

Datum
2016-02-05**Vår beteckning**
1978/2015**FÖRETAG**Merck Sharp & Dohme Sweden AB
Box 7125
192 07 Sollentuna**SAKEN**

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Merck Sharp & Dohme Sweden AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för läkemedlet Ezetrol. Det finns i dagsläget inte någon anledning att inleda en förnyad prövning av dess subventionsstatus.

UTREDNING I ÄRENDET

Bakgrund till uppföljningen

Ezetrol innehåller substansen ezetimib och är godkänt för behandling av höga blodfetter hos patienter som inte får tillräcklig effekt av statiner eller som inte kan ta statiner. Läkemedlet är också godkänt för familjär hyperkolesterolemi och för behandling av sitosterolemi (fytosterolemi).

Ezetrol verkar genom att hämma upptaget av kolesterol och närbesläktade växtsteroler från tarmen. Detta leder till minskade kolesterolmängder i blodet. Behandling med Ezetrol kan öka effekten av statinbehandling på blodfetter.

Ezetrol inkluderades i läkemedelsförmånerna under 2003. I samband med beslutet konstaterade TLV att en ”förutsättning för subvention är att Ezetrols effekt på blodfettnivåerna leder till de förväntade långtidseffekterna på morbiditet och mortalitet”. Då inga data för detta fanns vid subventionstillfället ålades företaget att inkomma med sådana uppgifter senast den 1 juli 2007.

En omprövning av subventionen för läkemedel vid blodfetterubbnings inleddes år 2007. I samband med omprövningen fattades ett nytt beslut för Ezetrol (dnr 1701/2007) som innebar att subventionen begränsades till patienter som har provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner. Samtidigt förlängdes tiden för redovisning av långtidseffekter på sjuklighet och död till den 1 april 2013 med motiveringen att IMPROVE-IT-studien fortfarande pågick och förväntades bli klar under 2012.

Företaget inkom år 2012 med en uppföljningsrapport, denna innehöll dock inte data om effekten av Ezetrol på sjuklighet och död. Bakgrunden till det är att protokollet skrevs om 2007. Patientantalet i studien höjdes då till cirka 18 000, detta på grund av minskad förväntad effekt och ej medräknande av händelser första halvåret. En interimanalys var genomförd men inte publicerad. Företaget begärde samtidigt att tidpunkten för redovisning skulle förlängas ytterligare, till år 2015 (dnr 3936/2012). Detta eftersom IMPROVE-IT-studien ännu inte hade avslutats. Det uppgavs vara på grund av att den fördefinierade mängd händelser som behövde ske i studien för att ge tillräcklig statistisk styrka ännu inte hade skett. Nästa tillfälle när studien kunde komma att avslutas uppgavs vara i mars 2013. TLV avslog begäran om förlängning till 2015 men satte den nya tidpunkten för redovisning till den 1 juni 2013.

Vid uppföljningen av Ezetrol under 2013 sänktes priset på Ezetrol med nio procent. TLV bedömde att uppföljningsvillkoret inte var uppfyllt, men i och med prissänkningen bedömde TLV att osäkerheten för om Ezetrol uppfyller subventionskriterierna minskades så mycket som omständigheterna tillät. Ezetrol fick därför kvarstå i läkemedelsförmånerna och tiden för redovisning av uppföljningsvillkoret sköts fram till 1 maj 2015 (dnr 1269/2013).

Ezetrol kostar idag 10,92 kronor per dag.

Företaget har under 2015 inkommit med data från IMPROVE-IT-studien som visar att tillägg av Ezetrol 10 mg till simvastatin 40 mg vid sekundärprevention efter akut koronart syndrom/hjärtinfarkt leder till signifikant minskad risk för summan av ytterligare hjärt-kärlhändelser och död. Studien visar dock ingen signifikant skillnad i de separata utfallsmåtten av total dödlighet eller död i hjärt-kärlhändelser.

Företagets rapport

IMPROVE-IT-studien var en dubbelblindad, randomiserad studie som syftade till att utvärdera effekten av behandling med Ezetrol 10 mg som tillägg till basbehandling med simvastatin 40 mg avseende LDL-sänkning, hjärt-kärlhändelser och död.

Sammanlagt studerades drygt 18 000 patienter (25 procent kvinnor) med akut koronart syndrom/hjärtinfarkt i stabilt skede i 39 länder. I Sverige rekryterades 480 patienter. Studien följdes i genomsnitt under 6,5 år. Patienternas medelålder var 64 år, 27 procent var diabetiker, och 21 procent var postinfarktpatienter.

IMPROVE-IT studien visade bland annat följande.

- Den primära effektvariabeln definierades som summan av kardiovaskulär död, stora koronara händelser (icke dödlig hjärtinfarkt, dokumenterad instabil angina, koronar revaskularisering (≥ 30 dagar efter randomisering)) eller icke-dödlig stroke. Patienter som behandlades med Ezetrol plus basbehandling drabbades av 2 572 händelser (32,7 procent) vilket var signifikant färre jämfört med de 2 742 händelser (34,7 procent) i kontrollgruppen (hazardkvot (HR) 0,936, 95 procents konfidensintervall (KI) 0,89–0,99 ($p = 0,016$)).
- Den sammanlagda sekundära utfallsvariabeln kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke drabbade signifikant färre patienter i gruppen som behandlades med Ezetrol plus basbehandling jämfört med kontrollgruppen (HR 0,90; 95 procents KI: 0,84–0,97; $p = 0,003$).
- För icke-dödliga hjärt-kärlhändelser var effekten av Ezetrol i IMPROVE-IT i linje med den som tidigare hade visats i statinstudier; sänkning i LDL-c leder till minskad frekvens hjärt-kärlhändelser – i samma proportion som i statinstudierna.

TLV:s utredning

Företaget har nu inkommit med den information som efterfrågades i uppföljningsvillkoret. När Ezetrol inkluderades i förmånerna år 2003 skattades kostnadseffektiviteten till cirka 400 000 kronor per QALY. Bedömningen grundades på att sänkta blodfettsnivåer leder till minskad hjärt-kärlsjukdom och död. Vid den tidpunkten fanns emellertid inga långtidseffektsdata på sjuklighet eller död. Effekten på sjuklighet och död simulerades utifrån riskekvationer och antagandet om att effekten av sänkt LDL-kolesterol på kardiovaskulära händelser var densamma för Ezetrol som för statiner.

1978/2015

Patienter som behandlas i primärprevention bedöms på gruppnivå ha låg svårighetsgrad och behovet av ytterligare behandlingsalternativ är lågt. Patienter som behandlas i sekundärprevention (dvs. tidigare har drabbats av en kardiovaskulär händelse) bedöms på gruppnivå ha medelhög svårighetsgrad.

Mot bakgrund av Ezetrols subventionsbegränsning och att antalet patienter som idag behandlas med Ezetrol (cirka 26 000) är en liten andel av totala antalet patienter som behandlas mot höga blodfetter (drygt 800 000) bedömer TLV att de flesta patienterna som idag står på behandling med Ezetrol troligen behandlas i sekundärprevention efter hjärt-kärlhändelse. På gruppnivå bedöms svårighetsgraden för patientgruppen som behandlas med Ezetrol vara medelhög.

Företaget har nu inkommit med data från studien IMPROVE-IT som TLV tidigare efterfrågat. Studien publicerades juni i 2015. Studien visar att effekten på icke-dödliga hjärt-kärlhändelser är i linje med vad som hade visats i statinstudier i samband med nyansökan år 2003. Den effekt som företaget antog att Ezetrol hade på icke-dödliga händelser utifrån resultaten från statinstudierna bekräftades därmed av IMPROVE-IT. Däremot visade studien inte någon signifikant effekt på dödliga hjärt-kärlhändelser.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

TLV gör följande bedömning.

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret att redovisa data avseende Ezetrols långtidseffekter på kardiovaskulär sjuklighet och död. Resultaten i IMPROVE-IT-studien visar att effekten avseende minskad kardiovaskulär sjuklighet av sänkt LDL-kolesterol är i linje med vad som antogs i samband med ansökan år 2003. Nyttan av minskad kardiovaskulär sjuklighet med Ezetrol förefaller vara i samma storleksordning som antogs vid ansökan år 2003. IMPROVE-IT-studien har dock inte visat någon signifikant effekt på de enskilda måtten av dödliga hjärt-kärlhändelser eller på total dödlighet. Därför är det fortfarande inte fastställt att Ezetrol ger någon nytta i form av fördelaktig effekt på dödlighet. Skulle Ezetrol inte ha någon effekt på dödliga hjärt-kärlhändelser skulle det innebära att kostnadseffektiviteten är mindre gynnsam än vad som antagits i samband med att Ezetrol inkluderades i läkemedelsförmånerna år 2003. Även om IMPROVE-IT-studien inte har visat någon signifikant effekt på dödlighet kan det dock inte uteslutas att Ezetrol har en fördelaktig effekt på dödliga hjärt-kärlhändelser.

Det råder fortfarande en del osäkerhet kring hur stor nytta av behandling med Ezetrol är. Därmed råder det även en viss osäkerhet kring kostnadseffektiviteten. TLV bedömer det dock som sannolikt, givet den medelhöga svårighetsgraden, att nyttan av Ezetrol står i rimlig proportion till kostnaden för behandlingen. Vidare löper patentet på Ezetrol ut under 2017. Då förväntas priset på produkten falla i samband med att generisk konkurrens uppstår. Vid en sammanvägd bedömning anser TLV att det inte är motiverat att i dagsläget inleda en förnyad prövning av Ezetrols subventionsstatus.

1978/2015

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit hälsoekonomen Gustav Lanne. I handläggningen har även den medicinska utredaren Loudin Daoura och juristen Ulrika Ternby deltagit.

Stefan Lundgren

Gustav Lanne