

Datum  
2015-12-17Vår beteckning  
1735/2015**SÖKANDE**Amgen AB  
Box 706  
169 27 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Repatha, *injektionsvätska*, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

## ANSÖKAN

Amgen AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	1 st	439237	[—]
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	6 st	553814	[—]
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	2 st	582043	[—]

## UTREDNING I ÄRENDET

Repatha är godkänt för behandling av patienter med högt LDL-kolesterol (hyperkolesterolemi) och blandade blodfettssubstanser, som tillägg till kostomläggning. Förstahandsvalet vid behandling av högt LDL-kolesterol är statiner. Repatha ska användas i kombination med andra blodfettssänkande läkemedel eller ensamt (monoterapi) för de patienter som är statinintoleranta.

Substansen i Repatha, evolocumab, är en human monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol. Effekten blir att koncentrationen av LDL-kolesterol i blodet sjunker.

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

Rekommenderad dos 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. 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.

Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys baserat på en modell som skattar kostnadseffektiviteten av Repatha som tillägg till statinbehandling. I företagets grundscenario jämförs Repatha som tillägg till statiner med att endast behandla med statiner (ingen tilläggsbehandling). I TLV:s grundscenario jämförs istället Repatha med Ezetrol där båda är tillägg till statiner.

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för fyra subgrupper av patienter inom den godkända indikationen: patienter i sekundärprevention (det vill säga patienter som tidigare har haft en hjärt-kärlhändelse), patienter med typ 2-diabetes, statinintoleranta och patienter med

heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH). På TLV:s begäran har företaget delat upp grupperna typ 2-diabetes, statinintoleranta och HeFH i ytterligare subgrupper till att endast innefatta sekundärprevention efter hjärtinfarkt inom respektive grupp. Detta för att det finns en stark koppling mellan höga LDL-nivåer och hjärtinfarkt samt att patienter som drabbas av hjärtinfarkt i Sverige registreras i SEPHIA-registret. TLV har även bitt företaget att analysera kostnadseffektiviteten för homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).

Företaget har i komplettering skickat in analyser även för andra mindre subgrupper. För dessa patientpopulationer har företaget själva föreslagit en mycket snäv begränsning kopplat till flera olika kriterier, bland annat olika nivåer av LDL-kolesterol.

Den hälsoekonomiska modellen bygger på att patienter som behandlas med Repatha erhåller nytta i form av minskad frekvens av icke-dödliga och dödliga hjärt-kärlhändelser. Det finns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död för Repatha. Därför antar företaget i den hälsoekonomiska modellen att förhållandet mellan sänkning i LDL-kolesterol och hjärt-kärlsjuklighet och död är detsamma för Repatha som för statiner.

Modelleringen sker på följande sätt:

1. Patienterna modelleras en viss risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser 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 hjärt-kärlhändelser efter behandling med Repatha.

Nyttovikter för de olika tillstånden av hjärt-kärlhändelser togs från en brittisk studie där livskvalitet skattades hypotetiskt med hjälp av Time Trade Off (TTO). Direkta sjukvårdskostnader för hjärt-kärlhändelser baserades på svenska regionala prislistor. Läkemedelskostnaden för Repatha baserades på att alla patienter använder dosen 140 mg varannan vecka.

Företaget räknar i sitt grundscenario nytta med sänkning av LDL-kolesterol ner till 1,0 mmol/l. I TLV:s grundscenario räknas nytta med sänkning av LDL-kolesterol ner till 1,8 mmol/l i enlighet med Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från år 2014.

TLV har haft överläggningar med både landstingen och företaget.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

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 att 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 också förenas med andra särskilda villkor.

TLV:s beslutsfattande utgår från 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.

Behovs- och solidaritetsprincipen innebär att mer av vårdens 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 bl.a. 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.

Vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling görs en sammanvägning av de tre principerna. En högre kostnad per hälsovinst (kvalitetsjusterat levnadsår, QALY) kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög.

## TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är Ezetrol som används som tilläggsbehandling till statiner för patienter med höga blodfetter där statiner inte ger tillräcklig effekt.

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 av något av dessa tillstånd beror av många olika faktorer och skiljer sig åt för de olika patientgrupperna. I bedömningarna av svårighetsgrad utgår TLV från att patienter har befintlig grundbehandling.

- Heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) 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 (HoFH) bedöms ha hög svårighetsgrad.

Ovanstående bedömningar är gjorda på gruppnivå. För enskilda individer i de olika subgrupperna kan risken att drabbas av hjärt- kärlhändelse variera och därmed kan svårighetsgraden vara högre eller lägre än genomsnittet för hela gruppen.

#### *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. Företaget har på TLV:s begäran även analyserat kostnadseffektiviteten för HoFH.

Osäkerheten i resultaten är hög och det beror främst på två faktorer;

- (1) det finns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död, och
- (2) den modellerade risken för olika hjärt-kärlhändelser bygger på flera antaganden som är osäkra och svåra att validera. Detta innebär att den hälsoekonomiska modellen kan ha överskattat effekten på hjärt-kärlhändelser. För patienter med familjär hyperkolesterolemi (FH, det vill säga både HoFH och HeFH) är denna osäkerhet extra stor.

Av de analyserade subgrupperna är kostnaden per QALY lägst för HeFH-patienter i sekundärprevention. Dessa patienter bedöms ha högre svårighetsgrad och större behov av behandling än övriga subgrupper, med undantag för HoFH. Samtidigt är osäkerheten kring kostnadseffektiviteten störst för HeFH-patienter. Vid hög osäkerhet bör betalningsviljan vara lägre.

TLV:s bedömning är att den mest relevanta uppskattningen av kostnad per QALY för HeFH-patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt är 540 000 - 740 000 kronor. Det finns dock stor osäkerhet som inte fångas upp i det estimatet, vilket innebär att kostnaden per QALY även skulle kunna ligga över det angivna intervallet. Övriga patientgrupper, utom HoFH, har en högre kostnad per QALY, mellan 600 000 och 1 800 000 kronor, och har en lägre svårighetsgrad än HeFH efter hjärtinfarkt. Även i dessa analyser finns betydande osäkerheter. Samtliga beräkningar utgår från dosering med en spruta varannan vecka (140 mg). Om

Repatha används i den alternativa doseringen tre sprutor en gång i månaden (420 mg) blir den totala läkemedelskostnaden för Repatha 50 procent högre. Det skulle innebära att intervallen för kostnaden per QALY blir högre än ovan. I TLV:s grundscenario inkluderas inte indirekta kostnader eftersom det inte påverkar resultatet i någon större utsträckning. När det gäller HoFH bedöms Repatha resultera i fler QALYs till en lägre kostnad jämfört med LDL-afäres.

Repatha bedöms inte vara kostnadseffektivt på gruppnivå för behandling av någon av dessa patientgrupper, förutom HoFH.

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 optimerad befintlig lipidsänkande behandling, fortfarande har en mycket hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser, samt patienter som idag behandlas med LDL-afäres.

De kompletterande analyser som företaget har lämnat in avser subgrupper som omfattar ett mindre antal patienter. Grupperna definieras av flera olika kriterier, bland annat olika nivåer av LDL-kolesterol (högre än Läkemedelsverkets angivna målnivåer). Resultaten visar att ju högre LDL-kolesterol som analyseras desto lägre blir kostnaden per QALY eftersom nyttan av behandlingen blir större. Även dessa analyser innehåller stora osäkerheter.

#### *Produktbaserat system där bedömning görs på gruppnivå*

Av 15 § förmånslagen framgår att ett läkemedel ska subventioneras om kostnaderna framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. 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 förmånssystemet utgår ifrån ett produktbaserat förmånssystem måste bedömningar göras på gruppnivå.

TLV har dock om det finns särskilda skäl möjlighet enligt 11 § förmånslagen 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 t.ex. 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 med hänsyn tagen till svårighetsgraden. 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 inbjuder 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 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 subventionering 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). TLV konstaterade 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 och svårighetsgraden av den sjukdom man vill förebygga. TLV bedömde att kostnaden var omotiverat hög för behandling av de aktuella patientgrupperna och kravet på kostnadseffektivitet ansågs inte uppfyllt i förhållande till behovs- och solidaritetsprincipen.

*TLV bedömer att begränsad subvention inte är ändamålsenlig för Repatha*

Patientgruppen som omfattas av Repathas godkända indikation är mycket stor, cirka 340 000 patienter. Antalet patienter som Repatha eventuellt skulle kunna vara kostnadseffektivt för till nuvarande pris är mycket litet i förhållande till det stora antal patienter som omfattas av den godkända indikationen för Repatha. HoFH är en patientgrupp med hög svårighetsgrad och stort behov av ytterligare behandlingsalternativ. För dessa patienter är Repatha kostnadseffektivt jämfört med såväl Ezetrol som LDL-afäres. Antal patienter med HoFH är dock mycket litet, cirka 10 i Sverige. Utöver dessa patienter finns det enskilda individer inom övriga grupper med hög risk och stort behov av ytterligare behandlingsalternativ. FH-patienter eller andra subgrupper av patienter går i dagsläget 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 (under uppbyggnad och låg täckningsgrad).

Förutom att patienterna inte kan följas upp är risken stor att en begränsning av subventionen till små patientgrupper där flera kriterier måste vara uppfyllda för subvention inte skulle följas i klinisk praxis. Därför bedömer TLV att begränsad subvention till ett fåtal patienter inom den godkända indikationen inte kan anses vara ändamålsenlig eftersom den riskerar att inte få genomslag i klinisk praxis och inte kan följas upp.

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 innebär att läkemedlet 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. Ansökan ska därför avslås.

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). TLV ska ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), förvaltningschefen Margareta Berglund Rödén, medicinske rådgivaren Stefan Back, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Susanna Wallerstedt och fd läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit den medicinska utredaren Anna Montgomery. I handläggningen har även medicinska utredaren Karin Melén, hälsoekonomerna Ida Ahlberg och Gustav Lanne samt juristen Ulrika Ternby deltagit.

Stefan Lundgren

Anna Montgomery