


BLODFETTRUBBNINGAR

Genomgången av läkemedel vid blodfетtrubbningar



Författare:
Medicinsk utredare Gunilla Eriksson
Hälsoekonom Douglas Lundin

BLODFETTRUBBNINGAR

Genomgången av läkemedel vid blodfettrubbningar

TLV

TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Genomgången av läkemedel vid blodfettrubbnings
www.tlv.se/blodfett

TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 55
171 11 Solna
Telefon: 08-568 420 50
1:a upplagan
Första tryckningen, februari 2009
Denna rapport kan beställas hos:
registrator@tlv.se

- Författare:* medicinsk utredare Gunilla Eriksson
hälsoekonom, fil. dr Douglas Lundin
- Externa experter:* distriktsläkare Jan Håkansson
professor i klinisk kardiovaskulär forskning Peter M Nilsson
professor Annika Rosengren
- Projektgrupp:* Gunilla Eriksson, projektledare
Karl Arnberg, hälsoekonom
Martin Forsberg, informationsansvarig
Douglas Lundin, hälsoekonom
Catharina Strömbäck, jurist
Anja Wikström, medicinsk utredare
- Beslutande:* Axel Edling, ordförande, Nämnden för läkemedelsförmåner, TLV
professor Per Carlsson
överläkare Eva Andersén-Karlsson
överläkare Rurik Löfmark
specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund
professor Rune Dahlqvist
docent Ellen Vinge
överläkare Gunilla Melltorp
f d riksdagsledamot Ingrid Andersson
förbundsordförande Christina Bergdahl

Aktuell läkemedelsgrupp: ATC-kod: C10

Innehåll

1	Därför gör TLV läkemedelsgenomgångar	7
2	Sammanfattning	10
3	Sjukdomsområdet: Blodfettrubbningar ökar risken för hjärt-kärlsjukdom	14
3.1	Åderförfettning och blodfettrubbning	14
3.2	Förhöjt LDL-kolesterol den vanligaste blodfettrubbnings	17
4	Fem läkemedelsgrupper – statinerna dominerar försäljningen	19
5	Medicinsk effekt: Statinerna minskar risken för hjärt-kärlsjukdom	23
5.1	CTT-metaanalysen	24
5.2	Andra metaanalyser	26
6	Medicinska skillnader mellan de olika statinerna	28
6.1	Sänkning av LDL-kolesterol är ett bra jämförelsemått	28
6.2	Inte lika effektiva per milligram aktiv substans	31
6.3	Ovanligt med allvarliga biverkningar	33
7	Stora skillnader i pris för lika stor sänkning av LDL-kolesterol	35
8	Statiner är kostnadseffektiva för många	38
8.1	Statiner alltid kostnadseffektiva för dem som redan tidigare drabbats av hjärt-kärlsjukdom	38
8.2	Risk och ålder: viktigast för om statinbehandling är kostnadseffektiv för personer utan tidigare hjärt-kärlsjukdom	39
8.3	För vilka patienter är en kraftig sänkning av LDL-kolesterol kostnadseffektiv?	40
9	Övriga läkemedel: kolesterolabsorptionshämmare, gallsyrabindare, fibrater och nikotinsyra	43
9.1	Kolesterolabsorptionshämmare (ezetimib)	43
9.2	Gallsyrabindare (resiner)	45
9.3	Fibrater	47
9.4	Nikotinsyra	48

10	Principer för TLV:s beslut i genomgången	50
10.1	Generella förutsättningar för TLV:s beslut	50
10.2	Sänkning av LDL-kolesterol används som jämförelsemått	50
10.3	Vi inför en pristolerans	
10.4	Begränsad användning av övriga behandlingsalternativ	53
11	Beslut	55
12	Motiv för TLV:s beslut	57
12.1	Statiner	57
12.2	Övriga läkemedel	60
13	Metod och litteratursökningar	61
13.1	Litteratursökning av medicinsk dokumentation	61
13.2	Litteratursökning för dokumentation om kostnadseffektivitet	62
13.3	Företagsrapporterade data	63
13.4	Faktaundersökning	63
14	Referenser	65
15	Särskilt yttrande från externa medicinska experter	69
	Bilaga 1. De sökscheman TLV använder vid litteratursökning	70
	Schema 1. Arbetsgång och utgångspunkter för kunskapssammanställning av medicinsk effekt	70
	Schema 2. Arbetsgång och utgångspunkter för kunskapssammanställning av hälsoekonomi	71

1 Därför gör TLV läkemedels- genomgångar

Den här genomgången av läkemedel vid blodfettrubbnings är den sjätte i ordningen av de totalt 49 grupper vi delat in läkemedlen i. När Sverige fick nya regler för subvention i oktober 2002 var det inte praktiskt möjligt att på en gång pröva alla läkemedel enligt de nya reglerna. Därför görs genomgångar av läkemedlen inom olika behandlingsområden för att pröva om läkemedlen ska vara subventionerade även i framtiden. Vart och ett av läkemedlen prövas enligt de nya reglerna och de kommer antingen att behålla, få begränsad eller förlora sin subvention.

Mer hälsa för pengarna

Syftet med läkemedelsgenomgångarna är att få ut så mycket hälsa som möjligt av varje skattekrona som går till läkemedel. Vi sorterar ut de läkemedel som inte ger tillräcklig nytta i förhållande till vad de kostar. Det innebär inte att det bara ska finnas billiga läkemedel i förmånssystemet. Har läkemedlet tillräckligt positiva effekter på människors hälsa och livskvalitet samt på samhällsekonomin i stort, då får de också kosta.

Tre principer för beslut

Vi ska vid beslut om subvention av ett läkemedel bland annat bedöma om det är kostnadseffektivt, vilket innebär att vi väger nyttan av läkemedlet mot kostnaden. I bedömningen ska kostnadseffektiviteten vägas samman med två andra principer: behovs- och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, och människovärdesprincipen som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

49 grupper ska granskas

I genomgången prövar vi läkemedlen sjukdomsområde för sjukdomsområde. Totalt omfattar genomgången 49 läkemedelsgrupper. Turordningen bestäms av hur stort försäljningsvärdet var i respektive grupp under 2003. Vi granskar först de läkemedel som sålde för mest. På vår webbsida www.tlv.se/genomgang presenteras vilka läkemedelsgrupper som granskas just nu, vilka läkemedel som ingår i genomgången med mera.

Omfattande utredningsarbete

Innan vi fattar beslut genomför vi en omfattande utredning och analys av data om medicinsk effekt och kostnadseffektivitet, som vi ber företagen skicka in om sina läkemedel. Vi går också igenom den vetenskapliga, medicinska och hälsoekonomiska litteratur som finns för den grupp av läkemedel som granskas. Vidare behöver vi

ibland konstruera egna hälsoekonomiska modeller. Varje genomgång avslutas med att vi publicerar en rapport. Den innehåller bland annat en redovisning av kunskapsläget om den aktuella gruppen. Vi gör också en sammanfattning av rapporten som trycks separat.

Granskas av utomstående

Den kunskapssammanställning av medicinsk effekt och hälsoekonomisk dokumentation som vi presenterar i rapporten har granskats av utomstående medicinska experter. Rapporten har också skickats för synpunkter till Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Läkemedelsverket och Socialstyrelsen. Berörda företag och patientorganisationer samt Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har också fått lämna synpunkter.

Vad är ett kostnadseffektivt läkemedel?

När vi beslutar om ett läkemedel ska subventioneras ska vi bland annat bedöma om läkemedlet är kostnadseffektivt. Eller enklare uttryckt om läkemedlet är prisvärt – det vill säga om behandling med läkemedlet kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster det ger. Hur stor läkemedelsnotan blir, är alltså inget bra mått på om vården använder tillräckligt mycket och rätt läkemedel. Det viktiga är i stället att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, inte bara för sjukvården, utan för samhället i stort. Att ta reda på hur kostnadseffektivt ett läkemedel är ger oss ett underlag för att kunna prioritera och därmed använda resurserna på bästa sätt.

Nyttan vägs mot kostnaden

Vad betyder det då att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv? För det första betyder det inte att alla billiga läkemedel är kostnadseffektiva, medan dyra inte är det. När vi räknar ut om ett läkemedel är kostnadseffektivt, lägger vi först ihop alla kostnader som är förknippade med användningen. Det är först och främst priset på produkten. Men kostnader kan också uppstå om patienten måste besöka läkare för att få läkemedlet, eventuella ytterligare sjukvårdsinsatser som krävs, de biverkningar som läkemedlet eventuellt medför med mera.

Sedan väger vi den totala kostnaden mot den nytta läkemedlet för med sig, främst i form av bot, lindring och ökad livskvalitet för patienten. Men vi räknar också in att användningen av läkemedlet kanske innebär besparingar på andra ställen inom sjukvården genom att patienten inte behöver besöka läkare så ofta, slipper läggas in på sjukhus, opereras med mera. Det räcker dock inte för att få ett samhällsperspektiv.

Vi väger också in om läkemedlet gör att patienten kan arbeta och försörja sig och bidra till vårt gemensamma välbefinnande i stället för att vara sjukskriven och kanske förtidspensioneras. Här hamnar vinsterna både hos den enskilde, i produktionen och hos staten som slipper utgifter för sjukskrivning och förtidspensionering. Om patienten är

äldre kanske användningen leder till att hon eller han klarar sig bättre själv utan så mycket hjälp från kommunens äldreomsorg eller av anhöriga. Det är också en samhällsekonomisk vinst som sätts på plussidan i en kostnadseffektivitetsanalys.

Behöver inte leda till besparingar

Ibland händer det att de goda effekterna av ett läkemedel är så stora att de helt väger upp alla kostnader. Då säger man att behandlingen är kostnadsbesparande. Men så höga krav ställer vi inte för att anse att användningen av ett läkemedel är kostnadseffektiv, det vill säga har en rimlig kostnad ställd i relation till effekten och därför bör subventioneras. Att människor blir friska, slipper ha ont och kan leva ett mer normalt liv genom att ta ett läkemedel har ett stort värde, som samhället är berett att betala för.

TLV strävar efter klarspråk

För att vi ska nå ut med våra budskap så effektivt som möjligt strävar vi på TLV efter att skriva kortfattat, undvika svårbegripliga fackuttryck och att förklara svåra men nödvändiga termer.

År 2005 beslutade riksdagen att den offentliga svenskan ska vara vårdad, enkel och begriplig. Begreppet ”klarspråk” fick fäste. Målet är att öka medborgarnas insyn. Språket ska inte vara ett hinder för att ta del av samhällslivet och offentligt beslutsfattande.

2 Sammanfattning

Vi har i genomgången granskat läkemedel som minskar risken för åderförfattning. För personer med hög LDL-kolesterolhalt är statiner det självklara förstahandsalternativet: de är effektiva, väldokumenterade, välolerade och billiga – under förutsättning att någon av de mest kostnadseffektiva används.

Förutom statiner, som dominerar försäljningen i den här gruppen, har vi i genomgången granskat kolesterolabsorptionshämmare, gallsyrabindare, fibrater och läkemedel som innehåller nikotinsyra. De kan användas av patienter som inte tål eller får otillräcklig effekt av statiner.

Behandlingen mot blodfettrubbningar syftar till att minska risken för åderförfattning (åderförkalkning, ateroskleros). Åderförfattning orsakar merparten av hjärt-kärlsjukdomar i den industrialiserade världen.

Blodfettrubbningar bidrar till åderförfattning

Blodfettrubbningar återspeglar vad vi äter men är också ärftliga. Sjukdomar som till exempel ämnesomsättningsrubbningar och njursjukdomar kan också ge blodfettrubbningar. Blodfetterna är nödvändiga för att bygga upp kroppens celler och för att tillverka vissa hormoner. De är också en viktig del av kroppens energiförråd. Det finns huvudsakligen tre olika typer av blodfetter: LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider.

Höga halter LDL-kolesterol i blodet kan lagras i blodkärlens väggar och bidra till åderförfattning. HDL-kolesterol skyddar däremot mot åderförfattning genom att transportera bort kolesterol från kärlväggarna. Höga triglyceridhalter kan också bidra till åderförfattning.

Statiner dominerar försäljningen

Statiner är den grupp läkemedel som dominerar försäljningen av blodfettreglerande läkemedel. De står för cirka 85 procent av försäljningsvärdet, vilket motsvarade 632 miljoner kronor 2008.

Mer än hälften av alla svenska kvinnor och män har blodfettrubbningar. I högre åldersgrupper är andelen personer med blodfettrubbningar större än i yngre åldersgrupper.

Priset på statiner varierar kraftigt

Det skiljer mycket i pris mellan den billigaste och den dyraste statinen. Utifrån befintligt kunskapsunderlag är vår slutsats att när statiner används i doser som sänker LDL-kolesterolhalten lika mycket, minskar också risken för hjärt-kärlsjukdom lika mycket. Det gäller oavsett vilken av statinerna som används.

Därför ska generiskt simvastatin (läkemedelskopior som innehåller substansen simvastatin) användas i första hand. Vid jämförelser mellan generiskt simvastatin och övriga statiner är simvastatin nämligen alltid det billigaste och därmed det mest kostnadseffektiva behandlingsvalet.

Både pravastatin och simvastatin finns som generika. Den generiska konkurrensen har inneburit att priset för dessa läkemedel sjunkit till mycket låga nivåer jämfört med de övriga statinerna. Att uppnå en närapå 40-procentig sänkning av LDL-kolesterolhalten kostar från 50 öre per dag med generiskt simvastatin till 8 kronor per dag med Lipitor (atorvastatin) eller 10 kronor per dag med Crestor (rosuvastatin).

Det behövs mer än en statin att välja på

Det är relativt vanligt med lindriga biverkningar vid statinanvändning. Biverkningarna, exempelvis muskelsmärter, förekommer för alla statiner och att byta till en annan statin löser därför inte alltid problemet. Men ibland kan patienter som inte tål en viss statin tåla en annan statin bättre.

För att det ska finnas möjlighet att byta till en annan statin vid problem med biverkningar behövs det mer än en statin att välja på. Vi har därför infört en pristolerans som rymmer både pravastatin och simvastatin.

En pristolerans innebär att lika bra läkemedel tillåts kosta olika mycket. Storleken på pristoleransen anger hur mycket kostnaden mellan det dyraste och det billigaste likvärdiga alternativet får variera. Det speglar det värde vi anser att sortimentsbredden har inom ett visst behandlingsområde.

Några statiner förlorar sin subvention

Generiskt pravastatin och simvastatin subventioneras även fortsättningsvis. Men det finns enskilda produkter, med någon av dessa substanser, som förlorar sin subvention på grund av att priset inte ryms inom pristoleransen.

Dessutom finns det vissa förpackningsstorlekar som inte kommer att vara subventionerade. Orsaken är att priset för just dessa förpackningar inte heller ryms inom pristoleransen.

Zocord (simvastatin) förlorar subventionen för alla förpackningar utom en som ryms

inom pristoleransen och därför tillåts vara kvar inom förmånen. Lescol och Lescol Depot (fluvastatin) samt Pravachol (pravastatin) förlorar sin subvention.

Lipitor 10 mg och Crestor 5 mg förlorar sin subvention

Lipitor 10 mg och Crestor 5 mg förlorar sin subvention. I dessa låga styrkor är Lipitor och Crestor inte kostnadseffektiva behandlingsalternativ jämfört med generiskt simvastatin. Det beror på att det kostar så mycket mer att uppnå samma sänkning av halten LDL-kolesterol.

Eftersom det går att uppnå en lika stor sänkning av LDL-kolesterol med simvastatin är det anmärkningsvärt att hälften av de cirka 90 000 patienter som idag använder Lipitor använder den lägsta styrkan, 10 mg. Om alla patienter som idag använder Lipitor 10 mg istället använder generiskt simvastatin skulle läkemedelskostnaden vara knappt 120 miljoner kronor lägre om året.

Crestor och Lipitor i övriga styrkor får begränsad subvention

Crestor i styrkorna 10 mg, 20 mg och 40 mg och Lipitor i styrkorna 20 mg, 40 mg och 80 mg subventioneras vid nyinsättning endast om patienten har provat generiskt simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet. Att en patient inte uppnår behandlingsmålet kan antingen bero på att LDL-kolesterol inte sänks tillräckligt eller att patienten inte tolererar generiskt simvastatin.

Patienter som tidigare använt Lipitor 10 mg respektive Crestor 5 mg ska också först ha provat simvastatin, innan högre doser av Lipitor och Crestor får förskrivas med subvention.

Det är inte motiverat att de svårast sjuka patienterna som behandlas med de högsta doserna av Crestor (20–40 mg) respektive Lipitor (40–80 mg) ska byta över till simvastatin. Därför omfattar begränsningen enbart nyinsättningar.

Detta ska inte tolkas som att vi anser att alla som idag behandlas med Crestor och Lipitor ska stå kvar på sin behandling. Tvärtom anser vi att patienter som behandlas med framför allt Crestor 10 mg respektive Lipitor 20 mg och som inte tidigare har provat simvastatin bör byta till simvastatin 40 mg. Skälet till detta är att många av dessa patienter kan uppnå en fullgod behandling med simvastatin 40 mg till en betydligt lägre läkemedelskostnad.

Övriga läkemedel är kostnadseffektiva bara i vissa fall

Det är inte kostnadseffektivt med generell användning av kolesterolabsorptionshämmare, gallsyrabindare, fibrater eller läkemedel som innehåller nikotinsyra. De patienter som inte får tillräcklig effekt eller inte tolererar statiner kan behöva byta till något av

dessa läkemedel eller använda dem som tillägg. Det är bara för de här patienterna som behandling med de övriga läkemedlen kan vara kostnadseffektiv.

Ezetrol (ezetimib) subventioneras därför endast om generiskt simvastatin har provats och patienten inte har uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner. För gallsyrabindarna gäller att Questran och Questran Loc (kolestyramin) kostar mer än Lestid (kolestipol). De är därför inte kostnadseffektiva i förhållande till Lestid. Questran och Questran Loc förlorar sin subvention vid behandling av blodfettrubbningar, men subventioneras även i fortsättningen vid diarré och klåda.

Gallsyrabindaren Lestid, fibraterna och läkemedel som innehåller nikotinsyra subventioneras även i fortsättningen. Anledningen till att de inte får formell begränsning är att dessa läkemedel redan idag används när statiner inte kan användas eller då behandling med enbart statiner inte räcker till.

TLV:s beslut kan frigöra pengar till andra angelägna ändamål

Besluten i genomgången innebär att läkemedelskostnaden kan minska med cirka 170 miljoner kronor per år. Syftet med våra genomgångar är att vi ska få ut så mycket hälsa som möjligt av varje skattekrona som går till läkemedel.

3. Sjukdomsområdet: Blodfettrubbningar ökar risken för hjärt-kärlsjukdom

- Blodfettrubbningar ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Det gäller oavsett ålder, kön och om personen sedan tidigare har eller inte har hjärt-kärlsjukdom.
- Majoriteten av svenska män och kvinnor i medelåldern och däröver uppvisar blodfettrubbningar.
- Läkemedlen i genomgången påverkar blodfetterna på olika sätt. Statiner minskar huvudsakligen halten LDL-kolesterol i blodet.

Den vanligaste dödsorsaken i Sverige är hjärt-kärlsjukdom. Ungefär 42 procent av såväl kvinnor som män har hjärt-kärlsjukdom som underliggande dödsorsak. Men andelen som dör i hjärt-kärlsjukdomar minskar stadigt. Under perioden 1987–2006 var minskningen 50 procent för kvinnor och 59 procent för män [1].

3.1 Åderförfettning och blodfettrubbning Åderförfettning¹

Behandlingen mot blodfettrubbningar syftar till att minska risken för åderförfettning (åderförkalkning, ateroskleros). Åderförfettning orsakar merparten av hjärt-kärlsjukdomar i den industrialiserade världen.

En fortskridande inlagring av fett, plackbildning, i väggarna på de blodkärl som leder blod från hjärtat (artärerna) gör att de successivt blir allt trängre. Med tiden kan ett ”skal” av kalkliknande karaktär bildas. Resultatet blir att blodkärlen blir trånga och förlorar sin smidighet och elasticitet. Därmed kan inte lika mycket blod passera genom dem och hjärtat måste arbeta hårdare för att pressa blodet genom kärlen.

Åderförfettning drabbar framför allt de stora och medelstora blodkärlen, som stora kroppspulsådern (aortan), hjärtats kranskärl (de blodkärl som försörjer hjärtmuskeln med blod) och de stora ben- och halskärlen.

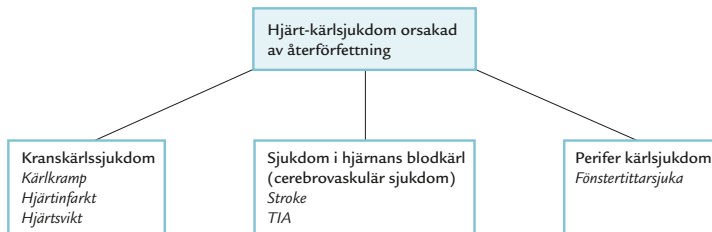
När blodkärlen som försörjer hjärtmuskeln med blod (kranskärlen) blir för trånga kan det leda till kärlkramp med symtom från bröstet vid ansträngning eller stress. I benen

¹ Uppgifter i detta kapitel om åderförfettning och blodfettrubbningar är huvudsakligen hämtade från Sjukvårdsrådgivningen under rubriken höga blodfetter: författare till detta avsnitt är Jan Håkansson. www.sjukvardsradgivningen.se

kan smärtor vid gång (claudicatio intermittens eller fönstertittarsjuka) uppstå på grund av åderförfettningen.

Fettinlagringen i kärlväggen ansamlas i så kallade plack, och om det uppstår en bristning i ett plack kan blodproppar bildas. Blodproppen kan helt eller delvis täppa till blodkärlet. Den syrebrist som då uppstår kan orsaka olika allvarliga akuta sjukdomar, till exempel hjärtinfarkt eller stroke (hjärninfarkt).

Figur 1: Hjärt-kärlsjukdom orsakad av åderförfettning.



Stroke = hjärninfarkt

TIA = transitorisk ischemisk attack, övergående attack med hämmat blodflöde i delar av hjärnan

Fönstertittarsjuka = återkommande värk i benen på grund av cirkulationsstörning

Blodfetter

Blodfettrubbningar ger inga besvär i sig, men de kan leda till åderförfettning i blodkärnen.

Blodfetterna är nödvändiga för att bygga upp kroppens celler och för att tillverka vissa hormoner. De är också en viktig del av kroppens energiförråd. Vissa blodfetter tillverkas i kroppen, framför allt i levern, medan andra kommer från maten.

Det finns huvudsakligen tre olika typer av blodfetter: LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider.² Här avser vi med termen blodfett alltså både kolesterol och triglycerider (se faktarutan på nästa sida för utförligare förklaring av blodfetter). Totalkolesterol är ett mått på den totala mängden av dessa tre blodfetter i blodet.

Höga halter av LDL-kolesterol i blodet kan lagras i blodkärlens väggar och bidra till åderförfettning. HDL-kolesterol är förknippat med skydd mot åderförfettning genom att det transporterar bort kolesterol från kärlväggarna. Höga halter av triglycerider kan också bidra till åderförfettning.

Vid blodfettrubbning är halterna av LDL-kolesterol och triglycerider ofta förhöjda samtidigt, medan HDL-kolesterol är sänkt.

² Beräkning av totalkolesterol kan ske med hjälp av Friedewalds formel: Total kolesterol = LDL + HDL + 0,45*TG. Formeln gäller endast om TG < 4 millimol per liter.

Lipider, blodfetter och kolesterol

Lipider är ett samlingsnamn på en stor grupp ämnen som består av fetter och fettliknande substanser. Själva definitionen av en lipid är otydlig och vag, men den omfattar vanligtvis ämnen från levande organismer som är olösliga i vatten.

Ofta används fett och lipider som synonymer, men fett är en undergrupp av lipider som mer strikt går under beteckningen triglycerider.

Steroider är en annan undergrupp av lipider. Den vanligaste steroiden är kolesterol. Kolesterol är alltså i strikt mening inte en sorts fett. (I denna rapport avser vi med termen blodfett både kolesterol och triglycerider). Hos människan finns kolesterol i cellmembranet och i det centrala nervsystemet, men också till exempel i gallan. Kolesterol har många funktioner i levande organismer.

Kolesterol har extremt låg löslighet i vatten. Det kan därför inte färdas fritt i blodet. I stället transporteras det i blodbanan av lipoproteiner – proteinbaserade ”resväskor” för fett med ett vattenlösligt yttre som bär kolesterol och andra fetter inuti. Lipoproteiner identifieras efter vilka proteiner de bär på sin yta. Olika lipoproteiner transporterar kolesterol från olika destinationer till olika mål. Lipoproteinet LDL transporterar lipider från levern ut i kroppen, medan lipoproteinet HDL transporterar lipider tillbaka till levern.

Vad är blodfettrubbning?

Blodfettrubbning kan i princip bara upptäckas genom blodprov. Provtagningen måste upprepas eftersom värdena kan variera från gång till gång.

Blodfettvärdena mäts i enheten millimol per liter. För hjärt-kärlsjuka, diabetiker och andra med hög risk är önskvärd nivå för totalkolesterol högst 4,5 millimol per liter och för LDL-kolesterol högst 2,5 millimol per liter, enligt gällande riktlinjer från Socialstyrelsen och Europeiska kardiologföreningen. För de patienter som har både etablerad hjärt-kärlsjukdom och diabetes rekommenderas att LDL-kolesterolnivån sänks ytterligare [2]. HDL-kolesterol och triglycerider har inga egentliga målvärden, men HDL-kolesterol under 1,2 millimol per liter för kvinnor och 1,0 millimol per liter för män innebär ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Detsamma gäller för triglycerider över 1,7 millimol per liter.

Ett vanligt sammanfattningsmått för blodfettnivåer är kvoten *LDL-kolesterol/HDL-kolesterol*. Ett alternativt mått är kvoten *Totalkolesterol/HDL-kolesterol*. Men i dag diskuteras man om inte kvoten *apolipoproteinB/apolipoproteinA1* eventuellt är ett bättre mått för att förutsäga risken för hjärt-kärlsjukdom [3].

Olika orsaker till blodfettrubbningar

Mer än hälften av alla svenska kvinnor och män har blodfettrubbningar. I högre åldersgrupper är andelen personer med blodfettrubbningar större än i yngre.

Blodfettrubbningar återspeglar såväl kost- och motionsvanor som ärftliga faktorer. Kraftigt förhöjda blodfetter är i regel ärftliga. Sjukdomar som ökar risken för blodfettrubbningar är diabetes, störd sköldkörtelfunktion och njursjukdom. De tre

vanligaste formerna av ärftliga blodfettrubbningar är familjär hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol), familjär kombinerad hyperlipidemi (högt LDL-kolesterol och höga triglycerider) och familjär hypertriglyceridemi (höga triglycerider). Ärftliga blodfettrubbningar kan vara så allvarliga att även unga personer drabbas av hjärtinfarkt.

3.2 Förhöjt LDL-kolesterol den vanligaste blodfettrubbnings

Det finns otvetydiga belägg för att blodfettrubbningar ökar risken för hjärt-kärlsjukdom, med ett starkt samband mellan intaget av mättat fett, blodfettrubbningar och hög sjuklighet i hjärt-kärlsjukdom. Det är accepterat som ett orsakssamband [3].

Det är väldokumenterat att LDL-kolesterol ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Oavsett ålder, kön och eventuell tidigare hjärt-kärlsjukdom har förhöjda nivåer visat sig öka risken för hjärt-kärlsjukdom. För personer som av ärftliga orsaker har högt LDL-kolesterol är risken för hjärt-kärlsjukdom mycket stor även utan övriga riskfaktorer. En viktig åtgärd vid förebyggande av hjärt-kärlsjukdom är därför att sänka LDL-kolesterolnivån.

Höga triglycerider är också förknippade med förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom, men sambandet är inte lika tydligt som för LDL-kolesterol [3]. Sambandet verkar också paradoxalt nog vara tydligare vid måttligt förhöjda triglycerider än vid kraftigt förhöjda nivåer [3].

Låga nivåer av HDL-kolesterol har också ett tydligt samband med åderförfattning [3].

Kombinationen av måttligt förhöjda nivåer av triglycerider och lågt HDL-kolesterol är mycket vanligt hos personer som har typ 2-diabetes, är överviktiga och har en allmänt passiv livsstil.

Kranskärslsjukdom är den typ av hjärt-kärlsjukdom där blodfettrubbningar tydligast medför en förhöjd risk. Nuförtiden är också den allmänna åsikten att risken för stroke minskar vid behandling av blodfettrubbningar, något som tidigare har ifrågasatts [3]. Hur farlig en blodfettrubbning är för en enskild individ beror inte bara på hur kraftig den är, utan också på förekomst av övriga riskfaktorer framför allt högt blodtryck, ålder, rökning och typ 2-diabetes.

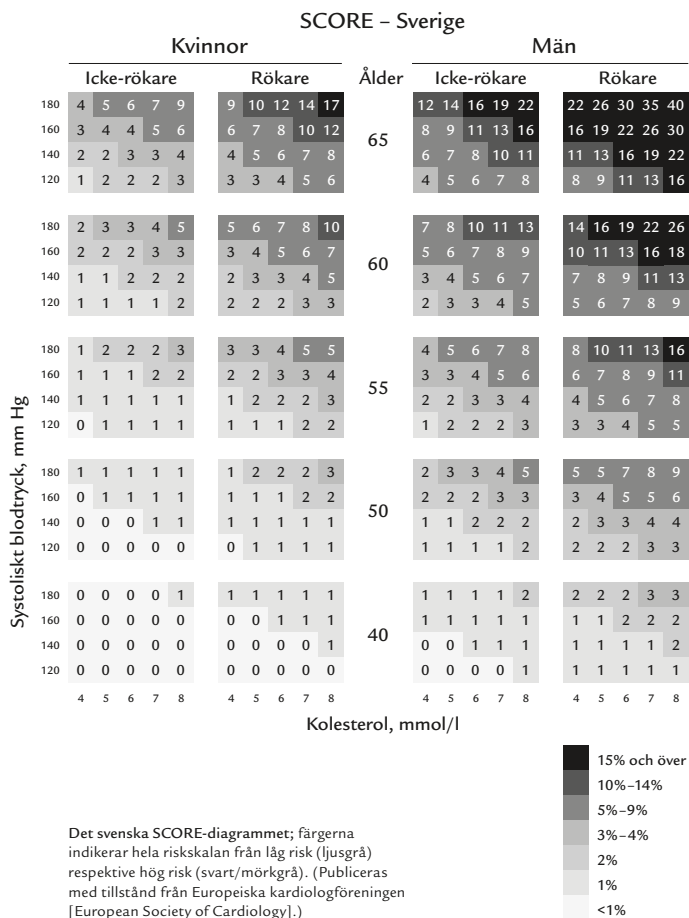
SCORE

Det finns flera olika undersökningar där sambandet mellan risken för hjärt-kärlsjukdom och blodfettsnivåer studeras. SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation Programme) är en riskberäkning baserad på en sammanställning av studier från tolv europeiska länder, däribland Sverige [3–4]. Den har därför fördelen att vara mer relevant för europeiska förhållanden än till exempel Framinghamundersökningen som beräknar riskerna i en amerikansk population.

SCORE studerar flera olika faktors samband med risken för hjärt-kärlsjukdom: totalcholesterol, blodtryck, rökning, kön, ålder och om personen bor i ett högriskland eller inte. Beräkningarna gäller individer som inte tidigare har drabbats av hjärt-kärlsjukdom, det vill säga primärprevention.

Figur 2 visar hur risken att dö i hjärt-kärlsjukdom beror på de olika riskfaktorerna.

Figur 2: Det svenska SCORE-diagrammet.



Reproduced from the original version of the European Guidelines on CVD Prevention. Executive Summary (European Heart Journal 2007;28:2375-2414) and Full text (European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007; 14 (suppl 2):S1-S113). Wilhelmsen L, Wedel H, Conory R, Fitzgerald T. Det svenska Score-diagrammet för cardiovascular risk. Öppnar för bättre möjligheter att förebygga hjärt-kärlsjukdom. Läkartidningen 2004;101:1798-1801. Reproduced with permission of the European Society of Cardiology.

4 Fem läkemedelsgrupper – statinerna dominerar försäljningen

Statiner är den grupp läkemedel som dominerar försäljningen av läkemedel vid blodfetttrubbnings. De står för cirka 85 procent av försäljningsvärdet, se tabell 1[5]. Rapporten fokuserar därför huvudsakligen på statinerna. Övriga blodfettreglerande läkemedel – kolesterolabsorptionshämmare, gallsyrabindare, fibrater och nikotinsyra – redovisas i kapitel 9.

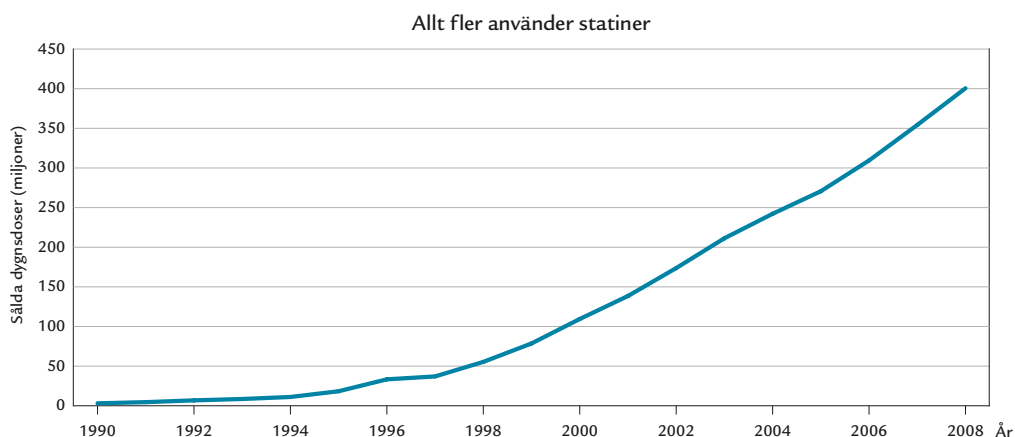
Tabell 1: Försäljningen av statiner är mer än fem gånger större än försäljningen av de övriga läkemedlen. Försäljningsvärde 2008.

Substansnamn	Läkemedelsnamn	Försäljningsvärde (miljoner kronor)
Statiner		
atorvastatin	Lipitor	376,9
fluvastatin	Lescol, Lescol Depot	10,7
pravastatin	Pravachol + generika	21,5
rosuvastatin	Crestor	57,1
simvastatin	Zocord + generika	165,9
		632,1
Kolesterolabsorptionshämmare		
ezetimib	Ezetrol	83,4
		83,4
Gallsyrabindare		
kolestipol	Lestid	2,4
kolestyramin	Questran, Questran Loc	15,3
		17,7
Fibrater		
bezafibrat	Bezalip, Bezalip Retard	3,3
fenofibrat	Lipanthyl	3,5
gemfibrozil	Lopid + generika	8,5
		15,3
Nikotinsyra		
nikotinsyra	Niaspan	0,5
		0,5

Källa: Apoteket AB, försäljningsstatistik

Den första statinen, simvastatin, lanserades i Sverige 1988. Försäljningen räknat i dygnsdoser har sedan dess ökat kontinuerligt, se Figur 3. Försäljningen räknat i kronor har emellertid sjunkit de senaste fem åren beroende på att patentet har gått ut för två statiner, pravastatin och simvastatin. Det har medfört mycket kraftiga prissänkningar. Tredaptive är ett nytt läkemedel som innehåller substanserna nikotinsyra och laropiprant. Någon försäljning av läkemedlet har ännu inte skett.

Figur 3: Sållda dygnsdoser av statiner 1990–2008.



Källa: Apoteket AB, försäljningsstatistik

Innan statinerna lanserades behandlades blodfettrubbningar med gallsyrabindare, fibrater och nikotinsyra. Den senaste tillkomna läkemedelsgruppen är kolesterolabsorptionshämmare.

Hur läkemedlen används

Generellt gäller att behandling med motion och blodfetsksänkande kost är basen för all behandling av blodfettrubbningar. För den som är frisk och inte har hög risk för hjärt-kärlsjukdom behöver ett lätt till måttligt förhöjt kolesterolvärde inte behandlas med läkemedel. Omvänt gäller att läkemedelsbehandling med statiner rekommenderas till alla som har etablerad hjärt-kärlsjukdom – nästan oavsett kolesterolnivå – och till många diabetiker.

Läkemedlen i genomgången påverkar blodfetterna på olika sätt. Statiner minskar huvudsakligen halten LDL-kolesterol i blodet. De ökar också HDL-kolesterol och sänker triglyceriderna i viss utsträckning. Statinerna hämmar ett enzym, HMG-CoA-reduktas, som minskar nybildningen av kolesterol i levern.

Kolesterolabsorptionshämmare minskar LDL-kolesterolnivån genom att blockera upptaget av kolesterol i tarmen.

Gallsyrabindare sänker också LDL-kolesterol, men på ett helt annat sätt. I levern bildas gallsyror av kolesterol. De utsöndras med gallan i tarmen för att underlätta matsmältningen. Gallsyrabindare binder gallsyror i tarmen så att de försvinner ur kroppen med avföringen. Levern använder kroppens överskott av kolesterol för att bilda nya gallsyror. På så vis minskar kolesterolhalten i blodet. Läkemedlen utövar effekt utan att tas upp i blodet (icke systemisk effekt).

Fibrater och nikotinsyra höjer HDL-kolesterol och sänker triglycerider. Nikotinsyra sänker också LDL-kolesterol i viss utsträckning. Det är inte helt klarlagt på vilket sätt fibraterna påverkar blodfetterna. Nikotinsyra däremot hämmar frisättningen av fettsyror från fettvävnad och minskar därmed omvandlingen till triglycerider i levern. Då minskar halten av triglycerider i blodet. Effekterna på HDL- och LDL-kolesterol är måttliga.

För personer med hög halt LDL-kolesterol är statiner det självklara förstahandsalternativet. De är effektiva, väldokumenterade, välolererade och billiga, under förutsättning att någon av de mest kostnadseffektiva används.

Det finns vissa patientgrupper som behöver använda gallsyrabindare och kolesterolabsorptionshämmare. En sådan grupp är de som får kraftiga biverkningar av statiner eller där behandling med statiner anses olämplig av någon annan anledning.

En annan grupp är personer som har så kraftigt förhöjt LDL-kolesterol att statiner inte räcker och därför behöver kombinera olika läkemedel. Vissa patienter tål inte så höga doser av statiner som skulle behövas för att sänka LDL-kolesterol till rimlig nivå. Då är det viktigt att patienten i stället kan kombinera en statin i låg dos med något annat läkemedel.

Det kan till exempel bli aktuellt att behandla patienter med metabolt syndrom med fibrater. Metabolt syndrom är beteckningen på en speciell kombination av tre eller flera riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom: bukfetma, högt blodtryck, typ 2-diabetes och blodfetterubbnings (där höga triglycerider och/eller lågt HDL-kolesterol ingår). Behandling med fibrater i kombination med statiner kan bli aktuell vid kombinerad hyperlipidemi, det vill säga höga triglycerider och/eller lågt HDL-kolesterol. Fibrater rekommenderas även till patienter med kraftigt förhöjda triglycerider, bland annat för att förebygga inflammation i bukspottkörteln, pankreatit.

Blodfetterubbnings kan också behandlas med läkemedel som innehåller nikotinsyra. De kan användas separat eller tillsammans med statiner när den kolesterolsänkande

effekten av enbart statiner är otillräcklig. Behandling med nikotinsyra kan också bli aktuell vid låga HDL-kolesterolhalter men knappast i förebyggande syfte [6].

För de patienter som har avvikande nivåer av samtliga tre blodfetter, det vill säga förhöjda nivåer av LDL-kolesterol och triglycerider och lågt HDL-kolesterol, kan det vara aktuellt att kombinera läkemedel så att alla typer av blodfetter påverkas.

Personer med ärftligt orsakade blodfettrubbningar behöver behandlas intensivt med läkemedel. Därför kan det bli aktuellt att kombinera läkemedel som påverkar blodfetterna på olika sätt för att uppnå önskad effekt [7]. Men barn och ungdomar med ärftlig blodfettrubbing, behandlas ofta med enbart gallsyrabindare [6].

5 Medicinsk effekt: Statinerna minskar risken för hjärt-kärlsjukdom

- Alla statiner på den svenska marknaden har i publicerade studier visats minska risken för hjärt-kärlsjukdom.
- För varje enhet (millimol per liter) lägre LDL-kolesterol minskar risken för hjärt-kärlsjukdom med ungefär 20 procent, oavsett ursprunglig nivå av LDL-kolesterol.
- Riskminskningen i procent (relativ riskreduktion) är likvärdig för olika patientgrupper, till exempel kvinnor och män, och den är lika stor vid primärprevention som vid sekundärprevention.
- Det är individens totala risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom, snarare än individens kolesterolnivåer, som avgör hur mycket risken för hjärt-kärlsjukdom minskar av att sänka kolesterolet.

Epidemiologiska undersökningar har visat att individer med högt LDL-kolesterol löper större risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Statiner minskar halten LDL-kolesterol i blodet. Men därav följer inte nödvändigtvis att behandling med statin minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Behandlingen kan ha andra effekter än att sänka LDL-kolesterol som motverkar den positiva effekten. En viktig fråga är därför om statinbehandlade patienter verkligen löper mindre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom än personer som inte behandlas med statiner? Eller minskar statinbehandlingen bara LDL-kolesterol utan att risken för hjärt-kärlsjukdom minskar?

Det finns ett stort antal kliniska prövningar där man utvärderat effekten av statinbehandling på risken för att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. De flesta prövningarna har gjorts för atorvastatin, pravastatin och simvastatin. Studierna visar att risken för hjärt-kärlsjukdom minskar vid behandling med statin. Prövningarna skiljer sig åt i flera avseenden: patientgrupp, tid, effektmått, statin och så vidare. Det förklarar varför resultaten skiljer sig mellan prövningarna.

Läkemedelsverket har publicerat behandlingsrekommendationer inom området och Socialstyrelsen har publicerat nationella hjärtriktlinjer [6, 8, 9]. Socialstyrelsen planerar dessutom att ge ut uppdaterade nationella riktlinjer för strokesjukvård i maj 2009 (en preliminär version presenterades i februari 2009, samtidigt som denna rapport presenterades). Socialstyrelsens nationella riktlinjer är ett stöd för dem som ska fatta

beslut om prioriteringar inom sjukvården. Men fokus i deras rapporter är inte jämförelser av olika preparat. SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, har inte publicerat någon rapport om detta.

Det är flera frågor som är angelägna att få besvarade:

- 1 Hur mycket minskar statinbehandling risken för hjärt-kärlsjukdom?
- 2 Minskar risken mer ju mer man sänker LDL-kolesterol?
- 3 Minskar risken lika mycket för stroke som för kranskärlssjukdom?
- 4 Minskar risken både vid primär- och sekundärprevention?
- 5 Spelar det någon roll vilken av de fem olika statinerna som används?

Metaanalyser kan svara på viktiga frågor

För att kunna besvara frågorna behöver vi även använda oss av metaanalyser.

Metaanalyser sammanfattar resultaten från prövningar där effekten av statinbehandling för risken att insjukna eller dö i hjärt-kärlsjukdom studeras.

Vi baserar huvudsakligen vår analys på *The Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators* (CTT) som vi anser vara det bästa tillgängliga underlaget vad gäller statiner (se kapitel 13 för en beskrivning av hur relevant litteratur har sökts) [10]. Vi jämför slutsatserna från CTT med resultaten från andra metaanalyser.

I följande kapitel diskuterar vi vilka slutsatser som kan dras från metaanalyserna. Frågorna 1–4 diskuteras i det här kapitlet, medan fråga 5 diskuteras i kapitel 6.

5.1 CTT-metaanalysen

CTT-metaanalysen är en omfattande metaanalys av de kliniska prövningar där effekten av statinbehandling på insjuknande och död är analyserad. Analysen bygger på 14 stora randomiserade (en studie där slumpen avgör vilken behandling en patient får) kliniska studier, både primär- och sekundärprevention, med över 90 000 patienter. Av de fem statiner som finns på den svenska marknaden ingår inte rosuvastatin i analysen.

Det unika med analysen är att forskarna har haft tillgång till individdata, det vill säga det finns information om varje enskild individs blodfettnivåer och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom. Andra metaanalyser inom området har utgått från medelvärden i de enskilda kliniska prövningarna. Med hjälp av individdata ökar kvaliteten på beräkningarna avsevärt. Bland annat kan man göra subgruppsanalyser.

Av individerna i prövningarna hade 47 procent sedan tidigare kranskärlssjukdom, 24 procent var kvinnor, 21 procent var diabetiker och 55 procent hade vid sidan om

blodfettrubbningar också högt blodtryck. Den genomsnittliga nivån för LDL-kolesterol före behandling var 3,79 millimol per liter. Den genomsnittliga sänkningen var 1,09 millimol per liter.

När LDL-kolesterol sänktes med 1 millimol per liter minskade risken för

- död oavsett orsak (all cause mortality) med 12 %
- död i kranskärlssjukdom (CHD mortality) med 19 %

Däremot sågs ingen statistiskt säkerställd minskning i risken för att dö i annan hjärt-kärlsjukdom än kranskärlssjukdom (non-CHD mortality).

Förutom de primära effektmåtten fanns också ett antal sekundära effektmått. Antalet icke-dödliga hjärtinfarkter minskade med 26 procent och behovet av kranskärlsvidning minskade med 24 procent. Men även risken för stroke minskade – med 17 procent. Samtliga dessa minskningar var statistiskt säkerställda.

Den relativa riskreduktionen (riskreduktionen mätt i procent) som uppnås av en enhet lägre LDL-kolesterol är lika stor för alla delpopulationer: primär- och sekundärprevention, män och kvinnor med flera. Alla grupper minskar risken för att dö i kranskärlssjukdom med cirka 20 procent om de sänker sitt LDL-kolesterol med 1 millimol per liter.

En annan slutsats är att den relativa riskminskningen var lika stor, oavsett hur stor den absoluta risken var från början. En individ som löper 5 procents risk att dö i kranskärlssjukdom inom tio år minskar sin risk med cirka 20 procent, det vill säga till cirka 4 procent, genom att sänka sitt LDL-kolesterol med 1 millimol per liter. En individ som löper 10 procents risk att dö i kranskärlssjukdom inom tio år minskar också sin risk med cirka 20 procent, det vill säga till cirka 8 procent, genom att sänka sitt LDL-kolesterol med 1 millimol per liter (se illustrationen i Figur 4).

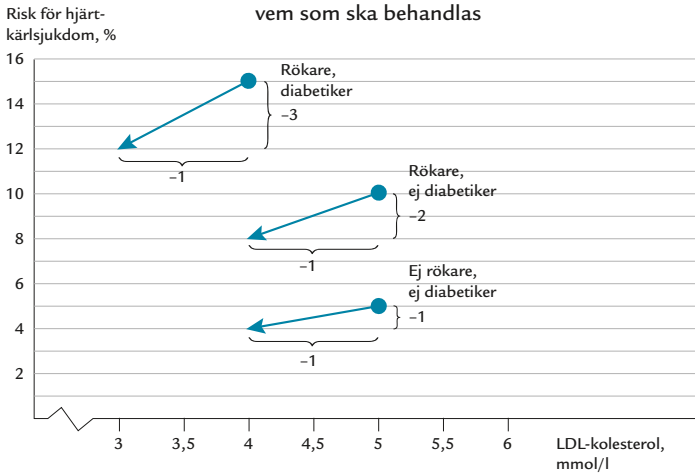
En konsekvens av sambandet mellan statinbehandling och riskminskning är att det är risken för en individ att drabbas av hjärt-kärlsjukdom som avgör hur mycket som kan vinnas på att sänka kolesterol, snarare än enbart individens kolesterolnivåer.

Läkaren kan alltså inte använda den enkla regeln att alla patienter med totalkolesterol över en viss nivå ska rekommenderas behandling. Läkaren riskerar då att behandla vissa patienter som inte behöver behandling (de med få riskfaktorer vid sidan om högt totalkolesterol), samtidigt som vissa patienter som bör ha behandling inte får det (de med lågt totalkolesterol men med många av de andra riskfaktorerna). Läkaren som ska besluta om behandling bör alltså se över patientens alla riskfaktorer (diabetiker eller ej, rökare eller ej, blodtryck, tidigare hjärt-kärlsjukdom osv.) och inte bara blodfett-nivån, enligt resultaten i CTT-metaanalysen.

Ur ett kostnadseffektivitetsperspektiv är det också viktigt att beakta patientens ålder vid sidan om risken, något som diskuteras mer i kapitel 8.

Figur 4: Grafisk tolkning av resultaten i CTT-metaanalysen.

CTT: Det är risken för hjärt-kärlsjukdom, och inte kolesterolnivån, som avgör vem som ska behandlas



$$\text{Relativ riskreduktion: } \frac{\text{Minskning i LDL-kolesterol (procentenheter)}}{\text{Risk för hjärt-kärlsjukdom utan behandling}} = \frac{3}{15} = \frac{2}{10} = \frac{1}{5} = 20\%$$

Figuren visar effekten av att sänka LDL-kolesterol med 1 millimol per liter för tre olika hypotetiska individer med olika risk för hjärt-kärlsjukdom (siffrorna är valda för att illustrera sambandet som CTT-metaanalysen visar): 1) Rökare och diabetiker med en absolut risk på 15 procent, 2) Rökare, ej diabetiker, med en absolut risk på 10 procent och 3) Ej rökare, ej diabetiker, med en absolut risk på 5 procent. Syftet med figuren är att visa att oavsett vilken risk individen löper att drabbas av hjärt-kärlsjukdom i utgångsläget minskar risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom med cirka 20 procent av 1 enhet lägre LDL-kolesterol. Det innebär att individer med hög risk har mer att vinna på behandling än individer med låg risk. Individen med högst risk i ursprungsläget, personen som röker och är diabetiker, minskar sin risk mer och är viktigare att behandla trots lägre nivå av LDL-kolesterol i ursprungsläget än de två andra individerna.

5.2 Andra metaanalyser

Andra metanalyser bekräftar huvudsakligen resultaten från CTT-metaanalysen.

Ward et al. gör en metaanalys av 31 randomiserade prövningar som studerar effekten av statinbehandling på risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom [11]. Författarna konstaterar att behandling är förknippad med minskad risk för: död oavsett orsak (all cause mortality), död i hjärt-kärlsjukdom, död i kranskärlssjukdom, dödlig hjärtinfarkt, däremot ingen minskad risk för att dö i stroke. Behandling är också förknippad med minskad risk för sjuklighet: icke dödlig stroke, icke dödlig hjärtinfarkt, TIA (transitorisk ischemisk attack, övergående attack med hämmat blodflöde i delar av

hjärnan) och instabil kärlekskramp. Risken för att behöva genomgå kranskärlsvidgning minskar också.

Det finns enligt Ward et al. begränsad information om huruvida behandlingseffekten skiljer sig mellan olika delpopulationer. Det finns inga övertygande belegg för att det skulle vara några skillnader mellan olika typer av patienter vad gäller den relativa riskminskningen: risken minskar lika många procent för män och kvinnor, för diabetiker och icke-diabetiker, för äldre och yngre, vid primär- och sekundärprevention.

Men det är naturligtvis fortfarande så att det finns större anledning att behandla högriskgrupper med statiner, eftersom de löper mycket större risk från början. I den primärpreventiva studien ASCOT-LLA undviks 3 hjärtinfarkter per 1 000 patientår, medan samma siffra för den sekundärpreventiva 4S-studien är 16 på grund av den stora skillnaden i grundrisk [12–13].

Allt detta stämmer med resultaten från CTT-metaanalysen.

Det som inte helt stämmer med CTT-metaanalysen är att Ward et al. menar att sambandet mellan storleken på sänkningen av LDL-kolesterol och minskningen av risken för hjärt-kärlsjukdom är oklart. Framför allt gäller det frågan om huruvida en högre dos, som minskar LDL-kolesterol mer, också minskar risken för hjärt-kärlsjukdom mer. Författarna konstaterar att det finns få studier som undersöker om olika doser av samma statin (substans) leder till olika stor minskning av risken för hjärt-kärlsjukdom.

Men CTT-metaanalysen har större förutsättningar att studera och upptäcka samband mellan dos, LDL-kolesterol och risk för hjärt-kärlsjukdom, eftersom analysen görs på individdata, till skillnad från Ward et al. [11].

Det finns andra metaanalyser som analyserar effekten på vissa specifika patientgrupper, till exempel Vijan och Hayward [14] och CTT [15]. De studerar hur stor nytta diabetiker har av att behandlas med statiner. Det finns också andra metaanalyser som studerar effekten på vissa särskilda effektmått, till exempel Sirol et al. som studerar hur mycket statinbehandling minskar risken för stroke [16]. De finner att risken för stroke minskar med 25 procent vid sekundärprevention och med 15 procent vid primärprevention.

Det sammanfattande intrycket är att de olika metaanalyserna huvudsakligen ger samma resultat, nämligen att statinbehandling minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och att effekten är, om inte identisk, i alla fall likvärdig för olika patientgrupper enligt Wilt et al. [17].

6 Medicinska skillnader mellan de olika statinerna

- Utifrån befintligt kunskapsunderlag är vår slutsats att det uppnås en lika stor minskning av risken för hjärt-kärlsjukdom oavsett vilken statin som används, givet att de olika statinerna används i doser som ger lika stor sänkning av LDL-kolesterol (jämförelsedos).
- Kostnadseffektiviteten av de olika statinerna kan därmed avgöras genom att jämföra priserna för jämförelsedoserna.

6.1 Sänkning av LDL-kolesterol är ett bra jämförelsemått

De olika statinerna sänker inte LDL-kolesterol lika mycket per milligram aktiv substans. Men när statinerna används i jämförbara doser (doser som sänker LDL-kolesterol lika mycket) är vår slutsats av den kliniska dokumentationen, särskilt CTT-metaanalysen, att risken för hjärt-kärlsjukdom minskar lika mycket oavsett vilken av statinerna atorvastatin, fluvastatin, pravastatin eller simvastatin som används. I CTT-metaanalysen görs inget statistiskt test om huruvida de olika statinerna minskar risken för hjärt-kärlsjukdom lika mycket vid en lika stor sänkning av LDL-kolesterol. Men Colin Baigent, en av författarna till CTT-metaanalysen, genomförde ett sådant test efter förfrågan från oss. Resultatet tyder på att det inte är någon skillnad mellan de olika statinerna (personlig kommunikation, 2007).³

Det är ett bra argument för att använda måttet *sänkning av LDL-kolesterol* när de olika substansernas och dosernas medicinska effekt ska jämföras. Det stöds också av Zhou et al. som via en indirekt jämförelse kommer fram till att de olika statinerna i standarddos inte har olika effekt på sjuklighet och död [18]. Men eftersom rosuvastatin inte ingick i analysen kan man utifrån detta test inte säkert säga att rosuvastatin inte skiljer sig från de övriga och har en sämre eller en bättre effekt på hjärt-kärlsjukdom än sänkningen av LDL-kolesterol antyder.

I Ward et al. drar de också slutsatsen att det baserat på befintligt kunskapsunderlag inte går att särskilja den kliniska effekten av atorvastatin, fluvastatin, pravastatin och

³ Baigent finner att "the rate ratio per 1 mmol/l lower LDL cholesterol was 0.79 (95% CI 0.76-0.82) for simvastatin, 0.73 (0.61-0.87) for lovastatin, 0.80 (0.76-0.85) for pravastatin, 0.70 (0.62-0.81) for atorvastatin, and 0.81 (0.68-0.81) for fluvastatin. The 5 different statins were similar in their effects on major vascular events once allowance is made for differences in potency of LDL reduction (test for heterogeneity on 4 df=0.4, NS)."

simvastatin [11]. Det finns en prövning (PROVE IT-TIMI 22) som visar att atorvastatin ger en större riskminskning än pravastatin på vissa effektmått, när läkemedlen används i doser som sänker LDL-kolesterol olika mycket [19]. Men det är omöjligt att säga om skillnaden beror på olika stora sänkningar av LDL-kolesterol eller på att det är olika substanser, konstaterar författarna.

Det kan inte uteslutas att framtida kliniska prövningar eller metaanalyser som jämför de olika statinerna kommer att visa att den gynnsamma effekten på sjuklighet och död inte är den samma per enhetssänkning LDL-kolesterol. TLV:s beslut i genomgången grundar sig på nuvarande kunskapsläge. I dag finns det inga publicerade kliniska prövningar, som studerat de olika statinerna i jämförbara doser, med tillräcklig statistisk styrka för att upptäcka skillnader [20].

Vad talar emot att sänkning av LDL-kolesterol används som jämförelsemått?

Att använda *sänkning av LDL-kolesterol* som jämförelsemått innebär att vi antar att den kliniska effekten av behandling, det vill säga påverkan på sjuklighet och/eller död, ökar med dosen eftersom en högre dos ger större sänkning av LDL-kolesterol. Men de fyra prövningar där behandling i låg dos jämförs med behandling i hög dos, visar inte entydigt att hög dos ger bättre klinisk effekt än låg dos.

I *Treating to New Targets*-prövningen jämfördes atorvastatin 80 mg per dag med atorvastatin 10 mg per dag. Här sågs en skillnad mellan grupperna. I 80 mg-gruppen var risken lägre att insjukna i hjärt-kärlsjukdom än i 10 mg-gruppen [21].

I *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*-prövningen, jämfördes atorvastatin 80 mg per dag med pravastatin 40 mg per dag. I atorvastatingruppen var risken mindre att insjukna i hjärt-kärlsjukdom än i pravastatingruppen [19].

I *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*-prövningen (IDEAL) jämfördes atorvastatin 80 mg per dag med simvastatin 20 mg per dag (8 888 deltagande individer). Ingen säkerställd skillnad i risken för hjärt-kärlsjukdom kunde upptäckas mellan grupperna [22].

I *Aggrastat to Zocor*-prövningen jämfördes simvastatin i hög dos (40 mg per dag i en månad och därefter 80 mg per dag) med simvastatin i låg dos (placebo i en månad och därefter 20 mg per dag). Ingen säkerställd skillnad kunde ses mellan grupperna på det sammanfattande effektmåttet (död i hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, akut sjukhusintagning för akut koronart syndrom eller stroke) [23].

Samtliga fyra prövningar gäller sekundärprevention. Inga publicerade prövningar har jämfört hög dos med låg dos vid primärprevention.

Bilden är således inte helt entydig. Två av de fyra prövningarna lyckas inte visa att en högre dos är förknippad med större riskreduktion. Vi bedömer det ändå som att den rimligaste hypotesen baserat på nuvarande kunskapsunderlag är att högre dos, och den därmed förknippade större sänkningen av LDL-kolesterol, leder till större minskning av risken för hjärt-kärlsjukdom.

En annan invändning mot att använda *sänkning av LDL-kolesterol* som mått för att jämföra de olika statinerna är att behandlingen har andra effekter än att sänka LDL-kolesterol. Effekter som också eventuellt bidrar till att minska risken för hjärt-kärlsjukdom. Utöver att sänka LDL-kolesterol höjer statiner HDL-kolesterol. Statinerna har även pleiotropa effekter. Med pleiotropa effekter avses bland annat antiinflammatoriska och antikoagulant effekter samt förebyggande av blodproppsbildning. Två statiner som minskar LDL-kolesterol lika mycket, behöver därför inte vara lika bra på att minska risken för hjärt-kärlsjukdom.

Pravastatin, rosuvastatin och simvastatin höjer HDL-kolesterol mer än atorvastatin, enligt BMJ group [20]. Atorvastatin, rosuvastatin och simvastatin minskar triglycerider med 17–18 procent och fluvastatin och pravastatin med 10–12 procent [20]. Resultaten från en nyligen publicerad studie visar att rosuvastatin 20 mg minskar risken för att dö eller insjukna i hjärt-kärlsjukdom hos personer med låga till normala nivåer av LDL-kolesterol samt förhöjt inflammations svar (uppmätt C-reaktivt protein) [24].

Robinson et al. undersöker om statinbehandling minskar risken mer för hjärt-kärlsjukdom än vad som kan förväntas, givet hur mycket LDL-kolesterol minskar [25]. Slutsatsen är nej, statinbehandling tycks inte minska risken för hjärt-kärlsjukdom mer än vad som kan förväntas utifrån minskningen i LDL-kolesterol.

Vissa forskare ifrågasätter om det är statinernas LDL-kolesterolsänkande effekt som är orsaken till att risken för hjärt-kärlsjukdom minskar. De menar i stället att det uteslutande är de pleiotropa effekterna som är orsaken, se Colpo [26].

I sammanhanget bör nämnas att ezetimib (Ezetrol), som inte är en statin, inte minskade åderförfettningen i blodkärnen mer än jämförelsebehandlingen, trots en säkerställd större sänkning av LDL-kolesterol [27].

Men vi anser att den rimligaste hypotesen med dagens kunskap är att blodfettrubbningar i allmänhet, och högt LDL-kolesterol i synnerhet, ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Ställningstagandet innebär emellertid inte att det är oviktigt med studier som visar ett läkemedels effekt på död och sjuklighet. Tvärtom anser vi att det är viktigt att inte bara effekten på, till exempel, LDL-kolesterol dokumenteras. Vad CTT-metaanalysen visar är att för de fyra statiner som tagits med i analysen kan man inte förkasta hypotesen att läkemedlen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom lika mycket för lika

stor sänkning av LDL-kolesterol. Det innebär inte nödvändigtvis att samma samband gäller för andra läkemedel som inte tagits med i analysen.

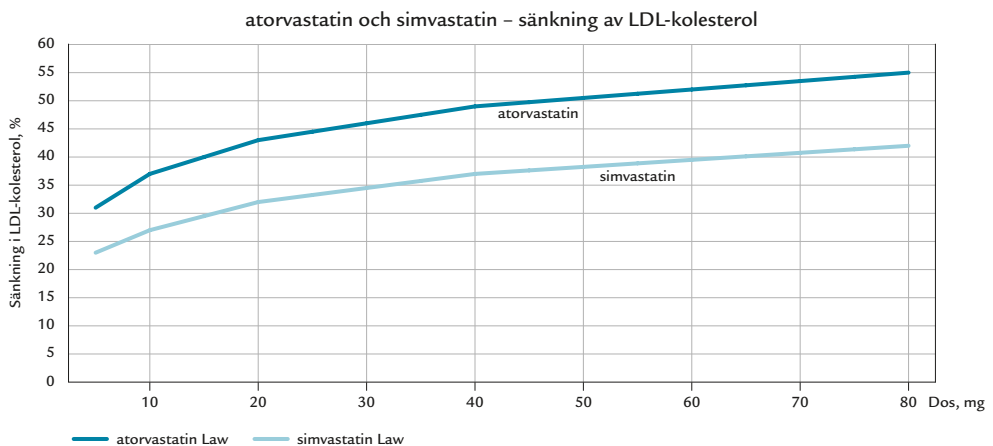
Ingen studie med rosuvastatin (Crestor) ingick i CTT-metaanalysen. Orsaken är att ingen klinisk prövning där rosuvastatins effekt på sjuklighet och död hade slutförts då metaanalysen gjordes. Sedan dess har en prövning avslutats som visar att rosuvastatin minskar risken för hjärt-kärlsjukdom [24].

6.2 Inte lika effektiva per milligram aktiv substans

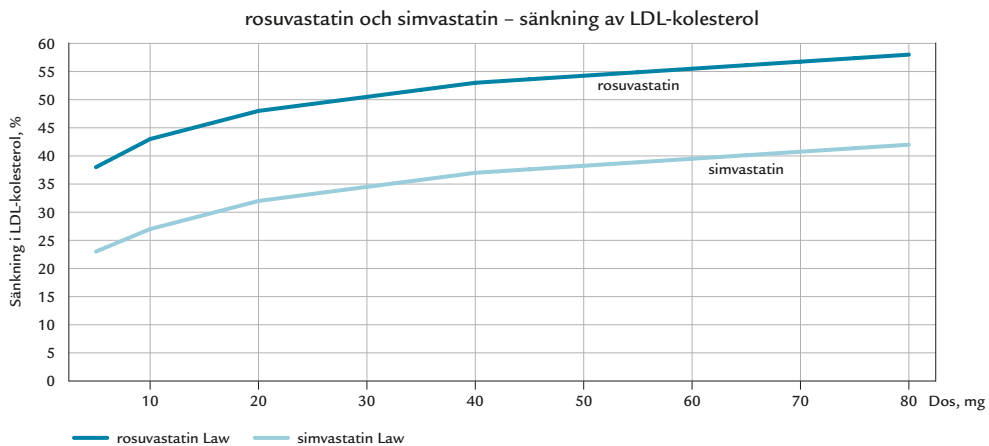
De olika statinerna sänker inte LDL-kolesterol lika mycket per milligram aktiv substans. Men det går att bestämma jämförbara doser, det vill säga hur många milligram aktiv substans som behövs av de olika statinerna för att uppnå lika stor sänkning av LDL-kolesterol.

Figurerna 5–8 visar hur stor sänkning i LDL-kolesterol som uppnås med olika statiner i olika doser enligt en studie av Law et al. [28]. Det är den enda studien där samtliga fem statinernas ekvipotens studeras. Vi har valt simvastatin som referens och lagt in värdena för simvastatin i alla fyra diagrammen för att göra jämförelsen lättare. Det finns andra studier som jämför två eller flera av statinernas ekvipotens, som huvudsakligen bekräftar resultaten från Law et al. – även om det finns vissa smärre skillnader mellan studierna [28].

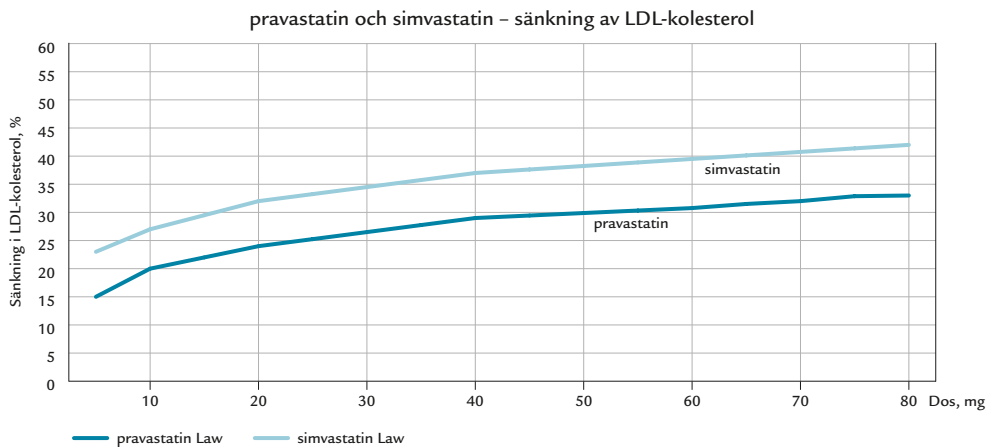
Figur 5: Jämförelse av hur mycket LDL-kolesterol sänks av olika doser atorvastatin och simvastatin.

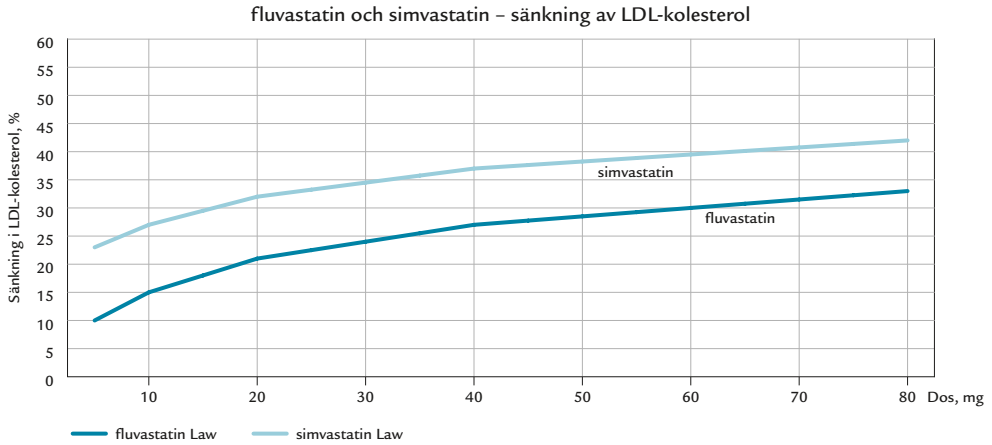


Figur 6: Jämförelse av hur mycket LDL-kolesterol sänks av olika doser rosuvastatin och simvastatin.



Figur 7: Jämförelse av hur mycket LDL-kolesterol sänks av olika doser pravastatin och simvastatin.



Figur 8: Jämförelse av hur mycket LDL-kolesterol sänks av olika doser fluvastatin och simvastatin.**Tabell 2: Minskning av LDL-kolesterol (millimol per liter) enligt Law et al. [28].**

Substans	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin	1,51 (1,28–1,74) 31%	1,79 (1,62–1,97) 37%	2,07 (1,90–2,25) 43%	2,36 (2,12–2,59) 49%	2,64 (2,31–2,96) 55%
Fluvastatin	0,46 (0,18–0,75) 10%	0,74 (0,55–0,93) 15%	1,02 (0,90–1,13) 21%	1,30 (1,19–1,41) 27%	1,58 (1,40–1,76) 33%
Pravastatin	0,73 (0,54–0,92) 15%	0,95 (0,83–1,07) 20%	1,17 (1,10–1,23) 24%	1,38 (1,31–1,46) 29%	1,60 (1,46–1,74) 33%
Rosuvastatin	1,84 (1,74–1,94) 38%	2,08 (1,98–2,18) 43%	2,32 (2,20–2,44) 48%	2,56 (2,42–2,70) 53%	2,80 (2,63–2,97) 58%
Simvastatin	1,08 (0,93–1,22) 23%	1,31 (1,22–1,40) 27%	1,54 (1,46–1,63) 32%	1,78 (1,66–1,90) 37%	2,01 (1,83–2,19) 42%

6.3 Ovanligt med allvarliga biverkningar

Betydelsefulla och oönskade biverkningar vid statinbehandling är ovanliga, men ökar med dosen [20, 29]. Illamående och diarré är de vanligast förekommande biverkningarna vid behandling med statiner skriver Läkemedelsverket i Behandlingsrekommendationer vid förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom [6]. Symtom på muskelbiverkningar som smärta, ömhet, svaghet, kramper ses hos vissa patienter. Det kan vara så pass allvarligt att behandlingen måste avslutas. Myopati är en ospecifik muskelsjukdom. Om 100 000 patienter behandlas med en statin under ett år är det 5–11 människor som drabbas av myopati under det året [20].

Sannolikheten för att drabbas av muskelbiverkningar verkar vara ungefär densamma för alla statiner, även om slutsatsen i en metaanalys är att atorvastatin är förknippat med störst risk för biverkningar och fluvastatin med minst [30]. Men även om skill-

naderna i biverkningar på gruppnivå är små, kan ibland ett byte av läkemedel för den enskilda patienten innebära att patienten blir av med biverkningarna.

Rabdomyolys är en allvarlig muskelsjukdom som kännetecknas av kraftigt förhöjda nivåer av ett enzym, kreatinkinas, som kan leda till akuta njurproblem. Förekomsten av rabdomyolys uppskattas under ett år till 3,4 fall per 100 000. Fluvastatin och pravastatin är substanser som anses ha en lägre förekomst av denna muskelbiverkan än de övriga statinerna. Det beror sannolikt på att de är svagare hämmare av enzymet HMG-CoA-reduktas[20].

Behandling med statiner är generellt säker. Riskerna för dosberoende lever- och muskelbiverkningar bör beaktas. Dessa biverkningar är klasseffekter, enligt behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket [6].

Ingen av de fem godkända statinerna ska användas av personer med aktiv leversjukdom. Gravida eller ammande kvinnor ska heller inte behandlas med statiner [20].

Atorvastatin och simvastatin omvandlas i kroppen via ett annat enzymssystem än de övriga statinerna. De interagerar delvis med andra läkemedel än de andra tre substanserna [20]. Atorvastatin och simvastatin får inte användas vid samtidig behandling med kraftiga CYP3A4-hämmare till exempel HIV-proteashämmare, itraconazol och erytromycin.

7 Stora skillnader i pris för lika stor sänkning av LDL-kolesterol

- Generiskt simvastatin är det mest kostnadseffektiva alternativet i samtliga godkända doser.
- Crestor (rosuvastatin) och Lipitor (atorvastatin) har sin plats som kostnadseffektiva läkemedel i höga doser.

I förra kapitlet konstaterade vi, utifrån nuvarande kunskapsläge, att när statinerna används i doser som sänker LDL-kolesterol lika mycket minskar också risken för hjärt-kärlsjukdom lika mycket, oavsett vilken statin som används. Hela genomgången bygger på det resonemanget. Genom att jämföra hur mycket det kostar att uppnå en viss sänkning av LDL-kolesterol får vi en god uppfattning om vilken statin som är det mest kostnadseffektiva behandlingsvalet.

I figur 9 har vi lagt in priserna för att nå jämförbara sänkningar av LDL-kolesterol med respektive statin, utifrån dosjämförelserna i Law et al. [28]. Det vill säga hur mycket det kostar att behandla med respektive statin för att uppnå en viss sänkning av LDL-kolesterol.

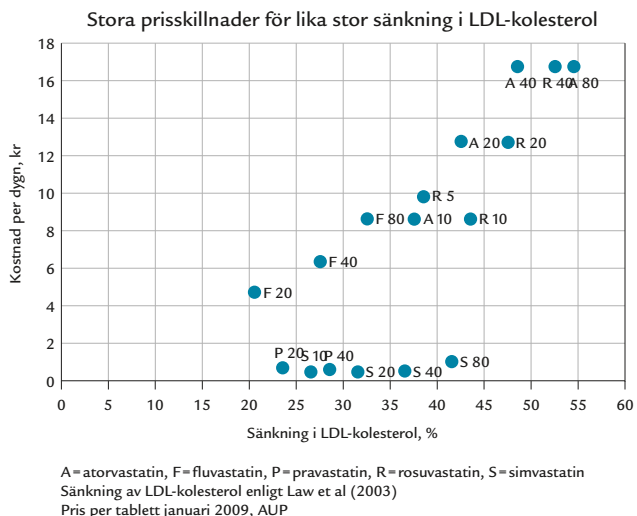
Att uppnå en 30-procentig sänkning av LDL-kolesterol kostar cirka 50 öre per dag med generiskt simvastatin, cirka 50 öre med generiskt pravastatin och 6 kronor med Lescol (fluvastatin).

Att uppnå en närapå 40-procentig sänkning av LDL-kolesterol kostar från 50 öre per dag med generiskt simvastatin till 8 kronor per dag med Lipitor eller 10 kronor per dag med Crestor.

Diagrammet visar att generiskt simvastatin är det kostnadseffektiva alternativet i alla tillgängliga doser. Fluvastatin framstår inte som kostnadseffektivt, oavsett dos. Generiskt pravastatin är ett näst intill lika kostnadseffektivt alternativ som simvastatin.

Atorvastatin 20 mg ger ungefär samma sänkning av LDL-kolesterol som rosuvastatin 10 mg men kostar cirka 4 kronor mer per dag. Motsvarande förhållande gäller även mellan atorvastatin 40 mg och rosuvastatin 20 mg.

Figur 9: Behandlingskostnad med olika statiner för att uppnå olika nivåer i sänkning av LDL-kolesterol. Priserna gäller förpackningar med 98 eller 100 tabletter, med undantag av rosuvastatin 5 mg som gäller förpackningen med 28 tabletter. Priserna för pravastatin och simvastatin gäller billigaste generika. Priserna för atorvastatin, fluvastatin och rosuvastatin gäller original-läkemedlen. Priser på parallellimporterade läkemedel har inte beaktats.



Atorvastatin och rosuvastatin fyller en funktion för de patienter som behöver en större sänkning av LDL-kolesterol än vad som kan uppnås med simvastatin. En förutsättning är då att de två läkemedlen används i tillräckligt höga doser. Atorvastatin i styrkorna 40 mg och 80 mg och rosuvastatin i styrkorna 20 mg och 40 mg ger större sänkning än simvastatin 80 mg.

Det är emellertid inte de höga doserna av atorvastatin som säljs. Av antalet tabletter som säljs av atorvastatin är 77 procent i doserna 10 mg och 20 mg (tabell 3). På samma sätt är 71 procent av antalet tabletter som säljs av rosuvastatin i doserna 5 mg och 10 mg, där man kan uppnå samma effekt med simvastatin [5].

Tabell 3: Försäljning av olika styrkor, 2008.

Substansnamn	Styrka (mg)	Försäljning* miljoner kr	Andel av försäljning* %	Andel av sålda tabletter %
atorvastatin		125		44
	20	134	36	33
	40	91	24	17
	80	27	7	5
		377	100	100
fluvastatin	20	3	26	36
	40	3	28	28
	80	5	46	35
		11	100	100
pravastatin	10	0	0	0
	20	10	45	54
	40	12	55	46
		21	100	100
rosuvastatin	5	4	7	8
	10	31	54	63
	20	17	30	24
	40	5	9	5
		57	100	100
simvastatin	10	23	14	16
	20	85	51	54
	40	54	32	29
	80	4	3	0
		166	100	100

Källa: Apoteket AB, försäljningsstatistik. *AUP, Apotekets utförsäljningspris.

8 Statiner är kostnadseffektiva för många

- Sekundärpreventiv behandling med statiner är så gott som alltid kostnadseffektiv.
- Primärpreventiv behandling är ofta kostnadseffektiv.
- Patientens risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom är den viktigaste faktorn för om primärpreventiv behandling är kostnadseffektiv.
- Vid samma risk för hjärt-kärlsjukdom är det mer kostnadseffektivt att behandla yngre än äldre personer.

Slutsatsen av förra kapitlet är att de allra flesta patienterna för vilka behandling är kostnadseffektiv, bör behandlas med pravastatin eller simvastatin. Här diskuterar vi först vilka patienter som det över huvud taget är kostnadseffektivt att behandla. Sedan diskuterar vi vilka patienter som det är kostnadseffektivt att behandla så att en mycket kraftig sänkning av LDL-kolesterol uppnås.

8.1 Statiner alltid kostnadseffektiva för dem som redan tidigare drabbats av hjärt-kärlsjukdom

Det är uppenbart att individens risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom är en viktig faktor för om det är kostnadseffektivt att behandla med statiner. Ju större risk individen löper att drabbas av hjärt-kärlsjukdom desto mer minskar risken uttryckt i absoluta tal (procentenheter) för varje enhetssänkning i LDL-kolesterol.

Risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom är mångdubbelt högre för personer som tidigare har drabbats, än för dem som inte tidigare har drabbats av hjärt-kärlsjukdom. Därför är sekundärprevention i allmänhet mer kostnadseffektiv än primärprevention. Faktum är att risken är så mycket förhöjd att det så gott som alltid är kostnadseffektivt med sekundärpreventiv behandling med statin. Det visas till exempel i Johannesson et al. för de läkemedelspriser som gällde på 1990-talet [31]. Priset för att behandla med statiner är mycket lägre i dag, vilket naturligtvis gör det än mer kostnadseffektivt att behandla.

Slutsatsen gäller behandling med en statin med lågt pris, framför allt simvastatin. Det går att uppnå en sänkning av LDL-kolesterol med cirka 30–40 procent för bara cirka 50 öre om dagen. För vissa patienter med särskilt hög risk kan det vara kostnadseffektivt att använda ett läkemedel som åstadkommer en större sänkning av LDL-

kolesterol, trots att merkostnaden är förhållandevis stor. Det kostar 13–16 kronor att uppnå en sänkning av LDL-kolesterol på cirka 50–60 procent. För vem denna extra sänkning är kostnadseffektiv diskuteras i avsnitt 8.3.

8.2 Risk och ålder: viktigast för om statinbehandling är kostnadseffektiv för personer utan tidigare hjärt-kärlsjukdom

Primärprevention är ofta kostnadseffektiv. Vad som framkommer av kostnadseffektivitetsstudier, som rent klinisk dokumentation inte visar, är att risken för hjärt-kärlsjukdom inte är det enda avgörande för vem som bör behandlas. Även ålder och kön ska beaktas [32].

Mer kostnadseffektivt för yngre än för äldre

Flera studier har visat att kostnadseffektiviteten är bättre för yngre än för äldre. Av två individer med samma risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom är det mer kostnadseffektivt att behandla den yngre. Anledningen är att den yngre personen har fler förväntade återstående levnadsår. Genom att till exempel undvika en dödlig hjärtinfarkt för den yngre personen köper man flera levnadsår än för den äldre personen. Om behandlingsbeslutet ska baseras på kostnadseffektivitet är det därmed problematiskt att enbart följa rekommendationer som säger att behandling ska ske om till exempel tioårsrisken överstiger 20 procent, oavsett patientens ålder.

Enligt Johannesson är det ändå betydligt fler äldre än yngre som når upp till den åldersspecifika risknivå, där förebyggande behandling är kostnadseffektiv [32]. Det beror på att risken ökar mycket kraftigt med åldern. Han skriver att om betalningsviljan per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) antas vara \$60 000, löper endast 1 procent av 35-åriga män en tillräckligt hög risk för att statinbehandling ska vara kostnadseffektiv. Motsvarande siffra är 20 procent för äldre män och 10 procent för äldre kvinnor.

Mer kostnadseffektivt att behandla män än kvinnor?

Män löper vid en given ålder en högre risk för hjärt-kärlsjukdom än kvinnor. Läkemedelsverket skriver till exempel i sina Behandlingsrekommendationer för förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom att kvinnor drabbas i genomsnitt tio år senare än män och har en i alla åldrar lägre risk för såväl hjärtinfarkt som hjärtdöd [6]. Därför är det naturligt att en större andel män än kvinnor i varje åldersgrupp bör behandlas med statiner.

För läkaren som ska fatta beslut om statinbehandling är det inte så intressant information, eftersom läkaren inte ska fatta sitt beslut baserat på patientens kön utan på patientens risknivå och ålder. Den intressanta frågan är därför om det är mer kostnadseffektivt att behandla en man än en kvinna när båda löper samma risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom och är lika gamla? TLV anser inte att det är visat att så är fallet.

Därmed anser TLV att det är risk och ålder, inte kön, som spelar roll för kostnadseffektiviteten av behandlingen.

Diabetiker löper större risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom

Diabetiker löper en kraftigt förhöjd risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Därför torde primärpreventiv behandling med statiner vara kostnadseffektiv för diabetiker vid ganska låg ålder.

8.3 För vilka patienter är en kraftig sänkning av LDL-kolesterol kostnadseffektiv?

Den patient som behöver nå en större sänkning av LDL-kolesterol än vad simvastatin 40 mg per dag kan uppnå, har flera alternativ.⁴ Ett alternativ är att fortsätta med någon annan statin i hög dos: atorvastatin (Lipitor) 20–80 mg per dag eller rosuvastatin (Crestor) 10–40 mg per dag. Ett annat alternativ är att kombinera simvastatin 40 mg per dag med någon annan typ av läkemedel, till exempel ezetimib (Ezetrol) eller någon gallsyraubindare såsom kolestipol (Lestid) eller kolestyramin (Questran, Questran Loc).

TLV har tagit del av tre olika beräkningar av kostnadseffektiviteten för atorvastatin (Lipitor), rosuvastatin (Crestor) och ezetimib (Ezetrol), med syftet att visa att de är kostnadseffektiva jämfört med simvastatin 20–40 mg per dag för särskilda högriskpatienter, med nu gällande priser i Sverige. Här diskuteras de beräkningar som gäller atorvastatin och rosuvastatin och i kapitel 9 beräkningen för ezetimib.

För att sammanfatta diskussionen av de tre studierna, finns det förmodligen vissa patientgrupper där behandling är kostnadseffektivt med något läkemedel som sänker LDL-kolesterol mer än simvastatin 40 mg per dag. Men studierna ger inget riktigt bra svar på vilka dessa patienter är. Hur hög risk för hjärt-kärlsjukdom ska patienten löpa för att det ska vara kostnadseffektivt med en större sänkning av LDL-kolesterol än vad man kan få med simvastatin 40 mg? Och hur varierar risknivån med patientens ålder?

Beräkningarna utgår från att de tre olika läkemedlen används i doser som ger en större sänkning av LDL-kolesterol än simvastatin 20–40 mg per dag.

Atorvastatin 80 mg jämfört med simvastatin 20–40 mg

I en beräkning utförd av läkemedelsföretaget Pfizer baserat på resultaten i den kliniska prövningen IDEAL, utvärderas om atorvastatin 80 mg är kostnadseffektivt jämfört med simvastatin 20–40 mg. Beräkningen gäller en delpopulation av patienter i prövningen, nämligen de som nyligen har genomgått en hjärtinfarkt [33].

⁴ Simvastatin finns också i styrkan 80 mg, men denna dos kan vara förknippad med en del biverkningar och ska därför användas restriktivt enligt Läkemedelsverket (rekommenderas inte vid primärprevention).

Resultaten visar att atorvastatin 80 mg är kostnadseffektivt jämfört med simvastatin 20–40 mg för denna patientgrupp. Det som driver resultaten är att patienter med atorvastatin 80 mg löper en mindre risk att drabbas av en ny hjärtinfarkt, vilket förbättrar livskvaliteten och minskar sjukfrånvaron.

Den stora fördelen med den här beräkningen framför de två övriga är att den är baserad på verkligt observerade skillnader i hjärt-kärlsjukdom i stället för på förmodade skillnader baserade på sänkning av LDL-kolesterol.

En svaghet är däremot att den inte jämför med enbart simvastatin 40 mg, utan i stället med 20–40 mg. Vi får inte riktigt något svar på frågan om atorvastatin 80 mg är kostnadseffektivt jämfört med simvastatin 40 mg. En ytterligare svaghet är att beräkningen är baserad på en så kallad post-hoc-analys. Delpopulationen som beräkningen gäller var inte definierad på förhand i den kliniska prövningen IDEAL. Det kan finnas metodologiska problem med ett sådant förfarande.

Rosuvastatin 10 mg jämfört med simvastatin 20 mg

I en beräkning gjord av läkemedelsföretaget AstraZeneca jämförs kostnadseffektiviteten av rosuvastatin 10 mg per dag med simvastatin 20 mg per dag. Beräkningen ger inte något tydligt svar på frågan om vem som ska behandlas med rosuvastatin 10 mg [34].

I beräkningen antas att rosuvastatin ger lika stor riskminskning per enhet sänkning i LDL-kolesterol som CTT-metaanalysen visar, trots att rosuvastatin inte ingår i den analysen. När beräkningen gjordes hade ingen klinisk prövning med direkt mätning av sjuklighet och död, genomförts. Det ger naturligtvis upphov till osäkerhet om beräkningarnas giltighet.

Uppgifter om hur mycket olika doser av rosuvastatin och simvastatin sänker LDL-kolesterol är hämtade från den så kallade STELLAR-prövningen [35].

Genomsnittsåldern för behandlade patienter antas i analysen vara 71 år, och drygt hälften antas vara män. En av fyra har tidigare haft en hjärtinfarkt. Separata beräkningar görs för diabetiker, patienter med tidigare kranskärlssjukdom och för patienter med både diabetes och tidigare kranskärlssjukdom.

Beräkningen visar att rosuvastatin 10 mg per dag är kostnadseffektivt för patienter med samtidig diabetes och kranskärlssjukdom, men inte för patienter med bara en av riskfaktorerna (det antas att patienterna inte hade några andra riskfaktorer som högt blodtryck, rökning med mera).

Det hade varit mer relevant att jämföra rosuvastatin med simvastatin i högre dos,

40 eller 80 mg. Om inte simvastatin 20 mg ger tillräcklig sänkning av LDL-kolesterol är det naturliga valet simvastatin 40 mg och inte rosuvastatin 10 mg, i enlighet med tidigare slutsatser att simvastatin är kostnadseffektivt i samtliga doser.

Vissa patienter behöver en kraftigare LDL-sänkning än vad som uppnås med simvastatin 40 mg. Övanstående två studier visar inte för vilka patienter detta är kostnadseffektivt.

9 Övriga läkemedel: kolesterolabsorptionshämmare, gallsyra-bindare, fibrater och nikotinsyra

Förutom statiner har vi i genomgången granskat kolesterolabsorptionshämmare, gallsyrabindare, fibrater och nikotinsyra. Statiner är förstahandsalternativet vid behandling av blodfettrubbningar. För patienter som exempelvis inte tål eller får otillräcklig effekt av statiner, kan det bli aktuellt med något av dessa övriga läkemedel. Behandling med dem får patienterna ofta hos specialtläkare.

9.1 Kolesterolabsorptionshämmare (ezetimib)

- Det är inte visat att ezetimib minskar risken för insjuknande eller död i hjärt-kärlsjukdom.
- Ezetimib i kombination med låg dos statin ger samma sänkande effekt på LDL-kolesterol som hög dos statin.

Kolesterolabsorptionshämmare är den senast tillkomna gruppen av läkemedel vid blodfettrubbningar. Det finns för närvarande bara en substans i denna läkemedelsgrupp: ezetimib (Ezetrol). I likhet med statiner och gallsyrabindare påverkar ezetimib främst LDL-kolesterol. Ezetimib blockerar upptaget av kolesterol i mag-tarmkanalen.

Under 2008 uppgick försäljningen av Ezetrol till cirka 83,4 miljoner kronor [5]. Kostnaden per dag för Ezetrol är cirka 12 kronor [36]. Till det ska läggas kostnaden för det läkemedel det kombineras med, vilket är cirka 50 öre för simvastatin.

Medicinsk effekt

Ezetimib har ingen dokumentation avseende effekt på sjuklighet och död [6].

I september 2008 publicerades en studie där syftet var att undersöka om ezetimib i kombination med simvastatin ledde till mindre hjärt-kärlsjukdom jämfört med bara simvastatin (SEAS-studien) [37]. Studiens mål var att visa om antalet allvarliga händelser förknippade med hjärtklaffssjukdom och ischemisk hjärtsjukdom minskade vid kombinationsbehandling jämfört med simvastatinbehandling. Det kunde inte visas. I studien observerades fler fall av cancer hos de patienter som fick kombinationsbehandling än i placebogruppen. Men studien var inte konstruerad för att studera detta.

Ytterligare studier förväntas ge svar på om risken för cancer är större vid kombinationsbehandling eller inte.

Behandling med enbart ezetimib sänker LDL-kolesterol med cirka 19 procent enligt Läkemedelsverkets produktmonografi för Ezetrol [38].

När ezetimib används tillsammans med en låg dos statin förstärks effekten på LDL-kolesterol och blir jämförbar med effekten av enbart statin i hög dos [6]. Ezetimib i kombination med simvastatin 10–20 mg ger motsvarande sänkning av LDL-kolesterol som atorvastatin 40 mg per dag [39]. Ezetimib i kombination med simvastatin 40 mg per dag ger en större sänkning av LDL-kolesterol än atorvastatin 80 mg per dag, enligt samma prövning.

När ezetimib används utan tillägg av statin är de vanligaste biverkningarna huvudvärk, buksmärtor och diarré. I kombination med statiner är huvudvärk, trötthet, besvär från mag-tarmkanalen och muskelbesvär vanligt förekommande [40].

Kostnadseffektivitet

Ezetimib i kombination med simvastatin kan vara kostnadseffektivt för vissa patienter med hög risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom, jämfört med enbart simvastatin. Det under förutsättning att ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom, något som ännu inte visats i någon studie [41].

Ezetimib 10 mg och simvastatin 20–40 mg jämfört med simvastatin 20 mg

I en studie av Cook et al. undersöks kostnadseffektiviteten av ezetimib 10 mg per dag i kombination med simvastatin 20–40 mg per dag, jämfört med enbart simvastatin 20 mg per dag [42]. Man gör separata beräkningar för samma delpopulationer som i beräkningen för rosuvastatin: diabetiker, patienter med tidigare kranskärlssjukdom och patienter med både diabetes och tidigare kranskärlssjukdom. I beräkningen delas patienterna dessutom in efter ålder, kön och total kolesterol.

Resultaten kan sammanfattas så att det alltid är kostnadseffektivt för en diabetiker, oavsett om han eller hon tidigare har drabbats av hjärt-kärlsjukdom, att kombinera ezetimib 10 mg med simvastatin 40 mg, jämfört med att enbart behandla med simvastatin 20 mg. För icke-diabetiker med kranskärlssjukdom, är kostnadseffektiviteten inte så bra i högre åldrar, över 75 år, och framför allt inte för kvinnor.

Det är bra med denna detaljerade uppdelning i olika riskkategorier, eftersom det är vad den förskrivande läkaren behöver veta om ezetimib ska förskrivas kostnadseffektivt. Det räcker till exempel inte med att veta om patienten har kranskärlssjukdom eller inte, åldern spelar också roll.

Analysen uppvisar samma brist som studien för rosuvastatin: jämförelsen mellan ezetimib 10 mg i kombination med simvastatin 40 mg jämfört med simvastatin 20 mg är inte helt relevant. Det kostnadseffektiva valet när man funnit att simvastatin 20 mg inte ger tillräckligt god effekt är att prova med simvastatin 40 mg.

I beräkningen tillåts patienten att öka dosen av simvastatin om behandlingsmålet inte uppnås. Det gäller både när simvastatin används ensamt och tillsammans med ezetimib. En viss andel av patienterna som börjar med enbart simvastatin (20 mg) ökar dosen till 40 mg efter ett antal veckor. Men problemet att jämförelsen inte är helt relevant kvarstår.

En mer relevant jämförelse hade kunnat uppnås om de som inte uppnådde behandlingsmålet med 20 mg simvastatin per dag hade ökat till 40 mg simvastatin. De patienter som inte uppnådde behandlingsmålet med 40 mg simvastatin per dag hade därefter kunnat delas upp i två grupper: de som fortsatte med endast simvastatin 40 mg och de som fick tillägg av ezetimib.

I den nuvarande beräkningen drivs resultaten i viss utsträckning av att patienterna med enbart simvastatinbehandling under en viss period har onödigt höga nivåer av LDL-kolesterol, som kan avhjälpas med en högre dos, medan jämförelsegruppen inte har det.

En annan brist är naturligtvis att beräkningen baseras på antagandet att ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom, och inte bara sänker LDL-kolesterol. Det finns inga publicerade studier som visat detta.

9.2 Gallsyrabindare (resiner)

- Det finns ingen dokumentation som visar att gallsyrabindare minskar risken för total dödlighet.
- Det finns viss dokumentation som visar att gallsyrabindare minskar risken att dö i hjärt-kärlsjukdom.

Det finns två gallsyrabindare som säljs i Sverige: kolestipol (Lestid) och kolestyramin (Questran, Questran Loc). Questran, Questran Loc är godkänt för att förutom vid blodfettrubbing även användas vid viss typ av diarré och klåda.

Försäljningen av gallsyrabindare uppgick till cirka 17,7 miljoner kronor under 2008 [5]. Den låga försäljningen kan bero på den opraktiska beredningsformen och magtarmbiverkningar. Kolestyramin finns i form av ett dospulver som ska lösas upp i vattnet och drickas flera gånger om dagen. Kolestipol finns som dospulver men också som tablett.

Både kolestyramin och kolestipol har ett brett doseringsintervall, vilket gör att kostnaden per dag för läkemedlen kan variera mycket mellan olika patienter.

Tabell 4: Dagskostnad gallsyrabindare för vuxna (januari 2009) [36]. *AUP: Apotekets utförsäljningspris. Daglig dos enligt FASS.se

Läkemedel	Substans	Beredningsform	Daglig dos	AUP*/dag
Lestid	kolestipol	Oralt pulver	5-30 g	3,80-22,80
Lestid	kolestipol	Tabletter	2-16 tabletter	2,46-19,68
Questran	kolestyramin	Oralt pulver	8-16 (24 g)	12,66-25,32 (37,98)
Questran Loc	kolestyramin	Oralt pulver	8-16 (24 g)	12,66-25,32 (37,98)

Medicinsk effekt

Det finns ingen dokumentation som visar att gallsyrabindarna minskar risken för total dödlighet. Däremot minskar risken att insjukna och dö i kranskärslsjukdom vid behandling med kolestyramin [43]. Risken att dö i hjärt-kärlsjukdom minskar även vid behandling med kolestipol [44]. Resultaten var dock inte säkerställda för de kvinnor som ingick i kolestipolstudien. I kolestyraminstudien ingick endast män.

I likhet med statinerna sänker gallsyrabindarna LDL-kolesterol. Enligt Bays och Goldberg och Insull et al. minskar LDL-kolesterol med 15-26 procent [45-46]. Men statinerna ger större sänkning.

Den vanligaste användningen av gallsyrabindare torde vara i kombination med statin. Men det finns inga studier som har visat på effekten på död och insjuknande i hjärt-kärlsjukdom med kombinationen gallsyrabindare och statin. Gallsyrabindare i kombination med statin har visat sig kunna minska LDL-kolesterol i samma utsträckning som enbart statin i högdos.

Vi har inte tagit del av några studier som visar att de två olika gallsyrabindarna minskar LDL-kolesterol olika mycket.

Läkemedlen ger biverkningar i form av illamående, förstoppning och andra mer diffusa magbesvär [47-48].

Kostnadseffektivitet

TLV har inte hittat någon relevant beräkning av kostnadseffektiviteten, vare sig vid behandling med enbart gallsyrabindare eller i kombination med statiner.

9.3 Fibrater

- Det är inte visat att fibrater minskar risken för total dödlighet (död oavsett orsak).
- Det är i några studier visat att en av fibraterna, gemfibrozil, minskar risken för insjuknande i kranskärlssjukdom.

Tre olika fibrater säljs i Sverige: bezafibrat (Bezalip, Bezalip Retard), fenofibrat (Lipanthyl) och gemfibrozil (Lopid).

Försäljningen uppgick till cirka 15,3 miljoner kronor under 2008, det vill säga ungefär lika mycket som för gallsyraubindarna [5].

Tabell 5: Dagskostnaden för fibrater (januari 2009) [36], AUP*: Apotekets utförsäljningspris. Daglig dos enligt FASS .se.

Läkemedel	Substans	Daglig dos (mg)	AUP*/dag
Bezalip	bezafibrat	400-600	2,82-4,23
Bezalip Retard	bezafibrat	400	2,55
Lipanthyl	fenofibrat	200	4,24
Lopid	gemfibrozil	900-1200	4,22

Medicinsk effekt

Ingen studie av fibratbehandling har visat att total dödlighet (död oavsett orsak) minskar [7]⁵ eller risken att dö i hjärt-kärlsjukdom minskar. Däremot har två separata prövningar med gemfibrozil visat att insjuknande i kranskärlssjukdom minskar med 22-25 procent [49-52].

Det är svårt att säga varför gemfibrozil har visats minska risken för kranskärlssjukdom, medan motsvarande inte visats för övriga fibrater. Beror det på verkliga skillnader mellan substanserna eller på att prövningarna har gjorts på olika sätt, till exempel olika patientgrupper och olika effektmått?

Det är ännu inte visat om fibrat i kombination med statin minskar risken för hjärt-kärlsjukdom mer än vad som kan förväntas av enbart statin [53].

Fibraterna höjer HDL-kolesterol med 10-20 procent och sänker triglyceriderna med 20-50 procent [8]. Effekten på LDL-kolesterol är försumbar.

⁵ Saha et al (2007) finner att risken att dö i någon annan orsak än hjärt-kärlsjukdom till och med ökar med fibratbehandling. Men om prövningar med klofibrat, som inte finns längre på marknaden, exkluderas kvarstår inte detta resultat.

I en metaanalys gjord av Saha et al. sågs ingen säkerställd effektskillnad [49] mellan fibraterna avseende sänkning av triglycerider och ökning av HDL-kolesterol. Fibrater kan ge mag-tarmbiverkningar som buksmärter, illamående och diarré. Det finns en ökad risk för gallstensjukdom [7].

Risken för svåra biverkningar ökar när statiner kombineras med fibrater. I sällsynta fall kan allvarliga muskelbiverkningar (rabdomyolys) uppstå. Fenofibrat i kombination med statin förefaller ge mindre frekventa muskelbiverkningar än när gemfibrozil kombineras med statin [49].

Kostnadseffektivitet

TLV har inte hittat någon relevant beräkning av kostnadseffektiviteten, vare sig vid behandling med enbart fibrat eller i kombination med statiner.

9.4 Nikotinsyra

- Det är inte visat att Niaspan eller Tredaptive minskar risken för total dödlighet (död oavsett orsak).
- Det är inte visat att Niaspan eller Tredaptive minskar risken att dö i hjärt-kärlsjukdom.
- Det är inte heller visat att vare sig Niaspan eller Tredaptive minskar risken för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom.

Det finns två läkemedel på den svenska marknaden som innehåller nikotinsyra, Niaspan och Tredaptive. Skillnaden är att Tredaptive innehåller två substanser. Förutom nikotinsyra innehåller Tredaptive laropiprant som mildrar den besvärande hudrodnad och värmekänsla i ansiktet som nikotinsyra kan ge [54].

Försäljningen av Niaspan uppgick till cirka 500 000 kronor under 2008 [5]. Därmed är det den klart ovanligaste gruppen av läkemedel mot blodfettrubbningar. Dagskostnaden för Niaspan är 7,70–13,34 kronor [36]. Dagskostnaden för Tredaptive är 11,96 kronor [36]. I jämförelse med fibrater är behandlingskosten per dag betydligt högre för Niaspan och Tredaptive.

Medicinsk effekt

Det är inte visat att Niaspan minskar risken att dö, varken i hjärt-kärlsjukdom eller av annan orsak. Det är heller inte visat att Niaspan minskar risken att insjukna i icke dödlig hjärt-kärlsjukdom.

Det finns viss dokumentation om nikotinsyra i annan beredningsform än Niaspan på sjuklighet och död [6].

Effekterna på LDL- och HDL-kolesterol är relativt måttliga. Nikotinsyra påverkar alla tre typer av blodfetter i positiv riktning, men den främsta effekten är att den sänker triglycerider. I Läke-medelsverkets produktmonografi för Niaspan sägs att i de prövningar som gjorts minskade triglycerider med 14 procent till 35 procent. HDL-kolesterol ökade på ett dosberoende vis från cirka 10 procent vid en daglig dos på 500 mg till cirka 24 procent vid en dos på 2 000 mg. LDL-kolesterol minskade med 5–19 procent. De skillnader som sågs i de olika studierna berodde framför allt på att olika doser av Niaspan studerades [55].

I en metaanalys gjord av Birjmohun et al. skriver författarna att nikotinsyra har en kraftigare effekt på HDL-kolesterolnivåerna än fibrater [50].

Kostnadseffektivitet

Vi har tagit del av en beräkning som visar att Niaspan i kombination med simvastatin jämfört med endast simvastatin, kostar cirka 400 000 kr per kvalitetsjusterat levnadsår [56]. Men osäkerheten är stor, eftersom det inte finns någon klinisk prövning där Niaspan i kombination med simvastatin jämförs med enbart simvastatin. Vi vet med andra ord inte hur stor ytterligare riskminskning Niaspan ger jämfört med enbart simvastatin.

10 Principer för TLV:s beslut i genomgången

- Vi gör en avvägning mellan kostnadseffektivitet och patienternas behov.
- Vi jämför statinernas kliniska effekt baserat på sänkning av LDL-kolesterol.
- Vi tillämpar en pristolerans för statiner.
- Vi accepterar ett högre pris för statiner som ger en bättre effekt.
- Vi jämför inte övriga läkemedel med statiner eftersom statiner används i första hand.

10.1 Generella förutsättningar för TLV:s beslut

TLV:s beslut ska baseras på en avvägning mellan kostnadseffektivitet och patienternas behov. Nyttan av en viss behandling ska vägas mot kostnaden. Det finns inte någon anledning att betala mer för en behandling som inte ger bättre medicinsk effekt än en annan billigare behandling.

Om effekten är bättre kan det dock finnas anledning att betala mer. Exempelvis kan en statin som sänker LDL-kolesterol kraftigt få kosta mer än en som inte sänker LDL-kolesterol lika mycket eftersom vissa, ofta svårare sjuka, patienter behöver en större sänkning av LDL-kolesterol. Att ta hänsyn till olika patienters behov innebär att de patienter som har störst medicinskt behov ska prioriteras och få tillgång till mer av vårdens resurser.

10.2 Sänkning av LDL-kolesterol används som jämförelsemått

För att veta hur effektivt ett läkemedel är jämfört med ett annat måste man först bestämma på vilket sätt den medicinska effekten ska mätas. Redan i kapitel 6 och 7 redovisade vi varför statinerna kan jämföras med avseende på sänkningen av LDL-kolesterol i stället för effekt på hjärt-kärlsjukdom. Utifrån befintligt kunskapsunderlag är vår slutsats att när statiner används i doser som sänker LDL-kolesterol lika mycket, minskar också risken för hjärt-kärlsjukdom lika mycket. Det gäller oavsett vilken av statinerna som används.

Vi har konstaterat att kostnaden för att uppnå samma sänkning av LDL-kolesterol skiljer sig mycket kraftigt mellan olika statiner. Den billigaste statinen är också den mest kostnadseffektiva när effekten är densamma.

10.3 Vi inför en pristolerans

Även om det generellt sett inte finns någon anledning att betala mer för en behandling som inte ger en bättre medicinsk effekt, finns det ofta anledning att ha fler än ett behandlingsalternativ. Människor kan reagera olika på ett läkemedel, med avseende på både effekt och biverkningar. Dessutom kan läkemedel med likvärdig behandlingseffekt ha olika egenskaper, som kan vara av värde för en mindre grupp patienter, till exempel olika beredningsformer. För att möjliggöra en sortimentsbredd är det därför rimligt att acceptera vissa prisskillnader.

När det finns anledning att subventionera flera likvärdiga läkemedel trots att priset dem emellan varierar, kan en pristolerans användas. En pristolerans innebär just att lika bra läkemedel tillåts kosta olika mycket. Storleken på pristoleransen anger hur mycket kostnaden mellan det dyraste och det billigaste likvärdiga alternativet får variera. Den speglar det värde vi anser att sortimentsbredden har inom ett visst behandlingsområde.

Genom att tillämpa en pristolerans kan också fler generika vara kvar i förmånen. Det har visat sig ge möjlighet till bättre generisk konkurrens och lägre priser på lång sikt. Vi vill därför behålla nuvarande system för prissättning. Det innebär att priserna på ett och samma utbytbara läkemedel tillåts variera över tiden, så länge det inte kostar mer än det dyraste läkemedlet i utbytesgruppen, vanligen originalläkemedlet. Detta prissättningssystem skulle inte kunna behållas om vi tillämpar kostnadseffektivitetsprincipen alltför snävt.

Pristoleransens storlek

Behovet av sortimentsbredd varierar avsevärt mellan olika sjukdomar och behandlingar. Det är inte möjligt att använda sig av någon bestämd formel eller beräkningsmetod för att bestämma hur stor toleransen ska vara. Storleken bestäms efter en samlad bedömning utifrån

- Hur stor nytta är av att det finns mer än ett läkemedel tillgängligt inom det aktuella området
- Hur viktiga skillnaderna är i de sekundära egenskaper läkemedlen uppvisar
- Hur stor pristolerans som behövs för att upprätthålla en priskonkurrens inom utbytesgrupperna.

De olika statinerna har huvudsakligen samma verkningsmekanism och de har också närliggande indikationer. Vi bedömer att skillnaderna i sekundära egenskaper mellan statinerna är små när de används i doser som sänker LDL-kolesterol lika mycket. Ändå anser vi att det kan finnas behov av mer än en statin även när den uppnådda LDL-kolesterolsänkningen är ungefär densamma. Det främsta skälet är att patienter som får biverkningar av en statin ska kunna byta till en annan. Det är det värt att betala lite mer, men inte hur mycket som helst.

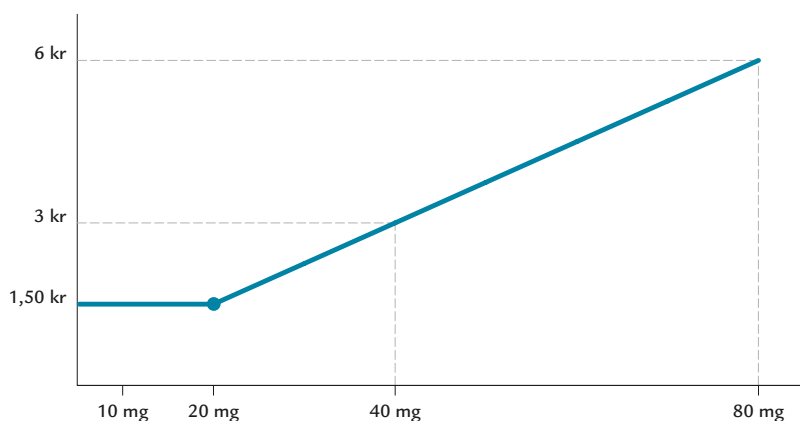
Det behövs minst två tillverkare av generika för att upprätthålla en priskonkurrens i det generiska utbytessystemet. Det uppstår sällan någon priskonkurrens inom utbytesgruppen om det bara är originaltillverkaren och en generikatillverkare som tillhandahåller ett läkemedel. Parallellimport ger i allmänhet inte heller upphov till någon väsentlig priskonkurrens.

Vi utgår från simvastatin

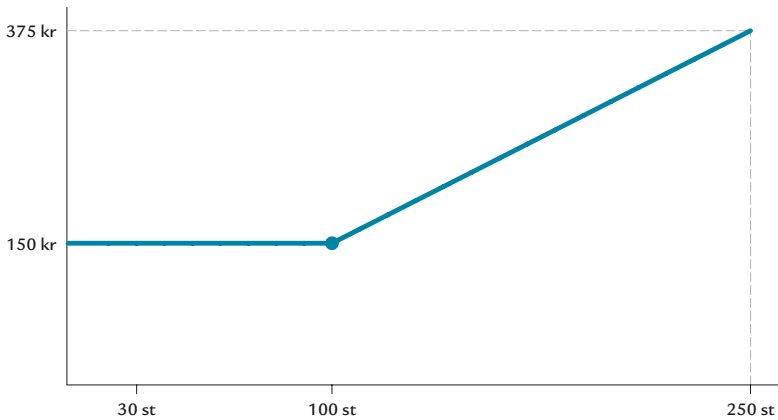
Utgångspunkten för pristoleransen är den mest kostnadseffektiva statinen, i den mest förskrivna dosen, i den vanligaste förpackningsstorleken. Vi jämför därför mot 20 mg simvastatin i 100-förpackning. I dag kostar en 100-förpackning med simvastatin 20 mg från 50 öre per tablett. Vi har beslutat att pristoleransen ska vara 1 krona, vilket innebär ett takpris på 1,50 kronor per tablett om 20 mg simvastatin.

Pravastatin 40 mg har en effekt som ligger mellan simvastatin 10 mg och simvastatin 20 mg [28]. För pravastatin är därför 40 mg jämförelsedos. Det innebär att en produkt som innehåller pravastatin 40 mg (98 eller 100 tabletter) inte får ha ett pris som överstiger 1,50 kronor per tablett för att vara kvar i förmånen.

Figur 10: Maximala priser för olika styrkor av simvastatin.



Lägre styrkor än jämförelsedos (20 mg simvastatin eller 40 mg pravastatin) får kosta lika mycket, men inte mer än 1,50 kronor per tablett. Högre styrkor får kosta lika mycket per milligram som jämförelsedos. Det innebär att 40 mg simvastatin får kosta 3 kronor per tablett och 80 mg får kosta 6 kronor per tablett. Eftersom lägre styrkor får kosta lika mycket men inte mer än jämförelsedosen får också simvastatin 10 mg och pravastatin 20 mg kosta 1,50 kronor per tablett.

Figur 11: Maximala priser för olika förpackningsstorlekar.

För förpackningar som innehåller färre än jämförelseförpackningens 98 eller 100 tabletter tillåter vi ett högre AUP (Apotekets utförsäljningspris). En mindre förpackning får kosta som mest lika mycket som 100-förpackningen. Förpackningar som innehåller fler än 100 tabletter får kosta lika mycket per tablett som tablettarna i 100-förpackningen.

Vissa förpackningar förlorar sin subvention

De förpackningar som inte faller inom pristoleransen subventioneras inte längre. Detta gör vi för att undvika att någon eller några förpackningar av en produkt har ett orimligt högt pris. Behandling med generiskt simvastatin 20 mg kostar från 50 öre per dag. Det är inte rimligt att betala mer än tre gånger så mycket för en likvärdig effekt.

10.4 Begränsad användning av övriga behandlingsalternativ

Alla patienter klarar sig inte med generiskt statin. Vissa patienter behöver en större sänkning av LDL-kolesterol än vad som kan uppnås med simvastatin. Det finns också patienter som behöver behandlas med läkemedel som påverkar HDL-kolesterol och/eller triglycerider, inte bara LDL-kolesterol.

För ett läkemedel där den uppnådda sänkningen av LDL-kolesterol är högre, det vill säga effekten av behandlingen är bättre, finns det ofta anledning att betala mer. Även för ett läkemedel som påverkar HDL-kolesterol, LDL-kolesterol och/eller triglycerider på ett annat sätt än statiner kan det finnas skäl att acceptera ett högre pris. Givetvis gäller detta endast under förutsättning att det finns behov av den annorlunda eller förbättrade effekten.

Då priset för icke-generiskt statin och för övriga blodfettreglerande läkemedel är högre än för generiskt statin gäller det att avgränsa användningen till de patienter som behöver behandlingen. Ett enskilt läkemedel subventioneras med en begränsning.

11 Beslut

I rapporten har vi valt att redovisa vad som gäller för alla substanser samt för alla originalprodukter. För utbytbara läkemedel redovisar vi dock inte besluten för alla generiska varianter. Eftersom alla parallellimporterade och paralleldistribuerade läkemedel är utbytbara med sin direktimporterade motsvarighet redovisas inte heller besluten om dessa produkter i rapporten. Fullständig information om subventionsstatus och aktuellt pris för samtliga läkemedel finns i vår prisdatabas på www.tlv.se. Därifrån har vi hämtat alla prisuppgifter till denna rapport [36].

Statiner

- Generiskt pravastatin och simvastatin subventioneras även i fortsättningen. Enskilda produkter och förpackningar som innehåller någon av dessa substanser men som inte ryms inom pristoleransen förlorar sin subvention.
- Pravachol förlorar sin subvention.
- Zocord förlorar subvention för merparten av förpackningarna. En förpackning som ryms inom pristoleransen får vara kvar inom förmånen.
- Crestor i styrkan 5 mg förlorar sin subvention.
- Lipitor i styrkan 10 mg förlorar sin subvention.
- Crestor i styrkorna 10 mg, 20 mg, 40 mg och Lipitor 20 mg, 40 mg, 80 mg subventioneras vid nyinsättning endast om patienten har provat generiskt simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet. Att en patient inte uppnår behandlingsmålet kan antingen bero på att LDL-kolesterol inte sänks tillräckligt eller att patienten inte tolererar behandlingen.
- Lescol och Lescol Depot förlorar sin subvention.

Kolesterolabsorptionshämmare

- Ezetrol subventioneras endast om generiskt simvastatin har provats och patienten inte har uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner.

Gallsyrabindare

- Lestid subventioneras även i fortsättningen.
- Questran och Questran Loc förlorar sin subvention vid behandling av blodfettrubbnigar, men subventioneras även i fortsättningen vid diarré och klåda.

Fibrater

- Bezalip och Bezalip Retard, Lipanthyl och Lopid subventioneras även i fortsättningen.

Nikotinsyra

- Niaspan och Tredaptive subventioneras även i fortsättningen.

Tabell 6: Beslut i genomgången av läkemedel vid blodfettrubbnings.

Läkemedelsnamn	Substansnamn	Ingen subvention	Begränsad subvention	Fortsatt subvention
	Statiner			
Generiskt pravastatin*	pravastatin			X
Pravachol	pravastatin	X		
Generiskt simvastatin*	simvastatin			X
Zocord	simvastatin	X		
Zocord, 80 mg, 49 tabl	simvastatin			X
Lipitor	atorvastatin		X	
Lipitor, 10 mg	atorvastatin	X		
Crestor	rosuvastatin		X	
Crestor, 5 mg	rosuvastatin	X		
Lescol, Lescol Depot	fluvastatin	X		
	Kolesterolabsorptionshämmare			
Ezetrol	ezetimib		X	
	Gallsyrabindare			
Lestid	kolestipol			X
Questran, Questran Loc**	kolestyramin		X	
	Fibrater			
Bezalip, Bezalip Retard	bezafibrat			X
Lipanthyl	fenofibrat			X
Lopid + generika	gemfibrozil			X
	Nikotinsyra			
Niaspan	nikotinsyra			X
Tredaptive	nikotinsyra och laropiprant			X

* Enskilda produkter och förpackningar som innehåller någon av dessa substanser förlorar sin subvention.

** Läkemedlen är inte subventionerade vid indikation blodfettrubbnings.

12 Motiv för TLV:s beslut

12.1 Statiner

När statiner används i doser som sänker LDL-kolesterol lika mycket, minskar också risken för hjärt-kärlsjukdom lika mycket. Det är den slutsats vi dragit av befintligt kunskapsunderlag. Vår slutsats gäller oavsett vilken av statinerna som används. Ändå skiljer det mycket i pris mellan den billigaste och den dyraste statinen.

Det finns inte några tunga medicinska skäl som motiverar att det ska kosta olika mycket att uppnå en viss sänkning av LDL-kolesterol.

Generiskt simvastatin är billigast och mest kostnadseffektivt

Vid jämförelser mellan simvastatin och de övriga statinerna är simvastatin alltid det billigaste och därmed det mest kostnadseffektiva behandlingsvalet då samma LDL-kolesterolsänkning uppnås.

Både pravastatin och simvastatin finns som generika. Den generiska konkurrensen har inneburit att priset för de två läkemedel sjunkit till mycket låga nivåer jämfört med de övriga statinerna.

Det behövs mer än en statin att välja på

En snäv tillämpning av kostnadseffektivitetsprincipen skulle innebära att bara simvastatin skulle vara subventionerat. Men det är relativt vanligt med lindriga biverkningar vid statinbehandling. Därför är det önskvärt att det finns mer än en statin att välja på.

Risken för dosberoende lever- och muskelbiverkningar bör beaktas vid användning av statiner [6]. Biverkningarna förekommer för alla statiner, och patienter som inte tål simvastatin kan tåla en annan statin bättre.

Vi har därför infört en pristolerans som rymmer både pravastatin och simvastatin. En kronas pristolerans räcker för att inkludera båda substanserna och för att olika generikatillverkare ska kunna variera sina priser över tiden.

Några statiner förlorar sin subvention

Några statiner som inte rymms inom vår pristolerans förlorar sin subvention.

Även om generiskt pravastatin och simvastatin subventioneras, förlorar vissa enskilda produkter som innehåller någon av dessa substanser sin subvention, på grund av att priset inte rymms inom pristoleransen. För några produkter förlorar också vissa förpackningsstorlekar sin subvention. Orsaken är att priset för just dessa förpackningar

inte ryms inom pristoleransen. Originalläkemedlet Zocord subventioneras bara i en styrka och förpackningsstorlek.

Originalläkemedlen Lescol och Lescol Depot (fluvastatin) samt Pravachol (pravastatin) förlorar sin subvention.

Vissa styrkor av Lipitor och Crestor förlorar också sin subvention. Som konstaterats tidigare kan låga doser av Lipitor och Crestor ersättas med simvastatin i hög dos, se tabell 7.

Tabell 7: Jämförbara doser

Simvastatin	Lipitor	Crestor
40 mg	10 mg	5 mg
80 mg	20 mg	10 mg
-	40 mg	20 mg
-	80 mg	40 mg

Lipitor 10 mg och Crestor 5 mg inte längre subventionerade

Lipitor 10 mg och Crestor 5 mg är inte kostnadseffektiva behandlingsalternativ jämfört med simvastatin 40 mg. Orsaken är att det kostar så mycket mer att uppnå samma LDL-kolesterolsänkning med Lipitor och Crestor. Om alla patienter som idag använder Lipitor 10 mg istället använder generiskt simvastatin blir läkemedelskostnaden knappt 120 miljoner kronor lägre om året. Därför är det anmärkningsvärt att hälften av de cirka 90 000 patienter som idag använder Lipitor använder den lägsta styrkan, 10 mg.

Lipitor 10 mg och Crestor 5 mg förlorar därför sin subvention.

Lipitor 20 mg och Crestor 10 mg kvar i förmånen men begränsas – förskrivningen bör minska

Med Lipitor 20 mg och Crestor 10 mg uppnås en högre LDL-kolesterolsänkning än med simvastatin 40 mg (simvastatin 80 mg är för många patienter förknippat med biverkningar). Men motiverar den extra LDL-kolesterolsänkningen som uppnås ett 20 gånger högre pris för behandlingen? Det är inte övertygande visat. Därför råder tveksamhet kring behovet av dessa doser. De är kvar i förmånen med begränsning. I många fall torde det vara rimligt och möjligt att nå tillräcklig effekt via skifte till simvastatin 40 mg och i enskilda fall högre doser, eller kombineras med andra läkemedel som påverkar blodfetterna på annat sätt.

Om alla som använder Lipitor 20 mg istället använder simvastatin skulle läkemedelskostnaden vara ytterligare cirka 100 miljoner kronor lägre per år.

Lipitor 40–80 mg och Crestor 20–40 mg begränsas till patienter med behov av stor sänkning av LDL-kolesterol

Vi ser ett större behov av doserna Lipitor 40–80 mg och Crestor 20–40 mg. Trots vissa brister i det hälsoekonomiska underlaget bedömer vi det som att det finns patienter där de två läkemedlen i dessa doser är kostnadseffektiva.

Läkemedelskommittéer rekommenderar redan simvastatin vid nyinsättning

Sammanfattningsvis anser TLV det motiverat att Lipitor i styrkorna 20 mg, 40 mg och 80 mg samt Crestor i styrkorna 10 mg, 20 mg och 40 mg får fortsätta men begränsad subvention.

Begränsningen för båda läkemedlen är följande: subventioneras vid nyinsättning endast om patienten provat generiskt simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet. Patienter som tidigare använt Lipitor 10 mg respektive Crestor 5 mg ska också först ha provat simvastatin, innan högre doser av Lipitor och Crestor får förskrivas med subvention.

Eftersom vi inte anser att det är motiverat att de svårast sjuka patienterna som behandlas med de högsta doserna av Crestor (20–40 mg) respektive Lipitor (40–80 mg) ska byta över till simvastatin har vi valt att i begränsningen endast omfatta nyinsättningar.

Detta ska inte tolkas som att vi anser att alla som idag behandlas med Crestor och Lipitor ska stå kvar på sin behandling. Tvärtom anser vi att patienter som behandlas med framför allt Crestor 10 mg respektive Lipitor 20 mg och som inte tidigare har provat simvastatin bör byta till simvastatin 40 mg. Detta eftersom många av dessa patienter kan uppnå en fullgod behandling med simvastatin 40 mg till en betydligt lägre läkemedelskostnad.

Samtliga läkemedelskommittéer rekommenderar idag generiskt simvastatin som förstahandsval. Av kostnadsskäl rekommenderar de flesta kommittéer Lipitor endast vid biverkningar av eller otillräcklig blodfettssänkning med generiskt pravastatin eller simvastatin, medan enstaka kommittéer inte alls rekommenderar Lipitor.

Cirka 50–80 procent av de patienter som idag får Lipitor eller Crestor utskrivet för första gången har tidigare använt simvastatin [57].

Även enligt NICE 2008 bör behandlingen inledas med simvastatin 40 mg, både vid förebyggande behandling och när patienten har drabbats av hjärt-kärlsjukdom [29]. Om patienten inte kan fortsätta behandlingen med simvastatin 40 mg kan dosen minskas eller ett byte till något alternativ som pravastatin göras.

12.2 Övriga läkemedel

Kolesterolabsorptionshämmare och gallsyrabindare påverkar LDL-kolesterol, medan fibraterna och de läkemedel som innehåller nikotinsyra påverkar främst HDL-kolesterol och triglycerider. I gruppen kolesterolabsorptionshämmare ingår endast ett läkemedel. Men för de andra läkemedelsgrupperna har vi valt att jämföra gallsyrabindarna för sig och fibraterna för sig, med avseende på effekt och framför allt på pris. På samma sätt har vi bedömt läkemedel som innehåller nikotinsyra.

Bara kostnadseffektiva i vissa fall

Det är inte kostnadseffektivt med generell användning av kolesterolabsorptionshämmare, gallsyrabindare, fibrater eller läkemedel som innehåller nikotinsyra. Skälet till att läkemedlen ändå får fortsatt subvention är att patienter som inte får tillräcklig effekt eller inte tolererar statiner kan behöva byta till något av dessa läkemedel eller använda dem som tillägg. Endast för dessa patienter kan behandlingen med de övriga läkemedlen vara kostnadseffektiv.

Kolesterolabsorptionshämmaren Ezetrol (ezetimib) är betydligt dyrare än generiskt simvastatin. Vi anser ändå att det är angeläget att kunna erbjuda behandlingsalternativ i de fall dessa patienter inte uppnår behandlingsmålet med generiskt simvastatin.

Ezetrol får därför fortsatt subvention med följande begränsning: subventioneras endast om generiskt simvastatin har provats och patienten inte har uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner.

Questran och Questran Loc (kolestyramin) kostar mer än Lestid (kolestipol) och är därför inte kostnadseffektiva i förhållande till Lestid. Questran och Questran Loc förlorar sin subvention vid användning inom detta område. Däremot subventioneras de även i fortsättningen för diarré och klåda som är två andra godkända användningsområden.

Gallsyrabindaren Lestid, fibraterna och läkemedel som innehåller nikotinsyra används i dag när statiner inte kan användas eller då behandling med enbart statiner inte räcker till. Därför behövs ingen formell begränsning.

13 Metod och litteratursökningar

- Arbetet med TLV:s genomgång ska baseras på en vetenskaplig metod och vi har publicerat riktlinjer för hur vi ska gå till väga när vi söker litteratur om såväl medicinsk effekt som kostnadseffektivitet.
- TLV gör ingen evidensgradering av sina slutsatser, eftersom det skulle kräva att alla slutsatser var baserade på systematiska genomgångar av litteraturen.
- TLV har en process för faktagranskning som löper i flera steg.

Arbetet med TLV:s genomgång av läkemedelssortimentet och värderingen av medicinsk effekt och hälsoekonomisk dokumentation utgår från tre förutsättningar.

- 1 Arbetet ska baseras på en vetenskaplig metod.
- 2 Tiden för genomgången av varje läkemedelsgrupp är begränsad.
- 3 TLV måste ta ställning oavsett vilken kvalitet underlaget håller.

Vi har tagit fram två scheman för hur litteratursökningar ska genomföras i samband med genomgången av läkemedelssortimentet. Det ena gäller för medicinsk litteratur, det andra för hälsoekonomisk.

Följande dokumentation ligger till grund för vår värdering av läkemedlen inom behandlingsområdet.

- Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2006 – ”Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom” [6].
- Guidelines från Europeiska kardiologföreningen, ESC [3–4].
- Guidelines från Europeiska föreningen för diabetesstudier, ESC och EASD [2].
- Egen litteratursökning på blodfettrubbningsområdet.
- Annan litteratur som förmedlas via personlig kommunikation med våra medicinska experter eller som hittats vid icke systematiska sökningar.
- Inrapporterade data från de berörda företagen.

13.1 Litteratursökning av medicinsk dokumentation

Apoteket AB har gjort litteratursökningen inom området blodfettrubbningsområdet på uppdrag av oss. Sökningarna har gjorts på följande nivåer:

- 1 systematiska översikter
- 2 övriga översiktsartiklar, i allmänhet innehållande resultat från metaanalyser
- 3 enskilda randomiserade kliniska studier.

Sökningarna har genomförts i the Cochrane Library (för systematiska översikter, övriga översiktsartiklar och randomiserade kliniska studier (RCT)) och PubMed (för ”metaanalyser” och RCT). The Cochrane Library består av flera databaser. Mest intressanta för de aktuella sökningarna har varit:

1. *The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*

Databasen innehåller systematiska översikter genomförda av flera Cochranecentra.

2. *The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*

Databasen innehåller både systematiska översikter och övriga översiktsartiklar som innehåller metaanalyser av god kvalitet genomförda av enskilda forskargrupper.

DARE produceras av den engelska organisationen CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*, som är en systerorganisation till svenska SBU och ingår i den internationella samarbetsorganisationen INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

3. *The Health Technology Assessment Database (HTA)*

Databasen innehåller systematiska översikter och rapporter producerade av SBU-liknande organisationer som ingår i INAHTA.

13.2 Litteratursökning för dokumentation om kostnadseffektivitet

CMT vid Linköpings universitet har på uppdrag av TLV granskat och sammanställt relevanta hälsoekonomiska utvärderingar av läkemedelsbehandling vid blodfettrubbningar. Syftet var att bedöma i vilken grad analysen speglar kostnadseffektiviteten i den vård som en patient får/skulle kunna få i Sverige i dag.

Den huvudsakliga frågan är om det finns någon skillnad i kostnadseffektivitet mellan olika läkemedelsbehandlingar vid blodfettrubbningar. Vilken strategi för läkemedelsanvändning är mest kostnadseffektiv, det vill säga om läkemedel är kostnadseffektivt jämfört med annan behandling eller vilket läkemedel ska användas i första hand, i andra hand och så vidare?

Databaserna PubMed och Cochrane (HTA och NHS-EED) genomsöktes utan tidsbegränsning med kombinationer av relevanta sökord. Nedanstående minimikrav på kvalitet skulle vara uppfyllda för att studiens relevans ska gå att bedöma. Studien ska redovisa:

- vilka kostnader som tagits med
- vilken tidshorisont som använts
- vilket effektmått som använts
- vilken modell eller beräkning som använts
- vilken patientpopulation som avses

Inklusionskriterier utan någon geografisk begränsning tillämpades. Artikelspråken avgränsades till engelska och svenska. För att en artikel skulle tas med måste den innehålla en ekonomisk utvärdering, där kostnader ställs mot effekter för något eller några av de preparat som ingår i genomgången jämfört med ett alternativ (inklusive placebo).

När dessa steg gåtts igenom fanns en lista på litteratur som bedömdes efter hur relevant den var för det aktuella beslutsproblemet. När vi bedömde respektive studiers relevans och kvalitet utgick vi från TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar [58].

Den första sökningen gav 626 träffar. Efter dubblettrensning återstod 379 abstracts för bedömning. Efter granskning av abstracts återstod 59 artiklar. Efter en första genomläsning av artiklarna ströks 22 artiklar av olika anledningar: fel effektmått, ren modellstudie utan specificerat läkemedel.

Den samlade bedömningen av litteraturen är att ingen studie svarade på de viktigaste frågorna i genomgången.

13.3 Företagsrapporterade data

Vi har bett alla företag att skicka in den dokumentation de själva finner lämplig för att belysa effekten av sitt eget/sina egna läkemedel. Företagen har som svar på detta skickat in en stor mängd referenser. Här återger vi bara dem som vi kunnat använda som underlag i utredningen med referens.

13.4 Faktagranskning

De utomstående medicinska experterna som vi har anlitat för arbetet med genomgången har granskat kunskapssammanställningen och slutsatserna i rapporten. Rapporten har också skickats till Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Läkemedelsverket och Socialstyrelsen för synpunkter. Berörda företag och patientorganisationer samt Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har också fått lämna synpunkter.

Sedan vi avslutat kartläggningsfasen (vi delar in varje genomgång i två faser, en kartläggningsfas och en beslutsfas) och beslutat att gå vidare med genomgången av läkemedel vid blodfettrubbningar, underrättade vi de berörda företagen om våra preliminära bedömningar och vilken dokumentation som låg till grund för dem. Vi uppmanade därefter de berörda företagen att komma in med kommentarer till de identifierade huvudreferenserna och redovisa eventuell ytterligare dokumentation som de ville åberopa.

Vi har i vår utredning funnit att det är ett ytterst begränsat antal barn och ungdomar med blodfettrubbningar som använder något av de läkemedel som förlorar sin subvention i genomgången. Landstingen ska kunna subventionera läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna, för enskilda personer som har synnerligen angelägna medicinska behov av dem, och som saknar behandlingsalternativ. Det framgår i den överenskommelse som regeringen och Sveriges Kommuner och Landsting träffat om statens ersättning till landstingen för kostnaderna för läkemedelsförmånerna.

14 Referenser

1. Socialstyrelsen, *Dödsorsaker 2006*. 2008.
2. Ryden, L., et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J, 2007. **28**(1): p. 88-136.
3. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary*. Eur Heart J, 2007. **28**(19): p. 2375-414.
4. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. **14** Suppl **2**: p. S1-113.
5. Apoteket AB, *Försäljningsstatistik*, 2008.
6. Läkemedelsverket, *Behandlingsrekommendationer – Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom*. 2006.
7. Läkemedelsboken 2007/2008. Stockholm: Apoteket; AB. 2007.
8. Läkemedelsverket, *Behandlingsrekommendationer – Prevention av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med lipidreglerande läkemedel*. 2005.
9. Socialstyrelsen, *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008, Beslutsstöd för prioriteringar*. Stockholm: Socialstyrelsen. 2008.
10. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.
11. Ward, S., et al., *A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events*. Health Technol Assess, 2007. **11**(14): p. 1-160, iii-iv.
12. Sever, P.S., et al., *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2003. **361**(9364): p. 1149-58.
13. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.
14. Vijan, S. and R.A. Hayward, *Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2004. **140**(8): p. 650-8.
15. Kearney, P.M., et al., *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis*. Lancet, 2008. **371**(9607): p. 117-25.

16. Sirol, M., et al., [*Does statin therapy reduce the risk of stroke? A meta-analysis*]. *Ann Med Interne (Paris)*, 2001. **152**(3): p. 188-93.
17. Wilt, T.J., et al., *Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(13): p. 1427-36.
18. Zhou, Z., E. Rahme, and L. Pilote, *Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention*. *Am Heart J*, 2006. **151**(2): p. 273-81.
19. Cannon, C.P., et al., *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(15): p. 1495-504.
20. BMJ publishing Group Ltd., *Which statin, what dose?* *Drug Ther Bull*, 2007. **45**(5): p. 33-7.
21. LaRosa, J.C., et al., *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(14): p. 1425-35.
22. Pedersen, T.R., et al., *High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2005. **294**(19): p. 2437-45.
23. de Lemos, J.A., et al., *Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial*. *Jama*, 2004. **292**(11): p. 1307-16.
24. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(21): p. 2195-207.
25. Robinson, J.G., et al., *Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(10): p. 1855-62.
26. Colpo, A., *LDL Cholesterol: "Bad" Cholesterol, or Bad Science?* *Journal of American Physicians and Surgeons* 2005. **10**(3): p. 83-89.
27. Kastelein, J.J., et al., *Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(14): p. 1431-43.
28. Law, M.R., N.J. Wald, and A.R. Rudnicka, *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2003. **326**(7404): p. 1423.
29. NICE Clinical guideline 67, *Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. 2008.
30. Silva, M.A., et al., *Statin-related adverse events: a meta-analysis*. *Clin Ther*, 2006. **28**(1): p. 26-35.
31. Johannesson, M., et al., *Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(5): p. 332-6.
32. Johannesson, M., *At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention?* *Eur Heart J*, 2001. **22**(11): p. 919-25.
33. Lindgren, P., et al., *Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(12): p. 1448-53.

34. Företagsintern information från AstraZeneca AB.
35. Jones, P.H., et al., *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial)*. Am J Cardiol, 2003. **92**(2): p. 152-60.
36. Prisdatabas, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.
37. Rossebo, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
38. Läkemedelsverket, *Produktmonografi Ezetrol*.
39. Ballantyne, C.M., et al., *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study*. Am Heart J, 2005. **149**(3): p. 464-73.
40. Läkemedelsverket, *Produktresumé Ezetrol*.
41. Företagsintern information från Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
42. Cook, J.R., et al., *Development and validation of a model to project the long-term benefit and cost of alternative lipid-lowering strategies in patients with hypercholesterolaemia*. Pharmacoeconomics, 2004. **22 Suppl 3**: p. 37-48.
43. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering*. Jama, 1984. **251**(3): p. 365-74.
44. Dorr, A.E., et al., *Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality*. J Chronic Dis, 1978. **31**(1): p. 5-14.
45. Bays, H.E. and R.B. Goldberg, *The 'forgotten' bile acid sequestrants: is now a good time to remember?* Am J Ther, 2007. **14**(6): p. 567-80.
46. Insull, W., Jr., *Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review*. South Med J, 2006. **99**(3): p. 257-73.
47. Läkemedelsverket, *Produktresumé Lestid*.
48. Läkemedelsverket, *Produktresumé Questran, Questran Loc*.
49. Saha, S.A., et al., *The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease--a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials*. Am Heart J, 2007. **154**(5): p. 943-53.
50. Birjmohun, R.S., et al., *Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(2): p. 185-97.
51. Rubins, H.B., et al., *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group*. N Engl J Med, 1999. **341**(6): p. 410-8.
52. Frick, M.H., et al., *Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease*. N Engl J Med, 1987. **317**(20): p. 1237-45.
53. Barter, P.J. and K.A. Rye, *Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(1): p. 39-46.

54. Läke medelsverket, *Produktresumé Tredaptive*.
55. Läke medelsverket, *Produktmonografi Niaspan*.
56. Företagsintern information från E. Merck AG.
57. Stockholms läns landsting. Läksaks expertgrupp för hjärt- kärlsjukdomar, *Kloka Listan, 2008*.
58. Läke medelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:2.

15 Särskilt yttrande från externa medicinska experter

- Rapporten är välskriven och vi kan ställa oss bakom huvuddragen i sammanställningen, bland annat att effekter av blodfetsbehandling vanligtvis står i direkt proportion till graden av LDL kolesterolsänkning, trots att mera forskning bland annat behövs omkring statinernas så kallade pleiotropa effekter liksom effekten av andra läkemedel
- Vi samtycker till att generiskt simvastatin (20–40 mg) utgör det mest prisvärda förstahandsalternativet till majoriteten av patienter såväl primär- som sekundärpreventivt, även om det kan finnas mindre grupper av högriskpatienter som kan behöva en mera kraftfull behandling, till exempel med högre doser av atorvastatin eller rosuvastatin, alternativt olika kombinationsbehandlingar
- De dyrare statinerna (atorvastatin och rosuvastatin) bör endast subventioneras till patienter som provat de billigare (simvastatin eller pravastatin), men antingen inte uppnått behandlingsmål eller fått biverkningar av dem (i analogi med beslutet om ACE-hämmare/ARB vid hypertoni)
- Problemet uppkommer när man ej kan nå behandlingsmålet enligt gällande riktlinjer med simvastatin 40 mg, det vill säga målet för LDL kolesterol har ej uppnåtts eller biverkningar lägger hinder i vägen för en fortsatt användning. Här rekommenderar texten (sid. 59) att ”om patienten inte kan fortsätta behandlingen med simvastatin 40 mg kan dosen minskas eller ett byte till alternativ som pravastatin övervägas”. Detta innebär ett förslag till övergång till simvastatin 20 mg eller pravastatin 40 mg som enligt sammanställning Figur 9 leder till lägre grad av LDL sänkning. Detta är inte en lämplig väg utan vi förespråkar att man istället bör rekommendera alternativet atorvastatin 10 mg som på gruppnivå har en ekvivalent LDL sänkning som simvastatin 40 mg och som är evidensbaserad för klinisk nytta. För den enskilde patienten kan många gånger atorvastatin 10 mg vara en tillräcklig dos för att nå behandlingsmål utan biverkningar, medan andra kan behöva högre doser av atorvastatin, som är väldokumenterat upp till 80 mg. Först om inte behandlingsmålet nås eller biverkningar omöjliggör behandling med atorvastatin i adekvat dos bör det än så länge betydligt sämre dokumenterade rosuvastatin rekommenderas
- Behovet av Crestor 5 mg är litet och denna förpackning kan därför utgå.

Peter M Nilsson, Jan Håkansson, Annika Rosengren

Bilaga 1. De sökscheman TLV använder vid litteratursökning

Schema 1 – Arbetsgång och utgångspunkter för kunskaps-sammansättning av medicinsk effekt

- 1 Identifiera befintliga systematiska kunskapsöversikter
 - a. Generella utgångspunkter för systematiska kunskapsöversikter:
 - i. Kunskapsöversikter från alla organisationer som ingår i INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) beaktas.
 - ii. Kunskapsöversikter från SBU beaktas först.
 - iii. TLV gör ingen ytterligare prövning av resultaten från de befintliga systematiska kunskapsöversikterna.
 - b. Sökning efter kunskapsöversikter görs i databaserna PubMed, Cochrane och INAHTA.
 - c. Komplettering av systematiska kunskapsöversikter.
 - i. Om översikten är mer än två år gammal kompletteras den med egna sökningar.
 - ii. Sökning görs i PubMed och Cochrane med samma, eller ett relevant urval av, sökord som användes i den systematiska översikten.
 - iii. Studier med evidensgrad 2 eller bättre läggs till den ursprungliga systematiska översikten.
- 2 Identifiering och sammansättning av relevanta metaanalyser. Metaanalyser används då systematisk översikt saknas och i de fall då systematisk översikt finns men inte täcker hela det behandlingsområde som är relevant för TLV:s arbete. Metaanalyser används också om befintliga systematiska genomgångar inte går in på enskilda substanser.
 - a. Sökning efter metaanalyser görs i databaserna PubMed, Cochrane och INAHTA.
 - b. Metaanalyserna evidensgraderas (enligt modell från näraliggande SBU-rapport).
- 3 Sammansättning av relevant, publicerad dokumentation från Läkemiddelverket och Socialstyrelsen
 - a. Till exempel produktmonografier, terapirekommendationer, bakgrundsmaterial till workshops och nationella riktlinjer.

- 4 Sammanställning av företagsrapporterade effekter
 - a. Genomgång av alla abstracts och i allmänhet hela artiklar.
 - b. Om systematisk översikt och metaanalyser saknas evidensgraderas de företagsrapporterade effekterna (enligt SBU-mall).

- 5 I de flesta fall, och alltid om systematisk översikt saknas, görs även en icke-systematisk litteraturgenomgång. Dessa icke systematiska sökningar inriktas främst på att hitta enskilda studier som innehåller dokumentation om specifika substanser. De kan vara direkt jämförande (head to head) eller placebokontrollerade.
 - a. Arbetsgång vid litteraturgenomgång.
 - i. Identifiera relevanta sökord (läkemedel, sjukdom).
 - ii. Identifiera relevant tidshorisont (beror bland annat på läkemedlens ålder).
 - iii. Sök i PubMed och Cochrane.
 - iv. Sälla bort uppenbart irrelevanta referenser.
Ej studie av medicinsk effekt.
Fel sjukdom.
 - v. Läs abstracts (eventuellt hela artiklar) – sälla ytterligare.
 - vi. Läs det som återstår – ställa samman.
 - vii. Evidensgradera.

Schema 2 – Arbetsgång och utgångspunkter för kunskapssammanställning av hälsoekonomi

- 1 Litteraturgenomgång
 - a Arbetsgång vid litteraturgenomgång.
 - i. Identifiera relevanta sökord (läkemedel, sjukdom, ekonomiska termer).
 - ii. Identifiera relevant tidshorisont (beror bland annat på läkemedlens ålder).
 - iii. Sök i PubMed och Cochrane.
 - iv. Komplettera med av företagen inskickade referenser.

- 2 Sälla bort uppenbart irrelevanta referenser
 - a Ej ekonomisk utvärdering.
 - b Fel sjukdom.

- 3 Läs abstracts (eventuellt hela artiklar) – sälla ytterligare

- 4 Läs det som återstår – ställ samman

- 5 Bedöm kvaliteten och relevansen för svenska förhållanden
 - a Efter TLV:s riktlinjer.

Stora prisskillnader på läkemedel vid blodfettrubbningar

Denna rapport redovisar TLV:s genomgång av läkemedel vid blodfettrubbningar. För personer med hög LDL-kolesterolhalt är statiner det självklara förstahandsalternativet: de är effektiva, väldokumenterade, vältolererade och billiga – under förutsättning att någon av de mest kostnadseffektiva används.

Det skiljer mycket i pris mellan den billigaste och den dyraste statinen. Utifrån befintligt kunskapsunderlag är vår slutsats att när statiner används i doser som sänker LDL-kolesterol lika mycket, minskar också risken för hjärt-kärlsjukdom lika mycket. Detta oavsett vilken av statinerna som används.

Lipitor och Crestor i låga styrkor är inte ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ jämfört med simvastatin, eftersom det kostar så mycket mer att uppnå samma sänkning av LDL-kolesterol halten. Generell användning av övriga läkemedel vid blodfettrubbningar är inte kostnadseffektiv, förutom i vissa fall.

Besluten i genomgången innebär att läkemedelskostnaden kan minska med cirka 170 miljoner kronor per år.

Den här genomgången är den sjätte i ordningen av de totalt 49 grupper vi delat in läkemedlen i. Syftet med läkemedelsgenomgångarna är att få ut så mycket hälsa som möjligt av varje skattekrona som går till läkemedel.

The logo for TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) consists of the letters 'TLV' in a bold, white, sans-serif font.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55, Sundbybergsvägen 1, 171 11 Solna

Telefon: 08-568 420 50, Telefax: 08-568 420 99

registrator@tlv.se, www.tlv.se