

Sanofi  
Prof. Kohtsvei 5-17  
1366 LYSAKER

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Saksbehandler
	06.08.2024	24/13448-3	Ellen Barth Aares

### REFUSJONSVEDTAK

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) viser til deres dokumentasjon innsendt 24-05-2024 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for alirocumab (Praluent) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er alirocumab (Praluent) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

#### Refusjonsberettiget bruk:

*Barn og voksne fra og med 8 år:*

*Familier heterozygot hyperkolesterolemi (HeFH) og LDL-C > 3,6 mmol/l*

Voksne med:

- FH og etablert kardiovaskulær sykdom og LDL-C > 2,6 mmol/l
- Aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD) og LDL-C > 3,6 mmol/l
- ASCVD med diabetes mellitus og LDL-C > 2,6 mmol/l
- ASCVD med tilbakevendende kardiovaskulære hendelser og LDL-C > 2,6 mmol/l
- ASCVD med tidligere hjerteinfarkt og LDL-C > 2,6 mmol/l

Familier heterozygot hyperkolesterolemi: Gentest skal være utført.

ASCVD inkluderer følgende:

- Akutt koronarsykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina med sykehusinnleggelse)
- Koronar eller annen arteriell revaskularisering
- Angina pectoris
- Ischemisk hjerneslag
- Symptomatisk perifer arteriell sykdom

#### Krav til tidligere behandling:

Refusjon ytes når alirocumab brukes som tillegg til statin og/eller ezetimib hos pasienter som ikke oppnår LDL-nivåer under grenseverdiene nevnt ovenfor. Følgende gjelder:

- For brukere som tåler statiner: Høyeste tolererbare dose statin i kombinasjon med ezetimib.

- For brukere som ikke tåler statiner (statinintoleranse): Minst to forskjellige statiner i laveste dose i kombinasjon med ezetimib. Intoleranse må dokumenteres i journal av forskrivende lege.
- Ved absolutt kontraindikasjon mot statiner: ezetimib i monoterapi

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	269	-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	269
T93	Hyperkolestrolemi	269	E78.0	Ren hyperkolesterolemi	269

Vilkår:

269 Behandlingen med PCSK9-hemmere skal være instituert av spesialist i indremedisin, kardiologi, endokrinologi, geriatri, pediatri, nevrologi eller av lege ved tilsvarende sykehusavdeling

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 556694, 406106, 032109, 108413, 170486.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med priser i henhold til rammeavtale om leveranse av legemidler omfattet av konkurransen 2380 PCSK9-hemmere, jf. legemiddelforskriften § 14-9.

Vedtaket trer i kraft 01-09-2024 Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

**Begrunnelse**

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

DMP har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Sanofi har levert dokumentasjon til metodevurdering av Praluent for utvidelse av refusjonsberettiget bruk til også å omfatte behandling av pediatriske pasienter i alderen 8 år og eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) som tilleggsbehandling til diett:

- i kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller



- alene eller i kombinasjon med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert.

#### Heterozygot familiær hyperkolestrolemi (HeFH)

Arvelig høyt kolesterol kalles familiær hyperkolesterolemi (FH) og kommer av en genfeil som gir høyt kolesterolnivå i blodet og økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Genfeilen gjør at LDL-kolesterol ikke blir fjernet fra blodet, slik at disse personene har omtrent 2-3 ganger høyere kolesterol enn normalbefolkningen (1). Heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) er den vanligste formen og betyr at genfeilen er arvet fra en av foreldrene. HeFH forekommer hos omtrent 1 av 200-300 nordmenn, men det er omtrent bare en tredjedel av disse som er klar over at de har diagnosen (2).

#### Behandling av heterozygot familiær hyperkolestrolemi (HeFH)

For personer med HeFH vil det alltid være nødvendig med en kombinasjon av kost- og livsstiltiltak og medisiner. Barn kan starte med medisiner i 8-10 års alder (1). Behandlingsmål for barn og ungdom med FH er LDL-kolesterol under 3,5 mmol/L. Statiner er førstevalg ved medikamentell behandling hos barn, hvor det er atorvastatin og rosuvastatin som benyttes mest. Behandlingen starter med laveste dose og kan opptitreres, eventuelt kan ezetimib brukes som tilleggsbehandling (3). For de som ikke kommer i mål med førstelinjebehandling kan PCSK9-hemmere være aktuelt som tilleggsbehandling (2). I dag har PCSK9-hemmerene Repatha (evolokumab) godkjent indikasjon fra og med 10 år og Praluent (alirokumab) har godkjent indikasjon fra og med 8 år (4, 5).

#### Praluent

Praluent injeksjonsvæske i ferdigfylt penn/sprøyte fikk markedsføringstillatelse i 2015. Informasjon om styrker, doseringsregimer og godkjent indikasjon er tilgjengelig i preparatomtalen (4). I 2023 ble indikasjonen utvidet til også å gjelde for barn fra og med 8 års alder med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) som tilleggsbehandling til diett:

- i kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller
- alene eller i kombinasjon med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Praluent inneholder virkestoffet alirokumab og er et 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 fjerne LDL, og reduserer dermed nivået av LDL-C (4).

### DMPs vurdering av effekt

Effekt og sikkerhet hos pediatrike pasienter ble undersøkt i en fase-3 multisenterstudie hos 153 pasienter i alderen 8 - ≤ 17 år med HeFH (6). Denne studien bestod av en 24-ukers randomisert, dobbeltblindet behandling hvor pasientene fikk placebo eller alirokumab. 79 pasienter fikk en dose på 150 mg ved kroppsvekt < 50 kg eller 300 mg ved kroppsvekt ≥ 50 kg hver fjerde uke. Hos pasienter med LDL-C ≥ 110 mg/dl, ble alirokumabdosen justert til 75 mg annenhver uke ved kroppsvekt < 50 kg eller 150 mg annenhver uke ved kroppsvekt ≥ 50 kg i uke 12.

Det primære effektendepunktet i studien var den prosentvise endringen av LDL-C fra baseline til uke 24. For kohorten med dosering hver 4. uke, var gjennomsnittlige absolutte LDL-C-verdier ved uke 24;

- 2,847 mmol/l i alirokumabgruppen som tilsvarte en prosentvis endring fra baseline på 38,2% og
- 4,177 mmol/l i placebogruppen som tilsvarte en prosentvis endring fra baseline på 4,4%.

Det ble ikke identifisert noen nye sikkerhetsfunn, og sikkerhetsdataene fra denne populasjonen samsvarte med den kjente sikkerhetsprofilen til legemidlet hos voksne med HeFH (4).

Resultatene for barn målt i reduksjon i LDL-C er noe lavere enn resultatene for voksne med HeFH som er presentert i preparatomtalen for Praluent. Studien som er utført på barn inkluderer et svært lavt pasientantall sammenlignet med studiene utført på voksne (tre fase 3-studier med 838 randomiserte pasienter). DMP vurderer likevel at reduksjonen av LDL-C hos barn er betydelig og kan anses å være i samme område som det man ser hos voksne. DMP vurderer at effekten av Praluent hos voksne og barn er tilstrekkelig sammenlignbar til at resultater fra relativ effektvurdering i metodevurdering av Praluent til voksne, kan legges til grunn i denne metodevurderingen.

Praluent er per i dag eneste PCSK9-hemmer med godkjent indikasjon for familiær heterozygot hyperkolesterolemi for barn mellom 8-10 år. DMP mener at det er positivt at flere behandlingsoalternativer blir tilgjengelig for barn.

### Legemiddelkostnader

Preparatomtale beskriver dosering av Praluent med hensyn til pasientens vekt. Tabell 1 og Tabell 2 viser årskostnader for en pasient med Praluent basert på dosering henholdsvis hver fjerde eller hver andre uke (4). De ulike doseringene har en årskostnad på 56 034 NOK per år, med unntak av pasienter under 50 kg på anbefalt dose med 150 mg hver fjerde uke, hvor årskostnadene er 28 017,60 NOK. De aktuelle legemiddelkostnadene oppgitt for barn er tilsvarende som for voksne <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Praluent inngår per i dag i anbud på PCSK9-hemmere. Reelle årskostnader vil derfor være lavere.



tallene skiller ikke på om pasientene har homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) eller heterozygot hyperkolesterolemi (HeFH), men bekrefter et lavt pasientantall.

Sanofi har i sin innsendte dokumentasjon presentert scenarier for budsjettkonsekvenser for Praluent. Tabell 33 presenterer scenario for 3-9 aktuelle pasienter med anbefalt dosering hver fjerde uke med totalt 13 behandlinger per år.

Tabell 33: Sanofis estimat for antatte budsjettkonsekvenser gitt dosering hver fjerde uke ved 3-9 årlige pasienter.

	2025	2026	2027	2028	2029
Antall pasienter	3	5	7	8	9
Budsjettkonsekvens pasienter < 50 kg	84 052,80	140 088,00	196 123,20	224 140,80	252 158,40
Budsjettkonsekvens pasienter > 50 kg	168 102,90	280 176,00	392 246,40	448 281,6	504 316,80

Tabell 3 viser at budsjettkonsekvenser vil variere mellom 250 000 NOK og 500 000 NOK i det femte budsjettåret. Siden pasientantallet er svært lavt i forhold til den aktuelle voksne populasjonen, vurderer DMP at utgiftene for folketrygdens legemiddelbudsjett vil påvirkes i liten grad ved innføring av forhåndsgodkjent refusjon på Praluent for aktuell aldersgruppe.

#### Konklusjon:

DMP har tidligere vurdert at blåreseptforskriften § 1 b om alvorlig sykdom og behov for langvarig behandling er oppfylt for pasienter med familiær heterozygot hyperkolesterolemi.

DMP har tidligere vurdert at Praluent oppfyller prioriteringskriteriene for voksne med familiær heterozygot hyperkolesterolemi. DMP vurderer at prioriteringskriteriene også er ivaretatt ved behandling hos barn fra og med 8 år.

Det forventes et lavt pasientantall og kostnader for folketrygdens legemiddelbudsjett påvirkes i liten grad.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

DMP har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.





Direktoratet for  
medisinske produkter

06.08.2024

24/13448-3

Ellen Barth Aares

side 8 av 8

Med vennlig hilsen  
Direktoratet for medisinske produkter

Rita Hvalbye  
enhetsleder

Martina Stipic  
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet  
Helseøkonomiforvaltningen  
Helseklage

1. Oslo universitetssykehus HF. Arvelig høyt kolesterol, familiær hyperkolesterolemi: Helsedirektoratet; [updated 17.03.2023; cited 2024 18. Juni]. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerte-og-kar/arvelig-hoyt-kolesterol/>.
2. Oslo universitetssykehus HF. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi, : NKTforFH; [cited 2024 19. juni]. Available from: <https://nktforfh.no/>.
3. Norsk barnelegeforening. 2.23 Hyperlipidemi hos barn [updated 01.01.2017; cited 2024 19. Juni]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/2.endokrinologi-metabolisme-og-genetikk/2.23-hyperlipidemi-hos-barn>.
4. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Praluent 2023 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/praluent-epar-product-information_no.pdf)].
5. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Repatha 2021 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/repatha-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/repatha-epar-product-information_no.pdf)].
6. Santos RD, Wiegman A, Caprio S, Cariou B, Aversa M, Poulouin Y, et al. Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatrics. 2024;178(3):283-93.
7. Helsedirektoratet. Evolokumab 2023 [updated 09.01.2023. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/evolokumab>].
8. Helsedirektoratet. Alirokumab 2023 [updated 09.01.2023. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/alirokumab>].