

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2019103220 (LMST)
Sagsnr. 2019110709 (MTN)
Den 27. januar 2020

Medicintilskudsnetts indstilling – Pravafenix

Galephar Nordic ApS har den 7. oktober 2019 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Pravafenix til: "*Patienter med kombineret hyperlipidæmi*". I høringssvar af den 9. januar 2020 foreslår Galephar Nordic ApS i stedet for generelt klausuleret tilskud til "*Voksne patienter med kombineret hyperlipidæmi og høj kardiovaskulær risiko, for at reducere triglycerider og øge HDL kolesterol, når LDL kolesterol er tilstrækkeligt under kontrol, mens patienten er i behandling med pravastatin 40 mg monoterapi*".

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af såvel ansøgning som høringssvar.

Sagen blev behandlet på vores møder den 26. november 2019 og den 21. januar 2020.

Vi indstiller, under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Pravafenix

(hårde kapsler med indhold af pravastatin og fenofibrat i styrken 40 mg+160 mg)

ikke får generelt klausuleret tilskud.

Pravafenix er ifølge produktresuméet¹ indiceret som et supplement til diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion) til behandling af blandet hyperlipidæmi hos voksne patienter med høj kardiovaskulær risiko, for at reducere triglycerider og øge HDL-kolesterol, når LDL-kolesterol niveauerne er tilstrækkeligt under kontrol, mens patienten er i behandling med pravastatin 40 mg monoterapi.

Der er udført et klinisk studie² med pravastatin+fenofibrat 40 mg+160 mg over for pravastatin 40 mg daglig hos patienter med blandet hyperlipidæmi og høj kardiovaskulær risiko, som ikke nåede behandlingsmålet for LDL-kolesterol og triglycerider efter 8 ugers behandling med pravastatin 40 mg (samlet population = 248). Studiet påviste en statistisk signifikant effekt på det primære endepunkt, som var reduktion af non-HDL kolesterol (LDL+VLDL), ved behandling med kombinationen pravastatin+fenofibrat i forhold til pravastatin alene efter 12 uger. Kombinationsbehandlingen var desuden forbundet med en statistisk signifikant forbedring af de sekundære endepunkter; et fald i LDL-kolesterol og triglycerider, samt en stigning i HDL-kolesterol, i forhold til pravastatin alene efter 12 uger. Sikkerheden ved behandling med fenofibrat er undersøgt i FIELD-studiet³, hvor 9795 patienter fik behandling med fenofibrat eller placebo i en 5-årig periode. Studiet fandt, at fenofibrat generelt var veltolereret og have en god sikkerhedsprofil uanset samtidige behandlinger.

På det danske marked findes der på nuværende tidspunkt en række statiner med generelt tilskud, herunder simvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin og rosuvastatin, hvoraf flertallet koster under 1 kr. om dagen. Fluvastatin har generelt klausuleret tilskud og koster omkring 2,50 kr. om dagen. Gemfibrozil, som er det eneste markedsførte fibrat på det danske marked, koster 8 kr. for 600 mg 2 gange dagligt. Der er generelt klausuleret tilskud til gemfibrozil til *patienter med isoleret forhøjelse af triglycerid eller patienter med kombineret hyperlipidæmi evt. i kombination med statin*.

Behandlingsprisen for Pravafenix er lidt lavere sammenlignet med behandling med pravastatin og fibratet gemfibrozil som enkeltstoflægemidler. Pravafenix er i udleveringsgruppe B, hvilket indebærer, at alle læger kan udskrive lægemidlet på recept.

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) anbefaler i sin behandlingsvejledning om *Dyslipidæmi*⁴, at statinerne atorvastatin 20-80 mg og rosuvastatin 10-40 mg anvendes som førstevalg til behandling af forhøjet LDL-kolesterol, da disse reducerer plasma LDL-kolesterol med 30-55%. Selskabet skriver derudover, at alle statiner har veldokumenteret effekt på forebyggelse af hjertekarsygdom. DCS skriver endvidere, at ved utilfredsstillende værdier af LDL-kolesterol trods maksimal tolereret statinbehandling kan suppleres med ezetimib 10 mg, og ved yderligere behov for lipidsænkende behandling kan suppleres med anionbytter. Hos patienter med et vedvarende forhøjet triglyceridniveau over 8-10 mmol/L kan der - ifølge DCS - være behov for at behandle med et fibrat (gemfibrozil 600 mg x 2) eller alternativt fiskeolie i en dosis på mindst 3-4 g/dag. Patienter med forhøjet vedvarende triglycerid bør desuden henvises til diætistvejledning. Hos patienter med hjertekarsygdom og dyslipidæmi karakteriseret af høje triglycerider og lavt HDL-kolesterol kan behandling med gemfibrozil 600 mg x 2 overvejes til udvalgte patienter som regel i kombination med et statin. Selskabet skriver endvidere, at kombinationsbehandling af statin og gemfibrozil er forbundet med en øget risiko for muskelgener og rhabdomyolyse og anfører, at denne behandling er en specialisopgave. Kombinationen pravastatin+fenofibrat omtales ikke i vejledningen fra DCS, da denne kombination ikke tidligere har været markedsført i Danmark.

Galephar Nordic henviser i sit hørings svar til 2019 ESC/EAS Guideline for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk⁵ fra European Society of Cardiology og European Atherosclerosis Society, hvor det fremgår, at kombinationsbehandling med statiner og gemfibrozil øger risikoen for myopati, og at gemfibrozil derfor bør undgås sammen med statiner. Der er ingen eller meget lille øget risiko for myopati, når statiner kombineres med andre fibrater, såsom fenofibrat, bezafibrate eller ciprofibrate. Af guidelinens afsnit om effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet fremgår det, at der hverken i FIELD⁶- eller ACCORD⁷-studiet er påvist en reduktion af de samlede klinisk betydende endepunkter såsom dødelighed og kardiovaskulære komplikationer for fenofibrat, mens dette er vist for gemfibrozil i Helsinki Heart Study⁸. Ifølge guidelinen er den samlede effekt af fibrater på kardiovaskulære endepunkter meget mindre robust sammenlignet med statiner, hvorfor der er behov for yderligere studier af de potentielle kardiovaskulære fordele ved fibrater.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) skriver i deres vurderingsrapport for Pravafenix⁹, at pravastatins ækvipotens er lavere sammenlignet med andre statiner, og at det individuelle respons hos en patient ikke kan generaliseres til hele populationen. I klinisk praksis er der ingen grund til at skifte patienter, der kontrolleres med et statin, til Pravafenix. På denne baggrund vurderer CHMP, at indikationen for Pravafenix skal begrænses til patienter, der i forvejen er tilstrækkeligt kontrolleret for deres LDL-kolesterolniveauer i behandling med pravastatin 40 mg monoterapi. Dette er særligt vigtigt, fordi behandling med pravastatin ikke er så potent som andre statiner til reduktion af LDL-kolesterol⁹.

Ifølge tal fra medstat.dk¹⁰ indløste 650.400 personer recept på statiner og 5.000 personer recept på fibratet gemfibrozil i 2018. Receptindløsningerne på statinerne fordeler sig på simvastatin 48%, atorvastatin 47%, rosuvastatin 7,8%, pravastatin 0,9% og fluvastatin 0,5%.

Vi indstiller, at Pravafenix *ikke* får generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul: "*Voksne patienter med kombineret hyperlipidæmi og høj kardiovaskulær risiko, for at reducere triglycerider og øge HDL kolesterol, når LDL kolesterol er tilstrækkeligt under kontrol, mens patienten er i behandling med pravastatin 40 mg monoterapi*".

Vi finder, at Pravafenix har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt for patienter omfattet af den godkendte indikation, som er stort set identisk med den ansøgte klausul; *behandling af blandet hyperlipidæmi hos voksne patienter med høj kardiovaskulær risiko, for at reducere triglycerider og øge HDL-kolesterol, når LDL-kolesterol niveauerne er tilstrækkeligt under kontrol, mens patienten er i behandling med pravastatin 40 mg monoterapi*. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at den godkendte indikation for Pravafenix i forbindelse med godkendelsen i EMA blev begrænset til netop denne patientgruppe med henvisning til, at pravastatin er mindre potent end andre statiner, og at der i klinisk praksis ikke er grund til at skifte patienter, der kontrolleres med et statin, til Pravafenix. For patienter omfattet af den godkendte indikation vurderer vi, at lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi. Vi har derudover lagt vægt på, at behand-

lingsprisen for Pravafenix er lidt lavere sammenlignet med behandling med pravastatin og fibratet gemfibrozil som enkeltstoflægemidler.

Vi vurderer dog, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Pravafenix til den ansøgte klausul *"Voksne patienter med kombineret hyperlipidæmi og høj kardiovaskulær risiko, for at reducere triglycerider og øge HDL kolesterol, når LDL kolesterol er tilstrækkeligt under kontrol, mens patienten er i behandling med pravastatin 40 mg monoterapi"*, som er stort set identisk med den godkendte indikation, vil være risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation. Det kunne for eksempel være til patienter, der er velbehandlet hvad angår LDL kolesterol på et af de mere potente statiner, og hvor lægen ønsker at tillægge et fibrat til denne behandling, og dermed ordinerer Pravafenix i stedet for det mere potente statin.

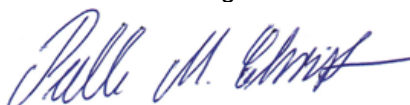
Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at patientgruppen, der er omfattet af den ansøgte klausul for Pravafenix - efter vores vurdering - er meget lille, samt at Pravafenix kan udskrives af alle læger. Tal fra medstat.dk viser, at i 2018 indløste 5.600 personer recept på pravastatin ud af samlet 650.400 personer i statinbehandling, svarende til 0,9% af populationen. I 2018 indløste 5.000 personer recept på fibratet gemfibrozil. Vi antager, at de fleste af disse patienter har hjertekarsygdom og dyslipidæmi karakteriseret af høje triglycerider og lavt HDL-kolesterol, og at behandlingen er opstartet af en specialist. Vi antager også, at de fleste af disse patienter er i samtidig behandling med et af de mere potente statiner, som anbefales af DCS. Disse patienter er ikke omfattet af den godkendte indikation og bør ikke skifte til behandling med Pravafenix, der indeholder et mindre potent statin sammenlignet med de anbefalede statiner atorvastatin og rosuvastatin. Vi finder således, at der ved tildeling af klausuleret tilskud til den ansøgte klausul vil være risiko for, at nogle patienter vil få en dårligere behandling.

Galephar Nordic henviser i sit hørings svar til guidelinen fra ESC/EAS, der siger, at kombinationsbehandling med statiner og gemfibrozil øger risikoen for myopati, og at gemfibrozil derfor bør undgås sammen med statiner, samt at der er ingen eller meget lille øget risiko for myopati, når statiner kombineres med andre fibrater, såsom fenofibrat, bezafibrate eller ciprofibrate. Vi henholder os til, at DCS i sin behandlingsvejledning for dyslipidæmi anfører, at kombinationsbehandling af statin og gemfibrozil til patienter med kombineret hyperlipidæmi er en opgave for en specialist, som – efter vores vurdering - kan lave den relevante afvejning af effekt og bivirkninger for den enkelte patient. Kombinationsbehandling med pravastatin+fenofibrat er ikke omtalt i denne vejledning. Vi mener, at iværksættelse af behandling med Pravafenix hos patienter med kombineret hyperlipidæmi, der ikke når behandlingsmålene for triglycerider og HDL kolesterol på behandling med pravastatin 40 mg, ligeledes vil være en opgave for en specialist. Endeligt bemærker vi, at der ikke er påvist effekt på de samlede klinisk betydende kardiovaskulære endepunkter ved behandling med fenofibrat, som det er tilfældet med gemfibrozil.

Vi mener ikke, at der er ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat.

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Pravafenix opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

¹ Produktresumé for Pravafenix. European Medicines Agency. 17. maj 2011. Besøgt 3. december 2019. Tilgængelig fra:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pravafenix#product-information-section>

² Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. Am J Cardiol. 2010 Sep 15;106(6):787-92.

-
- ³ Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1949-61.
- ⁴ Dansk Cardiologisk Selskab. Dyslipidæmi. Behandlingsvejledning. Maj 2019. Tilgængelig fra: <https://www.nbv.cardio.dk/dyslipidaemi>
- ⁵ Mach et al. 2019. ESC/EAS Guideline for the management of dyslipidaemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2020) 41, 111_188 doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- ⁶ Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849_1861.
- ⁷ Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563_1574.
- ⁸ Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al. Helsinki Heart Study: primaryprevention 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;317:1237_1245.
- ⁹ European Medicines Agency. Assessment report for Pravafenix. 2011. EMEA/H/C/001243. Tilgængelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pravafenix-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ¹⁰ Medstat.dk. Sundhedsdatastyrelsen. Bemærk, at man ikke kan lægge procenttallene sammen, idet den samme person i visse tilfælde vil tælle med flere gange fx hvis personen i løbet af året er skiftet fra ét statin til et andet statin.