

Sanofi-Aventis Norge AS
Professor Kohts vei 5 /17
1366 LYSAKER

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Saksbehandler:
	04.07.2019	18/15156-6	Ingrid Albert

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 03-10-2019 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for alirokumab (Praluent) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8 er følgende vedtak fattet:

Alirokumab (Praluent) innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Dersom det tilkommer nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, kan ny dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for en ny metodevurdering.

Begrunnelse

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering med utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Sanofi Aventis.

Sanofi Aventis har ikke vist at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet, jf. legemiddelforskriften § 14-5 andre ledd. Statens legemiddelverk finner derfor at alirokumab (Praluent) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Bakgrunn

Hyperkolesterolemi er forhøyede konsentrasjoner av kolesterol i blodet, inkludert forhøyede verdier av det «dårlige kolesterolet», low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C). For mye LDL-C fremskynder aterosklerotisk plakkoppbygging og gir økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Fettavleiringer kan føre til forsnævring i blodårene som forsyner hjerte, hjerne og annet vev med

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo
post@legemiddelverket.no
legemiddelverket.no

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00
Kto.: 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

oksygen og forårsake iskemi. Over tid kan også deler av disse avleiringene frigjøres ut i blodbanen og danne en blodpropp.

Primær hyperkolesterolemi er assosiert med en underliggende genetisk årsak, som kan være forårsaket av en enkelt genetisk defekt (familiær), eller en kombinasjon av ulike gener og diett, samt livsstilsfaktorer som røyking og fysisk inaktivitet (ikke-familiær) (1). I hjerte- og karregisterets rapport er det registrert over 800 000 hjerte- og karhendelser i Norge i 2016 (2). Stadig flere pasienter overlever slike hendelser og har behov for sekundærprofylaktisk kolesterolsenkende behandling for å unngå ytterligere hendelser (2).

Dette er den andre vurderingen Legemiddelverket gjør av forhåndsgodkjent refusjon for alirokumab. Søknad av 2016 ble ikke innvilget (3), men det ble i etterkant av vurderingen inngått en refusjonsavtale mellom staten v/Helsedirektoratet og Sanofi Aventis om at alirokumab kan gis ved individuell stønad til pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (FH), med LDL-C \geq 5,0 mmol/l og til pasienter med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD) med LDL-C \geq 4,0 mmol/l. I avtalen inngår refusjonsvilkår med blant annet krav til tidligere behandling med statiner og/eller ezetimib, samt krav om at behandling initieres av spesialist. Sanofi Aventis søker nå på nytt om forhåndsgodkjent refusjon ettersom det har tilkommet ny effektdokumentasjon.

Alirokumab er en såkalt PCSK9-hemmer. Legemiddelverket har nylig gjort en metodevurdering av PCSK9-hemmeren evolokumab (4). Evolokumab ble etter en betydelig reduksjon i legemiddelkostnaden vurdert å være kostnadseffektiv behandling i avgrensede pasientpopulasjoner angitt i Tabell 1. De aktuelle pasientpopulasjonene er definert på bakgrunn av europeiske anbefalinger for bruk av PCSK9-hemmere (5) og tilbakemeldinger fra norske klinikere. Vurderingen om å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for evolokumab er imidlertid oversendt Helse- og omsorgsdepartementet da budsjettkonsekvenser for Folketrygdens legemiddelbudsjett overstiger Legemiddelverkets fullmaktsgrense på 100 millioner kroner i år fem. Evolokumab er komparator i metodevurderingen av alirokumab, og de samme pasientpopulasjonene og avgrensninger vil ligge til grunn for vurderingen av forhåndsgodkjent refusjon for alirokumab.

Tabell 1: Pasientpopulasjoner som inngår i metodevurderingen for evolokumab (4) og alirokumab

Pasientpopulasjon	LDL-C (mmol/l)
1) FH primær forebygging	>3,6
2) FH sekundær forebygging	>2,6
3) ASCVD	>3,6
4) ASCVD med diabetes	>2,6
5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser	>2,6
6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt*	>2,6

*Ett eller flere av følgende krav bør også oppfylles for pasientgruppe 6: 1. Nylig ASC < 3 mnd 2. Flerkarsykdom i hjertet (3-karsykdom, 2 kar med proksimal LAD-stenose eller hovedstammestenoze) 3. Aterosklerose i flere karområder 4. Nyresvikt med GFR < 60 ml/min/1.73.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet vurderes ved hjelp av en kostnad per QALY-analyse. I denne metodevurderingen er det gjort en

kostnadsminimeringsanalyse som forutsetter ikke dårligere effekt og ikke høyere kostnader enn komparator, og Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket har i metodevurderingen av evolokumab (4) beregnet alvorligheten for alle de aktuelle pasientpopulasjonene. Alvorlighet er beregnet som absolutt prognosetap og ligger på mellom 4 og 10 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for de aktuelle pasientpopulasjonene behandlet med dagens standardbehandling med statiner og ezetimib.

Legemiddelverket vurderer at hyperkolesterolemi oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av hyperkolesterolemi innebærer diett- og livsstilsendringer (røykeslutt, vektnedgang, økt fysisk aktivitet) og behandling med lipidsenkende legemidler. Behandlingsmål for LDL-C og valg av legemidler baseres på pasientenes kardiovaskulære risiko avhengig av alder, andre sykdommer og tilstander, eksempelvis diabetes og tidligere kardiovaskulære hendelser. Anbefalingene er beskrevet i Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom (6).

Ved primærforebyggende behandling av FH-pasienter anbefales et behandlingsmål for LDL-C på under 2,5 mmol/L. LDL-C < 1,8 mmol/L anbefales ved familiære hyperlipidemier i primærprofylakse når statinbehandlingen startet først etter 40 år eller ved tilleggsrisiko i form av diabetes. Ved sekundærprofylakse er generelt behandlingsmål LDL-C < 1,8 mmol/L.

Statiner er førstevalg når legemiddelbehandling er aktuelt. Dersom statiner ikke tolereres eller lipidnivåene på høyeste dose blir liggende vesentlig over behandlingsmål vurderes tilleggsbehandling med ezetimib. Ved fortsatt utilstrekkelig lipidkontroll kan behandling med PCSK9-hemmere (alirokumab, evolokumab) være aktuelt i tredje linje.

De norske nasjonale retningslinjene angir ikke ved hvilke terskelverdier for LDL-C man bør vurdere å legge til PCSK9-hemmere i behandlingen, men Legemiddelverket har overført terskelverdier angitt av European Society of Cardiology og European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) (5). Dette ble støttet av norske klinikere. Terskelverdiene som benyttes for de ulike pasientpopulasjonene er som angitt i Tabell 1.

Behandling med alirokumab

Indikasjon: Voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett:

- i kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-C-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller
- alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statintolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Alirokumab er et humant monoklonalt antistoff som bindes til proprotein konvertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) med høy affinitet og spesifisitet. PCSK9 bindes til lavtetthets lipoproteinreseptorer (LDLR) på overflaten til hepatocytter og fremmer nedbrytningen av LDLR i leveren. LDLR er den primære reseptoren som fjerner LDL fra sirkulasjonen. Reduksjon av LDLR-nivå via PCSK9 fører derfor til økt LDL-C-nivå i blodet. Ved å hemme bindingen av PCSK9 til LDLR, øker alirokumab antall LDLR som er tilgjengelige for å binde LDL, og reduserer dermed nivået av LDL-C.



Vanlig oppstartsdose for alirokumab er 75 mg én gang hver 2. uke. Pasienter som trenger å oppnå større reduksjon i LDL-C (> 60 %) kan starte på 150 mg én gang hver 2. uke eller 300 mg hver 4. uke. Lipidnivået vurderes 4-8 uker etter oppstart eller doseendringer og dosen kan titrering deretter. Pasientene bør behandles med den laveste mulige dosen som gir ønsket LDL-C-reduksjon. Alirokumab kommer i ferdigfylte sprøyter og administreres subkutant.

De vanligste bivirkningene er lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, tegn og symptomer fra de øvre luftveiene, og kløe.

Effektdokumentasjon

Fase III-studieprogrammet for alirokumab heter ODYSSEY og inkluderer mer enn 23 500 pasienter. ODYSSEY-programmet består av en serie randomiserte, dobbeltblindete, multinasjonale, multisenter studier designet for å vise effekt og sikkerhet av alirokumab sammenlignet med placebo eller aktiv behandling. Studiene er designet for å gi mest mulig reduksjon i LDL-C til oppnådd behandlingsmål, «treat to target». Programmet inkluderer studier på ulike pasientpopulasjoner slik som pasienter med heterozygot FH (HeFH), høy kardiovaskulær risiko og statinintolerante pasienter, og de mest relevante studiene og resultater er beskrevet i Legemiddelverkets tidligere metodevurdering av alirokumab (3).

Siden forrige metodevurdering har det tilkommet nye effektdata relatert til ODYSSEY OUTCOMES-studien (n=18 924), hvor kardiovaskulær morbiditet og mortalitet ble vurdert hos pasienter som nylig hadde gjennomgått akutt koronart syndrom (AKS) og som ikke hadde optimale lipidverdier til tross for behandling med høydose (eller maksimalt tolererte dose) statin, med eller uten tillegg av alirokumab (7, 8). Median oppfølgingstid var 2,8 år, og det primære endepunktet, sammensatt av hendelsene død grunnet koronar hjertesykdom, ikke-fatal hjerteinfarkt, fatalt eller ikke-fatalt iskemisk slag og ustabil angina med sykehusinnleggelse, inntraff hos 9,5% i alirokumab-armen og 11,1% i placebogruppen (HR 0,85 (95% KI: [0,78 - 0,93])). Død uansett årsak var lavere i alirokumab-armen (3,5%) kontra kontrollarmen (4,1%), HR 0,85 (95% KI [0,73 – 0,98]), til tross for at det ikke ble observert statistisk signifikante forskjeller i hverken kardiovaskulær eller ikke-kardiovaskulær død mellom behandlingsarmene.

Det er ikke gjort direkte sammenlignende studier med alirokumab og evolokumab. Klinisk effekt på LDL-C er svært lik for legemidlene med en prosentvis reduksjon av LDL-C fra baseline på om lag 50-60% kontra placebo. Det er noe variasjon i resultater mellom de ulike studiene som inngår i studieprogrammene for alirokumab og evolokumab, som potensielt kan forklares av ulikheter i studiepopulasjon og studiedesign. En viktig forskjell mellom studieprogrammet til de to legemidlene er at alirokumab har «treat to target»-design, mens evolokumab har «the lower the better»-design. Legemiddelverket mener det med dagens tilgjengelige data er rimelig å anta en klasseeffekt av PCSK9-hemmere, og antar at eventuelle små forskjeller i reduksjon av LDL-C sannsynligvis er ubetydelige med tanke på den store prosentvise nedgangen totalt for begge legemidlene. Norske klinikere som Legemiddelverket har konferert angir at alirokumab og evolokumab brukes om hverandre i norsk klinisk praksis, og at de oppfattes som like effektive og sikre (9).

Kostnadseffektivitet

Sanofi Aventis har levert en cost-utility analyse (CUA) basert på en helseøkonomisk modell utviklet i Excel, som ser på kostnadseffektiviteten av tilleggsbehandling med alirokumab kontra

standardbehandling med høyeste tolererte dose statin og/ eller ezetimib. Med bakgrunn i at PCSK9-hemmeren evolokumab nylig ble vurdert som kostnadseffektiv behandling for de aktuelle pasientpopulasjonene, og forventes å tas i bruk hos disse pasientene på sikt dersom Helse- og omsorgsdepartementet aksepterer budsjettkonsekvensene for Folketrygden, mener Legemiddelverket at komparator for denne metodevurderingen er evolokumab. Legemiddelverket valgte derfor å ikke legge den innsendte helseøkonomiske modellen til grunn for vurderingen, da den ikke belyser kostnadseffektivitet mot relevant komparator.

Metodevurderingen baseres på en kostnadsminimeringsanalyse med evolokumab som komparator. I en kostnadsminimeringsanalyse forutsettes minst like god effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har i tidligere metodevurdering lagt til grunn en klasseeffekt av PCSK9-hemmerne og anser det tilstrekkelig bevist for en kostnadsminimeringsanalyse at klinisk effekt på LDL-C er svært lik for legemidlene. Dette støttes av norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Kostnader for behandling med Praluent (alirokumab) kontra Repatha (evolokumab), med utgangspunkt i maks AUP, er oppsummert i Tabell 2. Legemiddelverkets tidligere vurdering av evolokumab som kostnadseffektiv behandling for de aktuelle pasientpopulasjonene forutsatte en prisreduksjon av Repatha (kalt avtalepris, konfidensielle priser). Sanofi Aventis har også tilbudt en konfidensiell avtalepris for Praluent.

Tabell 2: Legemiddelpriser

Preparat	Paknings- størrelse	Styrke	Vare- nummer	Maks AUP inkl. mva (NOK)
Praluent (alirokumab)	2 stk	75 mg/mL	108413	4 638,90
Praluent (alirokumab)	2 stk	150 mg/mL	556694	4 638,90
Praluent (alirokumab)	6 stk	75 mg/mL	170486	13 855,50
Praluent (alirokumab)	6 stk	150 mg/mL	406106	13 855,50
Repatha (evolokumab)	1 stk	140 mg/mL	97603	2 735,90
Repatha (evolokumab)	2 stk	140 mg/mL	586312	5 435,40
Repatha (evolokumab)	6 stk	140 mg/mL	377249	16 233,80

Når de konfidensielle avtaleprisene legges til grunn for begge preparater, er kostnaden for behandling med Praluent (alirokumab) høyere enn for Repatha (evolokumab), og Praluent kan derfor ikke anses som kostnadseffektiv behandling av hyperkolesterolemi i aktuelle pasientpopulasjoner.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har kommet til at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Sanofi Aventis har ikke vist at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet, jf. legemiddelforskriften § 14-5 andre ledd. Statens legemiddelverk finner derfor at alirokumab (Praluent) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Dagens avtale om refusjon etter individuell søknad for pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi med LDL-C \geq 5,0 mmol/l og for pasienter med etablert aterosklerotisk



kardiovaskulær sykdom med LDL-C \geq 4,0 mmol/l vil likevel videreføres med de etablerte vilkårene for bruk.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. Frist for å klage er 3 uker fra det tidspunkt underretning om vedtaket er kommet frem til dere. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 03-10-2018

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 10-10-2018

Opphold i saksbehandlingstiden: 130 dager

Ferdig behandlet: 04-07-2019

Total saksbehandlingstid: 137 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.



Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Christina Sivertsen
fungerende enhetsleder

Camilla Hjelm
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage



Referanser

1. Norsk legemiddelhandbok. T8.13 Hyperlipidemi 2017 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/13299>].
2. Kvåle R, Forland G, Bakken IJ, Trung TN, Akerkar R, Dyngeland J, et al. Hjerte- og karregisteret • Rapport for 2012–2016. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018.
3. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Alirokumab (Praluent) til behandling av hyperkolesterolemi. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2 [Internet]. 2016 [cited 18.12.2018]. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Praluent_hyperkolesterolemi_2016.pdf.
4. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Repatha (evolokumab) til behandling av hyperkolesterolemi. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2.. 2019 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Endelig%20rapport%20-%20Repatha%20-%20sladdet.pdf>].
5. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJ, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. European heart journal. 2017;39(14):1131-43.
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom 2017 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Forebygging%20av%20hjerte-%20og%20karsykdom.pdf>].
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107.
8. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault MF, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: An Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation. 2019.
9. Kliniske eksperter som har bidratt med avklaringer i forbindelse med metodevurderingene av PCSK9-hemmere: Gisle Langslet, Martin Prøven Bogsrud, Cecilie Wium, Lars Gullestad, Tor Ole Klemsdal, Serena Tonstad. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.