



HEOR Consult ApS
Att. Lars Oddershede

11. marts 2020
Sagsnr. 2019103220

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Pravafenix får ikke generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Pravafenix, hårde kapsler (med indhold af pravastatin+fenofibrat i styrken 40+160 mg) får *ikke* generelt klausuleret tilskud.

Baggrund

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 har 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 betyder, 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 vel-dokumenteret effekt på forebyggelse af hjertekarsygdom. DCS skriver endvidere,

at ved utilfredsstillende værdier af LDL-kolesterol trods maksimal tolereret statin-behandling 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 specialist-opgave.

Kombinationen pravastatin+fenofibrat omtales ikke i vejledningen fra DCS, da denne kombination ikke tidligere har været markedsført i Danmark.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) skriver i deres vurderingsrapport for Pravafenix⁵, 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 pravastatin ikke er så potent et lægemiddelstof som andre statiner til reduktion af LDL-kolesterol⁵.

Ifølge tal fra medstat.dk¹ 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%.

Sagsfremstilling

I har den 7. oktober 2019 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Pravafenix på vegne af Galephar Nordic ApS. I søgte om generelt klausuleret tilskud til "*Patienter med kombineret hyperlipidæmi*".

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnet den 26. november 2019, hvor nettet anbefalede, at Pravafenix ikke får generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul "*Patienter med kombineret hyperlipidæmi*".

Nettet fandt, at Pravafenix ikke har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på alle patienter omfattet af den ansøgte klausul, det vil sige alle patienter med kombineret hyperlipidæmi. Nettet fandt endvidere, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til Pravafenix, vil være risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation.

Vi har partshørt jer over Medicintilskudsnetts indstilling af den 20. december 2019. I jeres høringssvar af den 9. januar 2020 foreslår I i stedet for generelt klausuleret tilskud til følgende tilskudsklausul: "*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.*"

¹ 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.

I jeres hørings svar af den 9. januar 2020 henviser I til 2019 ESC/EAS Guideline for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk⁶ 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 FIELD⁷- eller ACCORD⁸-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 Study⁹. 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.

Jeres hørings svar blev forelagt Medicintilskuds nævnet den 21. januar 2020. Nævnet anbefalede, at Pravafenix heller ikke får generelt klausuleret tilskud til den tilskudsklausul, som I foreslår i jeres hørings svar af den 9. januar 2020.

I sin indstilling af den 27. januar 2020 udtaler nævnet:

"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 behandlingsprisen 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 trigly-

cerider 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 høringssvar 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 har partshørt jer over Medicintilskudsnettets 2. indstilling af den 27. januar 2020. Vi har ikke modtaget et høringssvar fra jer.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens¹⁰ § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Pravafenix har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation til patienter omfattet af den godkendte indikation *"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"*. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at der er påvist en statistisk signifikant effekt af Pravafenix (pravastatin+fenofibrat 40 mg+160 mg) i forhold til pravastatin 40 mg på det primære endepunkt, som var reduktion af non-HDL-kolesterol (LDL+VLDL).

Vi vurderer, at lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den godkendte indikation. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på, at EMA i forbindelse med godkendelsen netop begrænsede indikationen for Pravafenix til patienter, der er velkontrolleret, hvad angår LDL-kolesterol under behandling med pravastatin 40 mg, med henvisning til, at pravastatin er et mindre potent statin end andre statiner. Vi lægger desuden vægt på, at behandlingsprisen for Pravafenix er lidt lavere sammenlignet med behandling med pravastatin og fibratet gemfibrozil som enkeltstoflægemidler.

Med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation.

Vi finder, at der er nærliggende risiko for, at Pravafenix 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 atorvastatin og rosuvastatin, og hvor lægen ønsker at tillægge et fibrat til denne behandling, og ordinerer Pravafenix og dermed pravastatin i stedet for eksempelvis atorvastatin og rosuvastatin. Disse patienter er ikke omfattet af den godkendte indikation og bør ifølge CHMPs vurderingsrapport ikke skifte til behandling med Pravafenix med indhold af pravastatin, der er et mindre potent statin sammenlignet med de af DCS anbefalede statiner atorvastatin og rosuvastatin. CHMP skriver, at der i klinisk praksis ikke er grund til at skifte patienter, der kontrolleres med et statin, til Pravafenix. Vi finder således - i lighed med nævnet - at der ved tildeling af klausuleret tilskud til den klausul, som I foreslår i jeres høringssvar, vil være risiko for, at nogle patienter vil få en dårligere behandling.

Vi finder ikke, at der er ganske særlige forhold, som gør sig gældende, som kan medføre, at der ydes generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud, til Pravafenix, uanset risikoen for anvendelse uden for den godkendte indikation.

Vi finder ikke, at der foreligger andre omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Pravafenix.

Vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, Pravafenix opfylder kriterierne for generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Pravafenix får derfor ikke generelt klausuleret tilskud.

Lovgrundlag

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, stk. 3, nr. 2, samt stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen¹⁰.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering


Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Pravafenix bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundheds- og Ældreministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

-
- 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 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
- ⁶ 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
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P 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;317:1237_1245.
- ¹⁰ Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud (www.retsinformation.dk).