



Organon Danmark

Att.: Peter Wissing

6. maj 2025
Sagsnr. 2025014456

Reference ilt
T +45 20 45 63 12
E ilt@dkma.dk

Nilemdo får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Nilemdo, filmovertrukne tabletter med indhold af bempedoinsyre i styrken 180 mg får med virkning fra markedsføringstidspunktet generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter, der ikke har nået behandlingsmålet for LDL på maksimalt tolereret dosis af atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib, eller som har dokumenteret statinintolerans (har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning) og ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene".

Sagsfremstilling

I har den 7. februar 2025 ansøgt om generelt tilskud til Nilemdo, filmovertrukne tabletter med indhold af bempedoinsyre i styrken 180 mg (herefter Nilemdo).

Godkendt indikation

Hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

Nilemdo er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt:

- i kombination med et statin eller et statin med andre lipidsænkende lægemidler hos patienter, der ikke kan nå de ønskede mål for LDL-kolesterol med den maksimalt tolererede dosis af et statin eller
- alene eller i kombination med andre lipidsænkende lægemidler hos patienter, der er statinintolerante, eller hos hvem et statin er kontraindiceret.¹

Kardiovaskulær sygdom

Nilemdo er indiceret til voksne med konstateret eller med høj risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom til reducere af kardiovaskulær risiko ved sænkning af LDL-C-niveauer som et supplement til korrektion af andre risikofaktorer:

- hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis af et statin med eller uden ezetimib, eller
- alene eller i kombination med ezetimib hos patienter, der er statinintolerante, eller for hvem et statin er kontraindiceret.¹

Udleveringsgruppe

Nilemdo fik markedsføringstilladelse den 11. maj 2020 og er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 180 mg én gang dagligt.¹

Generelt om dyslipidæmi

Dyslipidæmi, herunder forhøjet kolesterol, øger risikoen for åreforkalkning og hjertekarsygdomme. Forhøjet kolesterol er en almindelig tilstand i Danmark, hvor omkring 2 millioner mennesker lever med forhøjet kolesterol. Kolesterolniveauet påvirkes af flere faktorer, hvor en kombination af arvelighed, usund kost og for lidt motion ofte spiller en rolle. Forhøjet kolesterol ses især hos ældre og personer med diabetes og forhøjet blodtryk. Hvis kolesterolniveauet er særligt højt, skyldes det ofte arvelige forhold.^{2,3} Familiær hyperkolesterolemie er karakteriseret ved et svært forhøjet LDL-kolesterol og en høj risiko for udvikling af tidligt indsættende aterosklerotisk hjertekarsygdom – især iskæmisk hjertesygdom. Der findes to former for familiær hyperkolesterolemie: heterozygot (én genvariant), hvor LDL-kolesterolniveauet typisk ligger mellem 5-10 mmol/L og homozygot (to genvarianter), der er en sjældnere form, hvor LDL-kolesterolniveauet er endnu højere.⁴

Kolesterol findes i forskellige former, total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.⁵ Forhøjede niveauer af både LDL-kolesterol og triglycerider, ofte kombineret med lavt HDL-kolesterol, er ikke ualmindelige og er forbundet med en øget risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom. Risikoen for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom reduceres proportionelt med den absolut opnåede reduktion i LDL-kolesterol. Behandlingsmålet for LDL-kolesterol er afhængigt af patientens kardiovaskulære risiko.⁶

Anbefalet behandling

Dansk Cardiologisk Selskab

Bempedoinsyre omtales ikke i Dansk Cardiologisk Selskabs fire relevante behandlingsvejledninger *Dyslipidæmi*⁶, *Kronisk koronart syndrom*⁷, *Perifer arteriesygdom*⁸ og *Sygdom i aorta*⁹, da lægemidlet endnu ikke er markedsført i Danmark.

Dyslipidæmi

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning *Dyslipidæmi*⁶ fra 2024 anbefales livsstilsændringer, herunder kostomlægning, som kan sænke LDL-kolesterol med cirka 10% hos patienter med dyslipidæmi. Ved behov for medicinsk behandling af LDL-kolesterol er atorvastatin 20-80 mg eller rosuvastatin 10-40 mg førstvalg, der typisk reducerer LDL-kolesterol med 30-60%. Andre statiner kan også anvendes og alle statiner har veldokumenteret effekt på forebyggelse af kardiovaskulær sygdom. Ifølge et systematisk review¹⁰ fra 2010 medfører atorvastatin 80 mg eller rosuvastatin 40 mg den største reduktion af LDL-kolesterol.

Klager over bivirkninger ved statinbehandling er en udfordring i klinisk praksis, særligt ved kombination med CYP3A4-hæmmere. Der er ikke med sikkerhed klinisk betydende forskelle i bivirkningsprofil mellem statinerne, fraset interaktionsproblematikker. Ved mistænkt statintolerans kan overvejes dosisreduktion af statin. Statiner med lang halveringstid (atorvastatin/rosuvastatin) kan forsøges i lav dosis 5-10 mg 1-3 gange ugentligt. Selskabet anbefaler også, man forsøger et andet statin (2-3 statiner forsøges). Ved utilfredsstillende værdier af LDL-kolesterol trods maksimalt tolereret statinbehandling suppleres med ezetimib 10 mg, som reducerer LDL-kolesterol med yderligere med 15-20%. Anionbytter kan overvejes ved yderligere behov for lipidsænkende behandling.⁶ En meta-analyse¹¹ fra 2016 fandt, at anionbyttere kan reducere LDL-kolesterol med 14-35%, svarende til et gennemsnit på 24%. Størstedelen af de inkluderede studier undersøgte effekten af colesvelam og kun ét af studierne inkluderede colestyramin. Hos enkelte kan PCSK9-hæmmer behandling være en mulighed.⁶

Dansk Selskab for Almen Medicin

I DSAMs kliniske vejledning *Iskæmisk hjerte-kar-sygdom*¹² fra 2022 anbefales, til patienter uden hjerte-kar-sygdom, at starte med atorvastatin 20-40 mg eller rosuvastatin 10-20 mg. Patienter med hjerte-kar-sygdom vil typisk være opstartet med atorvastatin 80 mg eller rosuvastatin 40 mg i kardiologisk afdeling i overensstemmelse med Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning. Hvis behandlingsmålet for LDL ikke opnås med statin alene, anbefales tillæg af ezetimib. Ved bivirkninger af statinbehandling anbefales dosisreduktion eller at forsøge behandling med højpotente statiner med lang halveringstid (atorvastatin 20 mg eller rosuvastatin 5 mg), eller kombinationsbehandling med statin og ezetimib.

Medicinrådet

Ifølge Medicinrådet¹³ er der i klinisk praksis et varierende antal patienter i behandling med statin, som oplever dårligt definerede muskelrelaterede smerter, andet ubehag eller andre generende bivirkninger, hvilket medfører ophør med statinbehandling. Ved mulig statinintolerans skal patienten have afprøvet mindst tre statiner - også i de laveste doser (fx rosuvastatin 2,5-5 mg ugentligt/atorvastatin 5-10 mg ugentligt) - og med forsøg på langsom optitrering før eventuelt behandlingsskift til PCSK9-hæmmere.

European Society of Cardiology

Bempedoinsyre er nævnt i flere af European Society of Cardiology's behandlingsvejledninger^{14,15,16,17,18}, hvor anbefalinger for behandling med bempedoinsyre fremgår af behandlingsvejledningen for perifer arteriesygdom og aortasygdom¹⁷ og for kronisk koronart syndrom¹⁸.

Af den første vejledning fremgår, at statinintolerante patienter med aterosklerotisk perifer arteriel og aortasygdom (PAAD) og høj kardiovaskulær risiko, der ikke når behandlingsmålet for LDL-reduktion med ezetimib, anbefales tillæg af bempedoinsyre som monoterapi eller i kombination med en PCSK9-hæmmer (I,B)^a. Det fremgår endvidere, at bempedoinsyre har vist at reducere kolesterolniveauet med 17-28% og har vist et fald i forekomsten af MACE hos statinintolerante patienter med perifer arteriesygdom (PAD).¹⁷ Af den anden behandlingsvejledning fremgår det, at statinintolerante patienter med kronisk koronart syndrom, der ikke når behandlingsmålet for LDL-reduktion med ezetimib, anbefales kombinationsbehandling med bempedoinsyre (I,B)^a. For patienter, der ikke når behandlingsmålet for LDL-kolesterol ved kombinationsbehandling med statin og ezetimib i maksimalt tolererede doser, er tillæg af PCSK9-hæmmer rekommanderet (I,A)^b, mens ESC angiver, at tillæg af bempedoinsyre bør overvejes (IIa,C)^c.¹⁸

Ugeskrift for Læger (UfL)

Evidensen for statinintolerans er gennemgået i Ugeskrift for Lægers statusartikel *Statinintolerans*¹⁹ fra 2015. Af artiklen fremgår, at behandling med statiner anses for at være sikker og er veltålt hos langt størstedelen af patienterne. I register- og observationsstudier har man dog fundet, at der er en prævalens på 7-29% af statinassocierede muskelgener, og at patienter, som har disse gener, i højere grad er tilbøjelig til at afbryde deres behandling. Incidensen af disse bivirkninger syntes

^a I,B omfatter ifølge ESC evidens og/eller konsensus om, at en specifik behandling er gavnlig, nyttig eller effektiv, hvor data stammer fra en enkelt randomiseret klinisk undersøgelse eller større ikke-randomiserede studier.

^b I,A omfatter ifølge ESC evidens og/eller konsensus om, at en given behandling er gavnlig, nyttig eller effektiv, hvor data stammer fra flere randomiserede kliniske undersøgelser eller meta-analyser.

^c IIa,C omfatter ifølge ESC modstridende evidens og/eller divergerende meninger om nytteværdien/effekten af en given behandling, hvor evidens/mening taler for nytte/effekt, hvor data stammer fra ekspertkonsensus og/eller mindre studier, retrospektive studier og/eller registerundersøgelser.

imidlertid at være højere i klinisk praksis, hvor især muskelgener kan være en klinisk udfordring. Forfatterne skriver, at de patienter, som grundet bivirkninger ikke tåler statinbehandling i anbefalet dosis, kan forsøge lav dosis af et højpotent statin, eventuelt med tillæg af et andet kolesterolsænkende lægemiddel.

Studier med bempedoinsyre

Reduktion af LDL-kolesterol

Effekten af bempedoinsyre 180 mg én gang dagligt på reduktion af LDL-kolesterol er undersøgt i de fire CLEAR-studier (Harmony, Wisdom, Serenity og Tranquility)^{1,20,21,22,23}. I tre af studierne^{1,20,21,22} er bempedoinsyre alene sammenlignet med placebo, hvor et af studierne^{1,23} sammenligner bempedoinsyre+ezetimib med placebo+ezetimib.

Studierne inkluderede patienter med atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom og/eller heterozygot familær hyperkolesterolæmi, hvor patienterne enten var i maksimalt tolereret statinbehandling med eller uden supplerende lipidsænkende behandling (CLEAR Harmony²⁰ og CLEAR Wisdom²¹) eller var statinintolerante^d (CLEAR Serenity²² og CLEAR Tranquility²³).

For patienter i maksimalt tolereret statinbehandling viste bempedoinsyre for det primære endepunkt, ændring i LDL-kolesterol efter 12 uger, en signifikant reduktion i LDL-kolesterol på henholdsvis 17,4%²¹ og 18,1%²⁰ efter justering for placebo.

For patienter med statinintolerans^d viste bempedoinsyre for det primære endepunkt, ændring i LDL-kolesterol efter 12 ugers behandling, en signifikant reduktion i LDL-kolesterol på henholdsvis 21,4%²² og 28,5% (bempedoinsyre+ezetimib)²³ efter justering for placebo.

Reduktion af major adverse cardiovascular events [MACE] (CLEAR Outcomes-studiet)^{1,24,25}

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, der undersøgte effekten af bempedoinsyre 180 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo hos patienter med statinintolerans^e og enten etableret atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller høj kardiovaskulær risiko (samlet patientgruppe = 13.970).

For det primære kombinerede endepunkt, død af kardiovaskulære årsager, nonfatalt myokardieinfarkt, nonfatal apopleksi eller koronar revaskularisering (MACE-4), viste studiet signifikant færre events i bempedoinsyregruppen (5,3%) sammenlignet med placebogruppen (7,6%), svarende til en absolut risikoreduktion på 2,3%. For det sekundære kombinerede endepunkt, kardiovaskulær årsag, nonfatalt myokardieinfarkt eller nonfatalt apopleksi (MACE-3), viste studiet signifikant færre events i bempedoinsyregruppen (4,0%) sammenlignet med placebogruppen (6,4%) svarende til en absolut risikoreduktion på 2,4%.

^d Lav eller meget lav dosis af statin eller ingen statinbehandling

^e Statinintolerans var defineret som patienter, der ikke kan tage statiner på grund af uacceptable bivirkninger.

Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Nilemdo er 24,00 kr. per daglig dosis.

Behandlingsprisen for atorvastatin, rosuvastatin og ezetimib i monoterapi er 0,37-1,65 kr. per daglig dosis.^f Alle statiner og ezetimib i monoterapi har aktuelt generelt tilskud.

Behandlingsprisen for anionbytteren colestyramin, pulver til oral suspension, er 16,20-32,40 kr. per dag.^f Colestyramin har generelt klausuleret tilskud til *patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, hvor statinbehandling har vist sig utilstrækkelig, eller hvor patienten ikke tåler statiner.*

Behandlingsprisen for anionbytteren colesvelam, filmovertrukne tabletter, er 28,40-42,60 kr. per dag.^f Lægemidlet har ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Sagsforløb

I har den 7. februar 2027 søgt om generelt tilskud til Nilemdo.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 24. februar 2025, hvor nævnet anbefalede, at Nilemdo får generelt klausuleret tilskud til:

"Patienter, der ikke har nået behandlingsmålet for LDL på maksimalt tolereret dosis af atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib, eller som har dokumenteret statinintolerans (har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning) og ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene".

I sin indstilling af den 21. april 2025 udtaler nævnet:

"Vi indstiller, at lægemidlet Nilemdo får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter, der ikke har nået behandlingsmålet for LDL på maksimalt tolereret dosis af atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib, eller som har dokumenteret statinintolerans (har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning) og ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene".

Vi vurderer, at Nilemdo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at den behandlingsmæssige værdi for Nilemdo står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af vores forslag til klausul.

I vores vurdering af, at Nilemdo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt, lægger vi vægt på, at Nilemdo er godkendt til behandling af primær hyperkolesterolemie eller blandet dyslipidæmi som supplement til diæt i kombination med et statin eller et statin med andre lipidsænkende lægemidler, hos personer, der ikke kan opnå de ønskede mål for LDL-kolesterol med den maksimalt tolererede dosis af et statin, samt godkendt til behandling af patienter med konstateret eller med høj risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom til reducere af kardiovaskulær risiko ved sænkning af LDL, som et supplement til korrektion af andre risikofaktorer hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis af et statin med eller uden ezetimib, samt alene eller

^f Priser i takstperioden 28. april 2025 til 11. maj 2025.

i kombination med ezetimib hos patienter, der er statinintolerante, eller for hvem et statin er kontraindiceret.¹

Vi lægger endvidere vægt på, at studier viser, at bempedoinsyre alene^{1,20,21,22} eller i tillæg til ezetimib^{1,23} medfører en signifikant reduktion af LDL-kolesterol på 15,1% - 28,5% hos patienter med atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom og/eller heterozygot familiær hyperkolesterolemie, som er i maksimalt tolereret statinbehandling eller som er statinintolerante sammenlignet med placebo. Vi lægger også vægt på, at bempedoinsyre medfører en signifikant reduktion af MACE hos patienter med statinintolerans⁹ og atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo.^{24,25}

Der er for nuværende ingen danske behandlingsvejledninger, der nævner bempedoinsyre, hvorfor vi har lagt vægt på anbefalingerne fra European Society of Cardiology^{17,18}, hvor bempedoinsyre i tillæg til ezetimib anbefales til statinintolerante patienter med atherosklerotisk perifer arteriel og aortasygdom (PAAD) og høj kardiovaskulær risiko eller kronisk koronart syndrom, som ikke når behandlingsmålet for LDL med ezetimib. European Society of Cardiology angiver, at tillæg af bempedoinsyre bør overvejes hos patienter med kronisk koronart syndrom, der ikke når behandlingsmålet for LDL ved kombinationsbehandling med statin og ezetimib i maksimalt tolererede doser.¹⁸ Vi bemærker dog, at der er begrænset evidens for at anbefale tillæg af bempedoinsyre til patienter med kronisk koronart syndrom, da data stammer fra ekspertkonsensus og/eller mindre studier, retrospektive studier og/eller registerundersøgelser.

Vi vurderer, at behandlingsprisen på 24,00 kr. per daglig dosis for Nilemdo alene står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af vores forslag til klausul: "Patienter, der ikke har nået behandlingsmålet for LDL på maksimalt tolereret dosis af atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib, eller som har dokumenteret statinintolerans (har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning) og ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene".

Ansøger har søgt om generelt tilskud, hvilket betyder, at alle patienter omfattet af den godkendte indikation vil være omfattet af et sådant generelt uklausuleret tilskud. Vi vurderer imidlertid, at behandlingsprisen for Nilemdo ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, der har forsøgt behandling med de mindre potente statiner, simvastatin eller pravastatin. Ved vores vurdering lægger vi vægt på anbefalingerne fra Dansk Cardiologisk Selskab⁶ og Dansk Selskab for Almen Medicin¹² om at anvende de mest potente statiner, atorvastatin eller rosuvastatin, som førstevalg. Vi vurderer også, at behandlingsprisen for Nilemdo ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter med mistænkt, men ikke dokumenteret, statinintolerans, idet statinintolerans i studierne^{24,25} blev defineret som patienter, der ikke kan tage statiner på grund af uacceptable bivirkninger.

Vi finder udelukkende, at behandling med Nilemdo er rationel for patienter med forhøjet LDL-kolesterol med behov for medicinsk behandling, der, inden behandling med bempedoinsyre iværksættes, har forsøgt billigere anbefalet behandling med et af de mest potente statiner, atorvastatin eller rosuvastatin, i kombination med ezetimib, som i monoterapi koster 0,37-1,78 kr. per daglig dosis.

⁹ Statinintolerans var defineret som patienter, der ikke kan tage statiner på grund af uacceptable bivirkninger.

I forhold til patienter med statinintolerans finder vi udelukkende, at behandling med Nilemdo er rationel for patienter, der har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning for at dokumentere, at patienten reelt har statinintolerans og derudover præciserer vi i klausulen, at disse patienter ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene. Dette er i overensstemmelse med de gældende behandlingsvejledninger fra Dansk Cardiologisk Selskab⁶, Dansk Selskab for Almen Medicin¹² og Medicinrådet¹³. I vores klausulforslag præciserer vi, at patienten skal have dokumenteret statinintolerans, da en statusartikel¹⁹ fra Ugeskrift for læger fra 2015 om statinintolerans i register-og observationsstudier har fundet, at der er en prævalens på 7-29% af statinassocierede muskelgener, og at patienter, som har disse gener, i højere grad er tilbøjelige til at afbryde deres behandling. Incidensen af bivirkninger synes imidlertid at være højere i klinisk praksis, hvor især muskelgener kan være en klinisk udfordring. Derudover skriver Dansk Cardiologisk Selskab⁶, at klager over bivirkninger ved statinbehandling er en udfordring i klinisk praksis, ligesom Medicinrådet¹³ skriver, at der i klinisk praksis er et varierende antal patienter i behandling med statin, som oplever dårligt definerede muskelrelaterede smerter, andet ubehag eller andre generende bivirkninger, hvilket medfører ophør med statinbehandling. Det er derfor afgørende, at statinintoleransen er dokumenteret hos hver enkelt patient.

Vi har i vores klausulforslag ikke præciseret, om patienterne har primær hyperkolesterolæmi, blandet hyperkolesterolæmi eller etableret kardiovaskulær sygdom, da behandlingsvejledningerne anbefaler, at alle patienter med behov for medicinsk behandling forsøger de mest potente statiner og ezetimib, uanset årsagen til det forhøjede LDL-kolesterol. Det afgørende er, at patienten ikke har nået behandlingsmålet for LDL for den konkrete indikation på den anbefalede behandling.

Vi er opmærksomme på, at anionbyggeren colestyramin har klausuleret tilskud til "Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, hvor statinbehandling har vist sig utilstrækkelig, eller hvor patienten ikke tåler statiner" og at denne behandling, som anbefales af Dansk Cardiologisk Selskab⁶ som 3. valg efter statin og ezetimib, koster 17,44 – 34,88 kr. per daglig dosis. Da de gældende behandlingsvejledninger ikke nævner bempedoinsyre og da effekten af colestyramin og bempedoinsyre formentlig er på niveau med hinanden - reducerer LDL med henholdsvis 14-35% (24% i gennemsnit) og 18-25% - og da behandlingspriserne for de to lægemidler i øvrigt er på niveau med hinanden, finder vi ikke, at patienterne skal forsøge behandling med anionbygger, før patienten kan få tilskud til bempedoinsyre.

Vi anbefaler, at Lægemedelstyrelsen følger forbruget af Nilemdo, herunder om behandling med Nilemdo bliver iværksat udenfor vores forslag til klausul til patienter, der ikke har forsøgt de mest potente statiner eller patienter, hvor statinintolerans ikke er dokumenteret ved afprøvning af mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Nilemdo, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til vores forslag til klausul".

Vi har den 22. april 2025 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling.

I har den 29. april 2025 svaret, at I ikke har bemærkninger til nævnets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^h § 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, jf. dog stk. 3 og 4.

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 fremgår af § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i 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 har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 21. april 2025.

Vi finder, at Nilemdo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at behandlingsprisen på 24,00 kr. per dag udelukkende står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, for patienter omfattet af følgende klausul, som er anbefalet af Medicintilskudsnævnet:

"Patienter, der ikke har nået behandlingsmålet for LDL på maksimalt tolereret dosis af atorvastatin eller rosuvastatin i kombination med ezetimib, eller som har dokumenteret statinintolerans (har afprøvet mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning) og ikke har nået behandlingsmålet for LDL med ezetimib alene".

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at Nilemdo blandt andet er godkendt til behandling af *blandet dyslipidæmi* i kombination med et statin eller et statin med andre lipidsænkende lægemidler hos personer, der ikke kan opnå de ønskede mål for LDL-kolesterol med den maksimalt tolererede dosis af et statin og til patienter med *konstateret eller høj risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom*, der får den maksimale tolererede dosis af et statin med eller uden

^h Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

ezetimib, samt alene eller i kombination med ezetimib hos patienter, der er statinintolerante, eller for hvem et statin er kontraindiceret.¹ Vi lægger endvidere vægt på, at studier viser, at bempedoinsyre alene^{1,20,21,22} eller i tillæg til ezetimib^{1,23} medfører en signifikant reduktion af LDL-kolesterol hos patienter med atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom og/eller heterozygot familiær hyperkolesterolæmi, som er i henholdsvis maksimalt tolereret statinbehandling eller som er statinintolerante sammenlignet med placebo. Vi lægger også vægt på, at bempedoinsyre medfører en signifikant reduktion af MACE hos patienter med statinintoleransⁱ og atherosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo.^{24,25}

Yderligere lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at bempedoinsyre i tillæg til ezetimib ifølge European Society of Cardiology^{17,18}, anbefales til statinintolerante patienter med atherosklerotisk perifer arteriel og aortasygdom og høj kardiovaskulær risiko eller kronisk koronart syndrom, som ikke når behandlingsmålet for LDL med ezetimib, samt at European Society of Cardiology angiver, at tillæg af bempedoinsyre bør overvejes hos patienter med kronisk koronart syndrom, der ikke når behandlingsmålet for LDL ved kombinationsbehandling med statin og ezetimib i maksimalt tolererede doser.¹⁸

Vi vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af Nilemdo ikke står i et rimeligt forhold til prisen for alle patienter omfattet af den godkendte indikation og dermed ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2 for alle patienter. Vurderingen omfatter patienter, der udelukkende har forsøgt behandling med de mindre potente statiner, simvastatin eller pravastatin, og patienter med mistænkt, men ikke dokumenteret, statinintolerans. Ved denne vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på anbefalingerne fra Dansk Cardiologisk Selskab⁶ og Dansk Selskab for Almen Medicin¹² om at anvende de mest potente statiner, atorvastatin eller rosuvastatin, som førstevalg. For patienter med mistænkt, men ikke dokumenteret, statinintolerans, lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at statinintolerans i et af studierne^{24,25}, som lægger til grund for godkendelsen af Nilemdo og som undersøgte mortalitet hos patienter i behandling med bempedoinsyre, defineres, som patienter, der ikke kan tage statiner på grund af uacceptable bivirkninger, hvilket vi vurderer ikke er tilstrækkeligt, da det ikke er i overensstemmelse med definitionen af statinintolerans fra Dansk Cardiologisk Selskab⁶ og Medicinrådet¹³.

Vi finder i lighed med Medicintilskudsnævnet, at behandling med Nilemdo udelukkende er rationel for patienter, med forhøjet LDL-kolesterol med behov for medicinsk behandling, der, inden behandling med bempedoinsyre iværksættes, har forsøgt billigere anbefalet behandling med et af de mest potente statiner, atorvastatin eller rosuvastatin, i kombination med ezetimib, som i monoterapi koster 0,37-1,65 kr. per daglig dosis, samt for patienter med dokumenteret statinintolerans ved afprøvning af mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning, som ikke har nået behandlingsmålet for LDL-kolesterol med ezetimib alene. For disse patienter finder vi således, at Nilemdo opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicinbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

For patienter med dokumenteret statinintolerans finder vi i lighed med Medicintilskudsnævnet, at klausulen er i overensstemmelse med de gældende behandlingsvejledninger fra Dansk Cardiologisk Selskab⁶, Dansk Selskab for Almen Medicin¹²

ⁱ Statinintolerans var defineret som patienter, der ikke kan tage statiner på grund af uacceptable bivirkninger.

og Medicinrådet¹³. I lighed med Medicintilskuds nævnet finder vi det afgørende, at patienten har dokumenteret statinintolerans og lægger vægt på, at en statusartikel¹⁹ fra Ugeskrift for læger om statinintolerans i register- og observationsstudier har fundet, at der er en prævalens på 7-29% af statinassocierede muskelgener, og at patienter, som har disse gener, i højere grad er tilbøjelige til at afbryde deres behandling. Artiklen beskriver videre, at incidensen af bivirkninger imidlertid synes at være højere i klinisk praksis, hvor især muskelgener kan være en klinisk udfordring. Derudover lægger vi vægt på, at Dansk Cardiologisk Selskab⁶ skriver, at klager over bivirkninger ved statinbehandling er en udfordring i klinisk praksis, ligesom Medicinrådet¹³ skriver, at der i klinisk praksis er et varierende antal patienter i behandling med statin, som oplever dårligt definerede muskelrelaterede smerter, andet ubehag eller andre generende bivirkninger, hvilket medfører ophør med statinbehandling.

Vi finder i lighed med Medicintilskuds nævnet, at det ikke er nødvendigt at præcisere patientens indikation for kolesterolsænkende behandling i klausulen, herunder for eksempel dyslipidæmi eller etableret kardiovaskulær sygdom, da behandlingsvejledningen anbefaler, at alle patienter med behov for medicinsk behandling forsøger de mest potente statiner og ezetimib, uanset årsagen til det forhøjede LDL-kolesterol, det afgørende er, at patienten ikke har nået behandlingsmålet for LDL-kolesterol for den konkrete indikation på den anbefalede behandling.

Vi er som nævnet opmærksomme på, at anionbytter en colestyramin anbefales af Dansk Cardiologisk Selskab⁶ som 3. valg efter statin og ezetimib til en behandlingspris på 16,20 – 32,40 kr. per daglig dosis. Vi finder i lighed med Medicintilskuds nævnet, at det ikke bør være et krav, at patienterne skal forsøge behandling med en anionbytter, før patienten kan få tilskud til bempedoinsyre, da de gældende behandlingsvejledninger ikke omtaler bempedoinsyre og effekten af colestyramin og bempedoinsyre formentlig er på niveau med hinanden ligesom behandlingsprisen for de to lægemidler ligger på samme niveau.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsenⁱ § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Nilemdo til patienter omfattet af klausulen.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af Nilemdo, herunder om behandling med Nilemdo bliver iværksat udenfor klausulen til patienter, der ikke har forsøgt de mest potente statiner eller patienter, hvor statinintolerans ikke er dokumenteret ved afprøvning af mindst tre forskellige statiner i laveste dosis med langsom optrapning.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, sammenholdt med stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsenⁱ.

* * *

Revurdering

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

ⁱ Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2022/728>

Tilskudsstatus for Nilemdo bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige re-vurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10-12, 1216 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen

A handwritten signature in black ink, reading "Iben Lund Thonesen". The script is cursive and fluid.

Iben Lund Thonesen
Teamleder

Referencer

- ¹ Produktresumé for Nilemdo. European Medicines Agency. Opdateret 2. december 2024. Offentliggjort 24. april 2020. Opdateret 20. juni 2024. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængeligt fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_da.pdf
- ² Patienthåndbogen. Højt kolesterol-hjælper kostændringer og træning? Opdateret 7. november 2024. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hormoner-og-stofskifte/sygdomme/kolesterolforstyrrelser/hoejt-kolesterol-hjaelper-kostaendringer-og-traening/>
- ³ Patienthåndbogen. Højt kolesterol. Opdateret 25. august 2022. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hormoner-og-stofskifte/sygdomme/kolesterolforstyrrelser/hoejt-kolesterol-hyperlipidaemi/>
- ⁴ Dansk Cardiologisk Selskab. Familiær hyperkolesterolæmi – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab. 2024. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: https://nbv.cardio.dk/media/com_reditem/files/custom-field/item/8155/75510f748b88359bab6b9d7193dea19421cc0df8.pdf
- ⁵ Lægehåndbogen. Dyslipidæmi. Opdateret 01. november 2022. Besøgt 10. april 2025. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/lipidforstyrrelser/dyslipidaemia/>
- ⁶ Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning 28: Dyslipidæmi. Opdateret 9. april 2024. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/dyslipidaemi>
- ⁷ Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning 3: Kronisk koronart syndrom. Opdateret 9. april 2024. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/ihs>
- ⁸ Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning 33: Perifer arteriesygdom. Opdateret 9. april 2024. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/pad>
- ⁹ Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning 11: Sygdom i aorta. Opdateret 9. april 2024. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://www.cardio.dk/aorta>
- ¹⁰ Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010 Apr;35(2):139-51.
- ¹¹ Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Pascal Kengne A. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2017 Jan 15;227:850-857. Epub 2016 Oct 11.
- ¹² Dansk Selskab for Almen Medicin. Vejledning om Iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Spørgsmål og svar om forebyggelse, udredning og behandling. Dyslipidæmi. 2022. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://www.dsam.dk/vejledninger/hjerte/dyslipidaemi>
- ¹³ Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende PSCK9-hæmmere til hyperlipidæmi. Opdateret 15. maj 2023. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk.b-cdn.net/media/p1rhvhjx/medicinr%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrekommandation-og-behandlingsvejledning-vedr-psck9-h%C3%A6mmere-til-hyperlipid%C3%A6mi-version-2-0.pdf>
- ¹⁴ Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA et al., ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 oktober 14;44(39):4043-4140.
- ¹⁵ Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC et al., ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 september 7;42(34):3227-3337.
- ¹⁶ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

-
- ¹⁷ Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E et al., ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 september 45(36):3538-3700.
- ¹⁸ Vrints C, Andreotti F, Koskinas K, Rosello X, Adamo M et al., ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 september 45(36):3415-3537.
- ¹⁹ Statinintolerans. Statusartikel. *Ugeskrift for læger*. 31. august 2015. Besøgt 06. maj 2025. Tilgængelig fra: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/statinintolerans>
- ²⁰ Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032.
- ²¹ Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Nov 12;322(18):1780-1788.
- ²² Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019 Apr 2;8(7):e011662.
- ²³ Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:195-203.
- ²⁴ Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364.
- ²⁵ Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):131-140.