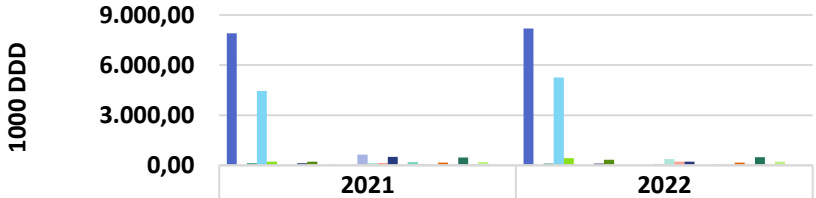


	2021	2022
A07EC (Aminosalicylsyre og analoger) DDD	10.836	10.940
A07EC01 (Sulfasalazin) DDD	2.190	2.124
A07EC02 (Mesalazin) DDD	8.605	8.800
A07EC03 (Olsalazin) DDD	29	4
A07EC04 (Balsalazid) DDD	12	12

Figur 13. Solgt mængde aminosalicylsyre og analoger for hele landet.

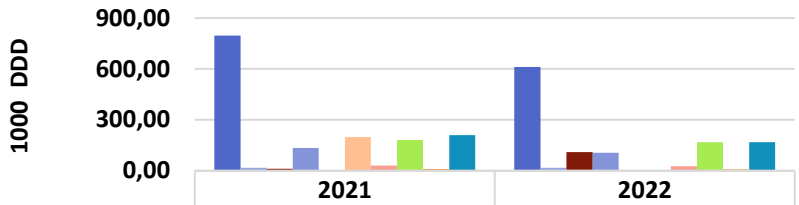
SOLGT MÆNGDE AF MESALAZIN I DDD EFTER LÆGEMIDDELNAVN

Det har ikke været muligt at få data for solgt mængde i DDD efter lægemiddelnavn for Region Syd fra Sundhedsdatastyrelsen, så kun data for hele landet er vist. Det fremgår af figur 12 at den solgte mængde af oral mesalazin er relativt stationært, men Asacol ent. tabl. 800mg dominerer den solgte mængde og inddrager en større andel i 2022 sammenlignet med 2021 (hhv. 64% mod 56%). For rektal mesalazin er salget mere jævnt fordelt (figur 13).



	2021	2022
Oral mesalazin i alt	7.910,30	8.185,00
Asacol, ent.tabl., 400 mg, 100 stk	4,2	11,8
Asacol, ent.tabl., 400 mg, 300 stk.	118	114
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	4.452,90	5.268,60
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 60 stk	217,5	421,4
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 60 stk.	29,7	2,3
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 60 stk.	24,5	5,9
Asacol, tabl. med mod. udløs., 1600 mg, 30 stk.	119	113,9
Asacol, tabl. med mod. udløs., 1600 mg, 60 stk.	213,9	336,2
Mesalazin "2care4", dep.tabl., 500 mg, 100 stk.	8,6	3
Mesalazin "2care4", dep.tabl., 500 mg, 300 stk.	39,5	16,5
Mesalazin "Orion", ent.tabl., 1000 mg, 100 stk.	0,8	11,7
Mesalazin "Orion", ent.tabl., 500 mg, 100 stk.	0,4	2,2
Mesalazin "Paranova", ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	638,2	76,5
Mesavancol, ent.dep.tabl., 1200 mg, 60 stk.	137,7	371,5
Mesavancol, ent.dep.tabl., 1200 mg, 60 stk.	146,8	210,3
Mezavant, ent.dep.tabl., 1200 mg, 60 stk.	507,9	224,8
Octasa, ent.tabl., 400 mg, 100 stk.	16,9	5,2
Octasa, ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	199,6	0,2
Octasa, ent.tabl., 800 mg, 60 stk.	74,2	20,9
Pentasa Sachet, dep.gran., enk.ds.beh., 1 g, 3 x 50 stk.	32,7	27,1
Pentasa Sachet, dep.gran., enk.ds.beh., 2 g, 60 stk.	155,5	153,4
Pentasa Sachet, dep.gran., enk.ds.beh., 4 g, 30 stk.	45,1	38,1
Pentasa, dep.tabl., 1 g, 60 stk.	477	486,2
Pentasa, dep.tabl., 500 mg, 100 stk.	33,2	27,7
Pentasa, dep.tabl., 500 mg, 3 x 100 stk.	201,7	218,9
Salofalk, ent.dep.gran., breve, 1,5 g, 100 stk.	6,2	6,3
Salofalk, ent.dep.gran., breve, 3 g, 50 stk.	8,6	10,4

Figur 14. Solgt mængde efter lægemiddelnavn for oral mesalazin i 2022 for hele landet.

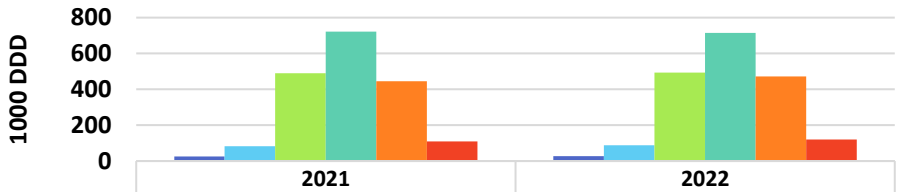


	2021	2022
Rektal mesalazin i alt	796,90	612,30
Asacol, rek.væsk., susp., 1 g, 7 x 100 ml	17,6	18,4
Asacol, supp., 1 g, 30 stk.	11,4	110,2
Asacol, supp., 500 mg, 60 stk.	135	105,4
Mesalazin "Orion", supp., 500 mg, 60 stk.	0,9	3,7
Octasa, ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	199,6	0,2
Pentasa, rek.væsk., susp., enk.ds.beh., 1 g, 7 x 100 ml	31	27,8
Pentasa, supp., 1 g, 28 stk.	182,1	169,2
Salofalk, rek.skum, 1 g, 14 ds.	9,3	9,1
Salofalk, supp., 1 g, 30 stk.	210	168,3

Figur 15. Solgt mængde efter lægemiddelnavn for rektal mesalazin i 2022 for hele landet.

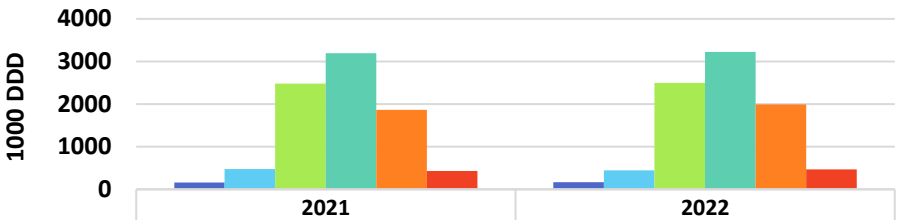
SOLGT MÆNGDE EFTER ALDERSGRUPPE

Figur 14 og 15 viser at kun en lille mængde af mesalazin sælges til 0-17 årige.



	2021	2022
0 - 17 år	25	27
18 - 24 år	83	87
25 - 44 år	489	494
45 - 64 år	722	715
65 - 79 år	445	471
80+	109	120

Figur 16. Solgt mængde af mesalazin efter aldersgruppe for Regions Syd.



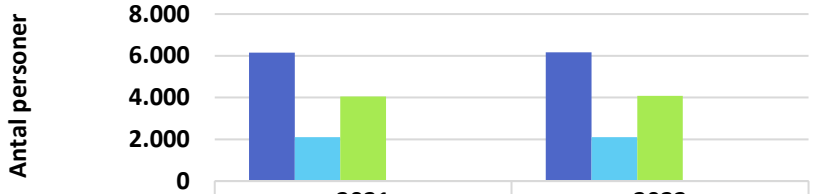
	2021	2022
0 - 17 år	161	167
18 - 24 år	473	448
25 - 44 år	2.479	2.494
45 - 64 år	3.197	3.227
65 - 79 år	1.862	1.992
80+	429	466

Figur 17. Solgt mængde af mesalazin efter aldersgruppe for hele landet.

ANTAL PERSONER

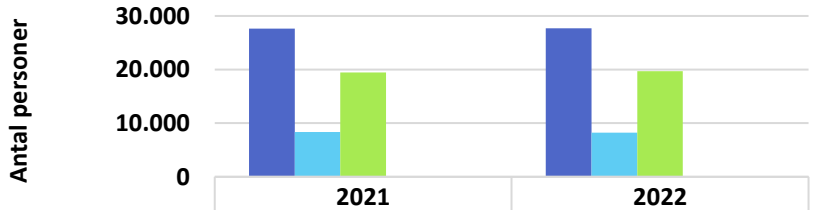
ANTAL PERSONER EFTER LÆGEMIDDELSTOF

Antallet af patienter der behandles med mesalazin er stigende, mens antallet for sulfasalazin er faldende (figur 8 og 9). Det ses også at antallet af patienter der behandles med olsalazin og balsalazid er meget lavt sammenlignet med mesalazin.



	2021	2022
A07EC (Aminosalicylsyre og analoger)	6.145	6.160
A07EC01 (Sulfasalazin)	2.105	2.105
A07EC02 (Mesalazin)	4.050	4.075
A07EC03 (Olsalazin)	30	15
A07EC04 (Balsalazid)	10	10

Figur 18. Antal personer (>99% personhenførbart salg) for Region Syddanmark.

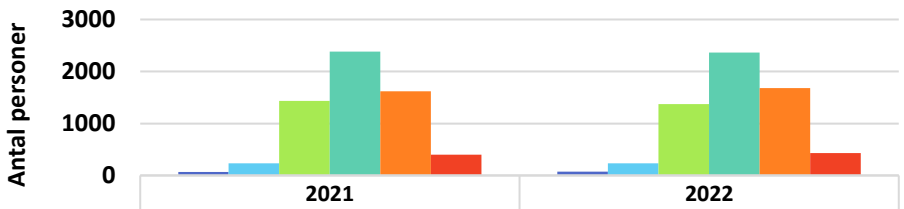


	2021	2022
A07EC (Aminosalicylsyre og analoger)	27.615	27.680
A07EC01 (Sulfasalazin)	8.340	8.250
A07EC02 (Mesalazin)	19.455	19.670
A07EC03 (Olsalazin)	90	35
A07EC04 (Balsalazid)	80	80

Figur 19. Antal personer (>99 personhenførbart salg) for hele landet.

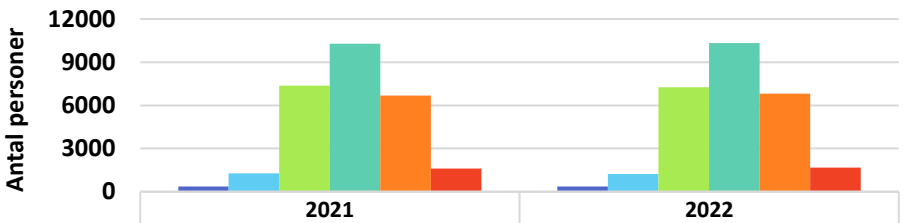
ANTAL PERSONER EFTER ALDERSGRUPPE

Figur 18 og 19 viser at kun et mindre antal 0-17-årige personer får solgt mesalazin.



	2021	2022
0 - 17 år	70	75
18 - 24 år	235	235
25 - 44 år	1.435	1.375
45 - 64 år	2.385	2.365
65 - 79 år	1.620	1.680
80+	400	430

Figur 20. Antal personer (>99 personhenførbart salg) efter aldersgruppe for Regions Syd.



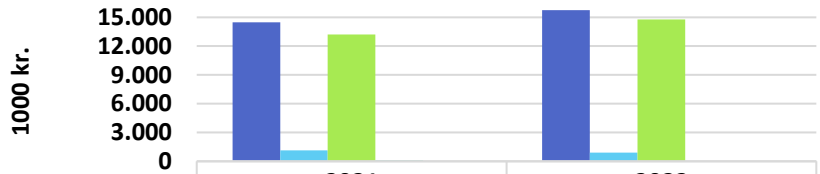
	2021	2022
0 - 17 år	370	365
18 - 24 år	1.280	1.240
25 - 44 år	7.375	7.260
45 - 64 år	10.290	10.330
65 - 79 år	6.685	6.810
80+	1.615	1.675

Figur 21. Antal personer (>99 personhenførbart salg) efter aldersgruppe for hele landet.

UDBETALT REGIONALT TILSKUD

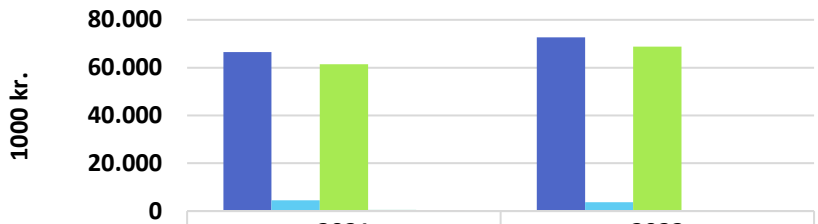
UDBETALT REGIONALT TILSKUD EFTER LÆGEMIDDELSTOF

For både Region Syd og hele landet, så gælder det at udbetalt regionalt tilskud for mesalazin er stigende med 9% fra 2021 til 2022, mens den er faldende for sulfasalazin. Der bliver udbetalt meget lidt tilskud til olsalazin og balsalazid fordi begge lægemiddelstoffer finder meget lille anvendelse i behandlingen af ulcerøs colitis i Danmark (figur 10 og 11).



	2021	2022
A07EC (Aminosalicylsyre og analoger)	14.498	15.745
A07EC01 (Sulfasalazin)	1.133	910
A07EC02 (Mesalazin)	13.216	14.780
A07EC03 (Olsalazin)	122	23
A07EC04 (Balsalazid)	26	32

Figur 22. Udbetalt regionalt tilskud for aminosalicylsyre og analoger for Region Syddanmark.

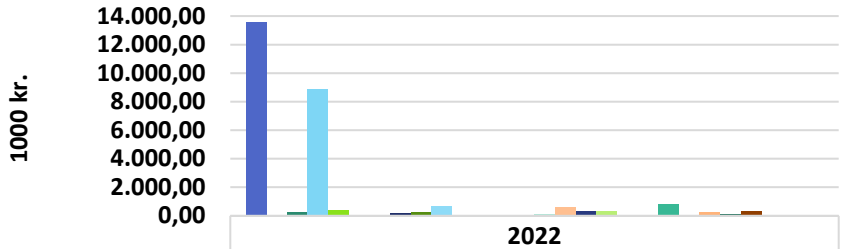


	2021	2022
A07EC (Aminosalicylsyre og analoger)	66.509	72.668
A07EC01 (Sulfasalazin)	4.500	3.676
A07EC02 (Mesalazin)	61.373	68.725
A07EC03 (Olsalazin)	440	59
A07EC04 (Balsalazid)	196	207

Figur 23. Udbetalt regionalt tilskud for aminosalicylsyre og analoger for hele landet.

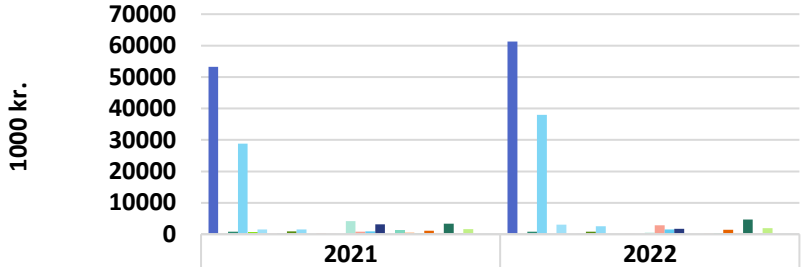
UDBETALT REGIONALT TILSKUD EFTER LÆGEMIDDELNAVN

Data for udbetalt regionalt tilskud efter lægemiddelnavn for Region Syd for 2021 har ikke været muligt at indhente fra Sundhedsdatastyrelsen. Det udbetalte regionale tilskud følger den solgte mængde hvor Asacol ent. tabl. 800mg får udbetalt mest tilskud (figur 18 og 19).



	2022
Oral mesalazin i alt	13.563,70
Asacol ent.tabl. 400 mg 100 stk.	9,6
Asacol ent.tabl. 400 mg 300 stk.	231,9
Asacol ent.tabl. 800 mg 180 stk.	8.897,3
Asacol ent.tabl. 800 mg 60 stk.	417,9
Asacol ent.tabl. 800 mg 60 stk	3,5
Asacol ent.tabl. 800 mg 60 stk.	1,6
Asacol supp. 500 mg 60 stk.	158,8
Asacol tabl. med mod. udløs. 1600 mg 30 stk.	238,8
Asacol tabl. med mod. udløs. 1600 mg 60 stk.	671,2
Mesalazin "2care4" dep.tabl. 500 mg 100 stk.	3,0
Mesalazin "2care4" dep.tabl. 500 mg 300 stk.	14,7
Mesalazin "Orion" ent.tabl. 1000 mg 100 stk.	12,4
Mesalazin "Orion" ent.tabl. 500 mg 100 stk.	0,1
Mesalazin "Paranova" ent.tabl. 800 mg 180 stk.	95,9
Mesavancol ent.dep.tabl. 1200 mg 60 stk.	572,30
Mesavancol ent.dep.tabl. 1200 mg 60 stk.	279,0
Mezavant ent.dep.tabl. 1200 mg 60 stk.	325,1
Octasa ent.tabl. 400 mg 100 stk.	6,1
Octasa ent.tabl. 800 mg 60 stk.	19,2
Pentasa dep.tabl. 1 g 60 stk.	810,5
Pentasa dep.tabl. 500 mg 100 stk.	53,3
Pentasa dep.tabl. 500 mg 3 x 100 stk.	245,50
Pentasa Sachet dep.gran., enkl.ds.beh. 1 g 3 x 50 stk.	94,9
Pentasa Sachet dep.gran., enkl.ds.beh. 2 g 60 stk.	294,00
Pentasa Sachet dep.gran., enkl.ds.beh. 4 g 30 stk.	69,2
Salofalk ent.dep.gran., breve 1,5 g 100 stk.	17,4
Salofalk ent.dep.gran., breve 3 g 50 stk.	20,5

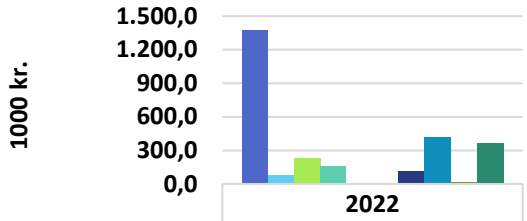
Figur 24. Udbetalt regionalt tilskud efter lægemiddelnavn for oral mesalazin i 2022 for Region Syd.



	2021	2022
Oral mesalazin i alt	53223,7	61312,2
Asacol, ent.tabl., 400 mg, 100 stk.	31	95
Asacol, ent.tabl., 400 mg, 300 stk.	800,5	805,4
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	28.790,80	37.960,90
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	632,5	0
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 60 stk	1.557,30	3.054,10
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 60 stk.	201,3	14,8
Asacol, ent.tabl., 800 mg, 60 stk.	169,2	38,4
Asacol, tabl. med mod. udløs., 1600 mg, 30 stk.	870,5	834,1
Asacol, tabl. med mod. udløs., 1600 mg, 60 stk.	1.544,40	2.541,00
Mesalazin "2care4", dep.tabl., 500 mg, 100 stk.	65,6	23,5
Mesalazin "2care4", dep.tabl., 500 mg, 300 stk.	328	142,3
Mesalazin "Orion", ent.tabl., 1000 mg, 100 stk.	1,9	40,7
Mesalazin "Orion", ent.tabl., 500 mg, 100 stk.	1,4	9,7
Mesalazin "Paranova", ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	4.137,00	478
Mesavancol, ent.dep.tabl., 1200 mg, 60 stk.	835,2	2.809,20
Mesavancol, ent.dep.tabl., 1200 mg, 60 stk.	863,9	1.567,70
Mezavant, ent.dep.tabl., 1200 mg, 60 stk.	3.157,20	1.729,50
Octasa, ent.tabl., 400 mg, 100 stk.	131,4	44,3
Octasa, ent.tabl., 800 mg, 180 stk.	1.272,50	0
Octasa, ent.tabl., 800 mg, 60 stk.	518,1	148,8
Pentasa Sachet, dep.gran., enk.ds.beh., 1 g, 3 x 50 stk.	333,8	272,6
Pentasa Sachet, dep.gran., enk.ds.beh., 2 g, 60 stk.	1.154,70	1.428,20
Pentasa Sachet, dep.gran., enk.ds.beh., 4 g, 30 stk.	446,8	377,7
Pentasa, dep.tabl., 1 g, 60 stk.	3.355,10	4.673,60
Pentasa, dep.tabl., 500 mg, 100 stk.	276,2	226,6
Pentasa, dep.tabl., 500 mg, 3 x 100 stk.	1.644,40	1.879,60
Salofalk, ent.dep.gran., breve, 1,5 g, 100 stk.	45,1	49,4
Salofalk, ent.dep.gran., breve, 3 g, 50 stk.	57,9	67,1

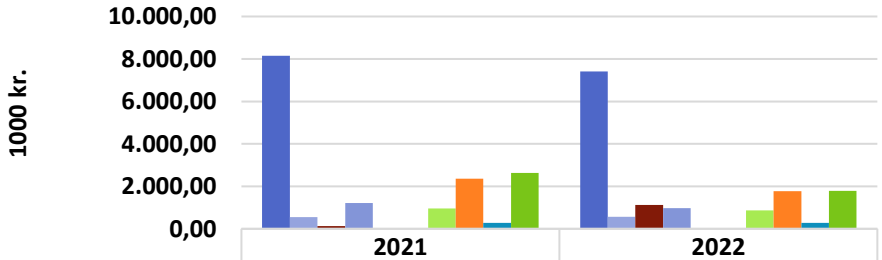
Figur 25. Udbetalt regionalt tilskud efter lægemiddelnavn for oral mesalazin i 2021-2022 for hele landet.

For rektal mesalazin er der et mere jævnt fordelt udbetalt tilskud efter lægemiddelnavn (figur 20 og 21).



	2022
Rektal mesalazin i alt	1.375,4
Asacol rek.væsk., susp. 1 g 7 x 100 ml	75,1
Asacol supp. 1 g 30 stk.	225,7
Asacol supp. 500 mg 60 stk.	158,8
Mesalazin "Orion" supp. 1 g 30 stk.	3,9
Mesalazin "Orion" supp. 500 mg 60 stk.	2,9
Pentasa rek.væsk., susp., 1 g 7 x 100 ml	113,9
Pentasa supp. 1 g 28 stk.	416,8
Salofalk rek.skum 1 g 14 ds.	15,5
Salofalk supp. 1 g 30 stk.	362,8

Figur 26. Udbetalt regionalt tilskud efter lægemiddelnavn for rektal mesalazin i 2022 for Region Syd.

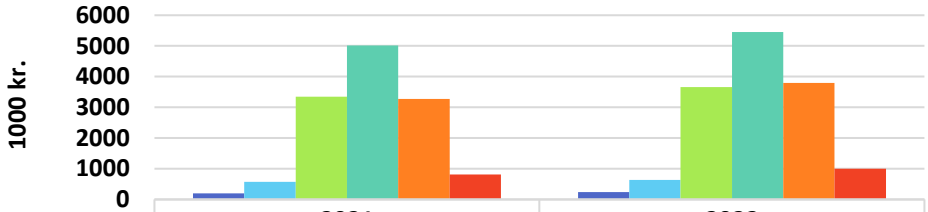


	2021	2022
Rektal mesalazin i alt	8.149,60	7.413,10
Asacol, rek.væsk., susp., 1 g, 7 x 100 ml	549	560,3
Asacol, supp., 1 g, 30 stk.	122,8	1.130,40
Asacol, supp., 500 mg, 60 stk.	1.213,10	977,6
Mesalazin "Orion", supp., 1 g, 30 stk.	6,1	25,3
Mesalazin "Orion", supp., 500 mg, 60 stk.	3,9	19,6
Pentasa, rek.væsk., susp., 1 g, 7 x 100 ml	961,7	871,7
Pentasa, supp., 1 g, 28 stk.	2.367,80	1.766,20
Salofalk, rek.skum, 1 g, 14 ds.	286,6	277,5
Salofalk, supp., 1 g, 30 stk.	2.638,60	1.784,50

Figur 27. Udbetalt regionalt tilskud efter lægemiddelnavn for rektal mesalazin i 2021-2022 for hele landet.

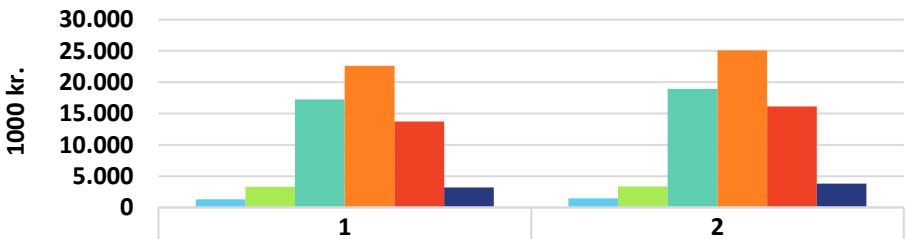
UDBETALT REGIONALT TILSKUD EFTER ALDERSGRUPPE

Når man opdeler udbetalt regionalt tilskud for mesalazin på aldersgrupper, så ses det at aldersgruppen 0-17 år får udbetalt et relativt meget lille beløb sammenlignet med voksne. Det skyldes både en mindre solgt mængde () og det er på trods af at børn får tilskud på 60% startende ved 0 kroner i CTR-saldo.



	2021	2022
0 - 17 år	197	236
18 - 24 år	570	638
25 - 44 år	3.344	3.665
45 - 64 år	5.016	5.449
65 - 79 år	3.277	3.792
80+	811	1.000

Figur 28. Udbetalt regionalt tilskud mesalazin fordelt efter aldersgrupper for Region Syddanmark.



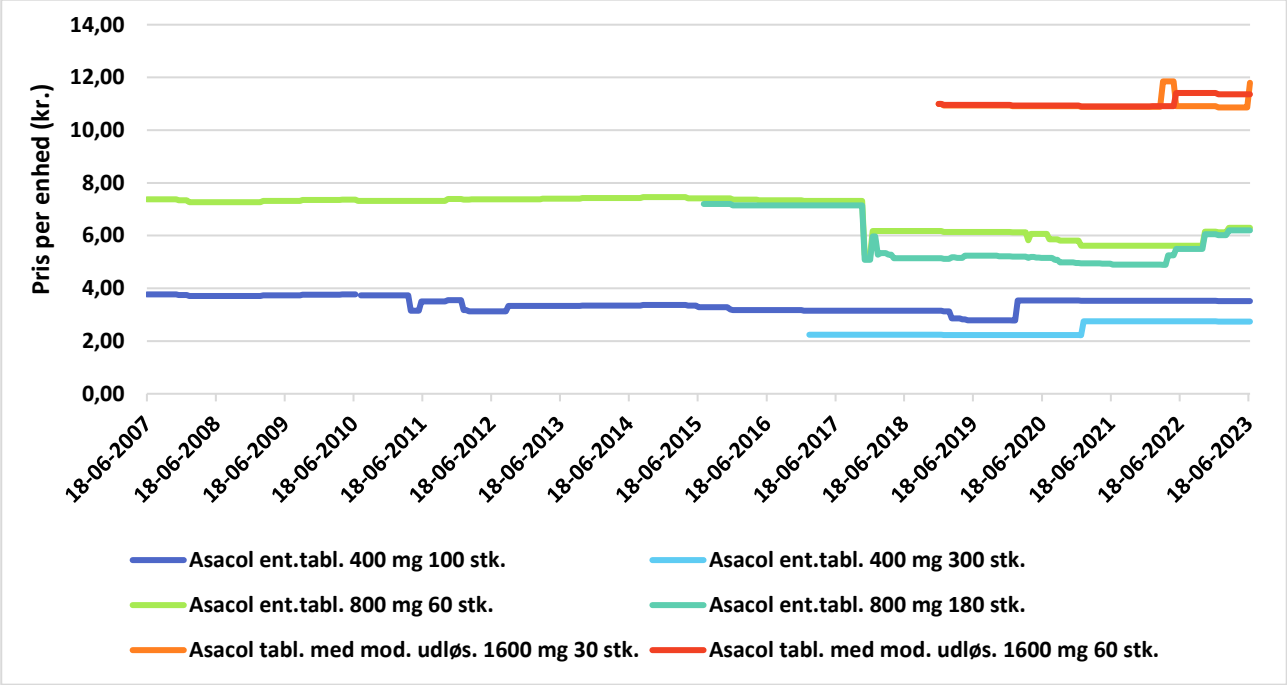
	1	2
0 - 17 år	1.303	1.469
18 - 24 år	3.269	3.339
25 - 44 år	17.266	18.930
45 - 64 år	22.638	25.066
65 - 79 år	13.706	16.139
80+	3.183	3.781

Figur 29. Udbetalt regionalt tilskud mesalazin fordelt efter aldersgrupper for hele landet.

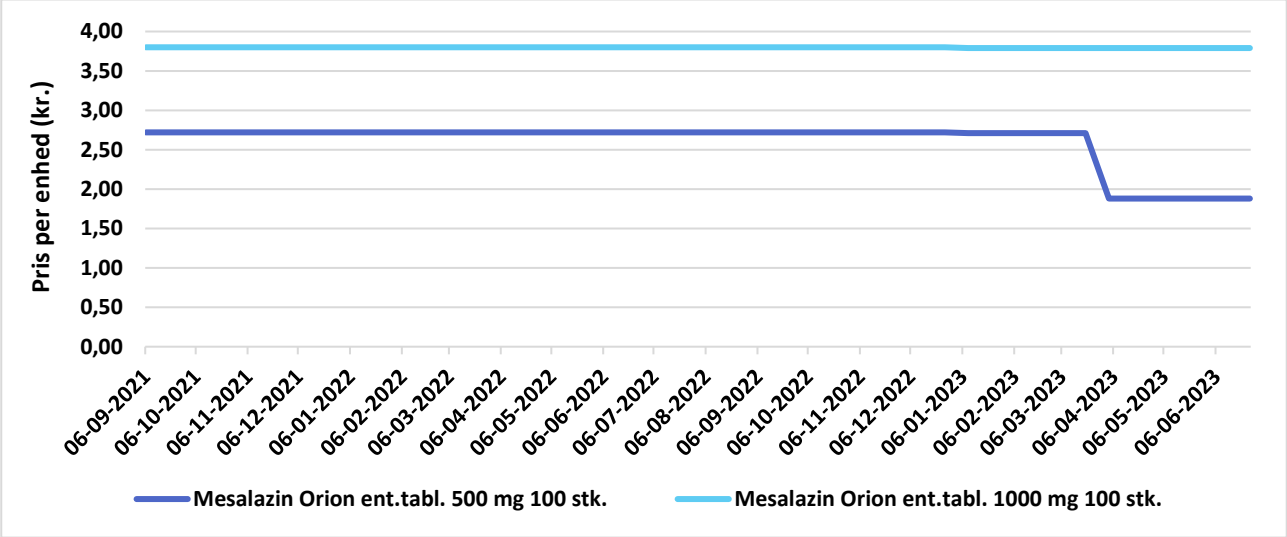
PRISER

PRISUDVIKLING

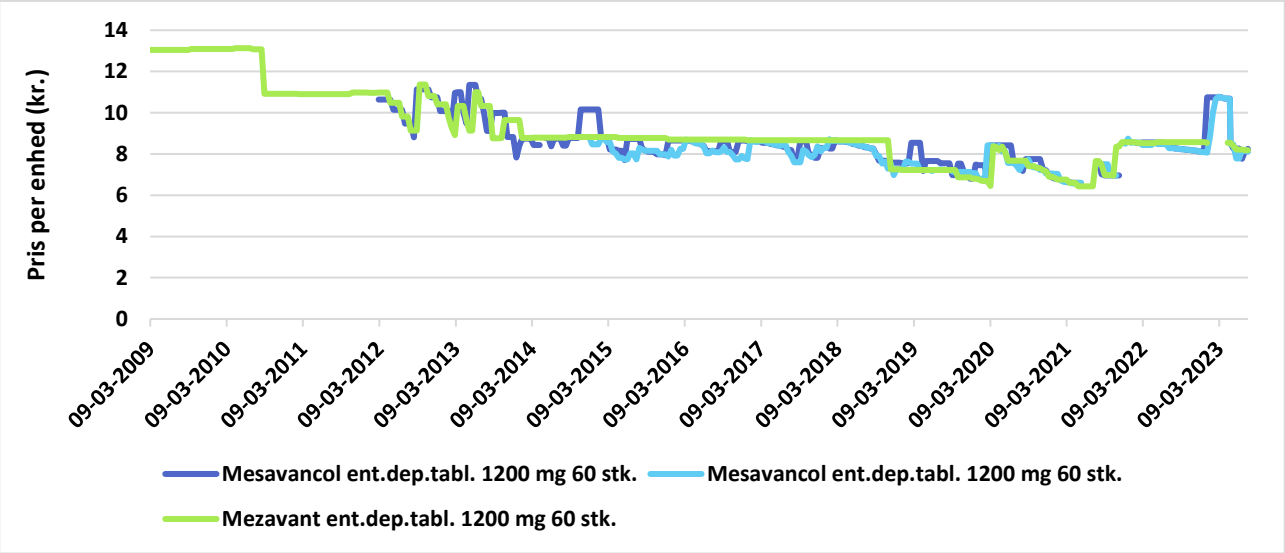
Figurerne 28-33 viser prisudviklingen for 5-aminosalicylat lægemidler siden slutningen af 1997 eller siden deres markedsføring.



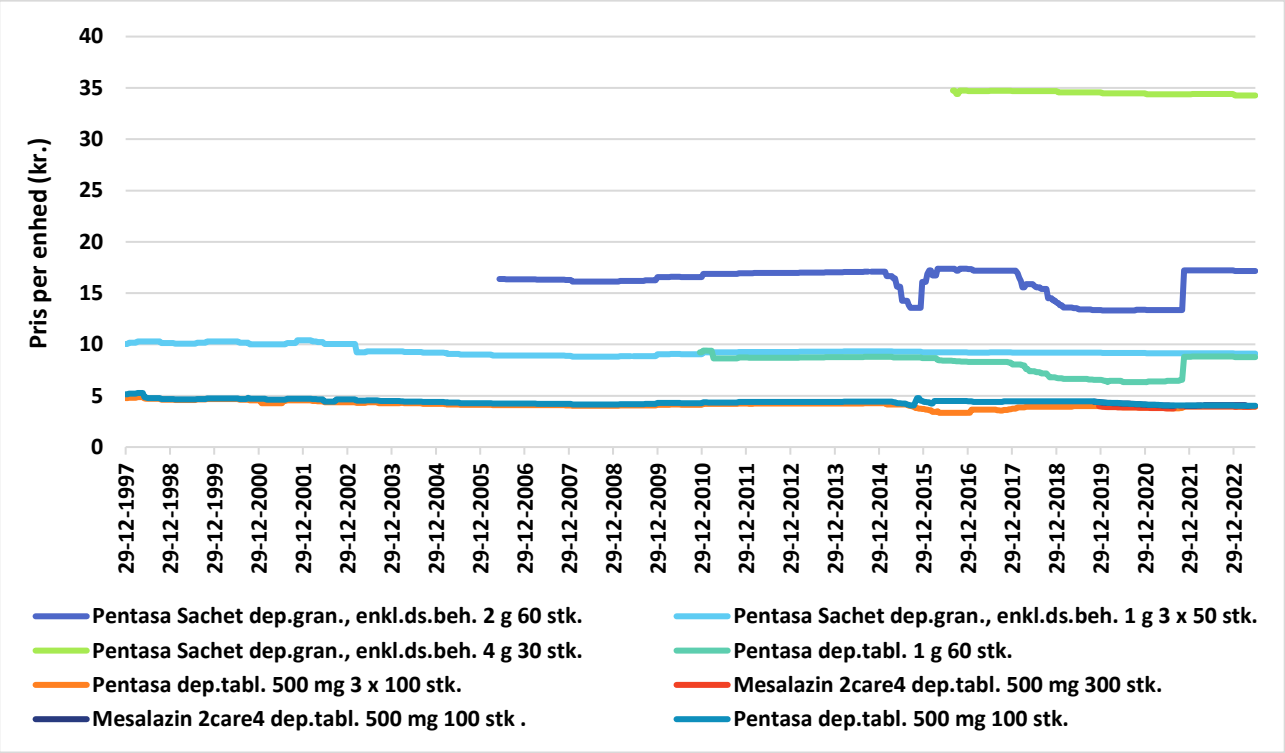
Figur 30. Prisudvikling for oral Asacol.



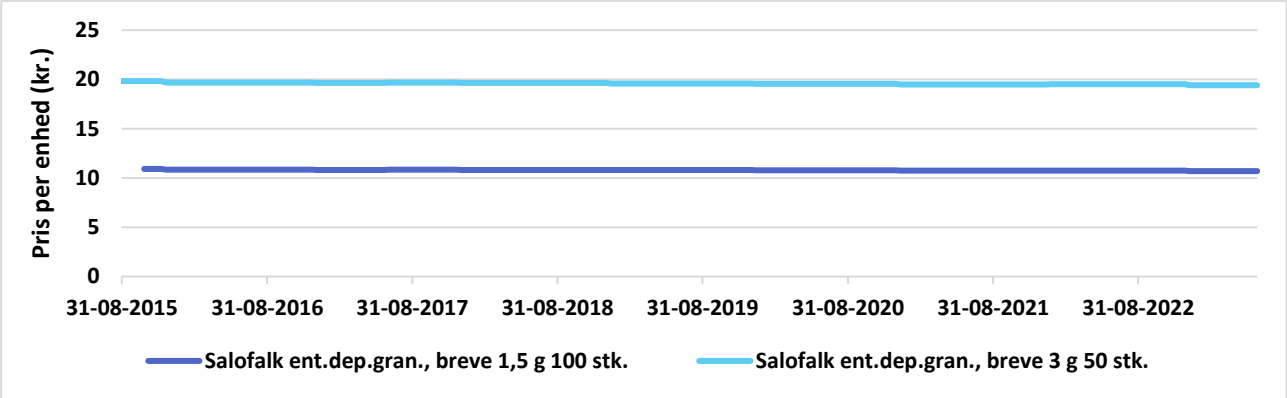
Figur 31. Prisudvikling for oral Mesalazin "Orion".



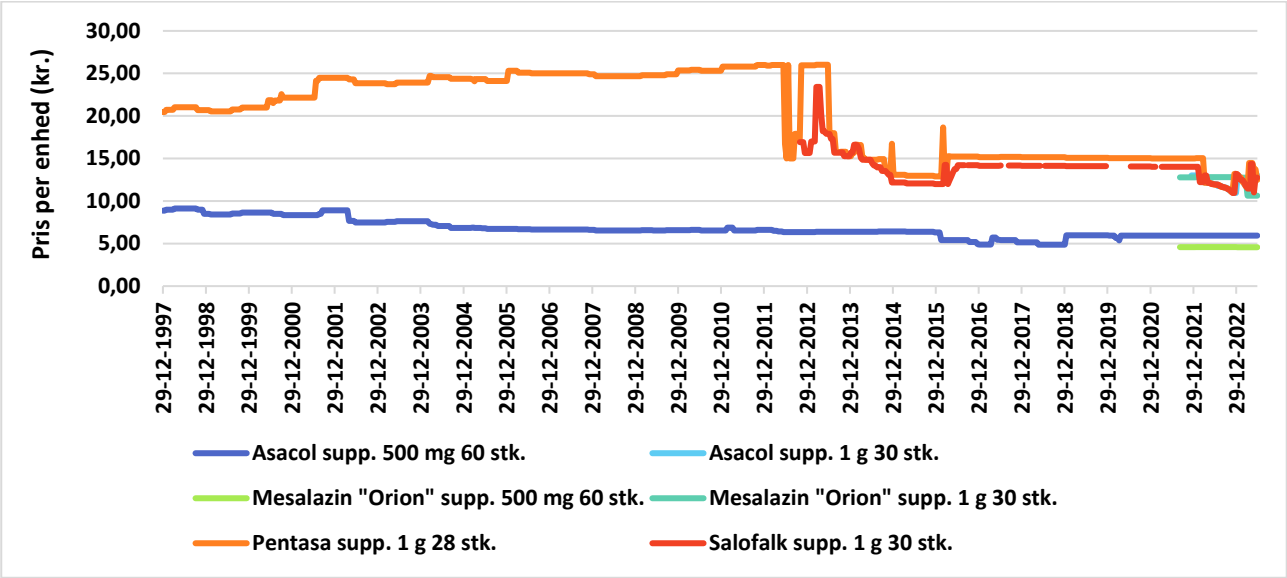
Figur 32. Prisudvikling for Mezavant og dets parallelimport.



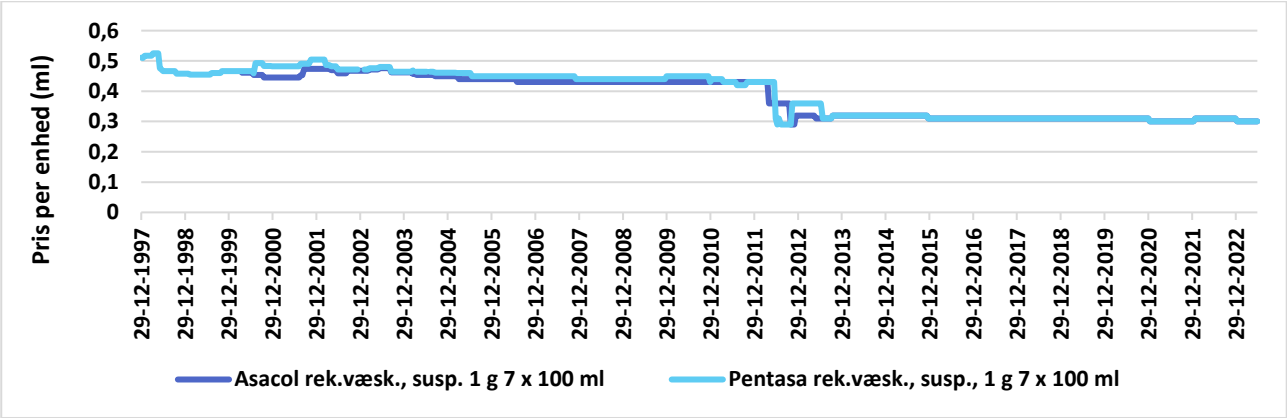
Figur 33. Prisudvikling for oral Pentasa og det parallelimport.



Figur 34. Prisudvikling for oral Salofalk.



Figur 35. Prisudvikling for rektal mesalazin som suppositorium.



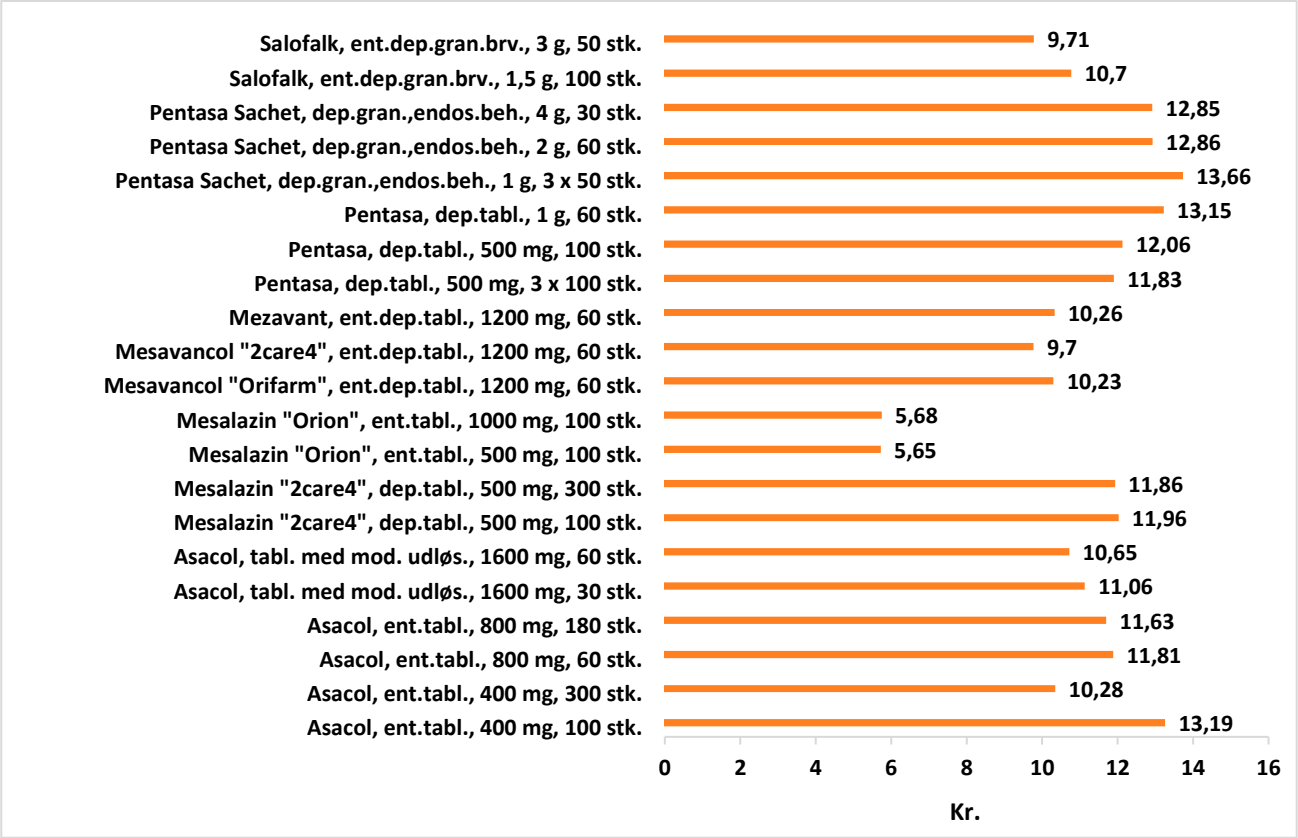
Figur 36. Prisudvikling for rektal mesalazin som rektal væske.

PRISER PER DDD

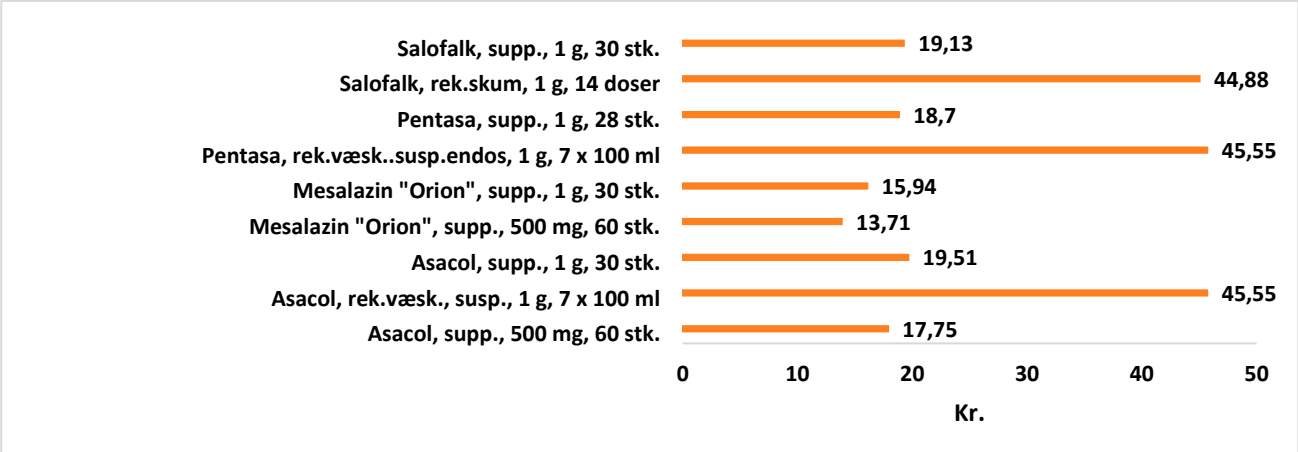
Tabel 7 viser de dagligt definerede doser (DDD) for aminosalicylsyre og analoger efter WHO's definitioner. Disse doser anvendes til sammenligning af medicinpriser i efterfølgende figur 35 og 36. For mesalazin adskiller doserne sig fra de klinisk anvendte doser på >2g.

ATC-kode	Navn	DDD	Enhed	Administration
A07EC01	sulfasalazin	2	g	Oral
		2	g	Rektal
A07EC02	mesalazin	1.5	g	Oral
		1.5	g	Rektal
A07EC03	olsalazin	1	g	Oral
A07EC04	balsalazid	6.75	g	Oral

Tabel 7. DDD som defineret af WHO's ATC/DDD Index 2023 for aminosalicylater og analoger [2].



Figur 37. Pris per DDD efter lægemiddelnavn for oral mesalazin. Priserne er indhentet 04.07.2023 (prisperiode 26.06.2023 - 09.07.2023).



Figur 38. Pris per DDD efter lægemiddelnavn for rektal mesalazin. Priserne er indhentet 04.07.2023 (prisperiode 26.06.2023 - 09.07.2023).

UDBETALT REGIONALT TILSKUD FOR KLINISKE DOSER EFTER LÆGEMIDDELNAVN

DDD anvendes til at sammenligne priserne for de enkelte lægemidler, men DDD svarer ikke til de klinisk anvendte doser af mesalazin. DDD for oral mesalazin er 1,5g (tabel 8), mens den oftest anvendte vedligeholdelsesdosis er ≥2g (tabel 2), og i forbindelse med opblussen af sygdommen kan patienterne endda få højere doser op til 4,8g [13].

Da den købte mængde af medicin afhænger af den ordinerede dosis, og da størrelsen af det udbetalte regionale tilskud stiger med større købt mængde (større CTR-saldo), så er DDD et dårligt sammenligningsværktøj når det ligger så lavt under de kliniske anvendte doser.

I det følgende præsenteres teoretiske beregninger for årligt udbetalt tilskud per patient efter lægemiddelnavn baseret på de kliniske anvendte doser for oral mesalazin. Det er ikke muligt at vise hvordan disse beregninger vil påvirke de fremtidige regionale udgifter til tilskud på grund af følgende:

- Patienterne kan være behandlede med lavere eller større doser end dem der indgår i beregningen
- Patienterne kan være behandlede i mindre end 1 år pga. ophørt indikation, pga. en aftalt kortvarig behandlingskur eller pga. manglende effekt
- Patienternes har individuel CTR-saldo der kan påvirkes af andre lægemidler
- Patienternes CTR-saldo følger ikke kalenderåret, men det gør data for det regionale tilskud

Beregningen bag figur 36 og 37 bygger på forudsætninger der er valgt for bedst at matche den kliniske virkelighed, og der vil være fordele og ulemper ved disse forudsætninger:

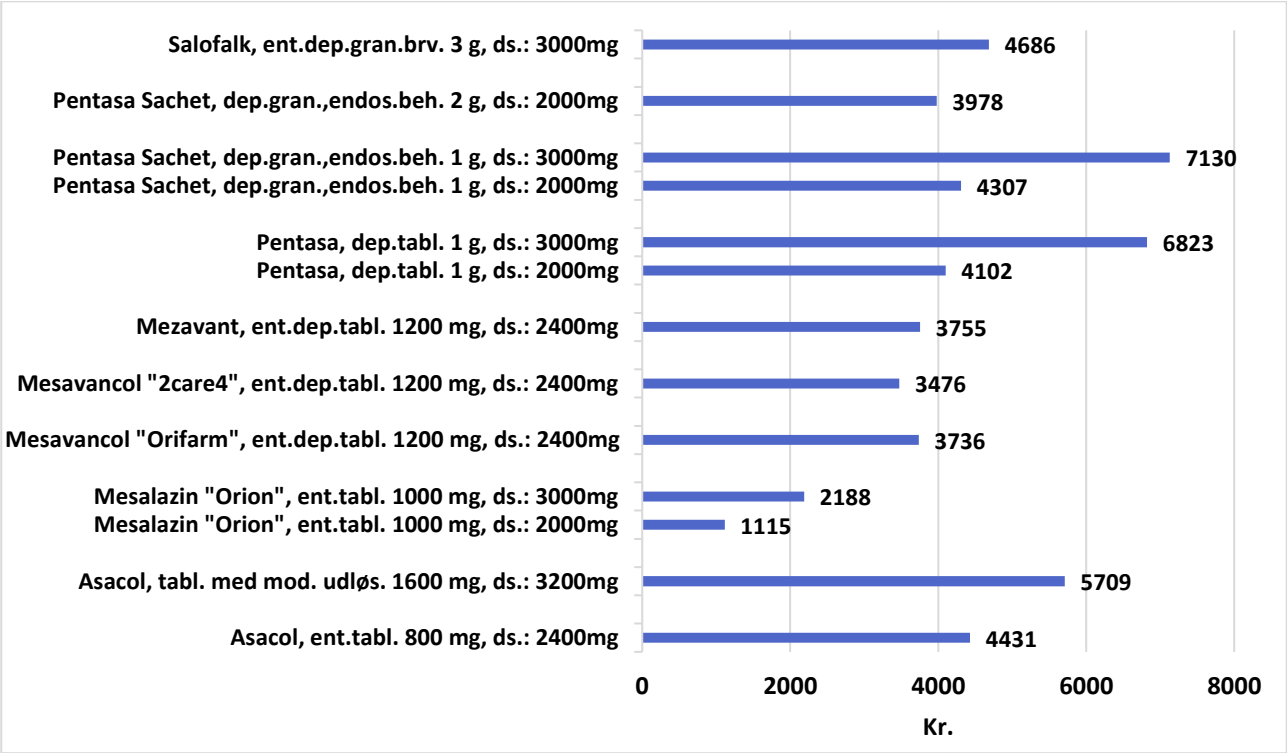
- Patienten betragtet kun værende i behandling med de viste lægemidler og deres doser. Patienten får altså ikke anden behandling der kan påvirke CTR-saldo.
- Patientens tilskudsperiode er på 365dage, og skudår er ikke medtaget i beregning.
- Der anvendes pris per enhed frem for antal af pakninger til beregning af prisen, da pakningernes størrelse ikke præcist svarer til årsforbruget. Det kan specielt øge den årlige pris for de lægemidler som har store pakninger.

- De største pakninger er valgt.
- Den største styrke er anvendt da patienterne ikke vil acceptere at tage flere tabletter for at opnå besparelse.
- Den daglige dosis er mindst >2g alt efter styrken.
- For de lægemidler som findes i 1g's styrker er der både foretaget beregninger med 2g og 3g.
- For lægemidler med styrker på 2g og 3g er der kun vist data for mindste dosis.
- Der er anvendt de gældende priser per 04.07.2023 (prisperiode 26.06.2023 - 09.07.2023).
- Der er anvendt de aktuelt gældende tilskudsgrænser (tabel 8).

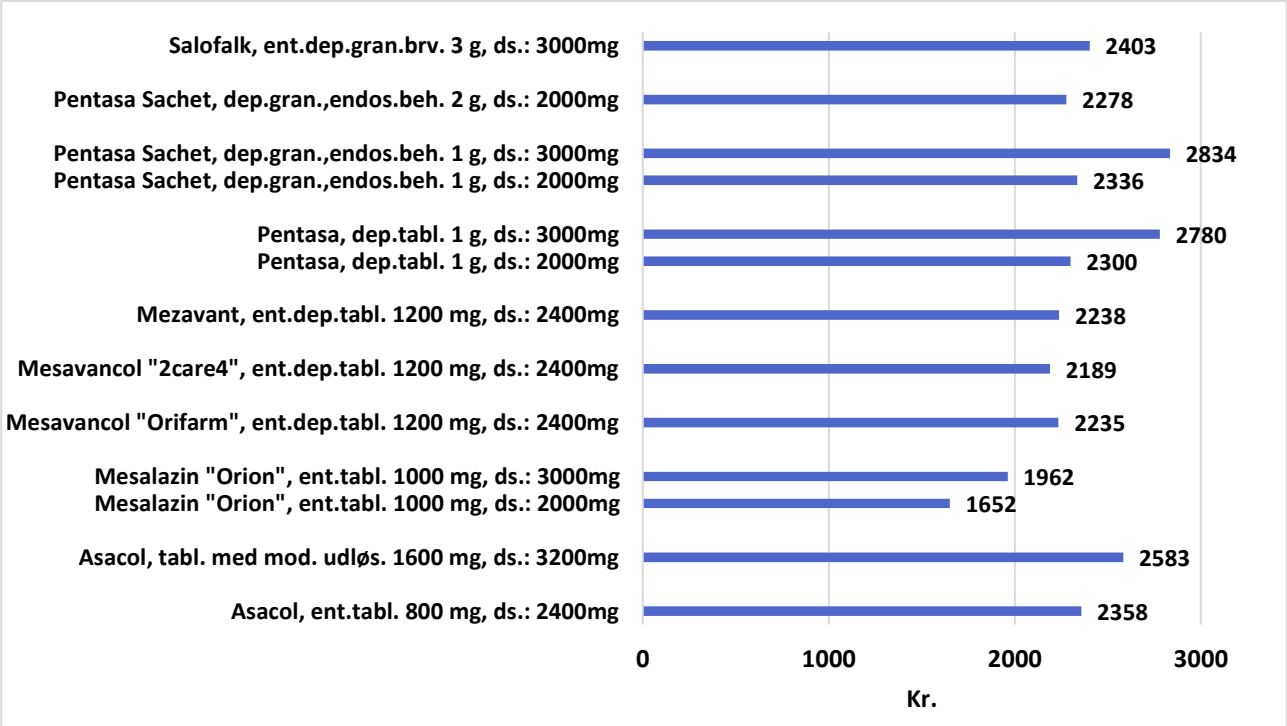
Beløbsgrænse			Tilskudsprocent
0 kr.	-	1045 kr.	0%
1046 kr.	-	1750 kr.	50%
1751 kr.	-	3795 kr.	75%
3796 kr.	-	11570 kr.	85%
11571 kr.	-		100%

Tabel 8. Aktuelle tilskudsgrænser 04.07.2023.

Figur 36 og 37 viser at valget af lægemiddelnavn har stor betydning for det udbetalte regionale tilskud og for patientens egenbetaling.



Figur 39. Det samlede årlige udbetalte regionale tilskud per patient efter lægemiddelnavn for oral mezalazin.



Figur 40. Den samlede årlige egenbetaling per patient efter lægemiddelnavn for oral mezalazin.

FREMTIDIG BEHANDLING

5-aminosalicylater forventes også at forblive hjørnestenen i behandling af ulcerøs colitis i fremtiden. Antallet af patienter med ulcerøs colitis der har brug for behandlingen er stigende (figur 1) og udgifterne til tilskud til behandlingen følger også denne stigning.

Den tidligere viste beregning (figur 39 og 40) viser at der ved valg af eller skift til aktuelt billigste orale lægemiddel på markedet, så vil der være en stor besparelse i både patientens og regionernes udgifter til 5-aminosalicylat behandling. Disse besparelser kan opnås gennem flere strategier (tabel 10).

Nr.	Strategi	Fordele	Ulemper
1	Skift af alle patienter til billigste orale lægemiddel hurtigst muligt	Størst mulig besparelse Støtter konkurrence på markedet	Kræver en stor indsats Evidens for at effekten af behandlingen kan vedligeholdes efter skift er lille Forsyningssikkerhed kan trues
2	Skift af alle patienter til billigste orale lægemiddel løbende når de får brug for ny recept	Stor besparelse Støtter konkurrence på markedet Kræver ikke indsats over det sædvanlige	Evidens for at effekten af behandlingen kan vedligeholdes efter skift er lille
3	Nye patienter startes på billigste orale lægemiddel	Besparelse for fremtidige patienter Støtter konkurrence på markedet Kræver ikke indsats over det sædvanlige Evidensen er god idet lægemidlerne betragtes som ligeværdige Ingen trussel mod forsyningssikkerhed	Mindre besparelse en potentielt
4	Nye patienter startes på lægemiddel der er en del en substitutionsgruppe	Som strategi 3.	Som strategi 3.

Tabel 9. Forslag til strategier for fremtidig behandling med 5-aminosalicylater for at mindske patienternes og regionernes udgifter til behandling.

Der er dog overordnet set behov for at understøtte lægernes arbejde gennem værktøjer der kan vise hvilket 5-aminosalicylater lægemiddel stof er det aktuelt billigste på det danske marked.

De enkelte patienter kan også have et ønske om at fortsætte med deres aktuelle behandling som de har erfaring med, og der kan være en modstand mod at skifte til et billigere alternativ.

TIDLIGERE MARKEDSFØRTE LÆGEMIDLER

Medicinpriser.dk opbevarer information om lægemidler som er tidligere markedsførte i Danmark og som er udgået i 2år (tabel 9).

Lægemiddel/ Varenummer	Styrke	Pakning	Virksomt stof	ATC-kode	Udgik
Asacol 515592	800 mg	60 stk. ent. tabl.	Mesalazin	A07EC02	19.09.2022
Asacol 491314	800 mg	60 stk. ent. tabl.	Mesalazin	A07EC02	22.08.2022
Dipentum 504836	250 mg	300 stk. kapsler, hårde	Olsalazin	A07EC03	26.06.2023
Mesalazin "Paranova" 65568	800 mg	60 stk. ent. tabl.	Mesalazin	A07EC02	11.07.2022
Mesalazin "Paranova" 378335	800 mg	180 stk. ent. tabl.	Mesalazin	A07EC02	13.06.2022
Octasa 420164	400 mg	100 stk. ent. tabl.	Mesalazin	A07EC02	01.05.2023
Octasa 79555	800 mg	60 stk. ent. tabl.	Mesalazin	A07EC02	26.12.2022
Octasa 165055	800 mg	180 stk. ent. tabl.	Mesalazin	A07EC02	18.10.2021

Tabel 10. Udgåede lægemidler under ATC-koden A07EC gennem de 2 seneste år per 11.07.23.

REFERENCER

1. Sundhedsdatastyrelsen. Samlet salg af laegemidler 2018-2022.

2. WHO. ATC/DDD Index 2023 [Internet]. 2023 [henvist 25 juni 2023].Tilgået fra: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A07EC

3. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, et al. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. Expert Opin Biol Ther [Internet] Taylor & Francis; 2020;20:363–78.Tilgået fra: https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1666101

4. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritis. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. Acta Med Scand [Internet] 1942;110:577–98.Tilgået fra: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0954-6820.1942.tb06841.x

5. J.H. Baron AMCJEL-JFAJ. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. The Lancet 1962;1:1094–6.

6. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol [Internet] 1982;17:389–93.Tilgået fra: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365528209182073

7. Azad Khan AK, Piris J TS. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet 1977;2:892–5.

8. Berends SE, Strik AS, Löwenberg M, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. Clin Pharmacokinet [Internet] 2019;58:15–37.Tilgået fra: http://link.springer.com/10.1007/s40262-018-0676-z

9. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020;2020.

10. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2020;2020.Tilgået fra: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000543.pub5

11. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet] Cochrane Database Syst Rev; 2010 [henvist 8 august 2023];1.Tilgået fra: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091560/

12. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev [Internet] Cochrane Database Syst Rev; 2012 [henvist 8 august 2023];11.Tilgået fra: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152224/

13. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis [Internet] 2022;16:2–17.Tilgået fra: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/2/179/6390023

14. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease – From well-established therapies to progress beyond the state of the art. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics [Internet] Elsevier BV; 2021;167:89–103.Tilgået fra: https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.07.014

15. Böhm S, Kruis W. Long-term efficacy and safety of once-daily mesalazine granules for the treatment of active ulcerative colitis. Clin Exp Gastroenterol [Internet] 2014;369.Tilgået fra: http://www.dovepress.com/long-term-efficacy-and-safety-of-once-daily-mesalazine-granules-for-th-peer-reviewed-article-CEG

16. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. Gut [Internet] 2009;58:233–40.Tilgået fra: https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2008.154302

17. Testa A, Castiglione F, Nardone OM, et al. Adherence in ulcerative colitis: An overview. Patient Prefer Adherence 2017;11:297–303.

18. Tripathi K, Dong J, Mishkin BF, et al. Patient preference and adherence to aminosalicylates for the treatment of ulcerative colitis. Clin Exp Gastroenterol 2021;14:343–51.

19. Ediger JP, Walker JR, Graff L, et al. Predictors of Medication Adherence in Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol [Internet] 2007;102:1417–26.Tilgået fra: https://journals.lww.com/00000434-200707000-00013

20. Lægemiddelstyrelsen, Hanne Lomholt Larsen. Vejledning om kriterier for Lægemiddelstyrelsens vurdering af bioækvivalens med henblik på generisk substitution [Internet]. 2022 [henvist 7 august 2023].Tilgået fra: https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2022/9994

21. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010 jan.

22. Yasutomi E, Hiraoka S, Yamamoto S, et al. Switching between Three Types of Mesalazine Formulation and Sulfasalazine in Patients with Active Ulcerative Colitis Who Have Already Received High-Dose Treatment with These Agents. J Clin Med [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2019 [henvist 8 august 2023];8.Tilgået fra: /pmc/articles/PMC6970226/

23. Robinson A, Hankins M, Wiseman G, et al. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. Aliment Pharmacol Ther [Internet] Aliment Pharmacol Ther; 2013 [henvist 8 august 2023];38:531–8.Tilgået fra: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834298/

24. Lichtenstein GR, Zakko S, Gordon GL, et al. Mesalazine granules 1.5 g once-daily maintain remission in patients with ulcerative colitis who switch from other 5-ASA formulations: a pooled analysis from

two randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther [Internet] Aliment Pharmacol Ther; 2012 [henvist 8 august 2023];36:126–34.Tilgået fra: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22617015/