

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Praluent (alirokumab)

Utvärderad indikation

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 till 2,5 mmol/l

Patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 till 3,0 mmol/l

Förslag till beslut

Bifall

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

| | |
|---|--|
| Ansökt/fastställt AIP eller AUP | Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte. |
| Kostnaden för läkemedlet efter återbäring | Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte. |
| Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet. |
| Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel | Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel. |
| Behandlingskostnad | Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden. |

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

| | |
|-----------------------------------|--|
| Apotekens försäljningspris | Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |
|-----------------------------------|--|

Klinikläkemedel och medicinteknik

| | |
|------------------------|---|
| Avtalat pris | Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte. |
| Företagets pris | Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte. |

| GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER | |
|--|---|
| PRODUKT | Praluent (alirokumab), Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, C10AX14 |
| ANSÖKANDE FÖRETAG | Sanofi AB |
| FÖRETAGETS PROGNOTISERADE FÖRSÄLJNING | [-----] |
| SIDOÖVERENSKOMMELSE | Sanofi AB och regionerna tecknade den 1 januari 2022 en sidoöverenskommelse för Praluent. Sidoöverenskommelsen tecknades inte inom ramen för en trepartsöverläggning. |
| SISTA BESLUTSDAG | 2022-05-30 |

| ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR | | | | |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------|-----------|-----------|
| PRODUKT | STYRKA | FÖRPACKNINGSTORLEK | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
| Praluent | Förfylld injektionspenna, 150 mg | 2 st | 3 662,00 | 3 781,49 |
| Praluent | Förfylld injektionspenna, 150 mg | 6 st | 10 968,00 | 11 251,97 |
| Praluent | Förfylld injektionspenna, 75 mg | 6 st | 10 986,00 | 11 251,97 |
| Praluent | Förfylld injektionspenna, 75 mg | 2 st | 3 662,00 | 3 781,49 |
| Praluent | Förfylld injektionspenna, 300 mg | 3 st | 10 986,00 | 11 251,97 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (samordnare), Andreas Pousette (hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3852/2021 och 93/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
 www.tlv.se

| TLV:S SLUTSATSER | |
|--|---|
| RELEVANT JÄMFÖRELSE-ALTERNATIV | TLV bedömer att Repatha är relevant jämförelsealternativ eftersom läkemedlen har samma verkningsmekanism och Repatha är subventionerat för den användning som företaget ansöker om subvention för. |
| BESKRIVNING AV HÄLSO-EKONOMISK ANALYS | Kostnaden per vunnet QALY för Praluent jämförs med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende för Repatha bedömdes som rimlig (dnr 1965/2021). Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha justeras antaganden i företagets hälsoekonomiska analys så att behandlingens vinst är jämförbar med resultaten för Repatha (dnr 1965/2021). Detta genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ (statin och ezetimib) |
| EFFEKT OCH SÄKERHET I RELATION TILL JÄMFÖRELSEALTERNATIV | <p>Företaget har inte kommit in med nya effektdata utan hänvisar till tidigare subventionsansökan för Praluent (2658/2020) där TLV, eftersom inga effektskillnader hade påvisats mellan Praluent och Repatha, bedömde det som rimligt att utgå från att läkemedlen har jämförbar effekt i en hälsoekonomisk analys.</p> <p>Studien ODYSSEY OUTCOMES visar att alirokumab (Praluent) kan sänka LDL-kolesterol med över 50 procent och minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo. TLV har tidigare bedömt att det är rimligt att modellera den uppnådda riskreduktionen med PCSK9-hämmare utifrån relationen mellan LDL-sänkning och kardiovaskulär riskreduktion som uppmätts i metaanalyser av statinstudier utförda av forskningsgrupperingen <i>The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration</i> (CTTC). TLV kvarstår i dessa bedömningar.</p> <p>Det centrala i den hälsoekonomiska analysen är att LDL-sänkningen med Praluent resulterar i minskad risk för kardiovaskulära händelser och död.</p> |
| HÄLSORELATERAD LIVSKVALITET | En hjärtinfarkt eller ischemisk stroke förknippas med livskvalitetsförluster som är desamma för patienter som behandlas med Praluent och de som inte har något tillägg till standardbehandling. Endast händelsen ischemisk stroke medför en kvarstående försämring i livskvalitet efter ett år. |
| VIKTIGASTE KOSTNADER | Läkemedelskostnaden för Praluent. Vårdkostnader för kardiovaskulära händelser. Kardiovaskulära händelser förknippas med vårdkostnader och resursutnyttjande i som längst tre år. Vårdkostnader har en mindre betydelse för resultatet eftersom de endast inkluderas i samband med en kardiovaskulär händelse. |
| OSÄKERHETER I TLV:S ANALYS SOM ÄR AV BETYDELSE FÖR BESLUTET | I enlighet med tidigare ärenden för Praluent konstaterar TLV att den minskade risken för kardiovaskulär död till följd av en LDL-sänkning har stor påverkan på resultatet. Det är osäkert om användandet av historiska data gällande bakomliggande risker för kardiovaskulära händelser återspeglar nuvarande svenska förhållanden. |
| RESULTAT AV TLV:S ANALYSER | <p>För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol 2,0-2,5 mmol/l) uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 401 000 kronor. Detta ska jämföras med en kostnad per vunnet QALY på cirka 449 000 kronor (Repatha dnr 1965/2021).</p> <p>För patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol 2,6-3,0 mmol/l) uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 416 000 kronor. Detta ska jämföras med en kostnad per vunnet QALY på cirka 409 000 kronor (Repatha dnr 1965/2021).</p> |

**SAMMANVÄGD
BEDÖMNING**

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Praluent är rimlig.

Innehåll

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2 | Bakgrund..... | 2 |
| 1 | Hyperlipidemi | 2 |
| 2 | Läkemedlet..... | 3 |
| 2.1 | Indikation..... | 3 |
| 2.2 | Verkningsmekanism | 3 |
| 2.3 | Dosering/administrering..... | 3 |
| 3 | Aktuella behandlingsrekommendationer | 4 |
| 4 | Jämförelsealternativ | 6 |
| 4.1 | Sekundärprevention hos patienter med aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom | 6 |
| 4.2 | Primärprevention hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi.. | 6 |
| 5 | Beskrivning av hälsoekonomisk analys | 6 |
| 5.1 | TLV:s jämförelse mellan Praluent och Repatha | 7 |
| 6 | Relativ klinisk effekt och säkerhet..... | 7 |
| 6.1 | Kliniskt underlag..... | 7 |
| 6.2 | Modellering av effektmått i den hälsoekonomiska analysen | 9 |
| 7 | Hälsorelaterad livskvalitet | 10 |
| 8 | Kostnader..... | 11 |
| 8.1 | Läkemedelskostnader | 11 |
| 8.2 | Vårdkostnader och resursutnyttjande..... | 11 |
| 9 | Resultat av hälsoekonomisk analys | 12 |
| 9.1 | TLV:s analys för jämförelse mellan Praluent och Repatha..... | 12 |
| 10 | Budgetpåverkan | 14 |
| 11 | Regler och praxis..... | 14 |
| 11.1 | Den etiska plattformen | 14 |
| 11.2 | Författningstext m.m. | 15 |
| 11.3 | Praxis..... | 15 |
| 12 | Subvention i andra länder | 15 |
| 13 | Sammanvägning..... | 16 |
| 14 | Referenser..... | 17 |
| 15 | Bilaga 1: Företagets grundscenario..... | 18 |

2 Bakgrund

Praluent upptogs i läkemedelsförmånerna 2017 (dnr 2097/2016) med begränsad subvention vilken utvidgades dels år 2018 (dnr 2373/2018), dels år 2021 (2658/2020) till den tills nu gällande subventionsbegränsningen:

”Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på **3 mmol/l** eller högre.

Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på **2,5 mmol/l** eller högre.”

Företaget ansöker nu om att ytterligare sänka den lägsta subventionerade gränsen för LDL till följande subventionsbegränsning:

”Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på **2,6 mmol/l** eller högre.

Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på **2,0 mmol/l** eller högre.”

Regionerna och företaget har, utanför ramen för detta ärende, tecknat en ny sidoöverenskommelse för Praluent med nya villkor som började gälla 2022-01-01. Detta resulterar i en sänkning av kostnaden efter återbäring. Underlag för sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

1 Hyperlipidemi

Hyperlipidemi innebär förhöjda blodfettsnivåer och är en viktig riskfaktor för ateroskleros och hjärtkärlsjukdom. Hyperlipidemi delas in i undergrupper beroende på vilket typ av blodfett som är förhöjd. Vid förhöjd LDL¹-kolesterolnivå kallas tillståndet hyperkolesterolemi. Den vanligaste formen av hyperlipidemi är dock så kallad blandad dyslipidemi som innebär förhöjda nivåer av både LDL-kolesterol och triglycerider. Hyperlipidemi kan delas upp i familjär (ärfvlig) och icke-familjär hyperkolesterolemi. Man skiljer även på primär och sekundär hyperlipidemi där primär innebär att man misstänker ärftliga orsaker till de förhöjda blodfetterna medan sekundär innebär att man tror att orsaken ej är ärftlig. Vid sekundär hyperlipidemi kan exempel på bakomliggande orsaker vara livsstilsfaktorer eller sjukdomstillstånd som diabetes, hypotyreos, kolestas eller njursvikt.

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är en genetisk hjärt-kärlsjukdom med autosomt dominant ärftlighet. Sjukdomen leder till hjärtinfarkt och stroke i betydligt lägre åldrar än hos personer som inte har familjär hyperkolesterolemi och får hjärtinfarkt. Ungefär hälften av männen med sjukdomen får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder. Effektiv behandling finns dock i form av läkemedel som sänker kolesterolnivåerna i blodet. FH är en av de vanligaste genetiska hjärt-kärlsjukdomarna i Sverige. Förekomsten är cirka 0,3 till 0,5 procent, men endast en liten andel bedöms vara diagnostiserade. [1]

¹ LDL = lågdensitetslipoprotein

2 Läkemedlet

Praluent godkändes i EU via den centrala proceduren den 23 september 2015. Den aktiva substansen i Praluent är alirokumab.

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från produktresumén för Praluent.

2.1 Indikation

Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Praluent är indicerat hos vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som ej når målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statintoleranta, eller när statinbehandling är kontraindicerad.

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Praluent är indicerat hos vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom för att reducera kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-kolesterol, i tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer:

- i kombination med maximalt tolererad statindos med eller utan annan lipidsänkande behandling, eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statintoleranta, eller där statinbehandling är kontraindicerad.

2.2 Verkningsmekanism

Det verksamma ämnet i Praluent, alirokumab, är en monoklonal antikropp som binder till cirkulerande proteas PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin typ 9). Antikroppsbindningen minskar PCSK9-medierad nedbrytning av LDL-receptorer på levercellernas yta, vilket ökar leverns LDL-upptag från blodet och ger en sänkning av blodkolesterol. LDL-receptorerna binder också lipoproteinrester vilket innebär att alirokumab-behandling även kan minska nivån av dessa.

Alirokumab sänker även nivån av lipoprotein (a), Lp(a), vilket är en form av LDL som har visat sig vara en oberoende riskfaktor för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Mekanismen för denna sänkning är dock inte fullständigt klarlagd.

2.3 Dosering/administrering

Praluent administreras som subkutana injektioner. Den vanliga startdosen av alirokumab är 75 mg varannan vecka men för patienter som kräver större LDL-kolesterolsänkning (en sänkning av LDL-kolesterol med mer än mer än 60 procent) så kan behandlingen påbörjas med 150 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka (en gång i månaden) administrerat subkutant.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Europeiska rekommendationer

År 2016 utfärdade de europeiska specialistföreningarna ESC/EAS² behandlingsmål för LDL-kolesterol med utgångspunkt från om den aterosklerotisk kardiovaskulära risken kategoriseras som ”låg”, ”måttlig”, ”hög” eller ”mycket hög” enligt tabell 1 nedan [2].

Tabell 1 Behandlingsmål för LDL-kolesterol i 2016 års ESC/EAS rekommendationer

| Kardiovas- kulär risk | Patientgrupper | Behandlingsmål för LDL-kolesterol | Rekommendationens klass* och evidens- nivå** |
|--------------------------|---|--|---|
| Mycket hög | <ul style="list-style-type: none"> Dokumenterad kardiovaskulär sjukdom, Diabetes mellitus med organskada eller annan riskfaktor, Avancerad njursvikt, eller SCORE-resultat ≥ 10 %. | <1,8 mmol/l och sänkning med ≥ 50 % om baslinjevärdet är 1,8–3,5 mmol/l | I/B |
| Hög | <ul style="list-style-type: none"> Markant förhöjd enskild riskfaktor, särskilt kolesterol > 8 mmol/l eller blodtryck $\geq 180/110$ mmHg, De flesta med diabetes mellitus, Måttligt nedsatt njurfunktion, SCORE-resultat 5–10 % | <1,8 mmol/l och sänkning med ≥ 50 % om baslinjevärdet är 2,6–5,2 mmol/l | I/B |
| Måttlig | <ul style="list-style-type: none"> SCORE-resultat 1–5 % | <3,0 mmol/l ska övervägas | IIa/C |
| Låg | <ul style="list-style-type: none"> SCORE-resultat < 1 % | | |

* Rekommendationsklasser: I = rekommenderas, IIa = bör övervägas, IIb = kan övervägas, III = rekommenderas inte.

** Evidensnivåer: A = data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser, B = data från enskild randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier, C = konsensus bland experter och/eller data från små studier, retrospektiva studier eller register.

För patienter med familjär hyperkolesterolemi angav ESC/EAS-riktlinjerna från 2016 målvärdet för LDL-kolesterol till 2,6 mmol/l eller, för de patienter som dessutom har kardiovaskulär sjukdom, 1,8 mmol/l.

År 2019 reviderade ESC/EAS behandlingsrekommendationerna [3]. Uppdateringen inkluderar reviderade definitioner av riskklasserna samt sänkta behandlingsmål för LDL-kolesterol enligt tabell 2 nedan. I rekommendationerna hänvisar författarna till de stora metaanalyser på området där resultaten bekräftar ett dosberoende minskning av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom för LDL-sänkande läkemedel samt att det inte identifierats någon lägre gräns under vilken LDL-sänkning inte längre har nytta eller är skadlig. Rekommendationerna är ett försök att bättre anpassa målnivåerna utefter riskkategori. Man menar att det finns evidens som indikerar att sänkning av LDL under målnivåerna från 2016 ger ytterligare nytta samt att det är lämpligt att sänka LDL så mycket som möjligt – åtminstone hos personer med mycket hög kardiovaskulär risk.

Tabell 2 Behandlingsmål för LDL-kolesterol i 2019 års ESC/EAS rekommendationer

| Kardio- vaskulär risk | Patientgrupper | Behandlingsmål för LDL-koleste- rol | Rekommendat- ionens klass och evidens- nivå |
|-----------------------------|----------------|---|--|
|-----------------------------|----------------|---|--|

² ESC = European Society of Cardiology, EAS = European Atherosclerosis Society

| | | | |
|------------|---|---|--|
| Mycket hög | <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulär sjukdom (klinisk diagnos eller bildiagnostik), • SCORE-resultat ≥ 10 %, • FH med ASCVD eller annan riskfaktor, • Avancerad njursvikt, • Diabetes mellitus med organskada, ≥ 3 riskfaktorer eller tidigt debuterande T1DM med lång duration (>20 år). | $<1,4$ mmol/l och sänkning med ≥ 50 %* | I/A för sekundär prevention I/C för primärprevention utan FH IIa/C för primärprevention vid FH |
| Hög | <ul style="list-style-type: none"> • Markant förhöjd enskild riskfaktor, särskilt kolesterol >8mmol/l eller blodtryck $\geq 180/110$ mmHg, • De flesta med diabetes mellitus, • Måttligt nedsatt njurfunktion, • SCORE-resultat 5–10 % • Diabetes mellitus med/utan organskada och DM-duration >10 år. | $<1,8$ mmol/l och sänkning med ≥ 50 % | I/A |
| Måttlig | <ul style="list-style-type: none"> • SCORE-resultat 1–5 % • Unga patienter med diabetes mellitus med DM-duration <10 år | $<2,6$ mmol/l | IIa/A |
| Låg | <ul style="list-style-type: none"> • SCORE-resultat <1 % | $<3,0$ mmol/l | IIb/A |

* $<1,0$ mmol/l kan övervägas för patienter som får en andra hjärtinfarkt inom två år efter den första under behandling med maximal statindos.

Förkortningar: FH = familjär hyperkolesterolemi, ASCVD = aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, DM = diabetes mellitus, T1DM = typ 1-diabetes mellitus.

Svenska rekommendationer

NT-rådet publicerade rekommendationer för användning av PCSK9-hämmare där den senaste uppdateringen gjordes 10 januari 2022. Rekommendationerna angav att PCSK9-hämmarna kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningen i TLV:s förmånsbeslut. NT-rådet bedömde Praluent och Repatha som medicinskt likvärdiga. NT-rådet rekommenderar också att behandlingen ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin. De LDL-nivåer som omfattades av subvention för respektive PCSK9-hämmare framgår i tabell 3 nedan.

Tabell 3 LDL-nivåer som omfattas av subvention för respektive PCSK9-hämmare

| Patientgrupp | LDL-nivå | |
|---|-------------------|-------------------|
| | Praluent | Repatha |
| Patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom | $\geq 2,6$ mmol/l | $\geq 2,0$ mmol/l |
| Patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi | $\geq 3,0$ mmol/l | $\geq 2,5$ mmol/l |

NT-rådets rekommendation gäller inte längre då hanteringen av PCSK9-hämmare överlämnades till de regionala läkemedelskommittéerna i december 2021.

Från och med den 1 januari 2021 använder SWEDEHEART det skärpta målvärdet för LDL-kolesterol $<1,4$ mmol/l för beräkningar av kvalitetsindex och måluppfyllelse och rekommenderar att målvärdet redan nu implementeras i klinisk praxis. För att uppnå det nya målvärdet menar SWEDEHEART att fler patienter kommer att behöva behandlas med maximala doser av en högtintensiv statin (atorvastatin och rosuvastatin) med tillägg av ezetimib. Vidare anges att till patienter som uppfyller subventionsvillkoren för användandet av PCSK9-hämmande läkemedel kan dessa preparat övervägas.

Ett nationellt kliniskt kunskapsstöd om hyperlipidemi utgavs 8 september 2021 av NPO Hjärt-kärlsjukdomar. Vad gäller läkemedelsbehandling rekommenderas statiner som förstahandsval och byte av statin eller tillägg av ezetimib om målvärde inte nås. PCSK9-hämmare omnämns inte i kunskapsstödet.

4 Jämförelsealternativ

4.1 Sekundärprevention hos patienter med aterosklerotisk hjärtsjukdom

I ärende dnr 3852/2021 ansöker företaget om utvidgad subvention för patientgruppen med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (ASCVD) som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 till 2,5 mmol/l. Företaget menar att Repatha i tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ men att företaget inte kan göra en jämförelse på grund av avsaknad av offentlig uppgift om Repathas kostnad efter återbäring.

4.2 Primärprevention hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi

I ärende dnr 0093/2022 har företaget ansökt om utvidgad subvention för patientgruppen med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 till 3,0 mmol/l. Företaget menar att Repatha i tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ men att företaget inte kan göra en jämförelse på grund av avsaknad av offentlig uppgift om Repathas kostnad efter återbäring.

TLV:s diskussion

Vid det förra subventionsbeslutet för Praluent (dnr 2658/2020) bedömde TLV att Repatha var relevant jämförelsealternativ till Praluent eftersom läkemedlen har samma verkningsmekanism och Repatha var subventionerat för den användning som avsågs i subventionsansökan för Praluent. TLV kvarstår vid denna bedömning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent eftersom läkemedlen har samma verkningsmekanism och Repatha är subventionerat för den användning som företaget ansöker om subvention för.

5 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget jämför Praluent med ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib (standardbehandling). Resultatet av företagens analyser redovisas i bilaga 1.

Modellbeskrivning

Den hälsoekonomiska analysen baseras på en markovmodell och modellstrukturen är identisk med tidigare ärenden för Praluent (dnr 2658/2020, 2373/2018). Företaget modellerar en risk för kardiovaskulära (CV) händelser över tid som beror på bland annat ålder, LDL-nivån vid baslinjen, LDL-sänkning med Praluent samt tidigare historik av CV-händelser. Nyttan med Praluent illustreras genom att förebygga risker för CV-händelser och således CV-dödsfall. Behandlingen antas vara livslång och tidshorisonten i analysen är således ett livstidsperspektiv.

I enlighet med tidigare ärenden för Praluent baseras företagens analys på ett exakt angivet lägsta gränsvärde för LDL-kolesterol i stället för ett genomsnittligt värde på LDL-nivå för den ansökta patientgruppen. Syftet med detta är att illustrera den högsta kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för gruppen. Det enda som skiljer sig i nuvarande ansökan jämfört med det senaste ärendet för Praluent är att det lägsta gränsvärdet för LDL-kolesterol

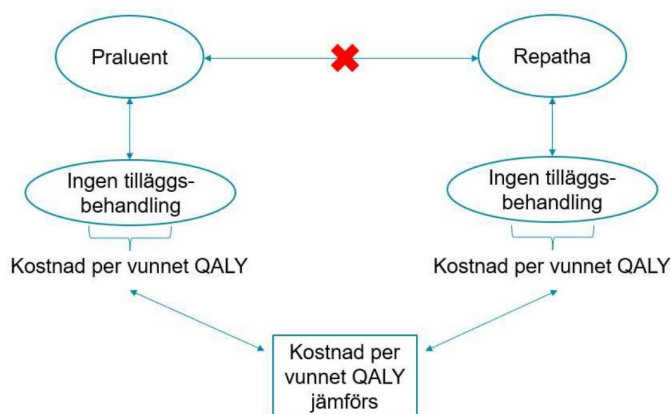
är lägre, 2,0 mmol/l för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (jämfört med tidigare 2,5 mmol/l) och 2,6 mmol/l för patienter heterozygot familjär hyperkolesterolemi (jämfört med tidigare 3,0 mmol/l). Övriga antaganden är desamma som i tidigare ärende för Praluent (dnr 2658/2020).

5.1 TLV:s jämförelse mellan Praluent och Repatha

Enligt TLV:s bedömning är det relevanta jämförelsealternativet Repatha. TLV utgår från att effekten är jämförbar mellan Praluent och Repatha, se avsnitt 6. Repatha ingår i läkemedelsförmånerna för samma patientgrupp som företaget ansöker om utökad subvention för (dnr 1965/2021).

Regionerna och företaget som marknadsför Repatha tecknade i januari 2022 en sidoöverenskommelse. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras detta ärende. TLV kan inte genomföra en jämförelse där behandlingarkostnaden³ för Praluent ställs mot den faktiska behandlingarkostnaden för Repatha. TLV har därför i en hälsoekonomisk analys jämfört Praluent och Repatha indirekt genom det gemensamma jämförelsealternativet inget tillägg till statin och ezetimib. Med detta tillvägagångssätt kan TLV göra en bedömning av Praluents kostnad i relation till nyttan, jämfört med Repatha som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet för Repatha.

Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha justeras enstaka parametervärden i företagets hälsoekonomiska analys så att behandlingsvinsten är jämförbar med den som TLV utgick ifrån i tidigare ärende för Repatha för samma patientgrupper (dnr 1965/2021). Därefter jämför TLV kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i ärende bedömdes vara rimlig för Repatha (dnr 1965/2021). TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt för Praluent (2658/2020) och i andra ärenden, bland annat Emgality (dnr 1128/2020), Verzenios (dnr 503/2019), Ajoyv (1362/2019) och Kisqali (dnr 1781/2017).



Figur 1. TLV:s jämförelse mellan Praluent och Repatha genom det gemensamma jämförelsealternativet; ingen tilläggbehandling till statin och ezetimib

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniskt underlag

Företaget har inte kommit in med nya effektdata utan hänvisar till tidigare subventionsärenden för Praluent där studien ODYSSEY OUTCOMES utgör underlag för Praluents kliniska effekt [5].

³ Med behandlingarkostnad avses läkemedelskostnad och administreringskostnad.

6.1.1 Kliniska studier

Tabell 4 Sammanfattning av kliniska studier

| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studie-population | Utfall |
|----------------------|---|----------------------|---|---|
| ODYSSEY OUTCOMES [5] | Utfallsdriven randomiserad dubbelblind parallellgruppsstudie. Praluent 75 mg eller 150 mg varannan vecka. Median uppföljningstid 2,8 år. Sammansatt primärt utfallsmått av koronar hjärtdöd, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil angina. | Placebo | N=18 924 Patienter ≥ 40 år med akut koronart syndrom 1–12 månader före randomisering och $LDL \geq 1,81$ mmol/L trots optimerad lipidsänkande behandling. | I jämförelse med placebo gav tillägg med Praluent cirka 50% sänkning av LDL-kolesterol, 15% riskreduktion av det primära utfallsmåttet (absolut riskreduktion: 1,6%) och 12–14% riskreduktion av sekundära utfallsmått som bland annat rör kardiovaskulära händelser och kompositmått av död, hjärtinfarkt och stroke. Totalmortaliteten var 3,5% och 4,1% i Praluent- respektive placebogruppen men på grund av en förbestämd hierarkisk hypotestestning så prövades inte om Praluent är bättre än placebo avseende denna variabel. |

ODYSSEY OUTCOMES

Detta var en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie som inkluderade totalt 18 924 patienter som allokerades 1:1 till Praluent eller placebo. Patienterna var över 39 år med akut koronart syndrom mellan en till tolv månader innan randomiseringen och ett LDL-kolesterol på minst 1,8 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling. Doseringen i studien anpassades individuellt (75 mg eller 150 mg varannan vecka) så att ett maximalt antal patienter uppnådde en LDL-nivå på 0,65–1,3 mmol/l.

Studiens syfte var att utvärdera Praluents effekt på hjärt-kärlhändelser vid tillägg till optimerad lipidsänkande behandling, definierad som atorvastatin 40–80 mg per dag, rosuvastatin 20–40 mg per dag, eller maximalt tolererbar dos av dessa i minst två veckor. Det primära sammansatta utfallsmåttet omfattade koronar hjärtdöd, hjärtinfarkt, stroke eller sjukhusinläggning på grund av instabil angina. Sekundärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt samt sjukhusinläggning på grund av instabil angina eller revaskularisering. Studien var upplagd för att med 90 procents statistisk styrka kunna detektera 15 procents riskreduktion i det primära utfallsmåttet med en signifikansnivå på 2,5 procent, vilket innebar att 1 613 primära händelser beräknades krävas. Studien var inte upplagd för att studera individuella utfallsmått.

Studien pågick tills det prespecificerade antalet primära händelser var uppnått och överlevande patienter hade följts i minst två år. I jämförelse med placebo gav tillägg av Praluent cirka 50 procent sänkning av LDL-kolesterol, 15 procents riskreduktion av det primära utfallsmåttet och 12 procents riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet.

Analys av de individuella utfallen som ingick i de primära och sekundära utfallsmåtten presenterades också. Detta visade att behandling med Praluent gav lägre förekomst av bland annat totalmortalitet (15%), kardiovaskulär död (12%), hjärtinfarkt (14%), instabil angina (39%), stroke (27%) och revaskulariseringar (12%) jämfört med placebo. Resultaten pekar även på att riskreduktionen av primärt effektmått var störst för patienter med högst LDL-nivå vid baslinjen; 24 procents riskreduktion för patienter med LDL över 2,6 mmol/l jämfört med 15 procents riskreduktion för hela populationen.

6.1.2 Biverkningar

NT-rådet har bedömt att Praluent och Repatha är medicinskt likvärdiga. Produktresuméerna visar att reaktioner vid injektionsstället är den vanligaste biverkningen följt av övre luftvägsinfektioner och klåda.

6.1.3 Andra relevanta studier

CTTC-studien

Relationen mellan LDL-sänkning och av kardiovaskulär riskreduktion hämtas i företagets hälsoekonomiska analys från "The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration" (CTTC), vilket är ett projekt som syftar till att genomföra periodiska metaanalyser av stora långtidsstudier av lipidsänkande behandling [6-8]. Metaanalyserna ger stöd för att LDL-sänkning med statiner ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom risken för hjärt-kärlhändelser och kardiovaskulär död minskar med drygt 20 procent för varje 1 mmol/l som LDL-kolesterolnivån sänks. Detta samband har visats gälla vid initiala LDL-nivåer före behandling på 1,8 mmol/l.

TLV:s diskussion

Vid tidigare subventionsbeslut för Praluent (dnr 2373/2018) och Repatha (2138/2018) bedömde TLV att ODYSSEY OUTCOMES- och FOURIER-studierna sammantaget visar att behandling med PCSK9-hämmare minskar risken för kardiovaskulär sjukdom. Riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning bedömdes vara jämförbar med statinbehandling. I de hälsoekonomiska analyserna hämtade TLV därför förhållandet mellan LDL-sänkning och riskreduktion från resultat med statinbehandling i metaanalyser från CTTC. Även om studierna visar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så bedömdes detta inte belägga att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad kardiovaskulär risk och minskad LDL-nivå. Det minskade antalet hjärtinfarkter och strokes jämfört med placebo som ses i båda studierna leder rimligen till att behandling med PCSK9-hämmare ger en mortalitetsvinst, vilket även stöds av den nominellt minskade mortalitet som rapporterades i ODYSSEY OUTCOMES-studien.

TLV:s bedömning: Kliniska studier visar sammantaget att alirokumab (Praluent) minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo men det är inte visat att det finns effektskillnader mellan alirokumab och evolokumab (Repatha). Även om resultaten i de enskilda studierna uppvisar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så belägger inte detta att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad LDL-nivå och kardiovaskulär riskreduktion. Den uppmätta minskade hjärtinfarkts- och strokefrekvensen jämfört med placebo leder rimligen till att behandling med PCSK9-hämmare ger en mortalitetsvinst, vilket även stöds av den minskade mortalitet som rapporteras från ODYSSEY OUTCOMES-studien. TLV bedömer därför att det i brist på tydliga jämförande data är rimligt att utgå ifrån att Praluent och Repatha har jämförbar effekt.

TLV har vid tidigare subventionsbeslut för Praluent bedömt att riskreduktionens storlek i förhållande till LDL-sänkning är jämförbar med statinbehandling. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning i detta ärende.

6.2 Modellering av effektmått i den hälsoekonomiska analysen

Företaget antar en LDL-sänkande effekt med Praluent som medför en minskad risk för icke-dödliga och dödliga kardiovaskulära händelser. Denna risk är lägre jämfört med patienter som endast behandlas med statin och ezetimib. För båda patientgrupperna (ASCVD och HeFH) används effektdata på LDL-sänkning från ODYSSEY-studien. I företagets grundscenario [-----]. Effekten antas vara konstant över hela tidshorisonten.

I likhet med tidigare ärenden för Praluent översätts LDL-sänkning till en relativ riskreduktion av kardiovaskulära händelser genom CTTC-studien, Tabell 5.

Tabell 5. Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser per mmol/l sänkning i LDL

| | Hasardkvot (HR) |
|--------------------------------|-----------------|
| Hjärtinfarkt (icke-dödlig) | 0,71 |
| Instabil angina | 0,71 |
| Ischemisk stroke (icke-dödlig) | 0,69 |
| Revaskularisering | 0,66 |
| Kardiovaskulär död | 0,86 |

I analysen påverkas storleken av den förebyggande effekten med Praluent av den LDL-nivå som kvarstår efter maximal behandling med statin och ezetimib samt den bakomliggande risk som antas för kardiovaskulära händelser. Företaget använder riskkvoter från en studie av Wilson m.fl. som utifrån REACH-registret tagit fram risker för nya kardiovaskulära händelser uppdelat på tidigare antal drabbade kärlbäddar, Tabell 6.

Tabell 6. Bakomliggande riskökningar för nya kardiovaskulära händelser från Wilson m.fl. [4]

| Antal drabbade kärlbäddar | Riskkvot för kardiovaskulär död (95 % KI) | Riskkvot för kardiovaskulär händelse (95 % KI) |
|----------------------------------|---|--|
| 2 | 1,28 | 1,35 |
| 3 | 1,64 | 1,83 |
| Tidigare kardiovaskulär händelse | 1,31 | 1,46 |

7 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna som används är desamma som ingick i tidigare ärenden för Praluent (2658/2020, 2373/2017). Hälsorelaterad livskvalitet för patienter som drabbas av kardiovaskulära händelser hämtas från ODYSSEY-studien, Tabell 7. Från samma studie hämtas även livskvalitetsvikter för att motsvara tillståndet innan en kardiovaskulär händelse inträffar.

Tabell 7. Livskvalitetsvikter för patienter med aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom

| | Första året | Andra året | Efterföljande år |
|-----------------------------|-------------|------------|------------------|
| Hjärtinfarkt | [---] | [---] | [---] |
| Instabil angina (kärlkramp) | [---] | [---] | [---] |
| Ischemisk stroke | [---] | [---] | [---] |

För patienter utan historik av en tidigare kardiovaskulär händelse (heterozygot familjär hyperkolesterolemi) används en livskvalitetsvikt på 0,84 som antas vara densamma som för normalpopulationen. I analysen använder företaget i likhet med tidigare ärenden en multiplikativ metod⁴ för att uppskatta livskvalitetsförsämringen till följd av en händelse. Livskvalitetsvikten vid baslinjen multipliceras med en faktor för att erhålla livskvaliteten efter en kardiovaskulär händelse, Tabell 8.

Tabell 8. Multiplieringsfaktorer för skattning av livskvalitet efter en kardiovaskulär händelse

| | Första året | Andra året och efterföljande år | Källa |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------|---------|
| Hjärtinfarkt | [----] | [----] | [9, 10] |
| Instabil angina (kärlkramp) | [----] | [----] | [11] |
| Ischemisk stroke | [----] | [----] | [12] |

TLV:s bedömning: TLV ser ingen anledning att justera livskvalitetsvikterna inom ramen för detta ärende.

⁴ Denna metod bygger på att multiplicera ett utgångsvärde för livskvalitet med en faktor för att uppskatta försämringen till följd av en händelse i stället för att använda sig av en additiv metod där livskvaliteten till följd av en händelse inte påverkas av vad livskvaliteten var innan händelsen inträffade.

8 Kostnader

8.1 Läkemedelskostnader

Praluent tillhandahålls i två olika styrkor och förpackningsstorlekar. Båda styrkorna (75 mg och 150 mg) finns i förpackningar med två eller sex injektionspennor. Ansökt pris för Praluent är detsamma som redan tidigare fastställt AUP och detsamma för båda styrkorna 75 mg och 150 mg, således har val av dos ingen betydelse för beräkning av läkemedelskostnaderna.

En sammanställning av läkemedelskostnader utan sidoöverenskommelser för Praluent och Repatha redovisas i Tabell 9. I den hälsoekonomiska analysen för Praluent används förpackningsstorleken på sex injektionspennor, detta motsvarar en läkemedelskostnad per år på cirka 48 759 kronor AUP (utan sidoöverenskommelse). Läkemedelskostnaden för Praluent är i nivå med läkemedelskostnaden för Repatha. I företagets grundscenario antas behandlingen vara livslång.

Tabell 9. Pris per förpackning och läkemedelskostnad per injektion, dag samt år utan sidoöverenskommelser

| Läkemedel | Antal | AUP (SEK) | Kostnad per injektion (SEK) | Kostnad per dag (SEK) | Kostnad per år (SEK) |
|--|-------|--------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|
| Praluent (75 mg och 150 mg) ¹ | 2 st | 3 781,49 kr | 1 891 kr | 135 kr | 49 159 kr |
| | 6 st | 11 251,97 kr | 1 875 kr | 134 kr | 48 759 kr |
| Repatha 140 mg | 1 st | 1 914 kr | 1 914 kr | 137 kr | 49 764 kr |
| | 2 st | 3 781 kr | 1 891 kr | 135 kr | 49 159 kr |
| | 6 st | 11 252 kr | 1 875 kr | 134 kr | 48 759 kr |

¹ Priset för Praluent är detsamma för styrkorna 75 mg och 150 mg.

Standardbehandlingen i analysen utgörs av ezetimib och atorvastatin. Dessa finns som generika och ingår i periodens vara systemet (PV-systemet). Läkemedelskostnaden har beräknats utifrån ett genomsnittligt pris för PV under de senaste tre månaderna. Kostnaden för standardbehandlingen uppgår till cirka 454 kronor per patient och år.

8.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjandet som förknippas med nya och tidigare kardiovaskulära händelser antas vara desamma som i tidigare ärenden för Praluent (dnr 2658/2020, dnr 2373/2017). Samtliga kostnader är inflationsjusterade. Se Tabell 10.

Tabell 10. Vårdkostnader för hjärt-kärlhändelser

| Kostnadsposter | År 1 | År 2 | År 3 | Källa |
|---------------------------|--------|--------|--------|---------------------------------|
| Hjärtinfarkt | [----] | [----] | [----] | Sigvant m.fl (2011) [13] |
| Instabil angina | [----] | [----] | [----] | |
| Elektiv revaskularisering | [----] | [----] | [----] | Aasa m.fl (2010) [14] |
| Ischemisk stroke | [----] | [----] | [----] | Ghatnekar m.fl (2014) [15] |
| Kardiovaskulär död | [----] | [----] | [----] | Socialstyrelsen (DRG E42N) [16] |

9 Resultat av hälsoekonomisk analys

9.1 TLV:s analys för jämförelse mellan Praluent och Repatha

I TLV:s analys jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende för Repatha bedömdes som rimlig (dnr 1965/2021). Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha justeras antaganden i företagets hälsoekonomiska analys så att behandlingsvinsten är jämför med resultaten för Repatha (dnr 1965/2021).

Efter TLV:s justeringar är antalet vunna QALYs 0,43 för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol 2,0 mmol/l) samt 0,74 för patienter med familjär hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol 2,6 mmol/l).

9.1.1 Resultat – patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l

I Tabell 11 redovisas kostnaden per vunnet QALY för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom. Efter TLV:s justeringar av den hälsoekonomiska analysen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 401 000 kronor.

Tabell 11. Resultat: Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol

| | Praluent | Ingen tilläggsbehandling | Skillnad |
|--------------------------------|----------|--------------------------|------------|
| Läkemedelskostnad | [-----] | [-----] | [-----] |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] | [-----] | [-----] |
| Totala kostnader | [-----] | [-----] | 171 042 kr |
| Levnadsår (LY) | 8,96 | 8,44 | 0,52 |
| QALYs | 6,35 | 5,92 | 0,43 |
| Kostnad per vunnet QALY | | | 401 415 kr |

¹ Inkluderar kostnaden för statin och ezetimib

I Tabell 12 redovisas kostnaden per vunnet QALY för Praluent och den som TLV tidigare bedömt som rimlig för Repatha för samma patientgrupp. TLV konstaterar att kostnaden per vunnet QALY för Praluent är i nivå med den för Repatha.

Tabell 12. Jämförelse av kostnaden per vunnet QALY mellan Praluent och Repatha för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol

| | Praluent (med sidoöverenskommelse) | Repatha (med sidoöverenskommelse) |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Behandlingsvinst (antal vunna QALYs) | 0,43 | 0,42 |
| Kostnad per vunnet QALY | 401 415 kr | 449 339 kr |

9.1.2 Resultat – patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l

I Tabell 13 redovisas kostnaden per vunnet QALY för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi kardiovaskulär händelse. Efter att TLV har justerat den hälsoekonomiska analysen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 416 000 kronor.

Tabell 13. Resultat: Patienter med heterozygot familjär Hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol

| | Praluent | Ingen tilläggsbehandling | Skillnad |
|---------------------------|----------|--------------------------|------------|
| Läkemedelskostnad | [-----] | [-----] | [-----] |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] | [-----] | [-----] |
| Totala kostnader | [-----] | [-----] | 306 285 kr |

| | | | |
|--------------------------------|-------|-------|------------|
| Levnadsår (LY) | 15,90 | 15,10 | 0,80 |
| QALYs | 13,89 | 13,16 | 0,74 |
| Kostnad per vunnet QALY | | | 415 873 kr |

¹ Inkluderar kostnaden för statin och ezetimib

I Tabell 14 redovisas kostnaden per vunnet QALY för Praluent och den som TLV tidigare bedömt som rimlig för Repatha för samma patientgrupp. TLV konstaterar att kostnaden per vunnet QALY för Praluent är i nivå med Repatha.

Tabell 14. Jämförelse av kostnaden per vunnet QALY mellan Praluent och Repatha för patienter med heterozygot familjär Hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol

| | Praluent (med sidoöverenskommelse) | Repatha (med sidoöverenskommelse) |
|---|---|--|
| Behandlingsvinst (antal vunna QALYs) | 0,74 | 0,75 |
| Kostnad per vunnet QALY | 415 873 kr | 409 575 kr |

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för Praluent är i nivå med den som bedömdes vara rimlig för Repatha i tidigare ärende för samma patientgrupper (1965/2021). Detta avser patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol 2,0 mmol/l) samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol 2,6 mmol/l).

9.1.3 Osäkerhet i resultaten

Det finns olika metoder att justera analysen så att den avspeglar att behandlingsvinsten är jämförbar mellan Praluent och Repatha, vilket TLV bedömer som rimligt. I detta fall är resultatet fortfarande i nivå med Repatha när olika metoder för att justera behandlingsvinsten används.

TLV har sammanfattat de viktigaste osäkerheterna som den hälsoekonomiska analysen och resultatet är förknippade med i Tabell 15.

Tabell 15. Utvärdering av osäkerheter i analysen

| Osäkerhet kring | Kvalitativ bedömning | Kommentar |
|---|-----------------------------|---|
| Beräkningens relevans för användningen i klinisk praxis | Medelhög | Patientpopulationen i analysen bedöms vara jämförbar med motsvarande patientpopulation i svensk klinisk praxis. Det råder dock osäkerheter i hur väl bakomliggande antaganden och källor i analysen är representativa för patienter med lägre LDL-nivå i baslinjen. Detta eftersom studierna baseras på patienter som sannolikt har ett högre genomsnittligt LDL-värde. Jämförelsen mot Repatha är relevant för klinisk praxis, eftersom det är den enda PSCK-9 hämmaren som ingår i läkemedelsförmånerna för samma användningsområde. |
| Antaganden/parametrar med stor påverkan på resultat | Medelhög | I enlighet med tidigare ärenden för Praluent konstaterar TLV att den minskade risken för kardiovaskulär död till följd av en LDL-sänkning har stor påverkan på resultatet. Det är osäkert om användandet av historiska data gällande bakomliggande risker för kardiovaskulära händelser återspeglar nuvarande svenska förhållanden. |
| Osäkerhet i beslut | Låg | Det finns osäkerheter i överförbarheten av analysens resultat till svenska förhållanden. TLV bedömer däremot att osäkerheten i beslutet är lågt eftersom TLV tidigare har accepterat nivån för rimlig kostnad för den aktuella patientgruppen i ärendet för Repatha (1965/2021). |

10 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat antalet tillkommande patienter som kan komma att behandlas med Praluent givet ett bifall på ansökan om utökad subvention.

Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som har ett kvarstående LDL-kolesterol på mellan 2,0 mmol/l och 2,5 mmol.

[-----]
[-----]
[-----]
[-----]
[-----].

Patienter med heterozygot familjär Hyperkolesterolemi, LDL mellan 2,6 mmol och 3,0 mmol

[-----]
[-----]
[-----]
[-----].

TLV:s diskussion

Enligt Socialstyrelsens statistik för läkemedel behandlades totalt 1 592 patienter med Praluent år 2021, motsvarande antal för Repatha var 3 851 patienter.

Det är rimligt att den utökade subventionen för Praluent kommer att innebära att företaget tar andelar från befintlig marknad. TLV konstaterar att företagets uppskattning om antalet fler patienter inte beaktar att Repatha ingår i läkemedelsförmånerna för samma patientgrupp. TLV noterar att [-----]

[-----].

Det är sannolikt att flera patienter kommer att behandlas med PCSK-9 hämmare när de uppdaterade europeiska riktlinjerna som anger lägre målnivåer i LDL har fått genomslag i Sverige.

11 Regler och praxis

11.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

11.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

11.3 Praxis

I detta ärende jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende för Repatha bedömdes som rimlig (dnr 1965/2021). TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt för Praluent (2658/2020) och i andra ärenden, bland annat Emgality (dnr 1128/2020), Verzenios (dnr 503/2019), Ajovy (1362/2019) och Kisqali (dnr 1781/2017).

12 Subvention i andra länder

I Frankrike har Praluent är subventionerat med följande begränsningar:

In combination with optimised hypolipidaemic treatment for adult patients with atherosclerotic cardiovascular disease established by previous history of recent ACS (secondary prevention) and who are uncontrolled (LDL-c \geq 0.7 g/L) despite receiving optimised hypolipidaemic treatment including at least a statin at the maximum tolerated dose (initial access was limited to non controlled HeFH, requiring LDL apheresis treatments) Also reimbursed in patients with contra-indication or with intolerance to statins and ezetimibe in the above populations (Feb 2022)

I Italien är Praluent subventionerat med följande begränsningar:

- *HeFH Primary Prevention: Dutch Score >8, with 3 LDLc values above 130 mg/dl despite at least 6 month treatment with MTD of high potency statin + ezetimibe OR statin intolerant treated with ezetimibe*
- *secondary prevention: patients with HeFH (Dutch Score >8) OR Non-FH OR mixed dislipidamia who also have one of the following: CAD OR Cerebrovascular Disease OR PAD OR Diabetes+Hypertention OR Diabetes+Smoke OR Diabetes+complications (nephropathy, retinopathy) with 3 LDLc values above 100 mg/dl despite at least 6 month treatment with MTD of high potency statin + ezetimibe OR statin intolerant treated with ezetimibe. From March 2020 (post CVOT⁵), the requirement on previous treatment changed moving to "after 6 months at least of statin maximum tolerated dosage + ezetimibe therapy or after only one LDL-C evaluation in case of recent MI (last 12 months) or multiple CV events or with demonstrated intolerance to statins and/or ezetimibe"*

Statin Intolerant patients are considered those who:

- *were treated with at least 2 statins, one of which is (rosuvastatine 5 mg/die, atorvastatine 10 mg/die, simvastatine 10 mg/die, lovastatine 20 mg/die, pravastatine 40 mg/die, fluvastatine 40 mg/die) AND*
- *1 or more confirmed statin associated adverse events OR high alterations of CPK (>10xULN) even without symptoms AND*
- *symptom improvement is noticed with statin discontinuation or dose reduction AND*
- *symptoms/high levels of CPK are not associated with other comorbidities or drugs*

I Spanien är Praluent subventionerat med följande begränsningar:

Reimbursement approved for the following patient segments (no change post CVOT):

- *HeFH patients not controlled with max tolerated dose, with LDL-c > 100/dl*
- *Non-familial HC patients with established CVD (ischemic heart disease; ischemic stroke, PAD) not controlled with max tolerated dose of statins, with LDL-c > 100 mg/dl*

⁵ CVOT: Cardiovascular Outcome Trial

- Patients intolerant to statin or statin contraindicated with LDL>100mg/dl despite treated with max tolerated dose of statins.

13 Sammanvägning

Praluent innehåller den aktiva substansen alirokumab och tillhör läkemedelsklassen PCSK9-hämmare. Alirokumab är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket medför att LDL-kolesterolnivån i blodet sjunker. Praluent injiceras subkutan (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka eller en gång i månaden. Behandlingen förmodas vara livslång.

Praluent är avsett för att behandla patienter med hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettsubstanser) som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.

Europeiska specialistföreningarna ESC och EAS rekommenderar sedan 2019 för patienter med mycket hög risk för allvarliga kardiovaskulära händelser minst en 50-procentig reduktion av LDL-kolesterol och en sänkning till under 1,4 mmol/l oavsett initial LDL-nivå. Vidare rekommenderas för patienter med hög kardiovaskulär risk minst en 50-procentig reduktion av LDL-nivån och en sänkning till under 1,8 mmol/l. NT-rådet har rekommenderat att PCSK9-hämmare kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningarna i TLV:s förmånsbeslut. Från och med januari 2021 använder SWEDEHEART det skärpta målvärdet 1,4 mmol/l för beräkningar av kvalitetsindex och måluppfyllelse.

Studier har visat att LDL-sänkning under 1,8 mmol/l kan ha positiv effekt på aterosklerotisk plackupbyggnad och risk för allvarliga kardiovaskulära händelser. Det finns även evidens för att riskreduktion per sänkt mmol/l LDL-kolesterolnivå är oberoende av den initiala LDL-nivån och jämförbar mellan PCSK9-hämmare, statiner och ezetimib.

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (sekundärprevention) och ett LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l samt för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (primärprevention) och ett LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l. I enlighet med tidigare ärenden för Praluent baseras företagets analys på en exakt angiven LDL-gräns i stället för ett genomsnittligt värde på LDL-nivå för de ansökta patientgrupperna (2,0–2,5 mmol/l och 2,6–3,0 mmol/l).

Företagets antaganden i analysen är samma som i tidigare ärenden för Praluent (dnr 2658/2020, 2373/2018).

Regionerna och företaget ingått i en sidoöverenskommelse för Praluent som omfattar all försäljning av Praluent inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Praluent till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I företagets grundscenario, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 439 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol/l samt till cirka 407 000 kronor för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol/l

TLV bedömer att Repatha (evolokumab) är relevant jämförelsealternativ till Praluent eftersom läkemedlen har samma verkningsmekanism och Repatha är subventionerat för den användning som företaget ansöker om subvention för.

Kliniska studier visar sammantaget att alirokumab (Praluent) minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo, men det är inte visat att det finns effektskillnader mellan alirokumab och evolokumab (Repatha). TLV har vid tidigare subventionsbeslut (2658/2020) utgått ifrån att Praluent och Repatha har jämförbar effekt och TLV bedömer detta som rimligt även i detta beslut. TLV har vid tidigare subventionsbeslut för Praluent (2658/2020, 2373/2018) bedömt att riskreduktionens storlek i förhållande till LDL-sänkning är jämförbar med statinbehandling. TLV finner inte skäl att frånga denna bedömning.

När två läkemedel bedöms ha jämförbar effekt består TLV:s hälsoekonomiska analys i de flesta fall av en pris- eller kostnadsjämförelse. Sådana direkta jämförelser är inte möjliga mellan Praluent och Repatha eftersom det finns en sidoöverenskommelse mellan regionerna och respektive företag, med återbäringsnivåer som omfattas av sekretess. TLV har därför i en hälsoekonomisk analys jämfört Praluent och Repatha indirekt genom det gemensamma jämförelsealternativet inget tillägg till statin och ezetimib.

I TLV:s analys jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende bedömdes som rimlig för Repatha (cirka 449 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom samt cirka 410 000 kronor för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, dnr 2138/2018). I analysen har TLV beaktat gällande sidoöverenskommelser för såväl Praluent som för Repatha. I TLV:s analys för Praluent uppgår kostnaden per vunnet QALY, med hänsyn tagen till den nuvarande sidoöverenskommelsen, till cirka 401 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (0,43 vunna kvalitetsjusterade levnadsår) i jämförelse med inget tillägg till statin och ezetimib samt till cirka 416 000 kronor (0,74 vunna kvalitetsjusterade levnadsår) för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi.

Med hänsyn tagen till denna sidoöverenskommelse är kostnaden per vunnet QALY för Praluent i nivå med den för Repatha för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (LDL-kolesterol 2 mmol/l) samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse (LDL-kolesterol 2,6 mmol/l). Kostnaden för Praluent bedöms därför vara rimlig för den användning som omfattas av den ansökta subventionsbegränsningen.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre. Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller högre.

14 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. (2018). *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård Stöd för styrning och ledning*. [Online] Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-6-28.pdf>
- [2] A. L. Catapano *et al.*, "2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias," *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, vol. 70, no. 2, p. 115, Feb 2017, doi: 10.1016/j.rec.2017.01.002. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.
- [3] F. Mach *et al.*, "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk," (in eng), *European heart journal*, vol. 41, no. 1, pp. 111-188, Jan 1 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

- [4] P. W. Wilson *et al.*, "An international model to predict recurrent cardiovascular disease," (in eng), *Am J Med*, vol. 125, no. 7, pp. 695-703.e1, Jul 2012, doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
- [5] G. G. Schwartz *et al.*, "Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome," (in eng), *The New England journal of medicine*, vol. 379, no. 22, pp. 2097-2107, Nov 29 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
- [6] C. Baigent *et al.*, "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials," (in eng), *Lancet*, vol. 376, no. 9753, pp. 1670-81, Nov 13 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [7] B. Mihaylova *et al.*, "The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials," (in eng), *Lancet (London, England)*, vol. 380, no. 9841, pp. 581-90, Aug 11 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- [8] M. S. Sabatine, S. D. Wiviott, K. Im, S. A. Murphy, and R. P. Giugliano, "Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis," (in eng), *JAMA Cardiol*, vol. 3, no. 9, pp. 823-828, Sep 1 2018, doi: 10.1001/jamacardio.2018.2258.
- [9] J. Berg, P. Lindgren, J. Spiesser, D. Parry, and B. Jönsson, "Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials," (in eng), *Clin Ther*, vol. 29, no. 6, pp. 1184-202, Jun 2007, doi: 10.1016/j.clinthera.2007.06.020.
- [10] P. Lindgren *et al.*, "Utility loss and indirect costs following cardiovascular events in hypertensive patients: the ASCOT health economic substudy," (in eng), *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, vol. 8, no. 1, pp. 25-30, Mar 2007, doi: 10.1007/s10198-006-0002-9.
- [11] O. Ghatnekar, M. Eriksson, and E. L. Glader, "Mapping health outcome measures from a stroke registry to EQ-5D weights," (in eng), *Health Qual Life Outcomes*, vol. 11, p. 34, Mar 7 2013, doi: 10.1186/1477-7525-11-34.
- [12] P. Lindgren, J. Graff, A. G. Olsson, T. J. Pedersen, and B. Jönsson, "Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 28, no. 12, pp. 1448-53, Jun 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm020.
- [13] B. Sigvant, M. Henriksson, F. Lundin, and E. Wahlberg, "Asymptomatic peripheral arterial disease: is pharmacological prevention of cardiovascular risk cost-effective?," (in eng), *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 18, no. 2, pp. 254-61, Apr 2011, doi: 10.1177/1741826710389368.
- [14] M. Aasa *et al.*, "Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction-Results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial," (in eng), *Am Heart J*, vol. 160, no. 2, pp. 322-8, Aug 2010, doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.008.
- [15] O. Ghatnekar, U. Persson, K. Asplund, and E. L. Glader, "Costs for stroke in Sweden 2009 and developments since 1997," (in eng), *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 30, no. 2, pp. 203-9, Apr 2014, doi: 10.1017/S0266462314000075.
- [16] Socialstyrelsen, "Prospektiva viktlistor 2018," 2018.
- [17] M. L. Hartgers *et al.*, "Achieved LDL cholesterol levels in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: A model that explores the efficacy of conventional and novel lipid-lowering therapy," (in eng), *J Clin Lipidol*, vol. 12, no. 4, pp. 972-980.e1, Jul-Aug 2018, doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.002.
- [18] [-----]

15 Bilaga 1: Företagets grundscenari

Tabell 16. Företagets grundscenari för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol 2,0 mmol/l)

| | Praluent | Ingen tilläggsbehandling | Skillnad |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| Läkemedelskostnad | [-----] | [-----] | [-----] |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] | [-----] | [-----] |
| Totala kostnader | [-----] | [-----] | 168 624 kr |
| Levnadsår (LY) | 8,65 | 8,24 | 0,41 |
| QALYs | 7,05 | 6,66 | 0,38 |
| Kostnad per vunnet QALY | | | 439 179 kr |

Tabell 17. Företagets grundscenario för Patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som har ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l.

| | Praluent | Ingen tilläggsbehandling | Skillnad |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| Läkemedelskostnad | [-----] | [-----] | [-----] |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] | [-----] | [-----] |
| Totala kostnader | [-----] | [-----] | 299 806 kr |
| Levnadsår (LY) | 16,22 | 15,37 | 0,85 |
| QALYs | 13,28 | 12,54 | 0,74 |
| Kostnad per vunnet QALY | | | 407 401 kr |