

# Refusjonsrapport – ezetimib (Ezetrol) til behandling av hyperkolesterolemi

## 1. OPPSUMMERING

**Formål:** Å vurdere ezetimib (Ezetrol) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 12 L.

### **Indikasjon:**

#### *Primær hyperkolesterolemi*

Ezetrol 10 mg tabletter gitt sammen med en HMG-CoA reduktasehemmer (statin), er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi, som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene.

Ezetrol monoterapi er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres.

#### *Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)*

Ezetrol gitt sammen med et statin, er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med HoFH. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (for eksempel LDL-aferease).

#### *Homozygot sitosterolemi (Fytosterolemi)*

Ezetrol 10 mg tabletter er indisert som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter med homozygot familiær sitosterolemi.

### **Bakgrunn:**

Hyperkolesterolemi er en svært viktig risikofaktor for hjerte- og karsykdommer, men også andre faktorer som alder, kjønn, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien bør legges til grunn i en samlet risikovurdering.

Søknaden gjelder bruk av ezetimib sammen med simvastatin 20 mg og 40 mg tabletter. Søknaden gjelder også kun bruk som er i tråd med refusjonsvilkårene til sykdomspunkt 12L der simvastatin er gjort til førstevalg.

### **Resultat:**

Studier viser at ezetimib som tillegg til simvastatin 20 mg eller simvastatin 40 mg har omtrent samme kolesterolsenkende effekt som henholdsvis atorvastatin 40 mg og ator-

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

vastatin 80 mg. En sammenlikning av legemiddelkostnadene viser at å legge ezetimib til simvastatin 20 mg eller simvastatin 40 mg ikke blir dyrere enn å bruke atorvastatin 40 mg eller atorvastatin 80 mg. Disse kombinasjonene synes derfor kostnadseffektive.

Ezetimib kan imidlertid være kostnadseffektivt for pasienter som trenger en kolesterolreduksjon som går utover det som kan oppnås med høye doser atorvastatin. En gruppe pasienter hvor særskilt mange trenger ekstra stor kolesterolreduksjon er pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at ezetimib er kostnadseffektivt for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon med høye statindoser.

### **Vedtak**

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at ezetimib lagt til simvastatin 20 mg og simvastatin 40 mg er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med atorvastatin 40 og 80 mg. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at ezetimib er kostnadseffektivt for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon med høye styrker statin. I tillegg kan ezetimib være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter med bivirknings- og interaksjonsproblemer.

*Statens legemiddelverk vedtar at ezetimib (Ezetrol) innvilges generell refusjon etter § 9 punkt 12 litra L med følgende vilkår:*

*Stønad ytes bare ved*

*i) etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon),  
eller*

*ii) betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt, ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien. Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen. Alle pasienter med behov for medikamentell lipidsenkende behandling skal bruke simvastatin, med mindre andre refusjonsberettigede lipidsenkende legemidler må brukes av tungtveiende medisinske grunner. Dette må i så fall begrunnes i journalen.*

*Spesielt for ezetimib (Ezetrol) gjelder følgende vilkår:*

- 1. Som tillegg til statin hos pasienter med påvist familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår lipidsenkende målsetting med statin i maksimal tolererbar dose.*
- 2. Sammen med simvastatin 20 mg eller 40 mg daglig til pasienter som ikke oppnår lipidsenkede målsetting med maksimal dose simvastatin.*

*3. I kombinasjon med fluvastatin eller pravastatin hos pasienter som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin på grunn av interaksjonsproblemer*

*4. Som monoterapi til pasienter med behov for lipidsenkende behandling som ikke tolererer noe statin på grunn av interaksjoner eller bivirkninger.*

*Legemiddelets fremtidige kostnadseffektivitet er usikker. Vedtaket er derfor tidsbegrenset frem til 01.08.2009, jf. legemiddelforskriften § 14-24. Legemiddelverket vil i den forbindelse gjøre en ny vurdering av preparatets refusjonsverdighet. Videre refusjonsverdighet fra dette tidspunktet betinges på at ny legemiddeløkonomisk analyse er oss i hende innen 01.02.2009.*

## Innholdsfortegnelse

1. Oppsummering .....	1
Innholdsfortegnelse .....	4
2. Søknadslogg .....	5
3. Introduksjon .....	5
4. Behandling med ezetimib .....	6
Kliniske studier .....	6
5. En legemiddeløkonomisk analyse av ezetimib (Ezetrol) .....	8
Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat .....	8
Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ .....	9
Kostnader .....	10
Legemiddelets kostnadseffektivitet .....	11
6. Diskusjon .....	11
En totalvurdering .....	11
Valg av refusjonsordning .....	12
7. Konklusjon .....	12
Referanser .....	14

## 2. SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: MSD (Norge) AS  
Preparat: Ezetrol, 10 mg tablett  
Virkestoff: ezetimib  
ATC-kode: C10A X09  
Indikasjon: Primær hyperkolesterolemi, homozygot familiær hyperkolesterolemi og homozygot sitosterolemi (forkortet).

## 3. INTRODUKSJON

### *Bakgrunn*

MSD/Schering Plough oversendte 2006.11.14 Statens legemiddelverk forslag til refusjonspris dersom ezetimib innvilges refusjon i kombinasjon med simvastatin 20 og 40 mg. Nedenfor følger Statens legemiddelverks vurdering av preparatets refusjonsverdighet under forutsetning av de nye prisene.

### *Om forhøyet kolesterol*

Hyperkolesterolemi er en svært viktig risikofaktor for hjerte- og karsykdommer, men også andre faktorer som alder, kjønn, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien bør legges til grunn i en samlet risikovurdering. Primær hyperkolesterolemi dvs hyperkolesterolemi som ikke er forårsaket av andre sykdommer er hovedsakelig arvelig betinget, men også nært forbundet med livsstil og matvaner (Legemiddelhåndboken 2004 s. 315). En del pasienter har familiær hyperkolesterolemi, dvs at de har sterkt øket nivå av LDL-kolesterol forårsaket av en genmutasjon (Legemiddelhåndboken 2004 s. 315). Personer med familiær hyperkolesterolemi har betydelig øket risiko for hjertekarsykdom.

Statiner er den mest brukte gruppen kolesterolsenkende legemidler, og simvastatin skal i følge refusjonsvilkårene til sykdomspunkt 12L i blåreseptforskriften § 9 brukes, med mindre tungtveiende medisinske årsaker tilsier bruk av andre lipidsenkende legemidler.

Søknaden gjelder bruk av ezetimib sammen med simvastatin 20 mg og 40 mg tabletter, der behandlingen er i tråd med refusjonsvilkårene til sykdomspunkt 12L der simvastatin er gjort til førstevalg. Det forutsettes videre at pasientene ikke har oppnådd ønsket kolesterolreduksjon etter titrering til høyest tolererte dose simvastatin, jamfør refusjonsvilkår for punkt 12L.

Det er beregnet at omtrent 220 000 personer i Norge har kjent hjertekarsykdom (Kristiansen and Wisløff 2003) og at 15 000 personer har familiær hyperkolesterolemi – hvorav rundt halvparten er oppdaget og får behandling (Leiv Ose, muntlig kommunikasjon). For en nærme-

re beskrivelse av sykdom, epidemiologi og behandlingsalternativer vises det til utredningsrapporten for Inegy (ezetimib og simvastatin i fast kombinasjon).

#### **4. BEHANDLING MED EZETIMIB**

##### **Kliniske studier**

Det er utført en rekke kliniske studier av den kolesterolsenkende effekten til ezetimib. Flere av disse er gjengitt i refusjonsrapporten for Inegy og vil ikke omtales ytterligere her. Det foreligger foreløpig ingen data fra studier av effekten av ezetimib på sykdom og død.

I refusjonssøknaden sammenlignes effekten av ezetimib + simvastatin med atorvastatin. To studier av Ballantyne danner grunnlaget for sammenligningen, og vil derfor omtales nærmere.

I den første studien (Ballantyne et al. 2004) ble 788 pasienter randomisert til tre like store grupper. Hver gruppe fikk tvungen økning av statindosen over fire behandlingsperioder av seks uker. Den første gruppen fikk 10 mg atorvastatin daglig i fire uker, deretter ble dosen doblet for hver titrering (10-20-40-80 mg). Den andre gruppen startet med 10 mg ezetimib og 10 mg simvastatin, gitt i fast kombinasjon. Simvastatindosen ble doblet for hver titrering (10/10-10/20-10/40-10/80). Den siste gruppen fikk ezetimib og 20 mg simvastatin de første fire ukene, deretter to perioder á fire uker med 10/40 mg, og til sist 10/80 mg.

All lipidsenkende behandling ble seponert 7-9 uker før studiestart etterfulgt av fire uker med placebo.

Inklusjonskriterier var blant annet at pasientene tilhørte en av tre risikogrupper:

- Etablert koronarsykdom eller ekvivalent risiko eller  $\geq 2$  risikofaktorer som gir  $> 20\%$  10-års risiko for koronarsykdom, og LDL  $\geq 130$  mg/dl (3,37 mmol/l)
- Ingen koronarsykdom e.l., og  $\geq 2$  risikofaktorer og LDL  $\geq 160$  mg/dl (4,14 mmol/l)
- Ingen koronarsykdom e.l., og  $< 2$  risikofaktorer og LDL  $\geq 190$  mg/dl (4,92 mmol/l)

Baseline LDL-kolesterol var i gjennomsnitt ca 180 mg/dl (4,67 mmol/l).

Studiens primære endepunkt var gjennomsnittlig prosentvis endring i LDL-kolesterol fra baseline til slutten av den initiale seksukersperioden. Sekundære endepunkter var blant annet endring i LDL-nivået fra baseline til slutten av den andre og den fjerde perioden.

Tabell 1. Endring i LDL-kolesterol fra baseline

	%-vis endring i LDL-kolesterol fra baseline
<b>Uke 6</b>	
Atorvastatin 10 mg	-37,2
Ezetimib/simvastatin 10/10 mg	-46,1
Ezetimib/simvastatin 10/20 mg	-50,3
<b>Uke 12</b>	
Atorvastatin 20 mg	-44,3
Ezetimib/simvastatin 10/20 mg	-50,2
Ezetimib/simvastatin 10/40 mg	-54,3
<b>Uke 18</b>	
Atorvastatin 40 mg	-49,1
Ezetimib/simvastatin 10/40 mg	-55,6
<b>Uke 24</b>	
Atorvastatin 80 mg	-52,5
Ezetimib/simvastatin 10/80 mg	-59,4

Resultatene (se tabell 1) for alle ezetimib/simvastatin-kombinasjoner var statistisk signifikant forskjellig ( $p \leq 0,05$ ) fra atorvastatin i den spesifiserte perioden.

Den andre studien (Ballantyne et al. 2005) gikk over seks uker og omfattet 1 902 pasienter randomisert til åtte ulike behandlingsarmer: ezetimib + simvastatin (10/10, 10/20, 10/40 og 10/80 mg); og atorvastatin (10, 20, 40 og 80 mg).

All lipidsenkende behandling ble seponert 7-9 uker før studiestart etterfulgt av fire uker med placebo.

Inklusjonskriterier var blant annet at pasientene tilhørte en av fire risikogrupper:

- Etablert koronarsykdom eller ekvivalent risiko og LDL  $\geq 130$  mg/dl (3,4 mmol/l)
- Ingen koronarsykdom e.l. og  $\geq 2$  risikofaktorer (10-års risiko for koronar hjertesykdom 10-20%) og LDL  $\geq 130$  mg/dl (3,4 mmol/l)
- Ingen koronarsykdom e.l. og  $\geq 2$  risikofaktorer (risiko  $< 10$  %) og LDL  $\geq 160$  mg/dl (4,1 mmol/l)
- Ingen koronarsykdom e.l. og  $< 2$  risikofaktorer og LDL  $\geq 190$  mg/dl (4,9 mmol/l)

Pasientene ble stratifisert på bakgrunn av LDL-verdier (130-160 mg/dl; 160-190,190+) før randomisering. Baseline LDL-kolesterol var i gjennomsnitt ca 178 mg/dl.

Studiens primære endepunkt var gjennomsnittlig prosentvis endring i LDL-kolesterol fra baseline til slutten av seksukersperioden, for ezetimib/simvastatin og atorvastatin uavhengig av dose. Sekundære endepunkter var blant annet endring i LDL-nivået for hver mg-ekvivalente statindose og for ezetimib/simvastatin 10/20 mg mot atorvastatin 10 mg.

Resultatene fra studien viser at ezetimib/simvastatin gav signifikant større reduksjon i LDL-kolesterolnivået enn atorvastatin, for alle mg-ekvivalente doser og for alle doser samlet (se tabell 2).

Tabell 2. Endring i LDL-kolesterol fra baseline

Statindose	% -vis endring i LDL-kolesterol fra baseline				
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	Alle doser
Atorvastatin	-36,1	-43,7	-48,3	-52,9	-45,3
Ezetimib/simvastatin	-47,1	-50,6	-57,4	-58,6	-53,4

( $p \leq 0,01$ ) for forskjellen mellom mg-ekvivalente doser statin

## 5. EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV EZETIMIB (EZETROL)

Refusjonssøknaden omfatter kun behandling med ezetimib gitt som tillegg til simvastatin, for følgende pasientgrupper:

- Pasienter med etablert aterosklerotisk sykdom
- Personer med betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom basert på en samlet vurdering av risikofaktorer, som arv, høyt blodtrykk, røyking, overvekt eller kronisk nyresykdom inkludert nyretransplantasjon, i tillegg til kolesterolnivået.
- Pasienter med familiær hyperkolesterolemi
- Pasienter som ikke tåler høyere doser simvastatin og/eller som har interaksjonsproblemer

Det forutsettes videre at pasientene ikke har oppnådd ønsket kolesterolreduksjon etter titrering til høyest tolererte dose simvastatin, jamfør refusjonsvilkår for punkt 12L.

### Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det er i utgangspunktet kun søkt om generell refusjon for ezetimib i kombinasjon med simvastatin 20 og 40 mg. Det er i denne forbindelse valgt en enkel kostnadsminimeringsanalyse, der pris på ezetimib + simvastatin sammenlignes med pris for klinisk ekvivalente doser atorvastatin. Denne analyseformen er valgt fordi legemiddelkostnaden vil være den eneste potensielle forskjellen i ressursbruk forutsatt at effekten er sammenlignbar. Det forutsettes da at lik kolesterolsenkende effekt gir lik effekt på hjertekarsykdom og død, og at det ikke er forskjeller i bivirkninger mellom alternativene som sammenliknes.

Ezetimib + simvastatin 20 mg eller 40 mg er sammenliknet med atorvastatin 40 mg eller atorvastatin 80 mg. Det er søkt om refusjon på bakgrunn av refusjonsvilkårene som spesifiserer at simvastatin er førstevalg. For pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig reduksjon i kolesterolnivået kan tilleggsbehandling med ezetimib være et alternativ. Det vil si at de har prøvet simvastatin 80 mg uten tilstrekkelig effekt eller at de står på simvastatin 20 mg eller 40 mg



uten tilstrekkelig effekt og ikke kan øke dosen ytterligere pga bivirkninger. For disse pasientene er atorvastatin det alternativet som er mest brukt i dag. Ca 10 % av alle statinbrukere står i dag på atorvastatin 40 mg eller atorvastatin 80 mg (kilde Farmastat). Atorvastatin gir vesentlig høyere kolesterolsenkende effekt enn simvastatin i samme styrke (Law et al. 2003). Ut fra dette synes sammenlikningen med atorvastatin 40 mg og atorvastatin 80 mg rimelig.

### Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Analysen tar utgangspunkt i at effekten av ezetimib + simvastatin 20 mg eller 40 mg og atorvastatin 40 mg eller 80 mg er den samme. To kliniske studier (Ballantyne 2004 og 2005) legges til grunn for denne forutsetningen. Effekten av de ulike behandlingsalternativene er oppsummert opp i tabell3:

Tabell 3. Prosentvis endring i LDL-kolesterol fra baseline.

	% -vis endring i LDL-kolesterol fra baseline	
	Ballantyne 2004	Ballantyne 2005
Atorvastatin 20 mg	-43,7	-44,3
Atorvastatin 40 mg	-48,3	-49,1
Ezetimib/simvastatin 10/20 mg	-50,6	-50,2
Atorvastatin 80 mg	-52,9	-52,5
Ezetimib/simvastatin 10/40 mg	-57,4	-55,6
Ezetimib/simvastatin 10/80 mg	-58,6	-59,4

Ballantynes finner en reduksjon i LDL kolesterol med atorvastatin 40 mg på 48 % og 49 %. For atorvastatin 80 mg er tallene 53 % reduksjon. Dette er i overensstemmelse med en metaanalyse i British Medical Journal(Law et al. 2003) fra 2003 som viser reduksjon i LDL på 49 % med atorvastatin 40 mg og 55 % med atorvastatin 80 mg.

Når det gjelder reduksjonen ved bruk av Ezetimib 10/20 mg og 10/40 mg viser de to studiene til Ballantyne følgende effekter på reduksjon i LDL kolesterol:

ezetimib/simvastatin 10/20: -50,6 %; -50,2 %  
 ezetimib/simvastatin 10/40: - 57,4 %; - 55,6 %

Det finnes i alt minst 6 studier (Davidson et al. 2002), (Goldberg et al. 2004), (Ballantyne et al. 2003), (Ballantyne et al. 2004), (Ballantyne et al. 2005), (Bays et al. 2004) som har resultater for ezetimib/simvastatin 10/20 mg eller 10/40 mg. Resultatene var som følger i de respektive studiene:

ezetimib + simvastatin 20 mg: -45 %; -50,3 %; - 50,5 %; - 50,5 %; -51,9 % og -53 %  
 ezetimib + simvastatin 40 mg: -53 %; -54,9 %; - 55,2 %; - 55,6 %; -57,4 % og -59 %

Bruken av Ballantynes studier ser rimelig ut i og med at de valgte studiene har resultater midt i intervallet. Studiene er imidlertid alle gjort på pasienter som har avbrutt lipidsenkende behandling minst 6 uker før studien, og de er så satt på en fast dose ezetimib eller statin og ikke titrert opp. Strengt tatt burde effekten på LDL vært studert i sammenliknende studier hos pasienter som ikke når behandlingsmålet på maksimal tolerert dose med simvastatin.

Tabell 4. Sammenlikning av effekt på LDL kolesterol for ulike styrker av de to mest brukte statinene og ezetimib (Kilde Law 2003, Ballantyne 2003 og 2004).

Effekt på LDL	10 mg	20 mg	40mg	80 mg
Simvastatin	27%	32%	37%	42%
Atorvastatin	37%	43%	49%	55%
Ezetimib + simvastatin		51%	55%	59%

Det foreligger ingen langtidsstudier som viser effekt på hjerte-/karsykdom eller - død. Det er til tross for dette sannsynlig at kolesterolsenkning reduserer risikoen for sykdom og død uavhengig av hvordan kolesternivået reduseres. Det er likevel viktig at dokumentasjon for effekt på sykdom og død framskaffes så fort som mulig, og dokumentasjon av langtidseffekter av ezetimib bør innhentes (Referat fra Blåreseptnemndas møte 14. desember 2005).

#### Kostnader

Refusjonssøker ser kun på legemiddelkostnadene ved de ulike behandlingalternativene. Med bakgrunn i dette er følgende tabell satt opp i søknaden:

Tabell 5. Legemiddelkostnader for simvastatin, atorvastatin og ezetimib ved søknad om refusjon. Kroner AUP. Pris for simvastatin er trinnpris.

	Styrke	Pakning	AIP	AUP	AIP/tablett	AUP/tablett
Ezetrol	10 mg	98	964	1299,63	9,84	13,26
Simvastatin	20 mg	100	107,26	171,7	1,09	1,75
Simvastatin	40 mg	100	148,40	231,80	1,51	2,32
Ezetrol + simvastatin	10 mg + 20 mg	98*	1071,26**	1471,33**	10,75	<b>15,01**</b>
Atorvastatin	40 mg	100	1174,68	1576,10	11,75	15,76
Ezetrol + simvastatin	10 mg + 40 mg	98*	1115,8**	1531,43**	11,38**	<b>15,63**</b>
Atorvastatin	80 mg	100	1174,68	1576,10	11,75	15,76

\* Av hver \*\* Sum

En sammenlikning viser at Ezetrol/simvastatin 20 mg vil koste 0,75 kroner mindre enn atorvastatin 40 mg per dag. Ezetrol/simvastatin 40 mg vil koste 13 øre mindre enn atorvastatin 80 mg per dag. Prisene på 30 pakninger simvastatin og Ezetrol er også billigere enn tilsvarende pakningsstørrelser Lipitor.

### Legemiddelets kostnadseffektivitet

Kombinasjonen ezetimib og simvastatin 20 mg er vist å ha sammenlignbar effekt med atorvastatin 40 mg med hensyn til reduksjon av LDL-kolesterol. I følge tabellen er en dagsdose av denne kombinasjonen billigere enn en dagsdose atorvastatin 40 mg. Likeledes er effekten av ezetimib og simvastatin 40 mg ekvivalent med atorvastatin 80 mg på reduksjon i LDL-kolesterol, men gir en lavere kostnad per dag. Basert på data om effekt og sikkerhet og de oppgitte prisene synes ezetimib/simvastatin ut fra dette å være et kostnadseffektivt alternativ til de aktuelle atorvastatinstyrkene.

## 6. DISKUSJON

### En totalvurdering

Det er søkt om refusjon for ezetimib som tillegg til simvastatin 20 mg eller simvastatin 40 mg for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av høyeste tolererte styrke simvastatin. For disse pasientene framstår atorvastatin 40 mg og atorvastatin 80 mg som de mest relevante sammenlikningsalternativene.

Studier viser at ezetimib som tillegg til simvastatin 20 mg eller simvastatin 40 mg har omtrent samme kolesterolsenkende effekt som henholdsvis atorvastatin 40 mg og atorvastatin 80 mg. En sammenlikning av legemiddelkostnadene viser at å legge ezetimib til simvastatin 20 mg eller simvastatin 40 mg koster omtrent det samme som å bruke atorvastatin 40 mg eller atorvastatin 80 mg. Disse kombinasjonene synes derfor å være kostnadseffektive.

Ezetimib lagt til simvastatin 80 mg synes imidlertid å kunne bidra med en ytterligere kolesterolsenkning sammenliknet med atorvastatin 80 mg. Også ezetimib gitt i tillegg til atorvastatin vil kunne gi en kolesterolsenkning utover det høye doser av atorvastatin alene kan gi. Pasienter som trenger større kolesterolsenkende effekt enn atorvastatin 80 mg kan derfor legge ezetimib til simvastatin 80 mg eller til atorvastatin. Det er imidlertid ikke søkt om refusjon for ezetimib kombinert med simvastatin 80 mg eller ezetimib kombinert med atorvastatin. Utover dette kan det å legge ezetimib til simvastatin eller lave doser atorvastatin være et alternativ for de pasientene som får problemer med bivirkninger på høye doser atorvastatin. Monoterapi med ezetimib er et alternativ for pasienter som ikke tolererer statiner. Det er imidlertid ikke søkt om refusjon for monoterapi.

## Valg av refusjonsordning

Ezetimib som tillegg til simvastatin 80 mg eller atorvastatin er et alternativ for pasienter med behov for ekstra stor kolesterolreduksjon, enten fordi de ikke får tilstrekkelig reduksjon av kolesterolet med høyeste dose atorvastatin eller fordi de ikke kan bruke slike høye doser pga bivirkninger.

En gruppe pasienter hvor særskilt mange trenger ekstra stor kolesterolreduksjon er pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Dette er en gruppe som har betydelig øket risiko for hjertekarsykdom. Legemiddelverket antar derfor at bruken av ezetimib kan være kostnadseffektiv for denne pasientgruppen. Dette inkluderer monoterapi.

Det finnes antakelig enkelte pasienter også utenfor gruppen med familiær hyperkolesterolemi som trenger tilsvarende stor kolesterolreduksjon. Antallet slike pasienter antas imidlertid å være lavt. Ved innvilgelse av generell refusjon til pasienter som ikke har familiær hyperkolesterolemi antas faren for at ezetimib forskrives utenfor refusjonsvilkår å være betydelig større enn for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som er en vel avgrenset gruppe.

Et eventuelt vedtak om generell refusjon av ezetimib til pasienter med familiær hyperkolesterolemi bør gjøres midlertidig og revurderes etter 2 år (våren 2009). Resultater av studier med hjertekarsykdom og død som endepunkter forventes da å foreligge.

Vi understreker at det er viktig at refusjonsvilkårene formidles på en klar måte i reklame for produktet, slik at forskrivning i strid med refusjonsvilkårene forhindres. Ved overtredelse av reklamebestemmelsene kan Statens legemiddelverk kreve den konkrete reklamen stoppet eller inndratt og pålegge den som driver reklamen å sende ut en beriktigelse til alle som mottok den ulovlige reklamen. Ved gjentatte overtredelser kan Statens legemiddelverk forby all reklame for vedkommende produkt for kortere eller lengre tid eventuelt gi et permanent forbud.

## 7. KONKLUSJON

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at ezetimib lagt til simvastatin 20 mg og simvastatin 40 mg er kostnadseffektiv behandling sammenlignet med atorvastatin 40 og 80 mg. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at ezetimib er kostnadseffektivt for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon med høye styrker statin. I tillegg kan ezetimib være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter med interaksjonsproblemer.

*Statens legemiddelverk vedtar at ezetimib (Ezetrol) innvilges generell refusjon etter § 9 punkt 12 litra L med følgende vilkår:*

*Stønad ytes bare ved*

*i) etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon),  
eller*

*ii) betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt, ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien. Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen. Alle pasienter med behov for medikamentell lipidsenkende behandling skal bruke simvastatin, med mindre andre refusjonsberettigede lipidsenkende legemidler må brukes av tungtveiende medisinske grunner. Dette må i så fall begrunnes i journalen.*

*Spesielt for ezetimib (Ezetrol) gjelder følgende vilkår:*

*Alle pasienter med behov for medikamentell lipidsenkende behandling skal bruke simvastatin, med mindre andre refusjonsberettigede lipidsenkende legemidler må brukes av tungtveiende medisinske grunner. Dette må i så fall begrunnes i journalen.*

- 1. Som tillegg til statin hos pasienter med påvist familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår lipidsenkende målsetting med statin i maksimal tolererbar dose.*
- 2. Sammen med simvastatin 20 mg eller 40 mg daglig til pasienter som ikke oppnår lipidsenkede målsetting med maksimal dose simvastatin.*
- 3. I kombinasjon med fluvastatin eller pravastatin hos pasienter som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin på grunn av interaksjonsproblemer*
- 4. Som monoterapi til pasienter med behov for lipidsenkende behandling som ikke tolererer noe statin på grunn av interaksjoner eller bivirkninger.*

*Legemiddelets fremtidige kostnadseffektivitet er usikker. Vedtaket er derfor tidsbegrenset frem til 01.08.2009, jf. legemiddelforskriften § 14-24. Legemiddelverket vil i den forbindelse gjøre en ny vurdering av preparatets refusjonsverdighet. Videre refusjonsverdighet fra dette tidspunktet betinges på at ny legemiddeløkonomisk analyse er oss i hende innen 01.02.2009.*

Statens legemiddelverk, 2007

Erik Hviding  
seksjonssjef

Lars Granum  
Seniorrådgiver

Anders Hansen  
forsker

## REFERANSER

- Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J (2005) 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* 149:464-73
- Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J (2004) Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 93:1487-94
- Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP (2003) Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 107:2409-15
- Bays HE, Ose L, Fraser N, Tribble DL, Quinto K, Reyes R, Johnson-Levonas AO, Sapre A, Donahue SR (2004) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 26:1758-73
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP (2002) Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 40:2125-34
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB (2004) Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 79:620-9
- Kristiansen IS, Wisløff TF (2003) Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon - en systematisk litteratyr gjennomgang. Vedlegg til Legemiddelverkets terapianbefaling: behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og kar-sykdom. *Nytt om Legemidler*
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:1423-