

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Repatha (evolocumab)

Utvärderad indikation

Repatha är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, som tilläggsbehandling till kostomläggning:

- i kombination med en statin eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-kolesterol med den maximalt tolererade dosen av en statin, eller
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som är intoleranta mot statiner, eller för vilka statiner är kontraindicerade.

Repatha är avsett för behandling av homozygot hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

Förslag till beslut

Avslag

Diarienummer: 1735/2015

Datum för nämndmöte: 2015-12-10

Punkt enligt föredragningslista: 10

Översikt ansökan

| <i>Produkten</i> | |
|--|--|
| Varumärke | Repatha |
| Aktiv substans | Evolocumab |
| ATC-kod | C10AX13 |
| Beredningsform | Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna |
| Företag | Amgen AB |
| Typ av ansökan | Nyansökan |
| Sista beslutsdag | 23 januari 2016 |
| <i>Beskrivning av sjukdomen</i> | |
| Sjukdom och användningsområde | Behandling av högt LDL-kolesterol, som tillägg till standardbehandling |
| Sjukdomens svårighetsgrad | Varierande, beroende på risk för hjärt-kärlhändelser. |
| Relevant jämförelsealternativ | Ezetrol (ezetimib) |
| Antal patienter i Sverige | 855 000 patienter behandlas med statiner (2014) |
| <i>Beskrivning av marknaden</i> | |
| Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning) | [----- ----- -----] |
| Terapiområdets omsättning per år | 475 miljoner kronor (2014) |

Ansökta förpackningar

| Produkt | Styrka | Förp.strl. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|---------|----------------------------------|--------------|-----------|-----------|
| Repatha | Förfylld injektionspenna, 140 mg | 1 ml | [-----] | [-----] |
| Repatha | Förfylld injektionspenna, 140 mg | 2 x 1 ml | [-----] | [-----] |
| Repatha | Förfylld injektionspenna, 140 mg | 3 x 2 x 1 ml | [-----] | [-----] |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Montgomery (medicinsk utredare), Karin Melén (medicinsk utredare), Ida Ahlberg (hälsoekonom), Gustav Lanne (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Professor emeritus Olov Wiklund och Docent Owe Johnson. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1735/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Avslag**

- Höga blodfetter (hyperlipidemi), däribland högt LDL-kolesterol i blodet, ökar risken för åderförfattning och är en känd riskfaktor för insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom.
- Repatha (evolocumab) är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket medför att LDL-kolesterol i blodet sjunker. Godkänd indikation är behandling av hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettsubbningar) hos patienter som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol. Behandlingen förmodas vara livslång.
- I studier visas att Repatha sänker LDL-kolesterol som tilläggsterapi till standardbehandling, samt även i monoterapi. Repathas effekt på hjärt-kärlhändelser och död är dock ännu inte visad.
- Höga blodfetter i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd. TLV bedömer att svårighetsgraden är hög för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt, respektive medelhög för kärlkramp och fönstertittarsjuka. Risken att drabbas beror av många olika faktorer och skiljer sig åt för de olika patientgrupperna. I bedömningarna utgår TLV från att patienter har optimal befintlig grundbehandling.
 - Heterozygot familjär hyperkolesterolemi som behandlas i sekundärprevention (efter tidigare hjärt-kärlhändelse) bedöms ha medelhög till hög svårighetsgrad
 - Icke-familjär hyperkolesterolemi som behandlas i sekundärprevention bedöms ha medelhög svårighetsgrad.
 - Samtliga som behandlas i primärprevention bedöms ha låg svårighetsgrad.
 - Homozygot familjär hyperkolesterolemi bedöms ha hög svårighetsgrad.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är Ezetrol som också är en tilläggsbehandling till statiner för patienter med hyperkolesterolemi där statiner inte ger tillräcklig effekt.
- Repatha injiceras subkutant (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka. Priset för en injektionspenna av Repatha är [---] kr/st, vilket motsvarar cirka [---] kr/dag. Priset för jämförelsealternativet Ezetrol är 11 kr/dag.
- Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för fyra subgrupper av patienter inom den godkända indikationen: sekundärprevention efter hjärt-kärlhändelse, patienter med typ 2-diabetes, statinintoleranta och patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi.
- Osäkerheten i resultaten är hög och det beror främst på två faktorer; (1) det finns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död. Därför antas i den hälsoekonomiska modellen att förhållandet mellan sänkning i LDL-kolesterol och hjärt-kärlsjuklighet och död är detsamma för Repatha som för statiner, något som alltså inte är visat, och (2) företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser

bygger på flera antaganden som är svåra att validera.

- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Repatha är hög för samtliga nämnda patientgrupper, givet osäkerheten och svårighetsgraden. Det finns dock enskilda patienter som har högre svårighetsgrad och större behov av behandling för vilka Repatha skulle kunna vara en kostnadseffektiv behandling, till exempel patienter som idag behandlas med LDL-afäres. I relation till den stora potentiella patientgruppen som Repatha har godkänd indikation för är detta antal patienter mycket litet. För majoriteten av patienter bedöms Repatha inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.
- Mot bakgrund av att läkemedelsförmånerna är ett produktbaserat system bedömer TLV att det inte är lämpligt med en begränsad subvention till det fåtal patienter som Repatha skulle kunna vara ett kostnadseffektivt alternativ för. Risken för att en sådan begränsning inte skulle efterlevas i klinisk praxis är stor, vilket skulle innebära stor budgetpåverkan och undanträngningseffekter för annan angelägen hälso- och sjukvård. Stora svårigheter att följa upp och säkerställa att rätt patienter får behandlingen gör att en sådan begränsning inte blir ändamålsenlig. Risken är stor att syftet med förmånssystemet motverkas och att Repatha används i strid med 15 § förmånslagen.
- Sammantaget bedömer TLV att Repatha inte uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen. Därför föreslås att ansökan om subvention för Repatha ska avslås.

Innehållsförteckning

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Bakgrund | 1 |
| 2 | Medicinskt underlag | 1 |
| 2.1 | Hyperkolesterolemi..... | 1 |
| 2.2 | Läkemedlet..... | 2 |
| 2.3 | Behandling..... | 3 |
| 2.4 | Svårighetsgrad för tillståndet..... | 5 |
| 2.5 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 6 |
| 3 | Hälsoekonomi | 14 |
| 3.1 | Effektmått..... | 15 |
| 3.2 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 20 |
| 4 | Relevanta register | 22 |
| 4.1 | Läkemedelsregistret..... | 22 |
| 4.2 | Patientregistret..... | 22 |
| 4.3 | SEPHIA registret..... | 22 |
| 4.4 | Kardiogenetikregistret..... | 22 |
| 5 | Resultat | 24 |
| 5.1 | Företagets grundscenario och känslighetsanalyser..... | 24 |
| 5.2 | TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser..... | 26 |
| 5.3 | Nya analyser från företaget..... | 29 |
| 5.4 | Budgetpåverkan..... | 30 |
| 5.5 | Samlad bedömning av hälsoekonomiska resultat..... | 31 |
| 6 | Subvention och prisnivåer i andra länder | 32 |
| 6.1 | Utvärdering från myndigheter i andra länder..... | 32 |
| 6.2 | Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder..... | 32 |
| 7 | Regler och praxis | 33 |
| 7.1 | Den etiska plattformen..... | 33 |
| 7.2 | Författningstext m.m. | 33 |
| 7.3 | Praxis..... | 33 |
| 8 | Dialog med externa parter | 35 |
| 8.1 | Synpunkter från kliniska experter..... | 35 |
| 8.2 | Dialog med landstingen..... | 36 |
| 8.3 | Synpunkter från Rådet för nya terapier (NT-rådet)..... | 37 |
| 9 | Sammanvägning | 38 |
| 10 | Referenser | 41 |
| | Bilagor | 43 |
| | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. | 43 |
| | Bilaga 2 - Jämförelse av kardiovaskulära händelser i Storbritannien och Sverige ... | 44 |

1 Bakgrund

TLV har tidigare utvärderat Repatha i en förstudie (dnr 3631/2014) inom klinisk läkemedelsuppdraget. TLV har också granskat och omprövat läkemedel vid blodfettsrubbningar (dnr 73/2006) och år 2009 publicerades rapporten *Genomgång av läkemedel vid blodfettsrubbningar*.

2 Medicinskt underlag

2.1 Hyperkolesterolemi

Hjärt-kärlsjukdomar utgör den främsta orsaken till död i Sverige. Årligen drabbas cirka 28 000 personer av akut hjärtinfarkt [1] och ungefär lika många personer drabbas av stroke [2]. Andelen som dör efter akut hjärtinfarkt har minskat kraftigt de senaste 20 åren, från 14 600 till 5 700 personer [1]. En viktig riskfaktor för hjärt-kärlhändelse är förhöjda nivåer av blodfetter inklusive förhöjda nivåer av kolesterol (hyperkolesterolemi), framförallt förhöjt LDL- (lågdensitets lipoprotein) kolesterol. Motion och bra kosthållning är grundläggande vid den förebyggande behandlingen. Förstahandsbehandling vid högt LDL-kolesterol är statiner [3]. Hyperkolesterolemi kan orsakas av livsstilsfaktorer eller ärftliga faktorer eller en kombination av dessa.

Hyperkolesterolemi kan delas upp i familjär (ärftlig) och icke-familjär hyperkolesterolemi.

2.1.1 Familjär hyperkolesterolemi

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är en genetisk hjärt-kärlsjukdom med autosomalt dominant ärftlighet. Sannolikheten att drabbas är lika för båda könen, och endast den ena föräldern behöver ha sjukdomen för att barnet ska få den. Varje barn löper 50 procents risk att ärva sjukdomsanlaget. När det händer får barnet *heterozygot familjär hyperkolesterolemi* (HeFH). Om båda föräldrarna har FH har deras barn 25 procents risk att ärva två muterade kromosomer, vilket resulterar i en mer ovanlig och aggressiv form av FH som kallas *homozygot familjär hyperkolesterolemi* (HoFH).

FH är en av de vanligaste genetiska hjärt-kärlsjukdomarna i Sverige. LDL-kolesterol är kraftigt förhöjt hos FH-patienter och de exponeras från tidig ålder för höga kolesterolnivåer. Inlagring av kolesterol i senor (senxantom) förekommer vid FH i ökande utsträckning med stigande ålder. Förekomsten av HeFH är cirka 0,3 till 0,5 procent [4-6], vilket innebär cirka 30 000 - 50 000 patienter i Sverige. Endast en liten andel av dessa bedöms vara diagnostiserade. Patientgruppen är heterogen med betydande variation i svårighetsgrad, framför allt beroende på vilken mutation patienten har. Obehandlad leder sjukdomen till hjärt-kärlsjukdom i tidig ålder; hälften av männen får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder. Sjukdomen och den ökade risken är livslång och, om inte adekvat behandlad, progredierande.

Förekomsten av HoFH är cirka 1/1 000 000, vilket innebär att cirka 10 personer i Sverige lider av sjukdomen. Risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom i unga år är för denna grupp 100 procent. Sjukdomen innebär kraftig funktionsnedsättning och minskad livskvalitet, samt har hög dödlighet. Obehandlade avlider personerna ofta före vuxen ålder.

Det finns flera allmänt accepterade kliniska diagnoskriterier vid FH, till exempel Dutch Lipid Clinic Network criteria (DLCN) [7]. Dessa tar hänsyn till kliniska fynd såsom förekomst av hjärtsjukdom i tidig ålder hos individen och i familjen, statusfynd såsom senxantom, kolesterolnivåer och, om tillgängligt, resultat av genetisk testning.

2.1.2 Antalet patienter i olika subpopulationer

Den godkända indikationen (se 2.2.1 nedan) omfattar ett mycket stort antal patienter. År 2014 fick 855 000 personer i Sverige minst ett expedierat recept på statin. Företaget uppger att cirka 40 procent av de statinbehandlade patienterna idag inte når sina målvärden för LDL-kolesterol. Det motsvarar cirka 340 000 patienter i Sverige och utgör alltså den population som Repatha skulle kunna användas av. Cirka 85 procent är högriskpatienter, vilket motsvarar cirka 290 000 patienter.

Som angivet ovan uppskattas antal personer med HeFH i Sverige vara i storleksordningen 30 000 – 50 000. Enligt företaget är det en låg andel av dessa patienter som uppnår målnivåer för LDL-kolesterol vid farmakologisk behandling.

Det är svårt att skatta antalet patienter med HeFH i sekundärprevention efter hjärtinfarkt. Utifrån utlåtande av anlitade experter (se avsnitt 8.1.2) samt uppgifter från företaget över patienter i SEPHIA-registret med förmodad HeFH bedöms gruppen vara i storleksordningen 300 – 2 000.

Antal patienter med diagnos HoFH är cirka 10 individer.

2.2 Läkemedlet

Den 27 juli 2015 fick Repatha ett centralt marknadsgodkännande för behandling av hyperlipidemi. Den aktiva substansen i Repatha är evolocumab.

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

2.2.1 Indikation

Repatha är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, som tilläggsbehandling till kostomläggning:

- i kombination med en statin eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-kolesterol med den maximalt tolererade dosen av en statin, eller
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som är intoleranta mot statiner, eller för vilka statiner är kontraindicerade.

Repatha är avsett för behandling av homozygot hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

2.2.2 Verkningsmekanism

Substansen i Repatha, evolocumab, är en fullt human monoklonal immunoglobulin G2 (IgG2) antikropp. Den binder till cirkulerande proteaset PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin typ 9), vilket leder till att PCSK9 hindras från att binda till LDL-receptorerna på levercellernas yta. På så vis hindras den PCSK9-medierade nedbrytningen av LDL-receptorer. Antalet LDL-receptorer som kan binda LDL ökar, vilket medför att leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet ökar. Effekten blir att koncentrationen av LDL-kolesterol i blodet sjunker.

2.2.3 Dosering/administrering

Repatha finns som förfyllda injektionspennor (140 mg/spruta) och ges under huden (subkutan) i låret, överarmen eller buken. Efter lämplig utbildning kan Repatha administreras av patienten själv.

Rekommenderad dos för behandling av primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi hos vuxna är 140 mg varannan vecka alternativt 420 mg en gång i månaden. För den högre dosen avser bolaget utveckla en särskild dosförpackning. Doserna är kliniskt ekvivalenta.

Rekommenderad startdos för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och unga (från 12 år) är 420 mg en gång i månaden. Efter 12 veckors behandling kan doseringen titreras upp till 420 mg en gång varannan vecka om ett kliniskt meningsfullt svar inte har uppnåtts. I de fall dessa patienter behandlas med LDL-afäres, dvs patientens plasma filtreras över en LDL-bindande kolonn på en dialysavdelning var 10-14 dag, kan startdosen vara 420 mg varannan vecka för att matcha behandlingsschemat.

Repatha skall kylförvaras (2-8°C) och hållbarhet i rumstemperatur är 7 dagar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det inte som troligt att doseringen - tre sprutor en gång i månaden (420 mg per månad) – kommer att användas i någon signifikant utsträckning. Detta stärks av TLV:s kliniska experter.

2.3 Behandling

Läkemedelsverket kom 2014 ut med behandlingsrekommendationer [8] för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel. Socialstyrelsen kom i oktober 2015 ut med nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [9]. Dessa båda behandlingsriktlinjer är skrivna innan Repatha introducerats på den svenska marknaden.

2.3.1 Utdrag ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 2014

För att i tid identifiera de individer som har störst nytta av läkemedelsbehandling görs en riskskattning. Det innebär en samlad bedömning av den totala kardiovaskulära risken baserat på flera samverkande riskfaktorer.

Riskfaktorerna utvärderas från

- *anamnes*, till exempel rökning, låg fysisk aktivitet, social belastning och psykosocial stress, tidig menopaus, erektil dysfunktion, diabetes, njursjukdom, kronisk inflammatorisk sjukdom, psykosjukdom, obstruktiv sömnapné eller ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom eller diabetes,
- *statusfynd*, till exempel bukfetma och förhöjt blodtryck, eller
- *laboratoriefynd*, till exempel förhöjda lipidvärden, mikroalbuminuri eller förhöjda blodglukosvärden.

Patienter kan ha mycket hög risk, hög risk, måttlig risk och låg risk. Patienter som redan drabbats av kärlekskramp, hjärtinfarkt, stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), perifer kärlsjukdom eller svår kronisk njursjukdom har en mycket hög kardiovaskulär risk.

Lipidsänkande behandling bör erbjudas som en del av riskreducerande åtgärder för patienter med hög eller mycket hög risk.

Statiner utgör alltid förstahandsmedel för lipidsänkning vid kardiovaskulär prevention. Kombinationsbehandling med andra lipidsänkande läkemedel för att nå mycket låga LDL-kolesterolnivåer har inte dokumenterats avseende patientnytta; användningen av dessa begränsas till speciella patientgrupper (se nedan).

Vid besvärande biverkningar av statiner bör i första hand lägsta tolererbara dos av statin provas fram. Byte till annan statin kan övervägas. Till patienter med hög eller mycket hög risk kan kombination av låg dos statin och kolesterolabsorptionshämmare eller resin övervägas.

I primärprevention för individer med hög risk och LDL-kolesterol <4,9 mmol/l rekommenderas en standardiserad dosering av statin, till exempel simvastatin 20-40 mg eller atorvastatin 10-20 mg. Vid mycket hög risk och för patienter med LDL-kolesterol >4,9 mmol/l bör statinbehandlingen vara mer intensiv, till exempel med atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg, och individualiseras. Risken för biverkningar i förhållande till behandlingsovinst ska värderas.

Önskvärda LDL-kolesterolnivåer vid mycket hög risk är 1,8 mmol/l, alternativt 50 procents reduktion, och vid hög risk 2,5 mmol/l. Dessa nivåer ska ses som riktmärken, snarare än som absoluta behandlingsmål.

För patienter med *familjär hyperkolesterolemi* behöver oftast statiner ges i hög dos och kombineras med ezetimib och/eller resin för att nå god behandlingseffekt avseende LDL-kolesterol. För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi innebär nuvarande behandling LDL-afäres vilken har en måttlig effekt på sjukdomen och innebär en betydande olägenhet för patienten.

För patienter med *kombinerad hyperlipidemi* (högt LDL-kolesterol och höga triglycerider) är statiner förstahandsmedel. Tillägg av fibrater kan övervägas hos patienter med kvarstående höga triglycerider och mycket hög risk.

För patienter med *allvarlig njursjukdom* rekommenderas statinbehandling i moderat dos.

2.3.2 Utdrag ur Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015

Familjär hyperkolesterolemi är en av de vanligaste genetiska hjärt-kärlsjukdomarna i Sverige, men endast en liten andel bedöms vara diagnostiserade.

Hälso- och sjukvården behöver därför i större utsträckning än i dag uppmärksamma tecken på familjär hyperkolesterolemi.

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av totalkolesterol eller LDL-kolesterol diagnostik av familjär hyperkolesterolemi med hjälp av kliniska undersökningar och familjehistoria eller DNA-test.

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en stor svårighetsgrad, att tidig diagnos och behandling minskar risken för insjuknande och död i ischemisk hjärtsjukdom och att det råder en underdiagnostik i Sverige.

2.3.3 Jämförelsealternativ

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till maximalt tolererad behandling med statiner. TLV har framfört att Ezetrol (ezetimib) bör vara relevant jämförelsealternativ. Företaget håller inte med om detta och deras motivering är att:

- Ezetrol har en mycket låg grad av användning,
- Ezetrol är inte relevant för flertalet patienter som är aktuella för Repatha då Ezetrol har en otillräcklig effekt på sänkning av LDL-kolesterol
- Företaget framför att TLV har ifrågasatt om Ezetrol är kostnadseffektivt
- Ezetrol har inte haft en tydlig roll i de nationella behandlingsriktlinjerna

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Ezetrol är det mest relevanta jämförelsealternativet till Repatha. Indikationen för Ezetrol omfattar samma patientgrupper som indikationen för Repatha. Försäljningen av Ezetrol är ungefär 90 miljoner kronor per år. Det är en betydande summa och Ezetrol används av lika många patienter som företaget prognostiserar att Repatha ska försälas till. Dessutom ingår Ezetrol i läkemedelsförmånerna och har därmed bedömts som kostnadseffektivt av TLV sedan tidigare. Efter att de nationella behandlingsriktlinjerna publicerades 2014 har resultat från långtidsuppföljning av Ezetrol publicerats (IMPROVE-IT-studien), som stärker Ezetrol plats i behandlingsarsenalen. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård från oktober 2015 konstateras att Ezetrol som tillägg till statinbehandling till patienter med kranskärlssjukdom minskar risken för hjärtinfarkt.

2.4 Svårighetsgrad för tillståndet

Repatha är indicerat för en bred patientgrupp med varierande svårighetsgrad. Behandlingen syftar till att minska risken för att drabbas av olika hjärt-kärlhändelser som också har varierande svårighetsgrad. En sammanvägning av svårighetsgraden för det initiala tillståndet, risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse och svårighetsgraden för dessa händelser är utgångspunkten för vår bedömning av svårighetsgraden i respektive patientgrupp, se nedan.

Socialstyrelsen bedömer att familjär hyperkolesterolemi har stor svårighetsgrad¹ samt att patienter som haft hjärtinfarkt eller genomgått PCI (Percutan Coronar Intervention, ballongvidgning) eller kranskärlskirurgi har måttlig till stor svårighetsgrad.

TLV gör följande bedömning:

Hyperlipidemi i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd.

För de hjärt-kärlhändelser som Repatha är avsett att förebygga gör TLV bedömningen att stroke, hjärtinfarkt och dess följsjukdom hjärtsvikt har **hög svårighetsgrad** eftersom tillstånden kan leda till mycket allvarlig skada, betydande invaliditet, lång konvalescens, men även för tidig död. Kärlkramp och fönstertittarsjuka bedöms ha **medelhög svårighetsgrad** eftersom sannolikheten är stor för betydande olägenhet, försämrad livskvalitet och ökad sjuklighet.

Risken att drabbas av dessa allvarliga hjärt-kärlhändelser beror av flera faktorer och varierar mellan olika patientgrupper. Viktiga faktorer är kolesterolnivån i sig, rökning, högt blodtryck, kost och motionsvanor, ärftliga faktorer och/eller tidigare hjärt-kärlhändelser. Generellt sett är Sverige numera ett lågriskland för hjärt-kärlsjukdomar. Läkemedelsverket uppger att den förtida dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar i det närmaste har halverats sedan 1997. Detta beror till stor del på att riskfaktorbilden har ändrats de senare åren: färre personer röker, och blodtryck och lipidnivåer i befolkningen har förbättrats [8].

Nedan bedöms svårighetsgraden för olika patientgrupper som kan bli aktuella för behandling med Repatha. Utgångspunkten är att samtliga får optimal befintlig behandling.

FH är en kronisk progredierande hjärt-kärlsjukdom där risken är hög att patienten obehandlad drabbas av hjärt-kärlhändelse i tidig ålder. Storleken på den individuella risken är svår att uppskatta då den utöver ovan nämnda faktorer beror av vilken/vilka mutation(er) patienten har samt vilken behandling patienten får. Det finns ingen studie som utvärderat risk för FH-patienter att drabbas av hjärt-kärlhändelse utifrån svenska förhållanden. TLV har därför

¹ Socialstyrelsen graderar svårighetsgraden i skalan liten, måttlig, stor och mycket stor.

gjort en sammanvägd bedömning av risken baserat på företagets antaganden, experters utlåtanden samt internationella studier. Se även TLV:s bedömning i stycke 2.5.5.

För patienter med HeFH som har haft eller har en eller flera hjärt-kärlhändelser (dvs i sekundärprevention) och inte når målvärden med befintlig behandling är risken att åter drabbas hög. Svårighetsgraden beror av vilken händelse patienten har haft eller har, samt vilken händelse patienten har risk att åter drabbas av. Sammantaget bedömer TLV svårighetsgraden för denna heterogena patientgrupp vara **medelhög till hög**. Behovet av ytterligare behandlingsalternativ som kan sänka kolesterolnivån för dessa patienter är stort.

Patienter utan FH som behandlas i sekundärprevention har lägre risk att åter drabbas av en händelse än FH-patienter i sekundärprevention. Svårighetsgraden för dem bedöms därför vara **medelhög**.

Patienter som behandlas i primärprevention (FH och icke-FH) bedöms på gruppnivå ha **låg** svårighetsgrad och behovet av ytterligare behandlingsalternativ är lågt.

För de fåtal patienter med den ovanliga diagnosen HoFH är risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse i tidig ålder mycket stor, liksom risken att dö i förtid. Svårighetsgraden för denna patientgrupp måste även här bedömas utifrån optimerad befintlig behandling och får därför anses vara **hög**.

Ovanstående bedömningar är gjorda på gruppnivå. För enstaka individer i de olika subgrupperna kan risken att drabbas av hjärt- kärlhändelse och därmed svårighetsgraden vara högre eller lägre.

2.5 Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Repatha har utvärderats i fem kliniska korttidsstudier om vardera 12-veckor [10-14], se Tabell 1 samt i två studier som omfattar 52 veckor [15] respektive 11 månaders uppföljning [16], se Tabell 2.

Några studier som specifikt utvärderat Repathas effekt på sjuklighet och dödlighet finns ännu inte, men resultat från pågående studier förväntas publiceras under 2016, se avsnitt 2.5.3.

2.5.1 Resultat av kliniska korttidsstudier

I de fem fas III-studierna har det primära utfallsmåttet varit procentuell förändring från utgångsvärdet för LDL-kolesterol.

Behandling med Repatha gav en signifikant minskning av LDL-kolesterol jämfört med placebo eller ezetimib. Dosering 140 mg varannan vecka respektive 420 mg en gång i månaden var kliniskt ekvivalent med hänsyn till reduktion av LDL-kolesterol och andra lipidparametrar. Effektskillnaden mellan olika subgrupper såsom till exempel ålder, kön, rökning och risk för hjärt-kärlsjukdom var liten eller ingen.

Tabell 1 Studier som utvärderat effekt och säkerhet vid behandling med Repatha

| Studie | Syfte | Design och dos | Jämförelsealternativ | Grundbehandling | Studiepopulation |
|--------------|---|--|----------------------|---|---|
| MENDEL-2 | Effekt och säkerhet som monoterapi | Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg | Placebo och ezetimib | Ingen | Totalt 614 patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi och $\geq 10\%$ risk för hjärt-kärl sjukdom Repatha: 306 Placebo: 154 Ezetimib: 154 |
| LAPLACE-2 | Effekt och säkerhet i kombination med statiner | Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg | Placebo och ezetimib | Statiner i olika doser | Totalt 1896 patienter med primär hyperlipidemi. Repatha: 1117 Placebo: 558 Ezetimib: 221 |
| GAUSS-2 | Effekt och säkerhet hos statinintoleranta | Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg | Ezetimib | Lipidsänkande behandling, t ex statin i låg dos | Totalt 307 patienter som var statinintoleranta alt. inte tolererade effektiv statindos av minst två olika statiner. Repatha:205 Ezetimib:102 |
| RUTHERFORD-2 | Effekt och säkerhet vid heterozygot familjär hyperkolesterolemi | Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg | Placebo | Statin i högsta tolererade dos (+/- ezetimib) | Totalt 329 patienter med HeFH Repatha: 220 Placebo: 109 |
| TESLA | Effekt och säkerhet patienter vid homozygot familjär hyperkolesterolemi | Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 420 mg | Placebo | Statiner +/- andra lipidsänkande terapier. Exkluderade patienter med LDL-aferes. | Totalt 49 patienter med HoFH Repatha: 33 Placebo: 16 |

MENDEL-2 [10]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 71 sites i 9 länder. Det primära syftet var att utvärdera Repathas effekt och säkerhet given som monoterapi (doser 140 mg varannan vecka resp. 420 mg en gång per månad). Jämförelse gjordes mot placebo respektive ezetimib.

Studien omfattade totalt 614 patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi och en risk för hjärt-kärlsjukdom enligt *Framingham coronary heart disease risk score* på 10% eller högre. Åldern var 18-80 år och medelåldern 60 år. Dessa randomiserades till antingen Repatha (306 st), placebo (154 st), eller ezetimib (154 st).

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till placebo var 57% för varannan veckas dosering och 55% för månadsdoseringen och till ezetimib 39% för varannan veckas dosering och 38% för månadsdoseringen.

LAPLACE-2 [11]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 198 sites i 17 länder. Det primära syftet var att utvärdera Repathas effekt och säkerhet given som tilläggsterapi (dosering 140 mg varannan vecka resp. 420 mg en gång per månad) till statiner. Jämförelse gjordes mot placebo respektive ezetimib.

Studien omfattade totalt 1896 patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi som i ett första steg randomiserades till öppen grundbehandling med antingen statiner i högdos (rosuvastatin 40 mg eller atorvastatin 80 mg) eller statiner i lågdos (simvastatin 40 mg, atorvastatin 10 mg eller rosuvastatin 5 mg). I nästa steg randomiserades dessa patienter till antingen Repatha (1117 st), placebo (558 st), eller ezetimib (221 st). Ezetimib användes som jämförelse endast till patienter som behandlades med atorvastatin.

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till placebo var 66-75% för varannan veckas dosering och 63-75% för månadsdoseringen. LDL-sänkningen var likvärdig oberoende vilken grundbehandling patienterna fick. Hos patienter som fick atorvastatin var den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till ezetimib och placebo 61-62% för varannan veckas dosering och 62-65% för månadsdoseringen.

GAUSS-2 [12]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 71 sites i 9 länder. Det primära syftet var att utvärdera Repathas effekt och säkerhet given som tilläggsterapi (dosering 140 mg varannan vecka resp. 420 mg en gång per månad) till patienter som inte tål statiner. Jämförelse gjordes mot ezetimib.

Studien omfattade totalt 307 patienter med LDL-nivå över målnivån och som konstaterats statinintoleranta. Patienter som på grund av muskelrelaterade biverkningar av minst två statiner i lägsta dos, eller vid ökad dos definierades som statinintolerans. Åldern var 18-80 år, medelåldern 62 år. Dessa randomiserades till antingen Repatha (205 st) eller ezetimib (102 st).

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till placebo var 36,9% för varannan veckas dosering och 38,7% för månadsdoseringen.

RUTHERFORD-2 [13]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 39 sites i flera länder. Det primära syftet var att utvärdera Repathas effekt och säkerhet given som tilläggsterapi (dosering 140 mg varannan vecka resp. 420 mg en gång per månad) till statiner och eventuell annan lipidsänkande behandling till patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Jämförelse gjordes mot placebo.

Studien omfattade totalt 329 patienter diagnosticerade med heterozygot familjär hyperkolesterolemi behandlade med statiner med eller utan tillägg av annan lipidsänkande behandling. Åldern var 18-80 år och medelåldern 51 år. Dessa randomiserades till antingen Repatha (220 st) eller placebo (109 st).

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till placebo var 59,2% för varannan veckas dosering och 61,3% för månadsdoseringen.

TESLA [14]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 17 sites i 10 länder. Det primära syftet var att utvärdera Repathas effekt och säkerhet given som tilläggsterapi (dosering 420 mg en gång per månad) till statiner och eventuell annan lipidsänkande behandling till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Jämförelse gjordes mot placebo.

Studien omfattade totalt 49 patienter diagnosticerade med homozygot familjär hyperkolesterolemi behandlade med statiner med eller utan tillägg av annan lipidsänkande behandling. Åldern var 13-57 år och medelåldern 31 år. Dessa randomiserades till antingen Repatha (33 st) eller placebo (16 st).

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till placebo var 30,9%.

2.5.2 Långtidsstudier

Resultat från längre tids uppföljning av användning av Repatha finns i publicerade i DESCARTES-2- och OSLER-studierna, se tabell 2.

Tabell 2 Studier som utvärderat långtidseffekt och säkerhet vid behandling med Repatha

| | Studie-syfte | Design och dos | Jämförelse-alternativ | Grund-behandling | Studiepopulation |
|--------------------|------------------------------|---|-----------------------|--|---|
| DESCARTES-2 | Effekt och säkerhet över tid | Multicenter, randomiserad, dubbelblind 52 veckor 420 mg | Placebo | Diet, statiner i olika doser +/- ezetimib. | Totalt 901 patienter med hyperlipidemi Repatha: 302 Placebo: 599 |
| OSLER-1 OSLER-2 | Långtids-effekt/-säkerhet | Multicenter, randomiserade, öppna Uppföljningstid i snitt 11 månader 140 mg alt. 420 mg | Standard-behandling | Standard-behandling | Totalt 4465 patienter som deltagit i fas II- och fast III-studier. Repatha: 2976 Standardbehandling: 1489 |

DESCARTES-2 [15]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 88 sites i 9 länder. Det primära syftet var att utvärdera Repathas effekt och säkerhet given som tilläggsterapi (dosering 420 mg en gång per månad) till patienter med hyperlipidemi som behandlats med diet, atorvastatin med eller utan tillägg av ezetimib efter 52 veckor. Jämförelse gjordes mot placebo.

Studien omfattade totalt 901 patienter. Åldern var 18-75 år och medelåldern 56 år. Dessa randomiserades till antingen Repatha (302 st) eller placebo (599 st).

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till placebo var 56% för gruppen som behandlades med diet, 62% för gruppen som behandlades med diet + atorvastatin 10 mg, 57% för gruppen som behandlades med diet + atorvastatin 80 mg, samt 49% för gruppen som behandlades med diet + atorvastatin 80 mg + ezetimib.

OSLER-1, OSLER-2 [16]

Två randomiserade, öppna studier som totalt inkluderade 4465 patienter som hade fullföljt en av 12 fas II- eller fas III- studier för Repatha. Syftet var att utvärdera långtidseffekten av

Repatha. Det primära utfallsmåttet var incidensen av biverkningar medan procentuell förändring från utgångsvärdet för LDL-kolesterol var sekundärt utfallsmått och kardiovaskulära händelser utgjorde en *exploratory endpoint*. Jämförelse gjordes mot standardbehandling och patienterna följdes i snitt i 11 månader.

Patienterna randomiserades till antingen Repatha (2976 st) eller standardbehandling (1489 st).

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till standardbehandling var 61%. Biverkningar uppträdde med likartad frekvens i båda grupperna. Neurokognitiva händelser rapporterades oftare i Repatha-gruppen. Antalet kardiovaskulära händelser efter ett år reducerades från 2,18% i standardbehandlingsgruppen till 0,95% i Repatha gruppen.

2.5.3 Pågående studier

FOURIER är en pågående studie där 27 500 deltagare med mycket hög risk för kardiovaskulära händelser och ett LDL-C över 1,8 mmol/l randomiserats till standardbehandling eller standardbehandling med tillägg av Repatha med syfte att utvärdera om Repatha minskar risken för kardiovaskulära händelser och död. Resultat förväntas under 2016. Företaget har uppgett att FH-patienter inte är definierade i studien varför några resultat specifikt för denna patientgrupp inte kommer att kunna presenteras.

GLAGOV är en pågående studie där 970 patienter som genomgått kranskärlsröntgen följs med ultraljudsmetodik för att se om behandling med Repatha som tillägg till annan lipidsänkande behandling minskar risken för progress av plack i kranskärlen jämfört med enbart grundbehandling. Resultat förväntas under 2016.

2.5.4 Biverkningar

Det var ingen tydlig skillnad avseende allvarliga biverkningar, studieavbrott på grund av biverkningar och studieavbrott mellan patienter behandlade med Repatha respektive placebo, statiner (i olika doser) med eller utan ezetimib.

Vanliga biverkningar vid behandling med Repatha är led- och muskelvärk, huvudvärk, övre luftvägsinfektioner och influensa. Bortsett från RUTHERFORD-studien rapporterades kreatinkinas- och/eller transaminashöjning i samband med behandling med Repatha från samtliga fas III-studier.

TLV:s bedömning: TLV bedömer utifrån de presenterade studierna att företaget visat att Repatha har god LDL-sänkande effekt och att biverkningar generellt sett är ovanliga. Eftersom uppföljning över längre tid ännu inte publicerats finns begränsad kunskap om läkemedlets effekter och biverkningar på längre sikt.

2.5.5 Andra relevanta studier

CTT-studien [17]

En metaanalys avseende studier som genom kontrollerade interventioner mätt effekten av statiner på hjärt-kärlhändelser och död. Samtliga studier följde minst 1 000 deltagare i minst två år. Effekten beräknades på de viktigaste mortalitets- och morbiditetsmått per sänkt mmol/l av LDL-kolesterol. De flesta studierna hade en placebobehandlad grupp, men i några fall utgjordes kontrollgruppen av en mindre effektiv statinbehandling eller gängse behandling.

Totalt 14 studier ingick i metaanalysen, som omfattade cirka 90 000 patienter med en medeluppföljningstid för överlevande på 4,7 år. Sammanlagt 47 procent av deltagarna var i

primärprevention, 24 procent var kvinnor, och 21 procent hade diabetes. Studien inkluderade 8 186 dödsfall, varav 57 procent hade orsakats av hjärt-kärlhändelser.

Medelvärde av LDL-kolesterol före behandling var 3,79 mmol/l, och efter 1 år i studierna hade nivån sjunkit med 1,09 mmol/l. Dödligheten var 8,5 procent bland de statinbehandlade och 9,7 procent bland kontrollerna, vilket motsvarar en 12-procentig reduktion av dödligheten per mmol/l lägre LDL-kolesterol. Minskningen innebar även signifikant lägre dödlighet; 19 procent i kranskärlsdöd jämfört med kontrollerna. Effekten på icke-dödlig infarkt var 26 procent per lägre mmol/l.

Minskningen av hjärt-kärlhändelser var proportionell till reduktionen av LDL-kolesterol per mmol/l oberoende av utgångsvärdet. En minskning av LDL-kolesterol från 4 mmol/l till 3 mmol/l minskade risken för vaskulära händelser med 23 procent och en minskning från 3 till 2 mmol/l minskade också den (återstående) risken med 23 procent.

IMPROVE-IT-studien [18]

Studien syftade till att utvärdera effekten av behandling med ezetimib 10 mg som tillägg till basbehandling med simvastatin 40 mg avseende LDL-sänkning, hjärt-kärlhändelser och död. Sammanlagt studerades drygt 18 000 patienter (25 procent kvinnor) med akut koronart syndrom/hjärtinfarkt i stabilt skede i 39 länder.

Patienterna i IMPROVE-IT följdes i genomsnitt under 6,5 år. Patienternas medelålder var 64 år, 27 procent hade diabetes och 21 procent hade tidigare haft hjärtinfarkt. Studien visade en medelsänkning av LDL-kolesterol med 23 procent bland patienter som fått tilläggsbehandling med ezetimib. LDL-nivåerna var efter studien i genomsnitt 1,4 respektive 1,8 mmol/l.

Patienter som behandlades med ezetimib plus basbehandling drabbades av 2 572 primära händelser (32,7 procent) jämfört med 2 742 händelser i kontrollgruppen (34,7 procent).

Den sammanlagda sekundära utfallsvariabeln kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke drabbade också signifikant färre patienter i gruppen som behandlades med ezetimib plus basbehandling jämfört med kontrollgruppen (hazardratio 0,90; 95 procents KI: 0,84–0,97; P = 0,003).

Slutsatsen av IMPROVE-IT är att tillägg av ezetimib 10 mg till simvastatin 40 mg vid sekundärprevention efter akut koronart syndrom/hjärtinfarkt leder till signifikant minskad risk för ytterligare hjärt-kärlhändelser och död. Studien visar dock ingen signifikant skillnad i total dödlighet eller död i hjärt-kärlhändelser som separata utfallsmått.

Benn, et al. [5]

En dansk tvärsnittsstudie från 2012 som syftade till att bestämma prevalensen av FH i Danmark och den ökade risken för FH-patienter att drabbas av hjärt-kärlhändelser jämfört med icke-FH-patienter.

Studien inkluderade knappt 70 000 personer. FH-diagnosen ställdes via DLCN (beskrivs i avsnitt 2.1.1), högre än 5. Hjärt-kärlhändelse definierades som hjärtinfarkt eller angina pectoris.

Prevalensen av FH var 0.73 procent (1/137) och prevalensen av hjärt-kärlsjukdom hos FH-patienterna var 33%. Endast 48 procent av FH-patienterna uppgav att de använde kolesterol-sänkande läkemedel (statiner).

Oddsquoten för hjärt-kärlsjukdom hos personer som hade FH men inte behandlades med statin var 13.2 (10.0-17.4) som jämfört med personer som inte hade FH, efter justering för

ålder, kön, BMI, högt blodtryck, metabolt syndrom, diabetes och rökning. Motsvarande justerade oddskvot för hjärt-kärlsjukdom hos personer som hade FH och behandlades med statiner var 10.3 (7.8-13.8).

Huijgen, et al. [19]

En nederländsk observationsstudie undersökte om patogena mutationer i LDL-receptorgenen var associerade med förekomsten av hjärt-kärlsjukdom jämfört icke-patogena mutationer i genen. Knappt 30 000 personer som screenats genom gentest inkluderades i studien; 9912 av dessa hade en sjukdomsalstrande (patogen) mutation på LDL-receptorgenen.

Personer med patogen LDL-receptor mutation hade kortare händelse-fri överlevnad än personer med icke-patogen mutation; hazard ratio var 3,64 (95% KI: 3,24-4,08; P<0,001)

Mundal, et al. [20]

En norsk prospektiv kohortstudie (1992-2010) som inkluderar 4688 patienter med FH-diagnos (ställd med genanalys) och behandling med lipidsänkande läkemedel enligt riktlinjerna. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 8 år.

Studien visar att behandlade FH-patienter har en signifikant ökad risk (standardiserad mortalitetsratio 2,29 för män och kvinnor kombinerat) att dö i hjärtkärlhändelser jämfört med den norska normalpopulationen i alla åldersgrupper < 70 år.

Mohrschaltdt, et al [21]

En nederländsk prospektiv kohortstudie (1988-1997) som inkluderar 345 patienter från en klinik i Leiden. Patienternas FH-diagnos var fastställd baserad på total kolesterol >8 mmol/l och triglycerider <2,5 mmol/l och tidig hjärt-kärlsjukdom eller hjärt-kärlsjukdom i släkten eller senxantom. Samtliga behandlades med statiner. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 8 år.

Studien visar att statinbehandlade FH-patienter har en signifikant ökad risk att dö i hjärt-kärlhändelser jämfört med den holländska normalpopulationen. I primärprevention var risken 2,6 gånger högre att drabbas av dödlig ischemisk hjärtsjukdom och 1,4 gånger högre att drabbas av prematur dödlig hjärt-kärlsjukdom. Den relativa risken var högst i åldersgruppen 40-59 år. Kvinnor hade ingen ökad dödlighet.

Risken att drabbas av en dödlig hjärt-kärlhändelse i sekundärprevention var fyra gånger större än för patienter i primärprevention. Den absoluta risken för FH-patienter i sekundärprevention skiljer sig inte från den risk som icke-FH-patienter med simvastatinbehandling har baserat på 4S-studien [22].

Neil, et al [23]

En brittisk prospektiv kohortstudie (1980-2006) som inkluderar 3382 HeFH-patienter < 80 år. Definitiv HeFH-diagnos fastställdes baserad på total kolesterol > 7,5 mmol/l eller LDL-kolesterol >4,9 mmol/l före eller under lipidsänkande behandling med samtidig förekomst av senxantom hos patienten eller patientens nära släkting. Möjlig HeFH-diagnos definierades med samma kolesterolnivåer med samtidigt med allvarlig hjärt-kärlhändelse i tidig ålder eller kraftigt förhöjda kolesterolnivåer hos nära släktingar.

Studien visar att den ökade risken att dö i hjärt-kärlhändelse för HeFH-patienter jämfört med engelsk och walesisk normalpopulation minskade från 3,4 till 2,1 gånger efter 1992 när statiner började användas som standardbehandling. Statiner i primärprevention minskade risken med 48 procent (från 2-faldigt ökad risk till lika risk), medan patienter som behandlades i sekundärprevention fick 25 procent minskad risk.

TLV:s bedömning: Resultaten från ovan redovisade studier visar olika skattningar av den förhöjda risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse för FH-patienter. Studierna skiljer sig åt på flera punkter, bland annat länders metoder att diagnostisera FH-patienter, hur tidigt behandling sätts in, vilken behandling som sätts in, hur länge patienterna varit behandlade, och när i tiden studierna är utförda.

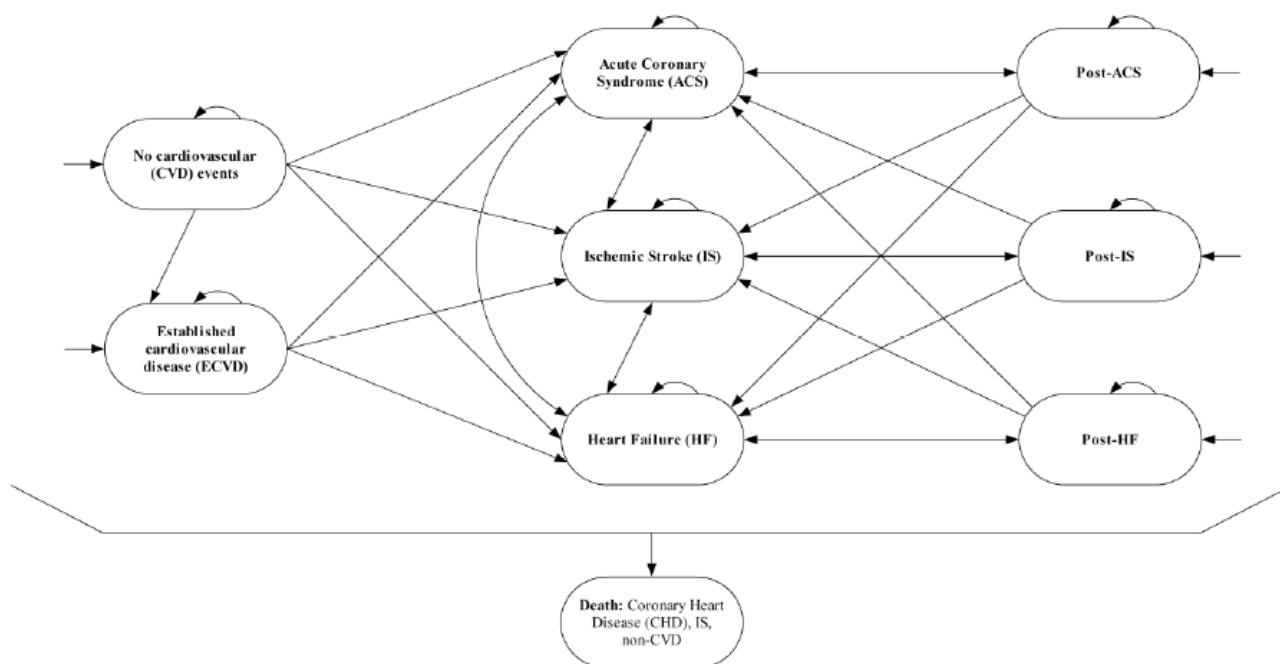
Företaget har utgått från data (oddskvoter) från Benn et al. för att beräkna riskkvoter för FH-patienter. TLV bedömer dock att Benn et al. överskattar risken. Resultaten från Huijgen et al. skattar en lägre risk än Benn et al. TLV bedömer att dessa resultat också är relevanta att använda. (Se även avsnitt 3.1.1).

Sammantaget kan TLV konstatera att baserat på genomgången av ovan nämnda studier, med de varierande resultaten avseende riskskattningarna, så finns det en stor osäkerhet i användandet av riskfaktorer i de hälsoekonomiska analyserna. Det finns ingen studie som studerar den förhöjda risken för FH-patienter utifrån svensk kontext med optimerad gängse blodfettssänkande behandling jämfört med en referenspopulation.

3 Hälsoekonomi

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk modell med markovstruktur. Modellen skattar kostnadseffektiviteten av Repatha som tillägg till statinbehandling. I företagens grundscenari jämförs Repatha med ingen tilläggsbehandling. I TLV:s grundscenari jämförs Repatha med tillägg av Ezetrol.

Modellstrukturen visas i figuren nedan.



Figur 1. Modellstruktur

Patienterna startar i modellen i olika hälsostadier beroende på om de tidigare har drabbats av en kardiovaskulär händelse (sekundärprevention) eller inte (primärprevention). Om en händelse inträffar förflyttas patienten till akut stadiet. Patienten befinner sig i det stadiet under hela modellcykeln om ett år. Därefter förflyttas patienten vidare till långsiktigt stadiet tills en ny händelse (eller död) inträffar. Det kan endast ske en kardiovaskulär händelse per år.

För att ta hänsyn till återkommande händelser inkluderas kombinerade hälsostadier i modellen. Dessa utgår från den lägsta nyttonivån eller den högsta kostnaden och risker bland de enskilda stadierna som är inkluderade. Enligt företaget är detta ett konservativt antagande då det inte ökar kostnader eller risken när en patient har haft mer än en händelse.

I grundscenariot antar modellen ett livstidsperspektiv och 100 procent följsamhet till Repatha, statiner och Ezetrol. Behandlingen antas vara livslång. Kostnader och effekter diskonterades med 3 procent.

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för fyra subgrupper av patienter inom den godkända indikationen: sekundärprevention, typ 2-diabetes, statintoleranta och patienter med HeFH. På TLV:s begäran har företaget delat upp typ 2-diabetes, statintoleranta och HeFH i ytterligare subgrupper till att endast innefatta sekundärprevention efter hjärtinfarkt inom grupperna. Samtliga individer som drabbas av hjärtinfarkt i Sverige registreras i SEPHIA (se avsnitt 4.3). Patientkaraktäristiska för de olika patientgrupperna kom från de kliniska prövningarna och finns presenterade i Tabell 3 nedan.

Tabell 3, Patientkaraktäristika

| | Sekundär- prevention | Typ-2 diabetes | Statinin- toleranta | HeFH | HeFH sekundär- prevention |
|--------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|--------|---------------------------------|
| Ålder | 61,20 | 61,39 | 59,87 | 51,20 | 55,26 |
| Kvinnor (%) | 25 | 40 | 51 | 42 | 32 |
| Rökare (%) | 13 | 17 | 9 | 16 | 14 |
| Typ-2 diabetes (%) | 18 | 100 | 22 | 7 | 11 |
| Blodtrycksbehandling (%) | 80 | 83 | 57 | 33 | 50 |
| Acetylsalicylsyra (%) | 2 | 40 | 19 | 38 | 64 |
| Blodtryck (mg Hg) | 131,10 | 131,89 | 132,34 | 125,73 | 127,18 |
| med BMI <20 (%) | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| LDL-c (mmol/l) | 3,63 | 3,20 | 5,09 | 4,03 | 4,07 |
| Total-c (mmol/l) | 5,74 | 5,26 | 7,34 | 5,52 * | 5,52 * |
| HDL-c (mmol/l) | 1,26 | 1,21 | 1,36 | 1,59 * | 1,59 * |
| Total-c/HDL-c ratio | 4,81 | 4,65 | 5,81 | 4,92 | 5,16 |

*Dessa värden är justerade efter att företaget upptäckte ett fel i modellen "next event" (se avsnitt 5.2 TLV:s grundscenario). I tabellen anges värdena som resultaten i TLV:s grundscenario bygger på.

I tillägg har företaget lämnat in underlag i form av kostnadseffektivitetsanalys för patienter med HoFH.

TLV:s bedömning: Att utgå från att följsamheten till statiner är 100 procent bedöms inte som realistiskt, men det är ett konservativt antagande. Om statiner istället har lägre följsamhet så blir den relativa effekten av Repatha större.

Angående patientkaraktäristika i de olika patientgrupperna är det svårt att bedöma hur väl de motsvarar svenska patienter, särskilt för gruppen HeFH eftersom diagnostiseringen skiljer sig åt i olika länder. Detta påverkar bland annat ålder på patienterna och deras LDL-kolesterolnivå.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Risk för kardiovaskulär händelse

Den hälsoekonomiska modellen bygger på att patienter som behandlas med Repatha erhåller nytta i form av minskad frekvens av icke-dödliga och dödliga kardiovaskulära händelser jämfört med patienter som behandlas med Ezetrol. Detta sker på följande sätt:

1. Patienterna modelleras en viss risk att drabbas av kardiovaskulära händelser i baslinjen, det vill säga innan patienterna behandlas med Repatha.
2. Repatha och Ezetrol tillskrivs en viss klinisk effekt i form av sänkning av LDL-kolesterol.
3. Patienterna modelleras en ny risk att drabbas av kardiovaskulära händelser efter behandling med Repatha.

Hur steg 1-3 går till beskrivs nedan.

1. Modellerad risk i baslinjen

För att beräkna risken att patienter kommer drabbas av en kardiovaskulär händelse har företaget använt två riskfunktioner, Framingham och REACH. Framingham användes för att beräkna primära kardiovaskulära händelser och REACH användes för sekundära kardiovas-

kulära händelser. I dessa riskekvationer anger man ålder, kön, blodtryck, BMI, diabetiker eller ej, etc., för genomsnittspatienten i den population man vill skatta risken för. Företaget antar att genomsnittspatienten som kommer att behandlas med Repatha i de olika grupperna (sekundärprevention utan HeFH, HeFH primär, HeFH sekundär, etc.) motsvarar genomsnittspatienten i de kliniska prövningarna för samma grupper.

Företaget hävdar emellertid att risken som ekvationerna predikerar (förutspår) inte återspeglar den faktiska risken hos de svenska patienter som är aktuella för behandling med Repatha. Detta för att parametrarna i ekvationerna inte är skattade på högriskpatienter – och inte heller på svenska data – och riskerar därför att underskatta risken. För att korrigera för detta använde företaget en metod som heter kalibrering, det vill säga den predicerade risken från ekvationerna jämförs med data från verkligheten och justeras därefter antingen upp eller ned. Riskprediktionerna jämfördes med faktiskt utfall i en brittisk population. Kalibreringen visade att REACH-ekvationen estimerade för låga risknivåer för sekundärprevention. Dessa viktades därför upp med en faktor på 3,4 för att motsvara vad företaget ansåg vara faktiska risker för patienterna. Företaget presenterade jämförelser mellan brittisk och svensk data över kardiovaskulära händelser för att visa på att de kalibrerade riskerna är rimliga för svensk klinisk praxis. Kalibreringsfaktorerna som applicerades på REACH presenteras i nedanstående tabell.

Tabell 4. Kalibreringsfaktorer baserade på REACH

| Tidsperiod och händelse | Etablerad kardiovaskulär händelse | Akut koronart syndrom | Hjärtinfarkt | Ischemisk stroke |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------|------------------|
| Akut kardiovaskulär händelse | N/A | 5.10 | 2.83 | 2.44 |
| Akut kardiovaskulär död | N/A | 3.39 | 2.35 | 3.33 |
| Långtid- kardiovaskulärhändelse | 1.28 | 2.56 | 2.23 | 1.48 |
| Långtids-kardiovaskulär död | 1.50 | 2.09 | 1.74 | 2.50 |

För patienter med diabetes applicerades en kalibreringsfaktor på 0,92 på riskekvationen från Framingham.

För att motivera rimligheten i att kalibrera riskerna till brittisk data för att återspegla svenska förhållanden har företaget skickat in data som enligt företaget visar att frekvensen av kardiovaskulära händelser inte skiljer sig mycket mellan Storbritannien och Sverige (se Bilaga 2).

Patienter med FH har haft förhöjt LDL-kolesterol över en längre tidsperiod jämfört med de andra högriskgrupperna. Företaget menar därför att FH-patienter löper en högre risk att drabbas av en händelse. För att justera för detta utgick företaget från en dansk studie av Benn et al [5] som undersöker den förhöjda risken att drabbas av kardiovaskulär händelse hos patienter med FH jämfört med referenspopulationen utan FH. Utifrån studien justerade företaget upp risken med en faktor 7,1 (ingen egentlig kalibrering gjordes, utan metoden var en annan). Av tabell 5 framgår hur stor den procentuella risken är för olika patientgrupper att drabbas av en hjärt- kärlhändelse på 10 års sikt.

Tabell 5. 10-årsrisk för kardiovaskulär händelse i baslinjen (behandling med högdosstatin och Ezetrol)

| Population | 10-årsrisk |
|--------------------|------------|
| Sekundärprevention | 49% |
| Typ 2-diabetes | 59% |

| | |
|-------------------|---|
| Statinintoleranta | 59% |
| HeFH, primär | 27% (RR ² =7,1) 13% (RR=3,64) |
| HeFH, sekundär | 64% (RR=7,1) 43% (RR=3,64) |

2. Sänkning av LDL-kolesterol

Effektparametern i modellen var sänkning av LDL-kolesterol. För sekundärprevention och diabetes baserades effektdata på LAPLACE-2 [11], statinintoleranta på GAUSS-2 [12] och HeFH på RUTHERFORD-2 [13]. För Ezetrol baserades effektdata på GAUSS-2 oberoende population.

Tabell 6. Procentuell sänkning av LDL-kolesterol (mmol/l) per population

| Population | LDL-kolesterol vid baslinjen | Sänkning med evolocumab 140 mg varannan vecka | Sänkning med Ezetrol 10 mg dagligen |
|--------------------|------------------------------|---|-------------------------------------|
| Sekundärprevention | 3,62 | 57,10% | 17,81% |
| Typ 2-diabetes | 3,18 | 57,10% | 17,81% |
| Statinintoleranta | 4,99 | 72,25% | 17,81% |
| HeFH | 4,02 | 61,31% | 17,81% |

Patienter med HoFH behandlades antingen med 420 mg en gång i månaden eller 420 mg varannan vecka. Hos dessa patienter sänkte evolocumab LDL-kolesterol med 31 procent enligt data från TESLA [14].

Vidare inkluderades effekten av sänkt LDL-kolesterol på kardiovaskulära händelser. I dagsläget finns det ingen publicerad studie som visar huruvida behandling med evolocumab i kombination med statinbehandling minskar risken för kardiovaskulära händelser. En långtidsstudie (FOURIER) som innefattar 27 500 patienter väntas publiceras år 2016-2017. Enligt företaget är det mest sannolika att samma förhållande mellan sänkt LDL-kolesterol och minskad risk för kardiovaskulär händelse gäller för statin- och icke-statinbehandling. Därför har företaget valt att inkludera effekten från statiner baserat utifrån CTT-metaanalysen [17], där endast statinprövningar ingår, i modellen (Tabell 7).

Tabell 7. Reducerad risk för kardiovaskulära händelser per mmol/l sänkning

| Hälsostadie | Rate ratio |
|-------------------------------|------------|
| Etablerad hjärt-kärlsjukdom | 0,71 |
| Akut koronart syndrom | 0,71 |
| Revaskularisering | 0,66 |
| Ischemisk stroke | 0,69 |
| Hjärtsvikt | 0,71 |
| Dödlig kardiovaskulär sjukdom | 0,80 |
| Dödlig ischemisk stroke | 1,04 |

Företaget räknar med nytta av sänkning av LDL-kolesterol ner till 1,0 mmol/l. Företaget framhäver att det i IMPROVE-IT [18] visats att sänkning ner till 1,4 mmol/l ger proportionerligt minskad risk. Även under 1,4 har minskad frekvens av hjärt-kärlhändelse visats i studier. Metaanalyser över statinstudier [24] och post-hoc analys av IMPROVE-IT har visat att sänkning under 1,29 mmol/l ger ytterligare nytta, men för sänkning under 1,00 mmol/l finns inte mycket evidens.

² Risk ratio

3. Modellerad risk efter sänkning med Repatha

Företaget modellerar en ny risk att drabbas av kardiovaskulär händelse efter behandling med Repatha (Tabell 8). Som framgår av tabellen så minskar 10-årsrisken efter behandling med Repatha jämfört med behandling av endast högdosstatin och Ezetrol.

Tabell 8. 10-årsrisk för kardiovaskulär händelse efter behandling med högdosstatin och Repatha

| Population | 10-årsrisk |
|--------------------|-------------------------------|
| Sekundärprevention | 27% |
| Typ 2-diabetes | 37% |
| Statinintoleranta | 32% |
| HeFH, primär | 13% (RR=7,1) 6% (RR=3,64) |
| HeFH, sekundär | 41% (RR=7,1) 25% (RR=3,64) |

TLV:s bedömning:

Sänkning av LDL-kolesterol

I den hälsoekonomiska modellen räknar företaget med effekt ned till LDL-kolesterolnivå på 1,0 mmol/l. Eftersom målvärdet i Läke-medelsverkets riktlinjer är 1,8 mmol/l utgår TLV från detta värde i den hälsoekonomiska analysen. Ingen vinst i form av minskade hjärt-kärlhändelser räknas alltså med vid sänkning under 1,8 mmol/l.

Risk för kardiovaskulära händelser

TLV bedömer att det föreligger stora osäkerheter kring hur företaget har beräknat risken för kardiovaskulära händelser.

Företaget hävdar att den förutspådda risken utifrån riskekvationerna inte återspeglar den faktiska risken hos den aktuella patientpopulationen. Därför kalibrerar företaget riskekvationerna för att risken ska stämma bättre överens med verkligheten. För sekundärprevention behöver risken justeras upp till tre gånger högre än vad ekvationerna förutspådde, vilket medför en stor osäkerhet kring riskekvationernas applicerbarhet på de aktuella patientpopulationerna.

I Framingham-ekvationerna är LDL-kolesterol en av riskfaktorerna, det vill säga ju högre LDL-kolesterol en patient har desto högre risk för hjärt-kärlsjukdom förutspås. I REACH-ekvationerna däremot så ingår inte LDL-kolesterol som riskfaktor, vilket antyder att enligt REACH är LDL-kolesterolnivån ingen riskfaktor för att drabbas av ytterligare händelser. Det är svårt att förstå logiken i detta, eftersom behandling av högt LDL-kolesterol sker för att det är en riskfaktor för kardiovaskulära händelser. Men i studien som ligger till grund för REACH-ekvationerna faller alltså inte LDL-kolesterol ut som en statistiskt signifikant faktor som påverkar risken. Det innebär att när företaget uppskattar riskerna påverkar inte nivån på LDL-kolesterol risken. Samtidigt antas risken minska om LDL-kolesterol sjunker som ett resultat av behandling med Repatha.

För att justera risken för patienter med FH utgick företaget från Benn et al. [5] (se avsnitt 2.5.5) med motiveringen att den studien bäst återspeglar situationen i Sverige med få diagnostiserade. Utifrån studien beräknade företaget en förhöjd risk på 7,1 hos patienter med FH, jämfört med den generella populationen. TLV anser att det finns flera tveksamheter i Benn-studien:

1. Siffran 7,1 är inte representativ för sekundärprevention hos patienter med FH, som eventuellt kan vara aktuella för behandling med Repatha. Detta eftersom både patienter som stod på statinbehandling och patienter som inte stod på statinbehandling hade inkluderats i beräkningarna. TLV efterfrågade en ny beräkning baserat endast på patienter som stod på

statinbehandling. Utifrån dessa räknade företaget fram en förhöjd risk på 6,2. Det är detta värde TLV utgår ifrån som övre gräns vid estimering av risken för FH-patienter.

2. I Benn-studien är patienterna definierade med FH baserat på bland annat deras LDL-kolesterolnivå. Detta medför att det finns en risk för dubbelräkning när LDL-kolesterol inkluderas både som en riskfaktor i Framingham-ekvationen och i justeringen för patienter med FH. Företaget har lämnat in en ny beräkning i vilken de menar att de korrigerar för detta. Då minskar den skattade 10-åriga risken för kardiovaskulär händelse. TLV kan dock inte utvärdera i vilken utsträckning risken för dubbelräkning är helt eliminerad.

3. Grupperna som jämförs i studien – de som klassificeras som FH och de som klassificeras som icke-FH – är heterogena, det vill säga de skiljer sig åt på många sätt. FH-patienterna har högre prevalens av fetma, högre blodtryck, diabetes i större utsträckning, etc., vilket innebär att FH-patienterna har högre risk för kardiovaskulära händelser även av andra orsaker än förekomsten av FH. Författarna av studien försöker korrigerar för detta genom en s.k. regressionsanalys, men inga detaljer kring hur detta är gjort eller resultaten av dessa regressioner redovisas. Det är grundläggande – samtidigt som det kan vara metodologiskt komplicerat – att man i observationsstudier korrigerar för obalans mellan grupperna som jämförs. Att det redovisas så lite kring detta i Benn-studien skapar osäkerhet.

4. I Benn-studien jämförs personer som klassificeras som FH med den generella populationen. Den förhöjda riskfaktorn som räknas fram appliceras dock inte på den generella populationen utan på värdena i Framingham/REACH, som bygger på patientkaraktäristika från de kliniska prövningarna för Repatha. Patienterna som ingår i dessa har redan en förhöjd risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser. Detta bidrar ytterligare till bedömningen att den modellerade risken för FH-patienter i modellen är överskattad.

TLV har identifierat en nederländsk studie av Huijgen et al. [19] (se avsnitt 2.5.5) som i likhet med Benn et al. undersöker den förhöjda risken hos patienter med FH. Studien visade att patienter med FH med en patogen mutation i LDLR-genen hade en förhöjd risk på 3,64 jämfört med deras släktingar som inte hade patogena mutationer i LDLR-genen. TLV bedömer att siffran är en rimlig nedre gräns för att ange ett intervall för hur stor risken för kardiovaskulär händelse är hos FH-patienter jämfört med den generella populationen.

TLV:s kliniska experter menar att den modellerade 10-årsrisken för de olika patientgrupperna kan vara rimlig. De har även framfört att FH-patienter löper en ökad risk jämfört med övriga patientgrupper.

Ytterligare osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen är kopplade till det faktum att det inte finns data på hur mycket Repatha sänker frekvensen av kardiovaskulär sjuklighet och död. Nyligen publicerades en studie (IMPROVE-IT), där det visades att frekvensen av kardiovaskulära händelser minskades signifikant vid behandling med Ezetrol. Storleksordningen av minskad frekvens per sänkning mmol/l av LDL-kolesterol var i samma nivå som visats i studier för behandling med statiner. Detta minskar osäkerheten kring sambandet mellan sänkning av LDL-kolesterol och minskad frekvens av hjärt-kärlhändelse.

Trots att IMPROVE-IT studien bekräftat att lägre LDL-kolesterol medför lägre risk för kardiovaskulära händelser i proportion med CTT-metaanalysen över statiner så består osäkerheten kring att det inte finns data på hårda utfallsmått för Repatha. Företagets långtidsstudie med hårda utfallsmått kommer publiceras 2016. När den publiceras kommer resultaten att kunna användas för att göra en bättre analys av Repathas kostnadseffektivitet. Långtidsstudien kommer dock inte att ge svar på hur effekten på kardiovaskulära händelser för FH-patienter är eftersom denna patientgrupp inte finns definierad i studien. Osäkerheten kring Repathas effekt på kardiovaskulära händelser hos FH-patienter kommer alltså bestå. För övriga patientgrupper är det också osäkert huruvida patienterna i FOURIER motsvarar patienterna som får Repatha i Sverige.

Sammantaget så bedömer TLV att råder stor osäkerhet kring Repathas effekt i form av minskning av kardiovaskulära händelser. Störst är osäkerheten för FH-patientgruppen. TLV presenterar kostnad per QALY som ett intervall för FH-patienter. Den lägre gränsen baseras på riskskattning enligt resultaten från Benn et al. och den övre gränsen baseras på riskskattning enligt Huijgen et al. På detta sätt tas en del av osäkerheten i beaktande vad gäller skattningen av kostnadseffektiviteten för FH-patienter. TLV bedömer att den övre gränsen är mer trolig, vilket innebär att kostnaden per QALY är i den övre delen av intervallet. Det finns dock mycket osäkerhet kvar som inte fångas upp i intervallet. En sådan viktig parameter är till exempel osäkerheten i risken vid baslinjen för den generella populationen som simulerats utifrån Framingham och REACH. Det innebär att kostnaden per QALY även skulle kunna ligga över det angivna intervallet.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Patienter som inte har haft en kardiovaskulär händelse har en nyttoavkastning på 0,91 i grundscenariot, vilket är hämtat från Burström et al [25]. För patienter som har haft en kardiovaskulär händelse baserades nyttoavkastningarna på en studie från Storbritannien [26]. I studien skattades hypotetiska nyttoavkastningar med hjälp av Time Trade Off (TTO). Dessa redovisas i Tabell 9.

Tabell 9. Nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet

| Hälsostadie | Kort sikt | Lång sikt |
|-----------------------|-----------|-----------|
| Akut koronart syndrom | 0,672 | 0,824 |
| Ischemisk stroke | 0,327 | 0,524 |
| Hjärtsvikt | 0,602 | 0,571 |

För etablerad hjärt-kärlsjukdom antogs nyttoavkastningen vara densamma som nyttoavkastningen på lång sikt för akut koronart syndrom (0,824). För kombinerade hälsostadier antogs nyttan vara densamma som den lägsta nyttan bland de inkluderade hälsostadierna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att nyttoavkastningen för patienter som inte har haft en kardiovaskulär händelse är överskattad. Nyttovikten är baserad på ett genomsnittsvärde i hela populationen. Detta trots att patienterna i modellen är äldre än genomsnittet och därmed borde ha lägre nyttoavkastningar än genomsnittet. Dessutom är en av patientgrupperna diabetiker, vilket också borde medföra att de har lägre livskvalitet än generella populationen.

I TLV:s grundscenariot används istället en ålders- och könsjusterad nyttoavkastning för patienter som inte har haft en kardiovaskulär händelse. Nyttovikten justerades för nyttominskning som är relaterad till kardiovaskulära händelser. För patienter som har diabetes justerades nyttoavkastningen ytterligare jämfört med resterande grupper. Det medför att TLV utgår från lägre nyttoavkastningar i baslinjen än företaget. Denna förändring medför att nyttoavkastningen av att förhindra en kardiovaskulär händelse blir mindre.

TLV har noterat att de absoluta nyttoavkastningarna som företaget använder sig av skiljer sig från nyttoavkastningar för motsvarande tillstånd från många andra studier. I känslighetsanalys har TLV låtit variera de absoluta nyttoavkastningarna till att motsvara de som användes vid utvärdering av Ezetrol i Storbritannien.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet och jämförelselalternativet

Läkemedelskostnaden för Repatha presenteras i Tabell 10. Beräkningarna baseras utifrån antagandet att evolocumab injiceras i dosen 140 mg varannan vecka.

Tabell 10. Kostnader för läkemedel, kr.

| Produktnamn | Antal | AUP | Kostnad per injektion | Kostnad per år | Kostnad per dag |
|-------------|-------|---------|-----------------------|----------------|-----------------|
| Repatha | 1 st | [-----] | [-----] | [-----] | [-----] |
| Repatha | 2 st | [-----] | [-----] | [-----] | [-----] |
| Repatha | 6 st | [-----] | [-----] | [-----] | [-----] |
| Ezetrol | 98 st | 1 070,5 | - | 3 990 | 11 |

Eftersom evolocumab även kan injiceras i dosen 420 mg en gång i månaden kan den totala kostnaden bli 50 procent högre än vad som redovisas i tabellen. För förpackningen med sex injektioner skulle det innebära en årskostnad på [-----] kronor.

3.2.2 Kostnader för andra läkemedel

Kostnaden för hög- och medelintensiv statinbehandling baseras på kostnaden för atorvas-tatin 40 och 20 mg som är cirka 0,5 kronor per dag, vilket motsvarar en årskostnad på 175,2 kronor (AUP). Kostnaden för Ezetrol 10 mg är cirka 11 kronor per dag, vilket motsvarar en årskostnad på 3 981,5 kronor. Båda priserna är hämtade från periodens vara, april 2015.

3.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Direkta kostnader för kardiovaskulära händelser baserades på svensk data [27] (Tabell 11). För patienter som har haft åtminstone en kardiovaskulär händelse fortsätter kostnaderna vara höga även efter den akuta perioden (år 1). Företaget har därför inkluderat ett basvärde för dessa patienter. Därefter inkluderas endast inkrementella kostnader (skillnad i kostnad mellan Repatha och jämförelsealternativet) för återkommande händelser. Kostnaden för en återkommande händelse, eller ett kombinerat hälsostadie, definieras som den högsta av kostnaderna för de enskilda hälsotillstånden och inte summan av de individuella hälsotill-stånden.

Tabell 11. Sjukvårdskostnader, kr.

| Hälsostadie | Kostnad år 1 | Kostnad efter år 1 |
|-------------------------------|--------------|--------------------|
| Etablerad hjärt-kärlsjukdom | - | 12 316 |
| Tidigare händelser (basvärde) | - | 16 750 |
| Akut koronart syndrom | 85 373 | 23 232 |
| Revasкулярisering | 76 564 | - |
| Ischemisk stroke | 85 516 | 18 419 |
| Hjärtsvikt | 71 898 | 32 477 |
| Dödlig kardiovaskulär sjukdom | 12 897 | - |
| Dödlig ischemisk stroke | 39 461 | - |

3.2.4 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario inkluderas inga indirekta kostnader utan dessa presenteras istället i ett alternativscenario. Eftersom de indirekta kostnaderna bara påverkade resultatet marginellt så inkluderas dessa inte i resultatdelen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det inte som troligt att doseringen - tre sprutor en gång i månaden (420 mg per månad) – kommer att användas i någon signifikant utsträckning. Detta stärks av TLV:s kliniska experter.

I TLV:s grundscenario inkluderas inte indirekta kostnader eftersom det inte påverkar resultatet i någon större utsträckning.

4 Relevanta register

4.1 Läkemedelsregistret

Läkemedelsregistret³ innehåller alla uppgifter om läkemedel som hämtas ut mot recept på individnivå. Registret kan bidra till att besvara frågor som till exempel antal patienter som hämtat ut Repatha på recept samt andelen patienter som tidigare expedierats statiner. Läkemedelsregistret innehåller däremot inte information om patienters karaktäristika vilket innebär att vi inte kan följa användningen av Repatha med avseende på olika patientgrupper.

4.2 Patientregistret

Patientregistret⁴ innehåller diagnoser enligt den internationella sjukdomsklassificeringen ICD-10. Idag finns dock ingen speciellt ICD-10 kod för FH. Det innebär att det idag inte är möjligt att använda patientregistret och läkemedelsregistret för att följa upp efterlevnaden till en eventuell subventionsbegränsning till patienter med familjär hyperkolesterolemi.

4.3 SEPHIA registret

SEPHIA⁵ är ett nationellt kvalitetsregister över patienter som sjukhusvårdats för akut hjärtinfarkt och registrerats i hjärtintensivvårdsregistret RIKS-HIA. SEPHIA är ett av de kvalitetsregister inom ramen för SWEDEHEART⁶.

För de patienter som registreras i SEPHIA och är under 75 år sker uppföljning under cirka ett år. Uppföljningen sker vid två tillfällen, 6-10 veckor samt efter 12-14 månader efter hjärtinfarkt. Vid tidpunkten för hjärtinfarkt samt vid uppföljningarna samlas information om bland annat patientens ålder, LDL-kolesterol samt om medicinering med bland annat statiner eller med och övriga lipidsänkare. Någon fortsatt uppföljning efter det första året sker inte.

I SEPHIA-registret finns ingen information om familjär hyperkolesterolemi. Eftersom registret inte samlar information om till exempel familjeanamnes med tidiga kardiovaskulära händelser är det förenat med stor osäkerhet att utifrån variablerna i SEPHIA-registret skatta sannoliketen att patienten enligt kliniska bedömningar, till exempel the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [7], kvalificerar sig för en heterozygot familjär hyperkolesterolemi diagnos.

4.4 Kardiogenetikregistret

Kardiogenetikregistret⁷ är ett nationellt kvalitetsregister för ärftliga hjärtsjukdomar som liksom SEPHIA är ett delregister till SWEDEHEART. Registret är nystartat och hör sedan augusti 2015 till SWEDEHEART. Det omfattar idag familjär hyperkolesterolemi, men är under uppbyggnad varför TLV ännu inte kan använda registret i uppföljningssyfte.

TLV:s bedömning: SEPHIA-registret går inte att använda för att följa upp patienternas LDL-kolesterolnivå om de har haft en hjärtinfarkt tidigare än för ett år sedan. Detta eftersom mätning av LDL-kolesterol endast registreras under det första året efter hjärtinfarkten. Detta medför att man i efterhand inte kan följa upp vid vilken nivå av LDL-kolesterol en behandling har satts in för de patienter som haft en hjärtinfarkt för mer än ett år sedan. En eventuell begränsning till sekundärprevention över en viss LDL-nivå kan därmed inte följas upp för hela patientgruppen.

³ Socialstyrelsens läkemedelsregister, <https://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/lakemedelsregistret>

⁴ Socialstyrelsens patientregister, <http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/patientregistret>

⁵ <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/index.php/start-sephia>

⁶ <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/>

⁷ <http://www.ucr.uu.se/kardiogenetik/>

Kardiogenetikregistret är under uppbyggnad och går därför i nuläget inte att använda för att följa upp en eventuell begränsning till FH-patienter.

5 Resultat

I företagets grundscenario jämfört Repatha med ingen tilläggsbehandling. Kostnad per QALY ligger mellan 296 000 kronor och 575 000 kronor för de olika patientgrupperna. Företagets resultat presenteras i avsnitt 5.1.

I TLV:s grundscenario jämförs Repatha med Ezetrol. Den mest relevanta uppskattningen av kostnad per QALY för FH-patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt blir 540 000 - 740 000 kronor enligt TLV:s bedömning. Övriga patientgrupper ligger i ett högre intervall för kostnad per QALY, mellan 600 000 och 1 800 000 kronor. Resultaten och känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 5.2.

5.1 Företagets grundscenario och känslighetsanalyser

5.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget har redovisat resultatet uppdelat på jämförelsealternativ och patientgrupp. För HeFH-patienter med ingen tilläggsbehandling som jämförelsealternativ redovisas resultatet i Tabell 12. För HeFH-patienter med Ezetrol som jämförelsealternativ redovisas resultatet i Tabell 13.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario för HeFH med ingen tilläggsbehandling som jämförelsealternativ

| | Repatha + statiner | Statiner | Differens |
|--|--------------------|------------|-------------------|
| Läkemedelskostnad | [—] kr | 2 203 kr | [—] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [—] kr | 399 543 kr | [—] kr |
| Kostnader, totalt | [—] kr | 401 747 kr | [—] kr |
| Levnadsår (LY) | 14,74 | 12,57 | 2,16 |
| QALYs | 12,32 | 10,18 | 2,13 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha | | | 292 337 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Repatha | | | 296 071 kr |

Tabell 13. Resultat i företagets grundscenario för HeFH med Ezetrol som jämförelsealternativ

| | Repatha + statiner | Statiner + Ezetrol | Differens |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| Läkemedelskostnad | [—] kr | 55 218 kr | [—] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [—] kr | 365 740 kr | [—] kr |
| Kostnader, totalt | [—] kr | 420 958 kr | [—] kr |
| Levnadsår (LY) | 14,74 | 13,28 | 1,45 |
| QALYs | 12,32 | 10,87 | 1,44 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha | | | 422 084 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Repatha | | | 424 974 kr |

För patientgrupperna sekundärprevention, typ 2-diabetes och statinintoleranta redovisas endast kostnad per vunnet QALY uppdelat på jämförelsealternativ (Tabell 14). I beräkning-

arna har endast direkta kostnader inkluderats. Anledningen är att de indirekta kostnaderna påverkade resultatet marginellt.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario för sekundärprevention, typ 2-diabetes och statinintoleranta

| Population | ICER jämförelsealternativ med ingen tilläggsbehandling | ICER jämförelsealternativ Ezetrol |
|--------------------|--|-----------------------------------|
| Sekundärprevention | 536 658 kr | 711 634 kr |
| Typ-2 diabetes | 575 704 kr | 795 317 kr |
| Statinintoleranta | 459 783 kr | 728 956 kr |

För patienter med HoFH utan tilläggsbehandling presenteras resultaten i tabellen nedan. Om jämförelsealternativet istället är LDL-afäres menar företaget att behandling med Repatha skulle vara dominant (ger fler QALYs till en lägre kostnad) på grund av de mycket höga kostnaderna för afäresbehandling.

Tabell 15. Resultat i företagets grundscenario för HoFH med ingen tilläggsbehandling som jämförelsealternativ

| Antagande om risk | | ICER jämförelsealternativ ingen behandling |
|-------------------|--|--|
| HoFH | 7,10 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 376 821 kr |
| | 6,20 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 388 259 kr |

Företaget har även inkommit med analyser för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt med LDL-kolesterol över 3,5 mmol/l samt grupper av patienter med LDL-kolesterol över 3,0 mmol/l. Se avsnitt 5.3.

5.1.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget utförde envägs-känslighetsanalyser och probabilistisk känslighetsanalys. I den probabilistiska känslighetsanalysen varierades direkta sjukvårdskostnader, nyttonivå vid baslinjen, absoluta nyttonivåer, kliniska effekt på LDL-c och kardiovaskulära händelser, enligt olika fördelningar. Sedan utfördes 1000 körningar. Ett gränsvärde på 650 000 kronor per QALY valdes, under vilket resultatet bedömdes som kostnadseffektivt. Analyserna visade att Repatha var kostnadseffektivt i 95,4 procent av körningarna för sekundärpreventionsgruppen, 86,3 procent av körningarna för diabetesgruppen, 99,8 procent av körningarna för statinintoleranta gruppen och i 100 procent av körningarna för HeFH-gruppen. Alla resultat är för Repatha i tillägg till statinbehandling jämfört med endast statinbehandling (ingen tilläggsbehandling).

Vidare utförde företaget envägs-känslighetsanalyser (det vill säga, känslighetsanalyser där en parameter åt gången ändras) utifrån deras grundscenario där Repatha analyserades som tillägg till statinbehandling jämfört med ingen tilläggsbehandling. Inputparametrarna som varierades utifrån 95%-konfidensintervall var sjukvårdskostnader för olika sjukdomsstadier, nyttovikterna för olika sjukdomsstadier, effekten på LDL-c-minskning (CTT rate ratios utifrån CTT), samt de ökade risken för kardiovaskulära händelser för HeFH-patienter (ratio ratio från den danska studien - Benn). ICER ändrades med 1 procent eller mindre för de olika patientgrupperna när sjukvårdskostnaderna varierades och med 3 procent eller mindre när nyttovikterna varierades. Varierande av effekten från CTT hade större påverkan på resultatet, för vissa grupper ändrades ICER med upp till 30 procent från grundscenariot. Att ändra den ökade risken för HeFH-patienterna slog ungefär 15 procent på resultatet

Slutligen varierades diskonteringsräntan för båda kostnader och nyttor till 0 procent respektive 5 procent, från 3 procent i grundscenariot. Resultaten visas i tabellen nedan.

Tabell 16. Företagets känslighetsanalyser för olika diskonteringsräntor. ICER, kr (%-förändring från grundscenariot), kr.

| Diskonteringsränta | | Sekundärprevention | Typ 2-diabetes | Statinintoleranta | HeFH |
|--------------------|-------|--------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Kostnader | Nytta | | | | |
| 0% | 0% | 446 031 (-17%) | 455 479 (-21%) | 365 742 (-20%) | 238 135 (-20%) |
| 5% | 5% | 605 777 (13%) | 670 058 (16%) | 533 781 (16%) | 342 809 (16%) |
| 3% | 0% | 307 033 (-43%) | 318 942 (-45%) | 255 844 (-44%) | 160 386 (-46%) |

5.2 TLV:s grundscenariot och känslighetsanalyser

5.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot

Det som skiljer TLV:s grundscenariot ifrån företagets grundscenariot är följande:

- Jämförelsealternativ är Ezetrol istället för ingen tilläggsbehandling
- Nyttovikter för baslinjen baseras på ålders- och könsjusterade nyttovikter från Burström. Nyttovikterna justeras för att de inte ska baseras på individer som har haft en kardiovaskulär händelse. Detta eftersom modellen är konstruerad så att de patienter som tillskrivs nyttovikterna för baslinjen är endast de som inte tidigare haft kardiovaskulära händelser (till skillnad från den generella populationen).
- För FH-patienter anges resultatet som ett intervall. Den lägre gränsen baseras på att FH-patienter har en förhöjd risk på 6,2 för kardiovaskulära händelser jämfört med generella populationen. Värdet kommer från Benn-studien men är omräknat för att bara inkludera patienter som står på statinbehandling. Den övre gränsen baseras på en förhöjd risk på 3,64, vilket kommer från Huijgen et al.
- Gränsen för när sänkning av LDL-kolesterol inte längre medför minskad risk för kardiovaskulära händelser sätts till 1,8 mmol/l.
- Korrigerade riskberäkningar:
 - o Företaget har korrigerat för dubbelräkning av LDL-kolesterol som inkluderades både i Framingham och i justeringen för FH-patienter.
 - o Företaget har justerat simuleringen av risk med REACH för FH-patienter då de upptäckte ett fel i de initiala simuleringarna. I de initiala simuleringarna dubbelräknades dödliga händelser i REACH. Justering av detta gör att modellerad risk för kardiovaskulär händelse i baslinjen går ned något.

5.2.2 Resultat i TLV:s grundscenariot

I de två nedanstående tabellerna redovisas resultatet för den av företaget definierade patientgrupp som har lägst kostnad per QALY: HeFH-patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt. Resultaten presenteras baserade på en förhöjd risk om både 6,2 (Tabell 17) och 3,64 (Tabell 18).

Tabell 17 Resultat i TLV:s grundscenario för HeFH sekundärprevention efter hjärtinfarkt, 6,2 förhöjd risk (Benn 2015)

| | Repatha + statiner | Ezetrol + statiner | Ökning/ minskning |
|--|--------------------|--------------------|----------------------|
| Läkemedelskostnad | [-----] | 48 144 kr | [-----] |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] | 601 371 kr | [-----] |
| Övriga direkta kostnader | | | - |
| Indirekta kostnader | [-----] | - kr | [-----] |
| Kostnader, totalt | [-----] | 649 516 kr | [-----] |
| Levnadsår (LY) | 12,81 | 11,58 | 1,23 |
| QALYs | 10,31 | 9,21 | 1,10 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha | | | 486 161 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Repatha | | | 540 665 kr |

Tabell 18 Resultat i TLV:s grundscenario för HeFH sekundärprevention efter hjärtinfarkt, 3,64 förhöjd risk (Huijgen (2012))

| | Repatha + statiner | Ezetrol + statiner | Ökning/ minskning |
|--|--------------------|--------------------|----------------------|
| Läkemedelskostnad | [-----] | 57 617 kr | [-----] |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] | 673 774 kr | [-----] |
| Övriga direkta kostnader | | | [-----] |
| Indirekta kostnader | [-----] | - kr | [-----] |
| Kostnader, totalt | [-----] | 731 391 kr | [-----] |
| Levnadsår (LY) | 14,87 | 13,86 | 1,01 |
| QALYs | 12,05 | 11,13 | 0,92 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha | | | 679 363 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Repatha | | | 742 405 kr |

I tabellerna nedan sammanfattas resultaten för de olika HeFH-grupperna, uppdelat på primär- och sekundärprevention och HeFH totalt, samt om sekundärprevention definieras som de som haft hjärtinfarkt eller som alla typer av kardiovaskulära händelser. Av tabellerna framgår att storleken på den ökade risken för FH-patienter har stor påverkan på kostnaden per QALY.

Tabell 19. Resultat TLV:s grundscenario för HeFH-gruppen primärprevention, ICER, kr

| Antagande om risk | Efter alla händelser |
|--|----------------------|
| 7,10 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 671 125 |
| 3,64 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 1 228 899 |

Tabell 20. Resultat TLV:s grundscenario för HeFH, ICER, kr

| Antagande om risk | | Efter alla händelser | Efter endast hjärtinfarkt |
|---|--|----------------------|---------------------------|
| HeFH, sekundärprevention | 6,20 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 536 902 | 540 665 |
| | 3,64 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 739 530 | 742 405 |
| HeFH, primärprevention + sekundärprevention | 7,10 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 615 758 | 618 720 |
| | 3,64 förhöjd risk jämfört med normalpopulation | 1 025 251 | 1 028 150 |

I tabellen nedan sammanfattas resultaten för resterande patientgrupper som företaget definierade: Sekundärprevention, Typ 2-diabetes och statinintoleranta.

Tabell 21. Resultat i TLV:s grundscenario för sekundärprevention, typ-2 diabetes och statinintoleranta, kr.

| Population | | ICER |
|--------------------|---------------------------------------|-----------|
| Sekundärprevention | Efter alla händelser | 1 216 918 |
| | Efter endast hjärtinfarkt | 1 002 344 |
| Typ 2-diabetes | Primärprevention + sekundärprevention | 1 822 090 |
| | Efter alla händelser | 1 271 728 |
| | Efter endast hjärtinfarkt | 1 025 519 |
| Statinintoleranta | Primärprevention + sekundärprevention | 931 787 |
| | Efter alla händelser | 707 982 |
| | Efter endast hjärtinfarkt | 610 485 |

TLV delar företagets bedömning att Repatha ger fler QALYs till en lägre kostnad för patienter som annars skulle behandlas med LDL-afäres (till exempel HoFH), eftersom LDL-afäres är en mycket tidsintensiv och kostsam behandling. Enligt uppgift från Karolinska universitetssjukhuset⁸ är kostnaden för behandling med LDL-afäres cirka 750 000 kronor per patient och år.

5.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört känslighetsanalyser där osäkra parametrar har varierats.

Lägre gräns i spannet baseras på ökad risk om 6,2 och högre gräns baseras på ökad risk om 3,64.

⁸ E-postkommunikation 2015-11-30 med Professor Mats Eriksson, Enheten för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge.

Tabell 22. TLV:s känslighetsanalyser för HeFH sekundärprevention efter hjärtinfarkt, kr.

| Känslighetsanalyser | | Inkrementell kostnad ⁹ | Inkrementell QALYs ¹⁰ | Kostnad/QALY |
|--|---|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Grundscenario | | 595 658 – 682 947 | 1,10 - 0,92 | 540 665 - 742 405 |
| Följsamhet Repatha | 0,7 | 387 919 - 448 947 | 0,75 - 0,64 | 514 026 - 705 483 |
| | 0,5 | 252 632 - 296 127 | 0,40 - 0,34 | 637 858 - 877 672 |
| Följsamhet Repatha + Ezetrol | 0,7 | 402 483 - 465 273 | 0,93 -0,78 | 435 001 - 593 425 |
| | 0,5 | 276 513 - 322 962 | 0,68 -0,59 | 405 341 - 551 208 |
| Gränsvärde för nyttovinst: LDL-c = 1,4 | | 605 338 - 689 952 | 1,26 - 1,04 | 482 317 - 661 244 |
| Gränsvärde för nyttovinst: LDL-c =1,0 | | 605 338 - 689 952 | 1,26 - 1,04 | 482 317 - 661 244 |
| Tidshorisont | 15 år | 433 758 - 463 216 | 0,48 - 0,31 | 899 967 - 1 473 091 |
| | 20 år | 509 049- 553 141 | 0,71 - 0,49 | 712 965 - 1 125 616 |
| Riskfaktor för HeFH | Samma risk som övriga sekundärprevention | 754 032 | 0,79 | 956 456 |
| Absoluta livskvalitetsvikt | Nyttoviktorna som användes för Ezetrol e i UK | 595 658 - 682 947 | 1,02 - 0,84 | 583 333 - 808 241 |
| Dosering tre sprutor per månad | | 915 074 - 1 145 449 | 1,10 - 0,92 | 830 590 - 1 145 449 |

TLV:s bedömning: Känslighetsanalyserna visar att tidshoristonerna har stor påverkan på resultatet. Att utgå från en annan tidshorisont än livstid anser dock inte TLV vara relevant. Även dosering med tre sprutor var fjärde vecka istället för en spruta varannan vecka har stor påverkan på resultatet. Känslighetsanalyserna visar också att den viktigaste faktorn, förutom priset, är storleken på risken för kardiovaskulära händelser.

5.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i modellen bedöms som hög. Det beror till stor del på att den modellerade risken för kardiovaskulära händelser är svår att validera. Den hälsoekonomiska modellen kan ha överskattat effekten på kardiovaskulära händelser. För FH-patienter är denna osäkerhet extra stor.

5.3 Nya analyser från företaget

Efter att TLV kommunicerade till företaget att beslutsförslaget skulle bli avslag skickade företaget in nya analyser 2015-11-12. Företaget föreslog där två olika begränsningstexter.

1. "begränsning till patienter med tidigare hjärtinfarkt samt HoFH, HeFH, DM2 och/eller är statinintoleranta, samt har ett LDL-C värde > 3,0 mmol/l med optimal lipidbehandling."
2. "begränsning till patienter med tidigare hjärtinfarkt samt har ett LDL-C värde > 3,5 mmol/l med optimal lipidbehandling."

⁹ Skillnad i kostnader mellan Repatha och jämförelsealternativet

¹⁰ Skillnad i QALYs mellan Repatha och jämförelsealternativet

Företaget redovisade kostnader per QALY för de två nya patientgrupper som begränsningstexterna motsvarar. Analyserna är utförda med samma antaganden som i TLV:s grundscenariot, förutom gränsen för sänkningen av LDL-kolesterol som redovisas för tre olika värden: 1,8 (TLV:s grundscenariot), 1,4 och 1,0 mmol/l. Med gränsen på 1,8 mmol/l var kostnaden per QALY 1 000 000 kronor för patientgruppen med begränsningsförslag nr 1 och 706 000 kronor för patientgruppen med begränsningsförslag nr 2.

Företaget framförde att 13,6 procent av totala populationen i SEPHIA-registret har LDL-C >3,0 mmol/l och 7,3 procent har LDL-C >3,5 mmol/l. Begränsningsförslag 1 motsvarar enligt företaget 5 100 patienter och begränsningsförslag 2 motsvarar 5 475 patienter.

TLV:s bedömning: De föreslagna begränsningarna går inte att följa upp med nuvarande kvalitetsregister, se vidare avsnitt 4.

5.4 Budgetpåverkan

Avseende Repathas budgetpåverkan framför företaget följande:

Cirka 750 000 patienter behandlas idag i Sverige med statiner, varav cirka 85 procent är "högriskpatienter". Behandlingsmålet är 1,8 mmol/l, vilket cirka 60 procent av patienterna når med nuvarande behandlingsalternativ, eller "skulle kunna nå vid optimala dosjusteringar och en optimal följsamhet till behandling". Detta betyder att antalet patienter inom de grupper som företaget sökt subvention för är cirka [----] stycken. Företaget räknar med att mellan [---] och [---] procent av dessa patienter kommer få behandlingar med PCSK9-hämmare. Detta motsvarar en årlig läkemedelskostnad för Repatha på [----] miljoner till [---] miljoner kronor. Eftersom det kommer in fler PCSK9-hämmare räknar företaget med att ta halva försäljningsandelen.

TLV:s bedömning: Under 2014 expedierades recept till 855 000 patienter med statiner i Sverige (Läkemedelsregistret).

Den totala läkemedelskostnaden för läkemedelsbehandling mot höga blodfetter under 2014 uppgick till cirka 475 miljoner kronor. Av dessa stod statiner för merparten, cirka 356 miljoner kronor. Ezetrol sålde för cirka 90 miljoner kronor och övriga 25 miljoner kronor var för resiner och fibrater. Om Repatha skulle ges till [—] procent av de patienter som företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för skulle totala läkemedelskostnaden för läkemedelsbehandling mot höga blodfetter uppgå till cirka [—] miljoner kronor, av vilka Repatha skulle stå för [—] miljoner kronor. Om Repatha skulle ges till [—] procent av patienterna skulle motsvarande siffror för totala läkemedelskostnaden mot höga blodfetter vara [—] miljoner kronor och för Repatha [—] miljoner kronor.

Repatha skulle kunna vara aktuellt för cirka [—] patienter, baserat på de patientgrupper som företaget har inkluderat i analysen. Antalet är beräknat utifrån företagets uppgift om att [—] procent av de som behandlas med statiner inte når sina målvärden samt att [—] procent är högriskpatienter. Om alla dessa skulle få Repatha skulle läkemedelskostnaden för blodfettbehandling uppgå till över [—] miljarder kronor.

Ezetrol används idag av cirka 27 000 patienter. Skulle alla dessa gå över till Repatha skulle läkemedelskostnaden för Repatha uppgå till cirka [—] miljoner kronor.

Även om subventionen av Repatha skulle begränsas till en mycket liten patientgrupp inom den godkända indikationen så finns det en stor risk för att Repatha används utanför denna begränsning med betydande budgetpåverkan och risk för undanträngningseffekter. Det är inte heller möjligt att med dagens register följa efterlevnaden till en sådan begränsning.

5.5 Samlad bedömning av hälsoekonomiska resultat

Repatha är inte kostnadseffektivt för den absoluta merparten av patienter inom den godkända indikationen. Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för olika subgrupper av patienter inom den godkända indikationen. De har delat upp patienterna i sekundärprevention, typ 2-diabetes, statinintoleranta och patienter med HeFH. TLV:s analyser visar att för grupperna sekundärprevention, typ 2-diabetes och statinintoleranta är kostnad per QALY givet svårighetsgraden hög. Osäkerheten i kostnadseffektbedömningarna är hög.

Kostnad per QALY är lägst hos HeFH-patienter i sekundärprevention, som dessutom bedöms ha större behov av behandling än de tre ovanstående subgrupperna. Samtidigt är osäkerheten kring kostnadseffektiviteten är störst för HeFH-patienter. Vid hög osäkerhet bör betalningsviljan vara lägre. Repatha bedöms därför inte heller som kostnadseffektivt för HeFH i sekundärprevention på gruppnivå.

Det kan emellertid finnas enskilda patienter inom alla fyra patientgrupper för vilka Repatha är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Det handlar om patienter som av olika skäl har en mycket hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelse, samt patienter som idag behandlas med LDL-afäres.

6 Subvention och prisnivåer i andra länder

6.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den brittiska subventionsmyndigheten NICE har den 18 november 2015 kommit ut med ett första utkast till riktlinjer avseende behandling med Repatha [28]. NICE rekommenderar inte behandling med Repatha, varken i monoterapi eller i kombination med andra blodfetts-sänkande behandlingar. De gör bedömningen att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är stor, bland annat till följd av osäkerheten i att skatta risk för hjärt-kärlsjukdom genom att använda Framingham's riskekvationer. De bedömer även att Amgen har använt en orealistiskt hög faktor för att justera för risken för hjärt-kärlsjukdom hos patienter med HeFH (faktorn som härleddes från data i Benn-studien). Nästa utkast av riktlinjerna för Repatha väntas publiceras i januari 2016.

6.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Företaget har meddelat att subventionsprocesserna inom Europa pågår ännu. Individuell subvention finns redan i till exempel Norge och Danmark i väntan på en generell subvention. I Finland finns en sjukhussubvention i väntan på subventionsbeslutet. I Tyskland har Repatha erhållit full subvention för patienter i sekundärprevention och patienter som har en risk högre än 20 procent att drabbas av hjärt-kärlsjukdom inom 10 år.

Företaget har även lämnat in en sammanställning av jämförbara länder som har ett publicerat listpris, se Tabell 23.

Tabell 23. Pris i andra länder (datum: 2015-11-17)

| Land | Produkt | Styrka | Förp.strl. | Listpris per förpackning | Valuta | SEK per spruta |
|------|---------|--------|------------|--------------------------|--------|----------------|
| [—] | Repatha | 140 mg | [—] | [—] | [—] | [—] |
| [—] | Repatha | 140 mg | [—] | [—] | [—] | [—] |
| [—] | Repatha | 140 mg | [—] | [—] | [—] | [—] |
| [—] | Repatha | 140 mg | [—] | [—] | [—] | [—] |
| [—] | Repatha | 140 mg | [—] | [—] | [—] | [—] |

7 Regler och praxis

7.1 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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.

7.2 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.

Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att *kostnaderna för användning av läkemedlet*, framstår som *rimliga* från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Av 8 § förmånslagen framgår att det är sökanden som ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

I 11 § samma lag framgår om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde.

7.3 Praxis

TLV gjorde senast år 2009 en genomgång av läkemedel mot blodfettrubbningar vilket medförde att vissa läkemedel fick begränsad subvention medan andra inte längre omfattades av läkemedelsförmånerna. Subventionen för Ezetrol (ezetimib) ändrades så att Ezetrol bara subventioneras för patienter som har provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner (dnr 1701/2007). TLV konstaterade att ezetimib i kombination med simvastatin kan vara kostnadseffektivt för vissa patienter med hög risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom, jämfört med enbart simvastatin. Det under förutsättning att ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och inte bara sänker LDL-kolesterol, något som då ännu inte hade visats i någon studie. Beräkningarna baserades då på antagandet att ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Företaget fick därför som villkor för subventionen att senast den 1 april 2013 redovisa data avseende Ezetrols långtidseffekter på sjuklighet och död. Tiden för redovisning flyttades senare fram till april 2015. Något uppföljningsbeslut har ännu inte fattats.

TLV har tidigare bedömt frågan om subvention för i huvudsak friska personer som har en högre risk än andra att senare i livet drabbas av sjukdom (Nicorette, dnr 1153/2006). TLV konstaterade då att subventionering av sådan användning måste ställas i relation till subvent-

ionering av läkemedel för behandling av patienter med en hög grad av lidande och funktionsnedsättning. TLV bedömde i det fallet att det inte var möjligt att ställa upp någon verksam begränsning som tillgodoser de mest angelägna fallen. Med hänsyn till att vårdens resurser måste prioriteras till de mest behövande bedömde TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen inte var uppfyllda och att subvention inte kunde beviljas.

TLV beslöt 2014 vid en omprövning av subventionen för vaccinet Zostavax att utesluta produkten ur läkemedelsförmånerna eftersom den inte bedömdes uppfylla kriterierna i 15 § förmånslagen (dnr 1566/2013). I det beslutet angav TLV att vid bedömning av svårighetsgrad är det tillståndets svårighetsgrad hos patientgruppen vid behandlingstillfället som bedöms. Vid preventiv behandling anser TLV att tillståndets svårighetsgrad bedöms genom en sammanvägning av risken för målgruppen att drabbas av sjukdomen, det vill säga incidensen av sjukdomen, och svårighetsgraden av den sjukdom man vill förebygga. TLV bedömde att kostnaden var omotiverat hög för behandling av de aktuella patientgrupperna. Kravet på kostnadseffektivitet ansågs inte uppfyllt i förhållande till behovs- och solidaritetsprincipen.

Högsta förvaltningsdomstolen har tidigare tagit ställning till under vilka förutsättningar en begränsning av subventionen kan vara lämplig (RÅ 2008 ref. 85 avseende Viagra). Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade då att eftersom huvudregeln i läkemedelsförmånerna är generell subvention krävs för att det ska finnas skäl att avvika från huvudregeln och bevilja begränsad subvention, att en sådan begränsning inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig. Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade att det rädde delade meningar i frågan om det är möjligt att ställa diagnosen svår erektil dysfunktion eller inte. Risken för diagnosglidningar togs också upp. Sammantaget fann Högsta förvaltningsdomstolen att det inte hade framkommit skäl att frångå TLV:s bedömning att ett avsteg från huvudregeln om produktbaserad subventionering i det fallet var olämpligt. Mot bakgrund av vad bland annat TLV anfört om sådana omständigheter som tillgången till specialistläkare i landet och åtföljande svårigheter att få sjukvård på lika villkor kunde det inte anses lämpligt att försöka lösa avgränsningsproblemen genom villkoret att initial förskrivning ska ske av läkare med specialistkompetens eller motsvarande.

TLV har tidigare noterat att för patienter där inga alternativ finns tillgängliga och det aktuella läkemedlet framstår som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ har landstingen möjlighet att tillgodose behandlingsbehovet inom ramen för det avtal om ersättning för läkemedelsförmåner som träffats mellan staten och landstingen (dnr 1310/2009 Kuvan).

8 Dialog med externa parter

8.1 Synpunkter från kliniska experter

TLV har i detta ärende haft en dialog angående behandling av höga blodfetter och risken för hjärt-kärlhändelser med två kliniska experter. De synpunkter vi fått från experterna har dels arbetats in i underlaget och dels redovisats nedan.

8.1.1 Behovet av ytterligare behandlingsalternativ för kolesterolsänkning

Behovet ser olika ut i olika patientgrupper. Experternas sammantagna bedömning är att patienter med HoFH har trots gängse behandling en hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelse och därför ett mycket stort behov av ytterligare behandlingsalternativ. Bland patienter som har HeFH har patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention) störst behov av Repatha eftersom befintlig behandling hos en betydande andel av patientgruppen inte sänker LDL-nivån tillräckligt mycket. Patienter som har HeFH utan etablerad kardiovaskulär sjukdom (primärprevention) och som har en bestående mycket hög risk, trots optimal behandling med statin och ezetimib, har också ett stort behov av ytterligare terapialternativ. För patienter utan FH (primär- och sekundärprevention) och patienter med diabetes (primärprevention, utan FH) är behovet av ytterligare kolesterolsänkande terapi mycket begränsat om behandling med statiner och ezetimib optimeras. Experterna gör bedömningen att användningen av ezetimib kommer att öka till följd av den publicerade IMPROVE-IT-studien. I synnerhet hos patienter med hög risk och i sekundärprevention.

Begreppet statinintoleranta patienter är enligt experterna mycket omdiskuterat. Frekvensen av verklig statinintolerans är okänd. Förmodad statinintolerans bör nog utredas och kausalitet fastställas.

Experterna framhåller vikten av att FH-diagnosen ställs med DNA-analys.

8.1.2 Patientgruppernas storlek och avgränsning

Experterna uppger att storleken på patientgrupperna som kan vara aktuella för behandling med Repatha är mycket svårbedömda, och nedanstående bedömning grundas väsentligen på intryck från en mångårig klinisk erfarenhet.

- a) *HoFH*: Det finns cirka 10 individer som har diagnostiserad HoFH i Sverige och gruppen är klart definierad (behandlas med LDL-afäres i nuläget).
- b) *HeFH primärprevention*: Patientgruppen med HeFH utan hjärt-kärlhändelse är svår att skatta storleken på. Frekvensen FH i befolkningen bedöms vara 1/500 - 1/200¹¹ vilket i Sverige motsvarar cirka 20 000 – 50 000 individer. Idag är endast en liten andel av dessa diagnostiserade.
- c) *HeFH sekundärprevention*: Patienter med HeFH (diagnos med DNA-analys) som haft en hjärt-kärlhändelse och har högt LDL-kolesterol trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib är cirka 300-600 individer.
- d) *Sekundärprevention (ej FH)*: Patienter som behandlas sekundärpreventivt med maximal tillgänglig behandling men har LDL-nivåer högt över riktvärdet och reciderar med svår angina pectoris eller akut coronart syndrom efter ballongsprängning eller bypass-operation är cirka 200-300 individer.
- e) *Statinintoleranta*: Utöver dessa finns en grupp med statinintolerans hos FH-patienter eller hos högriskpatienter som behandlas sekundärpreventivt. Denna grupp

¹¹ I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015 [9] anges prevalens för FH på 0,3-0,5 procent vilket motsvarar 30 000 – 50 000 individer.

är svår att uppskatta eftersom både statinintolerans och risken för kardiovaskulära händelser är svårbedömda, cirka 1 000 patienter.

Inför eventuell insättning av Repatha är det angeläget att en total riskbedömning på individnivå görs av specialister med särskild kompetens inom detta terapiområde.

8.1.3 Administrationssättet – subkutana injektioner

Administrationssättet bör enligt experterna inte ställa till några större problem, men kräver noggrann praktisk instruktion vid behandlingsstart. Det rör sig om välmotiverade patienter som därför har hög följsamhet till behandlingen, sannolikt bättre än med statin.

8.2 Dialog med landstingen

TLV har i uppdrag att utveckla den värdebaserade prissättningen i syfte att säkerställa att läkemedel är kostnadseffektiva under hela livscykeln. Inom ramen för detta ingår bland annat att bättre än i dag identifiera vilken plats ett läkemedel har i behandlingstrappan i klinisk vardag och att utveckla bedömningarna av värdet av ett nytt läkemedel i klinisk vardag. Det är i landstingen som förskrivning och användning av läkemedel sker och det är också i landstingen som det finns kunskap om vilken plats ett nytt läkemedel har i en terapigrupp eller hur ett befintligt läkemedel faktiskt används i klinisk vardag.

Repatha beskrevs i maj 2015 i en tidig bedömningsrapport från fylänsgruppen [29].

8.2.1 Sammanfattning av den tidiga bedömningsrapporten från fylänsgruppen

Rapporten beskriver till största del de kliniska studier som ligger till grund för godkännandet, se avsnitt 2.5.

Fylänsgruppen konstaterar också att det rör sig om relativt få patienter med FH som är aktuella för behandling med Repatha eftersom kostnaden troligen blir hög. Det som avgör om Repatha kan bli aktuellt för kardiovaskulär prevention i större patientgrupper med hyperlipidemi är vilka resultat som visas i kliniska studier med hårda effektmått. Om Repatha blir godkänt som alternativ till statiner är den potentiella målgruppen mycket stor.

Initiering av eventuell behandling bör ske hos specialistläkare inom kardiologi/invärtesmedicin medan uppföljning förmodligen kan ske inom allmänmedicin.

Ett ytterligare observandum är att andra PCSK9-hämmare utvecklas på ett flertal läkemedelsföretag och att resultat från kliniska studier med hårda effektmått förväntas inom de närmsta tre åren.

8.2.2 Klinisk nyttovärderingifrån två landsting

Kalmar läns landsting och Stockholms läns landsting har på uppdrag av TLV gjort varsin klinisk nyttovärdering av Repatha.

8.2.3 Dialog med fullmaktlandsting

TLV ska enligt 9 § förmånslagen ge landstingen möjlighet till överläggning i nyansökningsärenden. TLV har kontinuerligt möten med representanter från samtliga landsting i Sverige med fullmakt att företräda sina respektive landsting gentemot TLV. I samband med dessa möten har TLV under hösten informerat om ansökan för Repatha samt om förslag till beslut.

8.3 Synpunkter från Rådet för nya terapier (NT-rådet)

TLV har informerat NT-rådet om utredningen vid flera tillfällen under hösten 2015. NT-rådet har kommit med följande synpunkter:

- Risken är stor att användning sker utanför den patientgrupp där behovet är störst.
- Vården kan hantera patienter med hög risk för hjärt-kärlhändelser och stort behov av ytterligare behandlingsalternativ (till exempel LDL-afäresbehandlade patienter) även om Repatha står utanför förmånssystemet.
- NT-rådet kommer att ge ut en rekommendation oavsett om Repatha subventioneras eller inte.

9 Sammanvägning

Repatha är godkänt för behandling av patienter med hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi, som tillägg till kostomläggning. Det ska användas i kombination med andra blodfettssänkande läkemedel (statiner och/eller övriga blodfettssänkare) eller i monoterapi för de patienter som är statinintoleranta. Behandlingen förmodas vara livslång.

Det är visat att Repatha sänker LDL-kolesterol både som tilläggsterapi till standardbehandling och som monoterapi. Däremot är Repathas effekt på hjärt-kärlhändelser och död ännu inte fastställd.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: *människovärdesprincipen* - att värden ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av världens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Dessa principer utgör den så kallade etiska plattformen vid bedömningar och beslut rörande prioriteringar i vården.

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att mer av världens resurser ska ges till de mest behövande, de med de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten även om detta får till konsekvens att alla inte kan få sina behov tillgodosedda. Hur stort behovet är beror bland annat av sjukdomens svårighetsgrad (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). En framtida subvention av en preventiv åtgärd i form av behandling med Repatha måste därmed vägas mot subvention av andra läkemedel mot sjukdomar med högre svårighetsgrad, exempelvis olika cancersjukdomar.

Hög kostnad per QALY givet svårighetsgraden och osäkerheten

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för olika patientgrupper inom den godkända indikationen. De har delat upp patienterna i subgrupperna sekundärprevention, typ 2-diabetes, statinintoleranta och patienter med HeFH. TLV:s analyser visar att för grupperna sekundärprevention, typ 2-diabetes och statinintoleranta är kostnad per QALY givet svårighetsgraden hög.

Kostnad per QALY är lägst hos HeFH-patienter i sekundärprevention, som dessutom bedöms ha större behov av behandling än de tre ovanstående grupperna. Samtidigt är osäkerheten kring kostnadseffektiviteten störst för HeFH-patienter. Vid hög osäkerhet bör betalningsviljan vara lägre.

Den mest relevanta uppskattningen av kostnad per QALY för FH-patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt är 540 000 - 740 000 kronor enligt TLV:s bedömning. Det finns dock mycket osäkerhet som inte fångas upp i det estimatet, vilket innebär att kostnaden per QALY även skulle kunna ligga över det angivna intervallet. Övriga patientgrupper har en högre kostnad per QALY, mellan 600 000 och 1 800 000 kronor, vilka samtidigt bedöms ha en lägre svårighetsgrad än FH efter hjärtinfarkt. Dessa beräkningar utgår från dosering med en spruta varannan vecka (140 mg).

Repatha bedöms därför inte vara kostnadseffektivt på gruppnivå för behandling av någon av dessa patientgrupper.

Det kan emellertid finnas enskilda patienter inom alla fyra patientgrupper för vilka Repatha skulle kunna vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Det handlar om patienter som, trots optimal annan lipidsänkande behandling, fortfarande har en mycket hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser, samt patienter som idag behandlas med LDL-afäres.

Om Repatha används i den alternativa doseringen tre sprutor en gång i månaden (420 mg) blir den totala läkemedelskostnaden för Repatha 50 procent högre.

Produktbaserat system där bedömning görs på gruppnivå

Av 15 § förmånslagen framgår att ett läkemedel ska subventioneras om kostnaden framstår som rimlig. Av förarbetena framgår att det svenska läkemedelsförmånssystemet i huvudsak är produktbaserat. Det innebär att en produkt ska subventioneras om den bedöms som kostnadseffektiv för all sin användning inom den godkända indikationen. Eftersom TLV utgår ifrån ett produktbaserat förmånssystem måste bedömningar göras på gruppnivå.

TLV har dock om det finns särskilda skäl möjlighet att besluta om begränsad subvention till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. I förarbetena till lagen anges som exempel att en avgränsning kan göras till en viss patientgrupp eller till ett visst användningsområde om det till exempel föreligger stora skillnader i kostnadseffektiviteten mellan olika användningsområden (prop. 2001/02:63 s. 37ff). En förutsättning för en sådan begränsning är att den kan utformas så att den får genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade i RÅ 2008 ref. 85 att för att det ska finnas skäl att avvika från huvudregeln och bevilja begränsad subvention krävs att en sådan begränsning inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller bjuder in till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig. Endast om en begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att besluta om begränsad subvention. Efterlevnaden av en begränsning behöver också kunna följas upp för att säkerställa att begränsningen är ändamålsenlig.

TLV bedömer att begränsad subvention inte är ändamålsenlig för Repatha

En begränsning till enstaka patienter inom de patientgrupper som företaget redovisat i sin ansökan kan inte anses vara ändamålsenlig om den riskerar att inte få genomslag i klinisk praxis och inte kan följas upp.

FH-patienter eller andra subgrupper av patienter går inte att följa upp via befintliga kvalitetsregister - varken via SEPHIA (där det inte finns någon diagnoskod för FH och endast 1 års uppföljningsdata) eller Kardiogenetikregistret (det är nystartat och under uppbyggnad).

Det fåtal patienter som Repatha eventuellt skulle kunna vara kostnadseffektivt för är mycket litet i förhållande till det stora antal patienter som omfattas av den godkända indikationen för Repatha. Antal patienter med HoFH är cirka 10 i Sverige. Därutöver finns det enskilda individer inom övriga patientgrupper med hög risk och stort behov av ytterligare behandlingsalternativ. Utöver att dessa patienter inte kan följas upp via befintliga kvalitetsregister är risken stor för att en begränsning av subventionen till den extremt begränsade patientgruppen inte skulle efterlevas i klinisk praxis. De patientgrupper som omfattas av Repathas godkända indikation är mycket stora, cirka 340 000 patienter. I kombination med den mycket höga kostnaden för Repatha skulle en begränsad subvention kunna få till följd att Repatha används utanför begränsningen på ett sätt som inte är kostnadseffektivt och att läkemedlet då används i strid med 15 § förmånslagen. Det skulle kunna medföra så höga totala läkemedelskostnader att det med stor sannolikhet skulle komma att tränga undan annan angelägen hälso- och sjukvård, vilket innebär att mindre svårt sjuka patienter tränger undan vård för patienter med större behov. Det är inte förenligt med behovs- och solidaritetsprincipen (jfr 15 § förmånslagen och 2 § hälso- och sjukvårdslagen [1982:763]). TLV anser därför att det inte är lämpligt med en begränsning av subventionen för Repatha.

Kostnaden för Repatha vid ansökt pris är alltför hög

Behandling med Repatha förmodas vara livslång, kostnaden per QALY är mycket hög och det är stora osäkerheter i underlaget. Med beaktande av svårighetsgraden och mot bakgrund av tidigare praxis, gör TLV den sammanvägda bedömningen att behandling med Repatha till det ansökta priset inte uppfyller kostnadseffektivitetsprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen. Med hänsyn tagen till den överordnade människovärdesprincipen, finner TLV därför att kostnaderna för behandling med Repatha inte är rimliga utifrån från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Företaget har därmed inte visat att kriterierna för subvention enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda. Förslag till beslut är därför avslag.

10 Referenser

1. SoS, Hjärtinfarkter 1994- 2014; 2015
2. SoS, statistikdatabas
3. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2014:5
4. Nordestgaard, BG, Chapman, MJ, Humphries, SE, Ginsberg, HN, Masana, L, Descamps, OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45):3478-90
5. Benn, M, Watts, GF, Tybjaerg-Hansen, A, Nordestgaard, BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(11):3956-64.
6. Sjouke, B, Kusters, DM, Kindt, I, Besseling, J, Defesche, JC, Sijbrands, EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9):560-5.
7. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia—report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2); 1999.
8. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2014:5.
9. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Socialstyrelsen. 2015-10-4.
10. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2531-40.
11. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. May 14 2014;311(18):1870-1882.
12. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance: The GAUSS-2 Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. Jun 17 2014;63(23):2541-2548.
13. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
14. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014.
15. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. May 8 2014;370(19):1809-1819.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. Mar 15 2015.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, 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. *Lancet* 2012;380:581–90.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. (IMPROVE-IT)
19. Huijgen R, Kindt I, Defesche JC, Kastelein JJ. Cardiovascular risk in relation to functionality of sequence variants in the gene coding for the low-density lipoprotein recep-

- tor: a study among 29,365 individuals tested for 64 specific low-density lipoprotein-receptor sequence variants. *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(18):2325-30.
20. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierød MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014 Dec 2;3(6)
 21. Mohrschlatt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA, Smelt AH. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004 Feb;172(2):329-35.
 22. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
 23. Neil A1, Cooper J, Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008 Nov;29(21):2625-33
 24. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoprotein and the risk for cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-94.
 25. Burström K, Sun S, Gerdtham UG, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. Mar 2014;23(2):431-442.
 26. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC health services research*. 2015;15(1):173.
 27. Banefelt J, Hallberg S, Fox KM, et al. Work productivity loss and indirect costs associated with new cardiovascular events in high-risk patients with hyperlipidemia - estimates from population-based register data in Sweden. Paper presented at: ISPOR 17th Annual European Congress 2014; Amsterdam, the Netherlands.
 28. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag498>
 29. Sveriges Kommuner och Landsting (4-länsgruppen). Evolocumab vid hyperlipidemia. En preliminär bedömning. 2015-05-11.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.

Bilaga 2 - Jämförelse av kardiovaskulära händelser i Storbritannien och Sverige

Företaget har inkommit med nedanstående tabell för att jämföra frekvensen av kardiovaskulära händelser i Storbritannien och Sverige.

Patientgrupp: Diabetes

| Land | Ålder | Antal händelser | Patientår | Händelser per 1000 patientår |
|----------------|-------|-----------------|-----------|------------------------------|
| Sverige | 63,4 | 480 | 9197 | 52,2 |
| Storbritannien | 63,0 | 2152 | 40783 | 52,8 |

Patientgrupp: Etablerad kardiovaskulär sjukdom

| Land | Ålder | Antal händelser | Patientår | Händelser per 1000 patientår |
|----------------|-------|-----------------|-----------|------------------------------|
| Sverige | 67,9 | 846 | 10623 | 79,6 |
| Storbritannien | 68,5 | 3026 | 49589 | 61,0 |

Patientgrupp: Akut koronärt syndrom

| Land | Ålder | Antal händelser | Patientår | Händelser per 1000 patientår |
|----------------|-------|-----------------|-----------|------------------------------|
| Sverige | 66,0 | 1697 | 16032 | 105,9 |
| Storbritannien | 69,3 | 685 | 4193 | 163,4 |

Patientgrupp: Hjärtinfarkt

| Land | Ålder | Antal händelser | Patientår | Händelser per 1000 patientår |
|----------------|-------|-----------------|-----------|------------------------------|
| Sverige | 72,2 | 2069 | 5729 | 361,1 |
| Storbritannien | 72,8 | 683 | 2783 | 245,4 |

Patientgrupp: Ischemisk stroke

| Land | Ålder | Antal händelser | Patientår | Händelser per 1000 patientår |
|----------------|-------|-----------------|-----------|------------------------------|
| Sverige | 74,9 | 188 | 376 | 500,0 |
| Storbritannien | 71,7 | 172 | 1205 | 142,7 |