

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021070566 (LMST)
Sagsnr. 2021080176 (MTN)
Den 22. december 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Vazkepa

Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited har den 26. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Vazkepa.

Vazkepa fik markedsføringstilladelse den 26. marts 2021 og blev markedsført i Danmark den 20. september 2021.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. september 2021 og 23. november 2021. Amarin Pharmaceuticals havde foretræde ved sidstnævnte møde.

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

Vazkepa,
bløde kapsler med indhold af icosapentethyl i styrken 998 mg.
(herefter Vazkepa)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Godkendt indikation og udleveringsgruppe

Vazkepa er ifølge produktresumeeet¹ indiceret til at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser hos voksne statin-behandlede patienter med høj kardiovaskulær risiko med forhøjede triglyceridværdier (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) og

- diagnosticeret kardiovaskulær sygdom eller
- diabetes og mindst én anden kardiovaskulær risikofaktor.

Vazkepa er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis

2 kapsler 2 gange dagligt.

Behandlingsvejledninger

Dansk Cardiologisk Selskab

I behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) *dyslipidæmi*² fra 2021 angives, at førstevalgspræparat ved forhøjet triglycerid og høj kardiovaskulær risiko, er et statin. Behandlingsfokus er på opnåelse af målværdi for LDL ved dosisoptimering og eventuelt supplerende behandling med for eksempel ezetimib. Ved vedvarende meget højt triglycerid kan der anvendes et fibrat (gemfibrozil 600 mg 2 gange dagligt) for at nedsætte risikoen for pankreatit. Behandling med fiskeoliekapsler (2 g 2 gange dagligt) kan overvejes. Patienterne bør henvises til diætistvejledning. Statin sænker triglycerid med 10-20% og gemfibrozil kan sænke triglycerid med op til 50%.

Dansk Selskab for Almen Medicin

De anbefalede lipidsænkende lægemidler i vejledning fra Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) for *Iskæmisk hjerte-kar-sygdom, Spørgsmål og svar om forebyggelse, udredning og behandling*³ fra 2018, fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Lipidsænkende lægemidler anbefales af DSAM

Simple klassifikation	Første valg	Andet valg	Kombinationsbehandling
Hyperkolesterolæmi			
normalt plasmatriglycerid	Statin	Ezetimib	Statin + Ezetimib
Kombineret hyperlipidæmi			
plasmatriglycerid 2,5-5,0 mmol/L	Statin	Fibrat	Statin + Fibrat*
plasmatriglycerid 5,0-10,0 mmol/l	Fibrat	Statin	
Svær hypertriglyceridæmi			
plasmatriglycerid > 10 mmol/L	Fibrat		Fibrat + Nikotinsyre

* Kombination af fibrat og statin er en specialistopgave.

Ved forhøjet triglycerid anbefales primært kostvejledning, men ved vedvarende triglycerid over 6-8 mmol/L bør medicinsk behandling overvejes.

European Society of Cardiology (ESC) og European Atherosclerosis Society (EAS)

De tilgængelige lægemidler i *2019 ESC/EAS, guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*⁴ fra *the Task Force for the management of dyslipidaemias*, omfatter:

- statiner,
- fibrater,
- PCSK-9 hæmmere og
- omega-3 fedtsyrer.

Behandling med statin er rekommanderet som førstevalg til reduktion af kardiovaskulær risiko hos patienter med triglyceridniveau over 2,3 mmol/L. For højrisikopatienter med triglyceridniveauer på 135-499 mg/dL (1,5-5,6 mmol/L) på trods af behandling med statin, bør det overvejes at kombinere statin med omega-3 fedtsyre, EPA, 2 g 2 gange dagligt. For patienter, der har nået deres mål med hensyn til low density lipoprotein (LDL)-kolesterol, men fortsat har forhøjet triglycerid over 2,3 mmol/L, kan det overvejes at kombinere statin med fenofibrat eller bezafibrat.

Studier af icosapentethyl

REDUCE-IT⁵

Et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase IIIb studie, der undersøgte effekten af icosapentethyl 2 g 2 gange dagligt eller placebo (mineralolie), hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller diabetes og andre risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, der på trods af behandling med relevant

statin, fortsat havde faste plasma-triglycerid på 135-499 mg/dL (1,52-5,63 mmol/L) og LDL-kolesterol på 41-100 mg/dL (1,06-2,59 mmol/L) (samlet patientgruppe = 8179).

For det primære effektmål, der var sammensat af kardiovaskulær død, nonfatal myokardie infarkt, nonfatal stroke, koronar revaskularisation eller ustabil angina, viste studiet, at forekomsten af én af de inkluderede hændelser opstod for signifikant færre patienter i behandling med icosapentethyl sammenlignet med placebo. For det sekundære effektmål, der var sammensat af kardiovaskulær død, nonfatal myokardie infarkt eller nonfatal stroke, viste studiet, at forekomsten af én af de inkluderede hændelser opstod for signifikant færre patienter i behandling med icosapentethyl sammenlignet med placebo. For de enkelte iskæmiske endepunkter, der var indlæggelser med ustabil angina og myokardieinfarkt viste studiet, at forekomsten var signifikant lavere for patienter i behandling med icosapentethyl sammenlignet med placebo. Det samme var lige akkurat signifikant for kardiovaskulær død, mens der ingen effekt var på total mortalitet.

Medianændringen i triglycerid var en signifikant formindskelse på 19,7% for patienter i behandling med icosapentethyl sammenlignet med en øgning på 2,2% for placebo-gruppen.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Vazkepa er 67,25 kr. per daglig dosis.

I Tabel 2 ses oplysninger for Vazkepa, ezetimib og gemfibrozil.

Kosttilskud af fiskeoliekapsler med indhold af omega-3 fedtsyre (EPA og DHA) koster for eksempler op til 4,00 kr. per dag⁶, svarende til en dosering på 2 g 2 gange dagligt af fiskeolie (1216 mg EPA og 860 mg DHA).

Tabel 2. Oplysninger om Vazkepa og øvrige lægemidler ud over statiner

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
Vazkepa, icosapent ethyl, bløde kapsler	Reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser hos voksne statin-behandlede patienter med høj kardiovaskulær risiko med forhøjede triglyceridværdier (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) og diagnosticeret kardiovaskulær sygdom eller diabetes og mindst én anden kardiovaskulær risikofaktor.	-	67,25 [998 mg]
Fibrater			
Gemfibrozil, filmovertrukne tableter/hårde kapsler (Lopid)	Et supplement til diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion) til, behandling af alvorlig hypertriglyceridæmi med eller uden lavt HDL-kolesterol, blandet hyperkolesterolæmi, når et statin er kontraindiceret eller ikke tolereres og primær hyperkolesterolæmi, når et statin er kontraindiceret eller ikke tolereres. Reduktion af kardiovaskulær morbiditet hos mænd med øget ikke-HDL-kolesterol og med høj	Generelt klausuleret til patienter med isoleret svær forhøjelse af triglycerid eller patienter med kombineret hyperlipidæmi evt. i kombination med statin	2,57-13,58 [300 mg; 600 mg]

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
	risiko for en første kardiovaskulær hændelse, når et statin er kontraindiceret eller ikke tolereres.		
Andre lipid-modificerende midler			
Ezetimib, tabletter (fx Ezetimibe "Medical Valley")	<p>Administreret samtidig med en HMG-CoA reductase hæmmer (statin) er indiceret som tillægsbehandling til diæt til patienter med primær (heterozygot familær og non-familær) hyperkolesterolæmi, som ikke behandles tilstrækkeligt med et statin alene.</p> <p>Monoterapi er indiceret som tillægsbehandling til diæt til patienter med primær (heterozygot familær og non-familær) hyperkolesterolæmi, hvor behandling med HMG-CoA reductasehæmmer (statin) er utilstrækkeligt eller ikke tåles.</p> <p>Nedsætte risikoen for kardiovaskulære hændelser hos patienter med koronar hjertesygdom og med akut koronar syndrom (AKS) i anamnesen, når lægemidlet tilføjes til igangværende behandling med et statin eller påbegyndt behandling sammen med et statin.</p> <p>Administreret samtidig med et statin er indiceret som tillægsbehandling til diæt til patienter med HoFH. Patienterne kan også behandles med tillægsbehandling (f.eks. LDL-aferease).</p>	Generelt tilskud	0,44-0,85 [10 mg]

* Tilskudsprisi takstperioden 1. november 2021 til 14. november 2021.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Vazkepa ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at prisen for Vazkepa ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at de nationale anbefalinger for behandling af patienter omfattet af den godkendte indikation for Vazkepa, er DSAMs kliniske vejledning *Iskæmisk hjerte-kar-sygdom, Spørgsmål og svar om forebyggelse, udredning og behandling*³ (2018) og DCS' behandlingsvejledning *dyslipidæmi*² (2021). Vejledningerne fra DSAM og DCS nævner ikke behandling med EPA.

De europæiske anbefalinger fra ECS og EAS i *guidelines for the management of dyslipidaemias*⁴ (2019) angiver, at det for højrisikopatienter med triglyceridniveauer på 135-499 mg/dL (1,5-5,6 mmol/L) på trods af behandling med statin, kan det overvejes at kombinere statin med EPA. De skriver endvidere, at det ved

fortsat forhøjet triglycerid trods standardbehandling med statin, kan overvejes at kombinere statin med fenofibrat eller bezafibrat.

Vi anerkender, at der hos nogle patienter med høj kardiovaskulær risiko kan være en gavnlige effekt af Vazkepa. Når det sammenholdes med de gældende anbefalinger^{2,3,4}, fremstår det dog efter vores vurdering uklart, hvilke patienter, der bør behandles med Vazkepa, samt hvor Vazkepa skal indplaceres i behandlingsalgoritmen i forhold til de øvrige anbefalede lægemidler, der i dag anvendes til behandling af patienter omfattet af Vazkepas godkendte indikation. Hertil kommer, at der ikke foreligger sammenlignende studier af effekten af Vazkepa overfor disse andre lægemidler.

Når vi stiller dette overfor behandlingsprisen på 67,25 kr. per daglig dosis for Vazkepa, finder vi samlet set, at den behandlingsmæssige værdi af Vazkepa ikke står i et rimeligt forhold til prisen.

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

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Produktresumé for Vazkepa. European Medicines Agency. Offentliggjort 14. april 2021. Opdateret 7. juli 2021. Besøgt 22. december 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_da.pdf

² Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning 28: Dyslipidæmi. Opdateret 10. maj 2021. Besøgt 22. december 2021. Tilgængelig fra <https://nbv.cardio.dk/dyslipidaemi>

³ Dansk Selskab for Almen Medicin. Vejledning om Iskæmisk hjerte-kar-sygdom. Spørgsmål og svar om forebyggelse, udredning og behandling. 2018. Besøgt den 22. december 2021. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/hjerte/>

⁴ 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

⁵ Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.

⁶ ApoPro.dk, APOVIT Omega-3 Kapsler 1000 mg. Besøgt den 22. december 2021. Tilgængelig fra: <https://apopro.dk/apovit-omega-3-kapsler-1000-mg-kosttilskud-180-stk-220245>