



Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

Att.: David Jakouloff og Åsa Sjöberg

15. februar 2022
Sagsnr. 2021070566

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

Vazkepa får ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Vazkepa, bløde kapsler med indhold af icosapentethyl i styrken 998 mg får *ikke* generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Sagsfremstilling

I har den 29. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Vazkepa, bløde kapsler med indhold af icosapentethyl i styrken 998 mg (herefter Vazkepa).

Godkendt indikation

Vazkepa er 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.¹

Udleveringsgruppe

Vazkepa er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis

2 kapsler 2 gange dagligt.¹

Behandlingsvejledninger

Dansk Cardiologisk Selskab

I behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) *dyslipidæmi*² fra 2021 angives, at førstevalgspræparat generelt er et statin. Ved utilfredsstillende værdier af LDL kan der anvendes ezetimib og ved yderligere behov for lipidsænkende behandling kan anionbytter overvejes. 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.

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, der 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 risk⁴ 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 (minalolie), 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 ligeledes, 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.

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 fedtsyrer (EPA og DHA) koster 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)	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
Vazkepa, icosapent ethyl, bløde kapsler	-	67,25 [998 mg]
Gemfibrozil, filmovertrukne tabletter/hårde kapsler (Lopid)	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]
Ezetimib, tabletter (fx Ezetimibe "Medical Valley")	Generelt tilskud	0,44-0,85 [10 mg]

* Tilskudspris i takstperioden 1. november 2021 til 14. november 2021.

Sagsforløb

I har den 29. juni 2021 ansøgt om generelt tilskud til Vazkepa.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 20. september 2021.

Nævnet anbefalede i sin indstilling af den 12. oktober 2021, at Vazkepa ikke får generelt tilskud. Nævnet begrundede sin indstilling med, at prisen for Vazkepa ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når behandling med Vazkepa stilles overfor behandling med fibrat.

Vi sendte nævnets indstilling i høring hos jer den 12. oktober 2021 med svarfrist den 27. oktober 2021.

Vi modtog jeres høringssvar den 27. oktober 2021. I anførte, at Vazkepa ikke kan sammenlignes med gemfibrozil og kosttilskud med omega-3 fedtsyrer, og at Vazkepa ikke er et lægemiddel til brug for reducere af triglycerid hos patienter med hypertriglyceridæmi.

Jeres høringssvar blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 23. november 2021, hvor I også havde foretræde for nævnet.

I Medicintilskudsnævnets indstilling af den 22. december 2021 anbefalede Medicintilskudsnævnet, at Vazkepa fortsat ikke får generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud. I sin indstilling udtaler nævnet:

"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 behandling³ (2018) og DCS' behandlingsvejledning dyslipidæmi² (2021). Vejledningerne fra DSAM og DCS nævner ikke behandling med EPA.

De europæiske anbefalinger fra ECS og EAS i guidelines for the management of dyslipidaemias⁴ (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."

Vi har den 22. december 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling af den 22. december 2021.

I har sendt et hørings svar dateret 12. januar 2022.

Bemærkninger til hørings svar

I hørings svaret af den 12. januar 2022 skriver I, at EMA i en rapport fra 2018 konkluderede, at der ikke foreligger evidens for anvendelse af fiskeolie til forebyggende behandling af hjertesygdom, og at DCS² derfor må mene Vazkepa, når de skriver, at *"behandling med fiskeolie kapsler (2 g 2 gange dagligt) kan overvejes"*. Vi vurderer, at DCS henviser til almindeligt kosttilskud med fiskeolie og ikke specifikt Vazkepa, og lægger ved denne vurdering vægt på, at de ikke skriver

"icosapent ethyl", som ECS og EAS⁴ gør i deres behandlingsvejledning, samt, at Vazkepa ikke er markedsført i Danmark, og der ikke er praksis for at omtale ikke markedsførte lægemidler i en dansk behandlingsvejledning. Vi bemærker, at Medicintilskudsnet ikke nævner fiskeoliekapsler i sin begrundelse, og at kosttilskuddet dermed blot er omtalt under afsnittet om behandlingsalternativer uden inddragelse i begrundelsen.

I skriver videre, at det er irrelevant, at der ikke foreligger sammenlignende studier over for andet end placebo. Hertil bemærker vi, at i og med, at der findes anden behandling, der i dag anvendes til gruppen af patienter omfattet af Vazkepas godkendte indikation, er det relevant, om der foreligger sammenlignende studier, idet de kan bidrage til vurderingen af, hvor i behandlingsalgoritmen Vazkepa bør placeres.

I relation til enkelttilskud bemærker vi, at spørgsmålet om, hvorvidt der kan ydes enkelttilskud til Vazkepa vil blive afgjort efter en konkret vurdering i henhold til kriterierne i medicintilskudsbekendtgørelsen^a.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 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).

Vazkepa opfylder ikke kriterierne for generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud. Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnetts

^a Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 22. december 2021.

Vi vurderer, at prisen for Vazkepa ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, og dermed ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnevnet vægt på, at de nationale behandlingsvejledninger, *Iskæmisk hjerte-kar-sygdom, Spørgsmål og svar om forebyggelse, udredning og behandling*³ (2018) fra DSAM og *dyslipidaemi*² (2021) fra DCS, der beskriver behandling af patienter omfattet den godkendte indikation for Vazkepa, ikke nævner behandling med EPA. De europæiske anbefalinger fra ECS og EAS i *guidelines for the management of dyslipidaemias*⁴ (2019) angiver, at det til højrisikopatienter med triglyceridniveauer på 135-499 mg/dL (1,5-5,6 mmol/L) på trods af behandling med statin kan overvejes at kombinere statin med EPA.

Vi anerkender, i lighed med Medicintilskudsnevnet, at nogle patienter med høj kardiovaskulær risiko kan have en gavnlig effekt af behandling med Vazkepa. Ud fra de gældende nationale anbefalinger fremstår det dog uklart, hvilke patienter, der bør behandles med Vazkepa og hvor Vazkepa skal indplaceres i behandlingsalgoritmen i forhold til de øvrige lægemidler, der i dag anvendes til behandling af patienter omfattet af den godkendte indikation for Vazkepa. Hertil kommer, at der ikke foreligger sammenlignende studier af effekten af Vazkepa overfor de øvrige lægemidler.

Når dette stilles overfor, at behandlingsprisen for Vazkepa er 67,25 kr. per daglig dosis, vurderer vi samlet set, at prisen for Vazkepa ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, og at Vazkepa således ikke opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

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

Retsregler

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

Revurdering

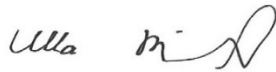
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan Lægemiddelstyrelsen revurdere afgørelsen.

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

Klagevejledning

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Vazkepa. European Medicines Agency. Offentliggjort 14. april 2021. Opdateret 25. januar 2022. Besøgt 15. februar 2022. 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 15. februar 2022. 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 15. februar 2022. 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 dyslipidæmias: 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 15. februar 2022. Tilgængelig fra: <https://apopro.dk/apovit-omega-3-kapsler-1000-mg-kosttilskud-180-stk-220245>