



Refusjonsrapport – rosuvastatin (Crestor) til behandling av familiær hyperkolesterolemi

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for rosuvastatin (Crestor) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av hyperkolesterolemi

Voksne, ungdom og barn fra 10 år og oppover med primær hyperkolesterolemi (type IIa, inkludert heterozygot familiær hyperkolesterolemi) eller kombinert dyslipidemi (type IIb) som tillegg til diett når effekten av diett og annen ikke-medikamentell behandling (for eksempel trening, vektreduksjon) ikke er tilstrekkelig.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi, som et tillegg til diett og annen lipidsenkende behandling (f.eks LDL-aferease) eller hvis slik behandling ikke er aktuell.

Profylakse mot kardiovaskulære hendelser.

Profylakse mot alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter som antas å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse (se pkt. 5.1), som supplement til korreksjon av andre risikofaktorer.

Bakgrunn: Refusjonssøker søker om forhåndsgodkjent refusjon for statinet rosuvastatin til pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Statinet skal brukes etter at foretrukket legemiddel er forsøkt. I den legemiddeløkonomiske analysen sammenlignes rosuvastatin 40 mg og atorvastatin 80 mg. Resultatet viser at for den gruppen som det søkes om refusjon for er rosuvastatin et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Legemiddelverket mener modellen er beheftet med stor usikkerhet og kan derfor ikke konkludere med utgangspunkt i modellen.

Konklusjon: Legemiddelverket vurderer likevel at rosuvastatin er refusjonsverdig for denne pasientpopulasjonen. Det er gjort en overordnet vurdering basert på følgende punkter:

- Rosuvastatin er kun aktuell for en begrenset gruppe pasienter. Dette er pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin av tungtveiende medisinske grunner. Disse pasientene vil gjerne også få prøve ezetimib før statinet byttes ut med rosuvastatin.
- Rosuvastatin er det mest potente statinet på markedet. Rosuvastatin vil derfor være et alternativ til de pasientene som har spesielle behov for kraftig senkning av blodlipidene. Ifølge Reseptregisteret er det rundt 570 pasienter som får rosuvastatin i dag. Dette kan tyde på at rosuvastatin fyller et behov i behandlingstilbudet. Det antas at disse pasientene får rosuvastatin på individuell refusjon i dag
- Rosuvastatin har vært lenge på det internasjonale markedet, og det er grunn til å tro at preparatet om forholdsvis kort tid får generiske konkurranse og trinnpris. Refusjonssøker gjør også denne antagelsen i sine beregninger.



Vedtak:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Familiær hyperkolesterolemi						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T93	Hyperkolesterolemi		x	E78.0	Ren hyperkolesterolemi	x
<u>Vilkår:</u>						
x	Alle pasienter med behov for medikamentell lipidsenkende behandling skal bruke simvastatin eller atorvastatin med mindre andre refusjonsberettigede lipidsenkende legemidler må brukes av tungtveiende medisinske grunner. Dette må i så fall begrunnes i journalen.					



INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLØGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER[1].....	4
4	BEHANDLING MED ROSUVASTATIN (CRESTOR)	5
4.1	KLINISKE STUDIER.....	5
4.2	BIVIRKNINGER	7
4.3	LEGEMIDDELETS Plass I BEHANDLINGSTILBUDET	7
5	LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ROSUVASTATIN (CRESTOR)	8
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT.....	8
5.1.1	<i>Helseeffekter</i>	9
5.1.2	<i>Kostnader</i>	10
5.1.3	<i>Resultater av den legemiddeløkonomiske analyse</i>	10
5.1.4	<i>Sensitivitetsanalyse</i>	11
5.2	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING	11
6	BUDSJETTKONSEKVENSER	13
7	KONKLUSJON	15
8	REFERANSER	16



2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: AstraZeneca AS

Preparat: Crestor

Virkestoff: rosuvastatin

Indikasjon: **Behandling av hyperkolesterolemi**

Voksne, ungdom og barn fra 10 år og oppover med primær hyperkolesterolemi (type IIa, inkludert heterozygot familiær hyperkolesterolemi) eller kombinert dyslipidemi (type IIb) som tillegg til diett når effekten av diett og annen ikke-medikamentell behandling (for eksempel trening, vektreduksjon) ikke er tilstrekkelig.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi, som et tillegg til diett og annen lipidsenkende behandling (f.eks LDL-aferease) eller hvis slik behandling ikke er aktuell.

Profylakse mot kardiovaskulære hendelser.

Profylakse mot alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter som antas å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse (se pkt. 5.1), som supplement til korreksjon av andre risikofaktorer.

Det søkes om forhåndsgodkjent refusjon for pasienter med familiær hyperkolesterolemi

ATC-nr: C10A A07

Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	23-09-2009
	Saksbehandling startet:	14-10-2009
	Opphold i saksbehandlingen:	62 dager
	Vedtak fattet:	13-06-2010
	Saksbehandlingstid:	180 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Familiær hyperkolesterolemi er en autosomal, dominant, arvelig sykdom som er karakterisert ved høye kolesterolmålinger og tidlig debut av hjerte- og karsykdom. Personer med familiær hyperkolesterolemi har hatt høyt serum-LDL-kolesterol hele livet. Tilstanden skyldes en mutasjon i LDL-reseptor-genet eller genet for apolipoprotein B[1].

Det er beregnet at omtrent 15 000 personer i Norge har familiær hyperkolesterolemi – hvorav rundt halvparten er oppdaget og får behandling[2].

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter[1]

I primærforebygging kan man anse at lipidnivået er tilfredsstillende dersom totalkolesterol < 5 mmol/l og LDL-kolesterol < 3 mmol/l. Hos personer med familiær hyperkolesterolemi vil det være mer tungtveiende grunner for å stille mer ambisiøse krav til lipidreduksjonen.



Ved familiære hyperlipidemier kan risikoen være høyere enn den målte kolesterolverdien indikerer, fordi vedkommende kan ha hatt livslang eksponering for aterogene lipider. De fleste med familiære hyperlipidemier bør starte lipidsenkende medisin og endring av levevaner samtidig.

Ved de vanligste hyperlipidemier og ved høy samlet risiko for hjerte- og karsykdom vil statiner være viktige i den medikamentelle behandlingen. Effekten av statiner for primærforebygging er vel dokumentert.

Andre lipidsenkende midler bør bare brukes etter særskilt vurdering. Dette inkluderer gallesyrebindende resiner, nikotinsyrederivater, fibrater, kolesterolabsorpsjonshemmere og omega-3-fettsyrer.

Ezetimib er en kolesterolabsorpsjonshemmer. Total- og LDL-kolesterol reduseres med 15-20 %. Ezetimib brukes fortrinnsvis i kombinasjon med statin, men kan også gis alene til personer som ikke tolererer statiner. Primærforebyggende effekt på hjerte- og karsykdom og død er ikke dokumentert.

4 BEHANDLING MED ROSUVASTATIN (CRESTOR)

Rosuvastatin er et statin. Statiner hemmer enzymet HMG-CoA-reduktase, som er viktig i dannelsen av kolesterol[3].

Hos pasienter med forhøyet kolesterol er effekten som oppnås av rosuvastatin på LDL, totalkolesterol og triglyserider sammenlignbar med effekten som oppnås med andre statiner, men lavere doser rosuvastatin er nødvendig for å senke LDL. Også effekten på HDL synes å være mer utpreget enn med andre statiner. På mg-basis er rosuvastatin det mest potente statinet. Det foreligger også data som viser at rosuvastatin har positiv effekt på risiko for hjertesykdom og død.

4.1 Kliniske studier

Det foreligger flere store, internasjonale multisenterstudier som er publisert de senere årene. Det vises til Legemiddelverkets legemiddelanmeldelse av rosuvastatin for informasjon om kliniske studier[3]. Her gis en kort presentasjon av de studiene refusjonssøker har vektlagt i søknaden.

STELLAR[4]

Dette var en åpen, randomisert studie som sammenlignet rosuvastatin med atorvastatin og simvastatin (alle med 10-20-40-80 mg doser) samt pravastatin (10-20-40 mg) over 6 uker hos 2431 voksne personer med moderat til sterkt forhøyet LDL (4,1-10,4 mmol/L). I parvise sammenligninger mellom de 15 forskjellige gruppene viste rosuvastatin signifikant bedre reduksjon av LDL enn mg-ekvivalente doser av atorvastatin og pravastatin (alle $p < 0,002$). Rosuvastatin var også signifikant bedre på totalkolesterol enn de tre andre preparatene og bedre enn simvastatin og pravastatin på HDL-økning ($p < 0,001$).

I den legemiddeløkonomiske analysen sammenlignes rosuvastatin 40 mg med atorvastatin 80 mg. Rosuvastatin 40 mg og atorvastatin 80 mg viser i denne studien en reduksjon av LDL på



henholdsvis 55,0 % og 51,1 %. Denne forskjellen er ikke statistisk signifikant. Forskjellen er også mindre enn 6 %, som var predefinert som en klinisk relevant forskjell i LDL-reduksjon.

Pasienter med familiær hyperkolesterolemi er ekskludert fra denne studien. Da det er denne pasientgruppen det søkes refusjon for, mener Legemiddelverket at det er mindre relevant å vektlegge denne studien i refusjonsvurderingen.

Stein et al [5]

I denne studien sammenlignes rosuvastatin (20, 40 og 80 mg) med de samme styrkene atorvastatin hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Dette er en dobbeltblindet, randomisert studie over 18 uker hos 623 pasienter. Pasientene startet med 20 mg statin og ble opptitrert til 40 mg etter 6 uker og 80 mg etter 12 uker. Rosuvastatin (20, 40 og 80 mg) viste signifikant bedre reduksjon av LDL ($p < 0,001$) og forbedring i HDL og andre lipidparametere enn mg-ekvivalente doser av atorvastatin (20, 40 og 80 mg).

Tabell 1: Resultater fra Stein et al (2003)

	Change from Baseline [SE]*		Difference (95% CI)
	Rosuvastatin 20/40/80 mg (n = 435)	Atorvastatin 20/40/80 mg (n = 187)	
LDL cholesterol			
6 wks	-47.1% (0.8) [§]	-38.0% (1.0)	-9.1% (-11.0, -7.2)
12 wks	-53.9% (0.8) [§]	-46.0% (1.1)	-7.9% (-9.9, -5.8)
18 wks [†]	-57.9% (0.9) [§]	-50.4% (1.2)	-7.5% (-9.8, -5.1)
Total cholesterol			
6 wks	-37.4% (0.6) [§]	-31.2% (0.8)	-6.2% (-7.8, -4.7)
12 wks	-43.1% (0.7) [§]	-38.0% (0.9)	-5.1% (-6.8, -3.4)
18 wks	-46.4% (0.8) [§]	-42.1% (1.0)	-4.2% (-6.1, -2.3)
HDL cholesterol			
6 wks	+11.7% (0.9) [§]	+5.3% (1.2)	+6.4% (+4.2, +8.7)
12 wks	+10.4% (0.9) [§]	+2.7% (1.3)	+7.6% (+5.2, +10.0)
18 wks [‡]	+12.4% (1.0) [§]	+2.9% (1.3)	+9.4% (+6.9, +12.0)
Triglycerides			
6 wks	-22.9% (1.4)	-22.1% (1.9)	-0.9% (-4.4, +2.7)
12 wks	-25.2% (1.5)	-24.8% (2.0)	-0.4% (-4.3, +3.4)
18 wks	-27.8% (1.5)	-31.6% (2.0)	+3.8% (-0.0, +7.6)
LDL cholesterol:HDL cholesterol			
6 wks	-52.0% (0.8) [§]	-40.7% (1.0)	-11.3% (-13.3, -9.3)
12 wks	-57.5% (0.9) [§]	-47.1% (1.2)	-10.4% (-12.6, -8.2)
18 wks	-61.7% (1.0) [§]	-51.2% (1.3)	-10.5% (-13.1, -8.0)
Total cholesterol:HDL cholesterol			
6 wks	-43.4% (0.7) [§]	-34.3% (0.9)	-9.1% (-10.8, -7.4)
12 wks	-47.8% (0.8) [§]	-39.4% (1.0)	-8.4% (-10.4, -6.5)
18 wks	-51.4% (0.9) [§]	-43.2% (1.2)	-8.3% (-10.5, -6.1)
Non-HDL cholesterol:HDL cholesterol			
6 wks	-50.1% (0.8) [§]	-39.6% (1.0)	-10.5% (-12.4, -8.6)
12 wks	-55.2% (0.9) [§]	-45.5% (1.2)	-9.7% (-11.9, -7.5)
18 wks	-59.4% (1.0) [§]	-49.9% (1.3)	-9.5% (-12.0, -7.0)
Apo B			
18 wks	-50.2% (0.9) [§]	-44.4% (1.1)	-5.8% (-8.0, -3.6)
Apo A-I			
18 wks	+5.9% (0.9) [§]	-2.3% (1.2)	+8.0% (+5.6, +10.4)
Apo B:apo A-I			
18 wks	-52.0% (1.0) [§]	-42.5% (1.3)	-9.6% (-12.0, -7.1)

*All values are least-squares means [SE] of percentage change in intention-to-treat population and are last observation carried forward.
[†]Mean values for LDL cholesterol at week 18 were 125.0 ± 45.4 mg/dl (3.2 ± 1.2 mmol/L) and 144.9 ± 43.5 mg/dl (3.8 ± 1.1 mmol/L) for the rosuvastatin and atorvastatin groups, respectively.
[‡]Mean values for HDL cholesterol at week 18 were 53.3 ± 13.9 mg/dl (1.4 ± 0.4 mmol/L) and 48.4 ± 12.5 mg/dl (1.3 ± 0.3 mmol/L) for the rosuvastatin and atorvastatin groups, respectively.
[§]p < 0.001. p values were obtained from pairwise t tests using least-squares means and mean-square error from analysis of variance.
CI = confidence interval.



Etter titrering til en daglig dose på 40 mg rosuvastatin (12 ukers behandling), var LDL-kolesterol redusert med 53,9 %. Til sammenligning var LDL-kolesterol redusert med 50,4 % etter titrering til en daglig dose på 80 mg atorvastatin (18 ukers behandling).

Legemiddelverket anser dette for å være en mer relevant studie for denne refusjonssøknaden. Studien inkluderer pasienter med familiær hyperkolesterolemi, og rosuvastatin sammenlignes med atorvastatin. Det kan imidlertid innvendes at input-data til den legemiddeløkonomiske analysen er etter 12 uker for rosuvastatin mens den er etter 18 uker for atorvastatin. Det er imidlertid rimelig å anta at maksimal respons av statiner oppnås innen 4 uker og deretter opprettholdes, slik at denne sammenligningen kan aksepteres.

De kliniske studiene viser at rosuvastatin gir signifikant bedre reduksjon i LDL enn atorvastatin når mg-ekvivalente doser sammenlignes. Det er imidlertid ikke nevnt om den forskjellen i LDL-reduksjon som ses mellom klinisk sammenlignbare doser, eksempelvis rosuvastatin 40 mg vs. atorvastatin 80 mg, er statistisk signifikant.

4.2 Bivirkninger

Statiner er generelt sikre legemidler. De viktigste subjektive bivirkningene av statiner er gastrointestinalt ubehag og muskelverk. Mulige, ugunstige virkninger på muskel- og /eller leverfunksjonen er felles for alle statiner, og må kontrolleres med laboratorieundersøkelser under behandlingen. Rhabdomyolyse (skade på skjelettmuskulaturen) forekommer svært sjelden. I farmakoepidemiologiske studier (n=11 249) er insidensen av rhabdomyolyse 0,1/1000 pasientår for rosuvastatin, mens tilsvarende tall for andre statiner (n=37 282) var 0,06/1000 pasientår. Forskjellen er ikke statistisk signifikant[3].

Som for andre statiner synes frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkninger å være doseavhengig. I preparatomtalen for Crestor nevnes en økende rapportering av bivirkninger for 40 mg dosen sammenlignet med lavere doser, og at en endelig titrering til maksimaldose på 40 mg kun skal vurderes hos pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi med høy risiko for hjertekarsykdom (spesielt de med familiær hyperkolesterolemi) som ikke når behandlingsmålet med 20 mg og som blir rutinemessig fulgt opp. Det anbefales videre at 40 mg dosering startes i samråd med spesialist.

Som for pravastatin, metaboliseres rosuvastatin kun i liten grad via leverens cytokrom p450 enzymssystem. Interaksjoner med andre legemidler som brytes ned via slike mekanismer vil derfor være mindre aktuelle enn med de andre statinene som er markedsført.

4.3 Legemiddelets plass i behandlingstilbudet

Et sentralt spørsmål har vært hvilken plass rosuvastatin vil få i behandlingstilbudet for pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

Simvastatin (alle styrker) og atorvastatin (10, 20 og 40 mg) er foretrukne statiner. Det betyr at alle pasienter med behov for medikamentell lipidsenkende behandling skal bruke disse med mindre andre refusjonsberettigede lipidsenkende legemidler må brukes av tungtveiende medisinske grunner.



Rosuvastatin bør altså reserveres for pasienter som har spesielle behov for kraftig senkning av blodlipidene, eller som opplever bivirkninger eller interaksjoner på de foretrukne statinene. Ved utilstrekkelig effekt av foretrukne statiner finnes det flere alternativer. Legemiddelverket har rådspurt en klinisk ekspert i dette spørsmålet. Det skisseres at en vanlig fremgangsmåte for pasienter som trenger en større senkning i LDL, i første omgang vil være å øke til atorvastatin 80 mg. Dersom pasienten ikke når behandlingsmålet med atorvastatin 80 mg, er neste trinn gjerne å bruke ezetimib i tillegg til statinet. For de pasientene som trenger ytterligere kolesterolsenkende effekt, kan statinet byttes ut med rosuvastatin 40 mg siden dette kanskje er noe mer potent. Tillegg av ezetimib velges gjerne før atorvastatin 80 mg byttes ut med rosuvastatin 40 mg fordi det kan forventes en større reduksjon i LDL (15-20 %) ved å legge til ezetimib enn å bytte statin.

Ved plagsomme bivirkninger eller interaksjoner på de foretrukne statinene, vil rosuvastatin i alle styrker være et alternativ på lik linje med øvrige statiner.

Rosuvastatin vil altså ikke være aktuelt for det store flertallet av pasienter, men kun for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin. Legemiddelverket anser dette for å være en begrenset gruppe pasienter.

5 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ROSUVASTATIN (CRESTOR)

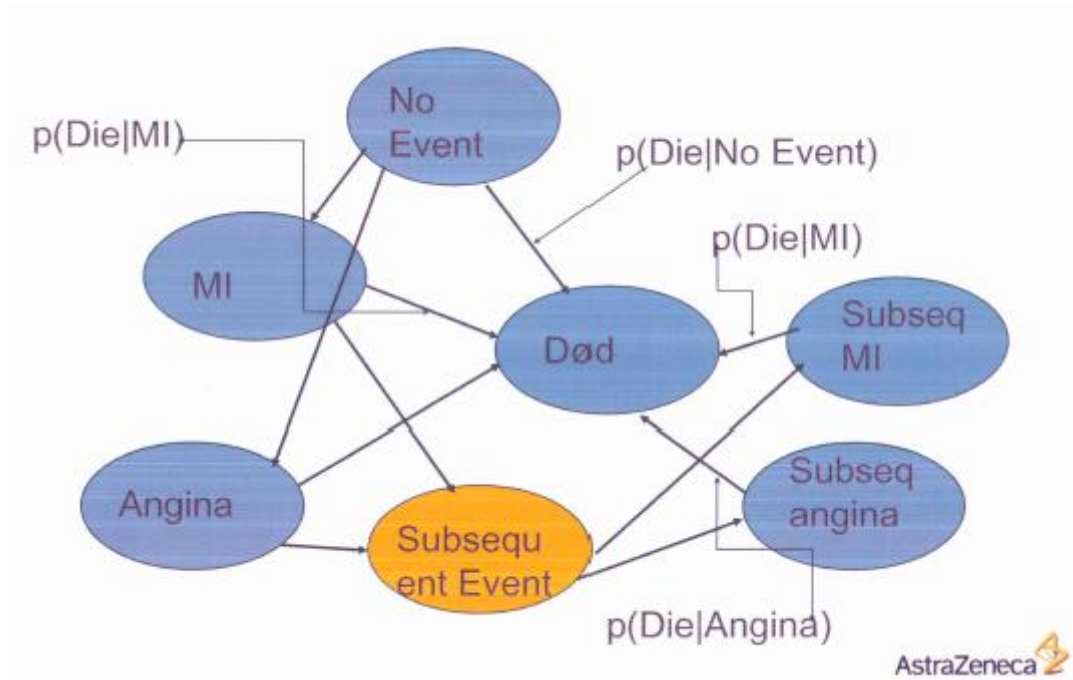
5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

En kort oppsummering av modellen basert på refusjonssøknaden og refusjonssøkers svar på spørsmål fra Legemiddelverket i brev av 12.02.10 er presentert under. Her omtales de analysene som anses mest relevante for denne refusjonsvurderingen.

Refusjonssøker har gjort en kostnadseffektivitetsanalyse med kostnader per vunne leveår (LYG) som utfallsmål. Pasientpopulasjonen er pasienter med familiær hyperkolesterolemi. I analysene sammenlignes rosuvastatin 40 mg med atorvastatin 80 mg.

Legemiddelverket er enig i at dette er den mest relevante sammenligningen siden rosuvastatin antas å være et alternativ først og fremst for pasienter som trenger kraftig senkning av blodlipidene.

Analysene er gjort ved en probabilistisk Markov-modell. Figuren under viser en skisse av modellen.



Alle pasienter starter i en tilstand der de ikke har opplevd noen hendelser (No Event). Fra denne tilstanden kan pasientene gå til ulike primære og sekundære tilstander som MI (hjerteinfarkt), Angina, Coronary Insufficiency (hjertesvikt) og NonFatal CHD (ikke-dødelig hjertelidelse) og død.

Antall sykluser i modellen er 40 og disse representerer trolig ett år. Til hver syklus tilkommer legemiddelkostnader. Det skilles mellom pasienter som i et gitt år opplever en hendelse, og pasienter som har opplevd en hendelse i tidligere år.

5.1.1 Helseeffekter

Modellresultatene drives av forskjeller i total kolesterol og HDL mellom de to behandlingstilstandene. Øvrige pasientkjenner (alder, kjønn, diabetesstatus, røykestatus, venstre ventrikelhypertrofi, systolisk blodtrykk) er like for de to alternativene.

Inngangsverdier i modellen er hentet fra Stein et al[5]. Total kolesterol og HDL er imidlertid satt til hhv. 9 mmol/dL og 1 mmol/dL for pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

Det er to Framingham risikofunksjoner som danner grunnlaget for beregningene av overgangssannsynlighetene. Risikoligningene er kalibrert med utgangspunkt i Brindle et al[6] for en bedre tilpasning til nord-europeisk befolkning. Overgangssannsynlighetene er hentet fra Anderson et al[7] for primære events og d'Agostino et al[8] for sekundære events. Når det gjelder overgangssannsynligheter for død viser refusjonssøker til Hansson et al (2001) og Hjemdal et al (2006).

Familiær risiko for hjerte- og karsykdom inngår ikke i Framingham-algoritmen. Refusjonssøker viser til retningslinjene for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer[1], som sier: "I vanlig praksis vil forekomst eller dødsfall av hjerte-karsykdom hos en mannlig førstegradsslektning med debut < 55 år, eller hos en kvinnelig førstegradsslektning med debut < 65 år, tilsi at pasientens risiko må multipliseres med 1,5-2. Dersom to eller flere førstegradsslektninger har hatt prematur (tidlig) sykdom, må risikoen



justeres opp med en faktor på 2,2-2,5.”. I modellberegningene er det lagt til grunn to førstegradsslektninger.

Legemiddelverket mener at bruk av overgangssannsynligheter i modellen fremstår som uoversiktlig. Videre at det er knyttet usikkerhet til de antagelsene som er gjort i forhold til familiær hyperkolesterolemi.

5.1.2 Kostnader

Kostnadene i analysene er sett i et samfunnsperspektiv, men indirekte kostnader er ikke inkludert.

Kostnadene som er inkludert i modellen er hendelseskostnader ved angina, ved hjerteinfarkt (helseforetak med og uten PCI) og ved kardiovaskulær død. Videre er oppfølgingskostnader ved angina og ved hjerteinfarkt (første oppfølgingsår og langtidskostnader) inkludert.

Når det gjelder legemiddelkostnader for sammenligningsalternativene er det presentert to scenarier:

- Dagens priser (AUP eks. mva) for både atorvastatin 80 mg og rosuvastatin 40 mg
- Siste trinnpriskutt har skjedd for både atorvastatin 80 mg og rosuvastatin 40 mg

Alle effekter og kostnader er diskontert med 4 %.

5.1.3 Resultater av den legemiddeløkonomiske analyse

Resultatene som presenteres under er hentet fra refusjonssøknaden, og gjelder for pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Resultater for menn vises i boksen til venstre og resultater for kvinner til høyre.

- Resultater ved bruk av **dagens priser** for både atorvastatin 80 mg (Statin B) og rosuvastatin 40 mg:

Resultater probabilistisk - menn		
Statin	Kostnader	LYG
Statin B	kr 104 061	15,41
Crestor	kr 115 079	15,57
difference	kr 11 018	0,16
ICERs:		
Crestor vs statin B	67 350	Per LYG

Resultater probabilistisk - kvinner		
Statin	Kostnader	LYG
Statin B	kr 100 501	17,11
Crestor	kr 113 733	17,21
difference	kr 13 231	0,10
ICERs:		
Crestor vs statin B	138 382	Per LYG



- Resultater når det legges til grunn at siste **trinnspriskutt** har skjedd for både atorvastatin 80 mg (Statin B) og rosuvastatin 40 mg:

Resultater probabilistisk		
Statin	Kostnader	LYG
Statin B	kr 63 286	15,42
Crestor	kr 81 052	15,55
difference	kr 17 766	0,13
ICERs:		
Crestor vs statin B	134 599	Per LYG

Resultater probabilistisk		
Statin	Kostnader	LYG
Statin B	kr 53 829	17,12
Crestor	kr 74 711	17,19
difference	kr 20 882	0,07
ICERs:		
Crestor vs statin B	288 059	Per LYG

Den legemiddeløkonomiske analysen viser resultater som regnes som kostnadseffektive.

Legemiddelverket viser til kommentarene over, og mener at det er knyttet stor usikkerhet til dette resultatet.

5.1.4 Sensitivitetsanalyse

Søker har presentert tornadodiagram der effekten av å endre ulike kostnader en etter en i modellen er vurdert (variert fra -90 % til +100 %). En endring i hendelseskostnader og oppfølgingskostnader vil kun i liten grad påvirke ICER. En økning i legemiddelkostnader vil imidlertid føre til et ugunstig resultat for rosuvastatin.

Effektdata ble ikke inkludert i tornadodiagrammene. Refusjonssøker begrunner dette med at dersom effektdata endres ville man få en negativ ICER på grunn av økt effekt og sparte kostnader, mens man i andre tilfeller ville få en negativ ICER på grunn av redusert effekt og økte kostnader. Dette ville, ifølge søker, vanskeliggjøre tolkningen av tornadodiagrammet.

Legemiddelverket mener det er en svakhet at usikkerhet knyttet til effektparametre og overgangssannsynligheter ikke er belyst i en sensitivitetsanalyse.

5.2 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har gjort følgende trinnvise vurdering av refusjonsverdigheten til rosuvastatin:

Trinn 1:

Det søkes om refusjon for en begrenset pasientpopulasjon. Dette er pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

Trinn 2:

Ordningen med foretrukket legemiddel gjelder for statiner. Simvastatin (alle styrker) og atorvastatin (10, 20 og 40 mg) har trinnspris og er foretrukne statiner.



I retningslinjene for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer [1] står det: ”Faggruppen antar at det foreligger en klasseeffekt, det vil si at alle statiner har samme effekt”. I Sverige har TLV gjort en gjennomgang av lipidsenkende legemidler [9]. I denne gjennomgangen tas det også utgangspunkt i at det oppnås en like stor reduksjon i risikoen for hjerte- og karsykdommer uansett hvilket statin som brukes, gitt at de ulike statinene brukes i doser som gir like stor senkning av LDL.

Med dette som grunnlag, kan kostnadseffektiviteten av de ulike statinene vurderes forenklet ved å se på prisene for sammenlignbare styrker. Tabellen under viser priser for sammenlignbare styrker av simvastatin, atorvastatin og rosuvastatin. Kolonnen til høyre viser merkostnad per dag ved bruk av rosuvastatin.

Sammenlignbare doser (doser hentet fra Legemiddelanmeldelse for Crestor)	AUP per dag	Trinnpris	Merkostnad per dag ved bruk av Crestor
Simvastatin 20 mg	2,8	1,8	6,7
Atorvastatin 10 mg	6,4	1,6	6,9
Rosuvastatin 5 mg	8,5		
Simvastatin 40 mg	5,1	2,3	6,6
Atorvastatin 20 mg	10,4	2,5	6,4
Rosuvastatin 10 mg	8,9		
Simvastatin 80 mg	9,9	2,6	10,5
Atorvastatin 40 mg	11,5	2,8	10,3
Rosuvastatin 20 mg	13,1		
Atorvastatin 80 mg	12,1		5,2
Rosuvastatin 40 mg	17,3		
Ezetrol 10 mg	12,5 kroner per dag (AUP) i tillegg til statin		

Legemiddelverkets prisdatabase (juni 2010)

Oversikten viser at rosuvastatin er det dyreste alternativet uansett styrke. Den daglige merkostnaden for rosuvastatin 40 mg sammenlignet med atorvastatin 80 mg er 5,2 kroner.

Gjøres en slik vurdering med dagens priser, vil rosuvastatin ikke fremstå som kostnadseffektiv sammenlignet med simvastatin og atorvastatin.

Kliniske studier indikerer at rosuvastatin 40 mg er noe mer potent enn atorvastatin 80 mg. I den legemiddeløkonomiske analysen forsøker refusjonssøker å vise at denne mereffekten veier opp for merkostnaden for pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

Legemiddelverket mener imidlertid at den legemiddeløkonomiske analysen er beheftet med så stor usikkerhet at rosuvastatin 40 mg ikke kan sidestilles med atorvastatin 80 mg i refusjonssammenheng.

Trinn 3:

Det kan likevel tenkes at rosuvastatin er kostnadseffektiv for pasienter som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin av tungtveiende medisinske årsaker.



Dette begrenser pasientpopulasjonen ytterligere. De fleste pasienter med familiær hyperkolesterolemi antas å få en fullgod behandling med simvastatin eller atorvastatin.

Rosuvastatin kan være et alternativ for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som:

- a. Får uakseptable bivirkninger av simvastatin og atorvastatin.

For disse pasientene er rosuvastatin et alternativ på linje med øvrige statiner. Rosuvastatin er imidlertid mer potent enn disse. Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at rosuvastatin er et kostnadseffektivt alternativ for disse pasientene.

- b. Ikke når behandlingsmålet med simvastatin eller atorvastatin.

For pasienter som har spesielle behov for kraftig senkning av blodlipidene, kan rosuvastatin være et alternativ. Som nevnt over, får pasienter som ikke når behandlingsmålet med atorvastatin 80 mg gjerne tillegg av ezetimib, før statinet eventuelt byttes ut med rosuvastatin 40 mg. Dette plasserer rosuvastatin ytterligere et trinn bak i behandlingstilbudet.

Det er ikke gjort noen legemiddeløkonomisk analyse av rosuvastatin for denne pasientpopulasjonen, og Legemiddelverket innser at det vil være vanskelig å fremskaffe data til en slik analyse.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har laget et budsjett basert på følgende antagelser om markedet:

- Antall pasienter med familiær hyperkolesterolemi i Norge antas å være 15 000 (Norsk legemiddelhandbok[10]). Av disse vil trolig rundt 9 000 pasienter være til behandling (etter informasjon fra en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med). Av disse vil trolig rundt 1/3 få rosuvastatin på grunn av bivirkninger/lite tilfredsstillende effekt av foretrukne legemidler (simvastatin alle styrker og atorvastatin 10, 20 og 40 mg). Dette tilsvarer rundt 3 000 pasienter. Legemiddelverket har antatt en liten økning i antall pasienter frem mot 2014.
- Legemiddelverket tror at dersom rosuvastatin ikke hadde fått innvilget refusjon ville pasientene brukt atorvastatin 80 mg (som i dag er utenfor ordningen med foretrukket legemiddel) og har derfor valgt å anta at hele markedet til rosuvastatin (her representert ved 40 mg på grunn av at gruppen det søkes refusjon for er pasienter som trolig bruker de høyeste styrkene av preparatet) vil gå på bekostning av atorvastatin 80 mg.
- Antall pasienter som får rosuvastatin på individuell refusjon i dag er satt lik antall brukere i 2009 fra Reseptregisteret. Dette antallet holdes stabilt alle fem årene.
- Prisene som blir brukt er apotekenes utsalgspris (AUP) fratrukket 10 % egenandel.
- Legemiddelverket har antatt trinnpriskuttsatser på henholdsvis 55 og 80 % for rosuvastatin og atorvastatin. Kuttsatsen for rosuvastatin er den strengeste (på grunn av



at denne satsen gir størst prisforskjell mellom rosuvastatin og atorvastatin), men den vil kunne variere avhengig av omsetning på det tidspunktet legemiddelet inkluderes i trinnprissystemet. For atorvastatin 80 mg vil 80 % være den trinnpriskuttsatsen som de øvrige styrkene har i dag.

- Resultatet presenteres som tre ulike scenarier avhengig av om rosuvastatin og atorvastatin får trinnpris eller ikke.

År	2010	2011	2012	2013	2014
Antall pasienter aktuelle for Crestor	3 500	3 700	3 800	3 900	4 250
Maksimalpris (AUP) for Crestor 40 mg (10 % fratrukket pga egenandel)	16	16	16	16	16
Trinnpris for Crestor 40 mg, maksimalt kutt 55 % (10 % fratrukket pga egenandel)	7	7	7	7	7
Omsetning Crestor 40 mg maksimalpris (AUP)	19 890 675	21 027 285	21 595 590	22 163 895	24 152 963
Omsetning Crestor 40 mg trinnpris (55 %)	8 950 804	9 462 278	9 718 016	9 973 753	10 868 833
Fratrukk av omsetningen av Crestor som i dag (2009) går på individuell refusjon	3 245 022	3 245 022	3 245 022	3 245 022	3 245 022
Crestor 40 mg antas kun å gå på bekostning av Lipitor 80 mg					
Maksimal (AUP) for Lipitor 80 mg (10 % fratrukket pga egenandel)	11	11	11	11	11
Trinnpris for Lipitor 80 mg, maksimalt kutt 80 % (fratrukket pga egenandel)	2	2	2	2	2
Omsetning Lipitor 80 mg maksimalpris (AUP)	14 026 950	14 828 490	15 229 260	15 630 030	17 032 725
Omsetning Lipitor 80 mg trinnpris (80 %)	2 805 390	2 965 698	3 045 852	3 126 006	3 406 545
Omsetning Crestor 40 mg, maksimalpris (AUP)	16 645 653	17 782 263	18 350 568	18 918 873	20 907 941
Omsetning Crestor 40 mg, trinnpris (55 % kutt)	5 705 782	6 217 257	6 472 994	6 728 731	7 623 812
Omsetning Lipitor 80 mg, maksimalpris (AUP)	14 026 950	14 828 490	15 229 260	15 630 030	17 032 725
Omsetning Lipitor 80 mg, trinnpris (80 % kutt)	2 805 390	2 965 698	3 045 852	3 126 006	3 406 545
<i>Scenario 1: Merkostnad Crestor 40 mg og Lipitor 80 mg, maksimalpriser</i>	2 618 703	2 953 773	3 121 308	3 288 843	3 875 216
<i>Scenario 2: Merkostnad Crestor 40 mg med maksimalpris og Lipitor 80 mg med trinnpris</i>	13 840 263	14 816 565	15 304 716	15 792 867	17 501 396
<i>Scenario 3: Merkostnad Crestor 40 mg og Lipitor 80 mg, trinnpriser</i>	2 900 392	3 251 559	3 427 142	3 602 725	4 217 267

Merkostnaden ved bruk av rosuvastatin vil avhenge betraktelig av hvorvidt de to behandlingsalternativene blir inkludert i trinnprisordningen. Legemiddelverket har grunn til å tro at atorvastatin 80 mg i nær fremtid vil få generiske konkurrenter og deretter inkluderes i trinnprissystemet. Samtidig har søker hevdet i sin refusjonssøknad at også rosuvastatin i nær fremtid vil stå ovenfor generiske konkurrenter. Legemiddelverket mener dette er nærliggende å anta siden preparatet har vært lenge på det internasjonale markedet. Scenario 2 er derfor lite sannsynlig.

Legemiddelverket mener per i dag at scenario 3 er det mest sannsynlige.



Legemiddelverket vil likevel at refusjonssøker etter tre år på markedet med forhåndsgodkjent refusjon sender inn oppdaterte budsjettmessige konsekvenser. Dette kan gi informasjon om markedssituasjonen og hvilket scenario man kan vente seg i år fem.

Antallet pasienter kan maksimalt øke til 4 650 før bagatellgrensen på 5 millioner nås med antagelsene nevnt i punktene ovenfor. Legemiddelverket har ingen grunn til å tro at dette vil skje, siden de fleste pasientene antas å få optimal behandling med simvastatin eller atorvastatin. Dette vil også sjekkes opp når firma sender inn oppdatert budsjettanalyse i år tre på markedet med refusjon.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket ser at det er vanskelig å konkludere med om rosuvastatin er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin på grunn av tungtveiende medisinske grunner.

Legemiddelverket vurderer likevel at rosuvastatin er refusjonsverdig for denne pasientpopulasjonen. Det er gjort en overordnet vurdering basert på følgende punkter:

- Rosuvastatin er kun aktuell for en begrenset gruppe pasienter. Dette er pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin av tungtveiende medisinske grunner. Disse pasientene vil gjerne også få prøve ezetimib før statinet byttes ut med rosuvastatin.
- Rosuvastatin er det mest potente statinet på markedet. Rosuvastatin vil derfor være et alternativ til de pasientene som har spesielle behov for kraftig senkning av blodlipidene. Ifølge Reseptregisteret er det rundt 570 pasienter som får rosuvastatin i dag. Dette kan tyde på at rosuvastatin fyller et behov i behandlingstilbudet. Det antas at disse pasientene får rosuvastatin på individuell refusjon.
- Rosuvastatin har vært lenge på det internasjonale markedet, og det er grunn til å tro at preparatet om forholdsvis kort tid får generiske konkurranse og trinnpris. Refusjonssøker gjør også denne antagelsen i sine beregninger.

Innen 1. september 2013 må refusjonssøker sende inn:

- Oppdaterte budsjettberegninger.
- Dokumentasjon som kan sannsynliggjøre at forhåndsgodkjent refusjon er forbeholdt pasienter med familiær hyperkolesterolemi.



Statens legemiddelverk, 13-06-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Kirsti Hjelme
seniorrådgiver

Kristin Tjønn
forsker

8 REFERANSER

1. Helsedirektoratet, *Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer*, 2009.
2. Legemiddelverket, *Refusjonsrapport - ezetimib (Ezetrol) til forebygging av hjertekarsykdom*. . 2010.
3. Legemiddelverket, *Crestor (rosuvastatin) – for behandling av forstyrrelser i fettstoffsiftet - Legemiddelanmeldelse*. 2009
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81095.aspx.
4. 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.
5. Stein, E.A., et al., *Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia*. Am J Cardiol, 2003. **92**(11): p. 1287-93.
6. Brindle, P., et al., *Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study*. BMJ, 2003. **327**(7426): p. 1267.
7. Anderson, K.M., et al., *Cardiovascular disease risk profiles*. Am Heart J, 1991. **121**(1 Pt 2): p. 293-8.
8. D'Agostino, R.B., et al., *Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study*. Am Heart J, 2000. **139**(2 Pt 1): p. 272-81.
9. www.tlv.se/blodfett
10. www.legemiddelhandboka.no