

SÖKANDE

 MSD/Schering Plough AB
 Olle Melinder
 Box 7125
 192 07 SOLLENTUNA

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att Ezetrol tabletter 10 mg skall ingå i läkemedelsförhållningarna med här angivna villkor. Nämnden fastställer pris att gälla från och med 2003-06-26 enligt följande:

Förpackning	Varunr	AIP	AUP
28 stycken	01 33 86	315,03	372,50
98 stycken	01 34 85	1 102,61	1 215,00

Merck Sharp & Dome (Sweden) AB/Schering Plough AB åläggs

- att i sin marknadsföring av Ezetrol tydligt informera om de avgränsningar som Läkemedelsförhållningsmyndigheten angett i skälen för detta beslut,
- att senast den 1 juli 2005 för nämnden redovisa en studie över hur Ezetrol används i klinisk praxis efter detta beslut,
- att senast den 1 juli 2007 för nämnden redovisa data avseende Ezetrols långtidseffekter på morbiditet och mortalitet.

ANSÖKAN

Merck Sharp & Dome (Sweden) AB/Schering Plough AB (i fortsättningen gemensamt benämnda som företaget) har ansökt om subvention och fastställande av pris för Ezetrol tabletter, 10 mg.

BAKGRUND

Ezetrol, med ezetimib som aktiv beståndsdel, är ett läkemedel för behandling av patienter med förhöjda blodfetter.

Förhöjda blodfetter, diabetes och hypertoni, är sjukdomar som medför ökad risk för hjärtkärlsjukdom, vanligast i form av kärlkramp och hjärtinfarkt. Individer med förhöjda blodfetter i kombination med andra riskfaktorer, i först hand etablerad sjukdom i hjärtats kranskärl, annan aterosklerotisk sjukdom eller diabetes typ 2, skall enligt gällande rekommendationer behandlas. I första hand gäller kostomläggning och livsstilsförändring, men för en stor andel patienter gäller även behandling med läkemedel. Förstahandsläkemedel är statiner, i andra hand används resiner och nikotinsyra preparat.

Behandlingen med kolesterolsänkande läkemedel syftar till att minska riskerna för kardiovaskulär död och sjuklighet. Man har främst för två statiner, pravastatin och simvastatin, i studier kunnat dokumentera en sådan effekt.

Ezetrol har en annan verkningsmekanism än statiner. Ezetrol förhindrar upptaget till blodet av kolesterol från galla och kost i tarmen, medan statiner påverkar bildandet av kolesterol i levern. Effekten i form av sänkt LDL-kolesterol är dokumenterad både i monoterapi (dvs. vid användning av enbart Ezetrol) – en sänkning med 19 procent - och i kombination med statiner – en sänkning med 13-22 procent jämfört med statiner enbart. Den ytterligare sänkningen i kombinationen uppnås med statiner i såväl låg som hög dos. Några data avseende Ezetrols långtidseffekter på morbiditet (sjuklighet) eller mortalitet (dödlighet) finns inte.

UTREDNING I ÄRENDET

Ezetrol har följande godkända indikationer:

Primär hyperkolesterolemi

Ezetrol givet tillsammans med en HMG-CoA reductashämmare (statin) är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) som inte är adekvat kontrollerade med en statin enbart.

Ezetrol i monoterapi är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) hos vilka en statin anses olämplig eller inte tolereras.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetrol givet tillsammans med en statin är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med HoFH. Annan kompletterande behandling (t.ex. LDL-aferes) kan ges.

Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi)

Ezetrol är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med homozygot familjär sitosterolemi.

Företaget anför att Ezetrol huvudsakligen kommer att användas för högriskpatienter när man med enbart statin inte uppnår en adekvat kontroll av blodfettnivåerna, och då i kombination med statin. Företaget har med hänsyn härtill gjort en hälsoekonomisk analys där man undersöker kostnadseffektiviteten av tillägg av Ezetrol till patienter med etablerad kranskärlsjukdom eller typ 2-diabetes som i startläget använder simvastatin 10 mg eller 20 mg men inte når lämplig kolesterolnivå. Företagen jämför ovan nämnda behandling med dels fortsatt behandling med simvastatin 10 mg eller 20 mg, dels höjd dos av simvastatin till dess att kolesterolvärdena normaliseras, dock högst till 80 mg.

Med hjälp av modellen beräknas för varje patientgrupp en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, QALY. Sammanfattningsvis förefaller Ezetrol vara kostnadseffektivt i förhållande till att den fortsatta behandlingen sker med simvastatin i doserna 10 mg eller 20 mg. Ezetrol är däremot inte kostnadseffektivt i förhållande till behandling med statin i hög dos.

Företaget anför att det är risken för kranskärlsjukdom och stroke som är utslagsgivande i den hälsoekonomiska analysen. För patienter med andra riskfaktorer skulle man därför komma till samma resultat som för de två grupper man nu analyserat. I de fall man med enbart statin inte

kan uppnå en tillfredsställande kontroll av blodfettnivåerna bör subventionen därför även omfatta patienter med följande riskfaktorer:

- annan aterosklerotisk sjukdom
- familjär hyperkolesterolemi
- multipla riskfaktorer med 20 procents risk över en tioårsperiod.

Patientgrupper med homozygot familjär hyperkolesterolemi utgörs av ca 20 000 individer. Patienterna är, enligt företaget, svårbehandlade och det finns därför starka kliniska skäl som talar för att behandling med Ezetrol skall stå öppen även för dessa patienter.

Ezetrol är det enda läkemedlet som har indikationen homozygot sitosterolemi godkänd. Med hänsyn till att Ezetrol är det enda godkända läkemedlet för patienter med denna sjukdom bör, enligt företaget, subventionen även omfatta denna indikation. Antalet patienter i Sverige med denna sjukdom är ett ytterst begränsat, högst ett tiotal.

Landstingen har yttrat sig genom Landstingens läkemedelsförmånsgrupp. De anför bl.a. att Ezetrol endast bör godkännas till ett konkurrenskraftigt pris jämfört med befintlig terapi samt att godkännandet bör kopplas till den verkliga förskrivningsvolymen och den marginalnyttan läkemedlet har för de patienter som använder läkemedlet. De anför vidare att det är av stor vikt att en uppföljningsperiod fastställs då bättre data från den kliniska vardagen kan visa om läkemedlet har en plats i läkemedelsförmånen.

SKÄL FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden finner att företaget i den hälsoekonomiska analysen visat att Ezetrol är kostnadseffektivt för patienter vars blodfetter inte är adekvat kontrollerade med enbart statiner och som samtidigt har etablerad kranskärslsjukdom eller diabetes typ 2. Kostnadseffektiviteten får antas vara densamma för patienter med andra jämförbara riskfaktorer såsom annan aterosklerotisk sjukdom, familjär hyperkolesterolemi eller multipla riskfaktorer.

Läkemedelsförmånsnämnden finner att Ezetrol uppfyller villkoren för subvention till det angivna priset som tillägg till statiner i behandlingen av patienter vars blodfetter inte är adekvat kontrollerade med enbart statin och som samtidigt har någon av följande ytterligare riskfaktorer:

- etablerad kranskärslsjukdom
- annan aterosklerotisk sjukdom
- diabetes typ 2
- familjär hyperkolesterolemi
- multipla riskfaktorer.

Läkemedelsförmånsnämnden finner vidare att då det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga uppfyller Ezetrol kraven för subvention även i följande fall:

- patienter med förhöjda blodfetter hos vilka en statin är olämplig eller inte tolereras
- patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi
- patienter med homozygot sitosterolemi (fytosterolemi).

Nämnden finner därmed att Ezetrol kan beviljas subvention till de av företaget angivna priserna. Beslutet förutsätter att de avgränsningar, som angetts i de två föregående styckena, följs. För att bidra till att användningen kommer att stå i överensstämmelse med dessa avgränsningar åläggs företaget att i sin marknadsföring av Ezetrol informera om dessa.

Läkemedelsförmånsnämnden finner det är nödvändigt att följa upp hur läkemedlet används i klinisk praxis. Företaget åläggs därför att senast den 1 juli 2005 inkomma med underlag som belyser förskrivningen av Ezetrol.

En annan förutsättning för subvention är att Ezetrols effekt på blodfettnivåerna leder till de förväntade långtidseffekterna på morbiditet och mortalitet. Företaget åläggs därför att senast den 1 juli 2007 inkomma med data som belyser detta.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, universitetslektor Anna-Karin Furhoff, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d.statsråd Gertrud Sigurdsen och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Anders Wessling vid Läkemedelsförmånsnämnden.

Axel Edling
Ordförande

Anders Wessling
Föredragande

Om beslutet helt eller delvis går sökanden emot kan det överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet skall ske skriftligen och ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Det skall ha kommit in till myndigheten inom tre veckor från den dag sökanden fick del av beslutet.
