

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 behandling med statin eller statinbehandling 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 tolv år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Diarienummer: 4214/2015
Datum för nämndmöte: 2016-06-16
Punkt enligt föredragningslista: 24

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	2016-08-31
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av högt LDL-kolesterol, som tillägg till grundbehandling
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande, beroende på risk för hjärt-kärlhändelser
Relevant jämförelsealternativ	Ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib
Antal patienter i Sverige	878 000 patienter behandlas med statiner (2015) 31 000 patienter behandlas med ezetimib (2015)
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	92 miljoner kronor (AUP) om 2 000 patienter behandlas
Terapiområdets omsättning per år	475 miljoner kronor (2015)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Repatha	Förfylld injektionspenna, 140 mg	1 ml	1 831,00	1 913,87
Repatha	Förfylld injektionspenna, 140 mg	2 x 1 ml	3 662,00	3 781,49
Repatha	Förfylld injektionspenna, 140 mg	3 x 2 x 1 ml	10 986,00	11 251,97

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Karin Melén (medicinsk utredare), Ida Ahlberg (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (jurist).

I tidigare ansökan med dnr 1735/2015 var två kliniska experter anställda: Olov Wiklund, professor emeritus och Owe Johnson, docent. De konsulterades gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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.

Diarienummer: 4214/2015

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsning:

Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.

Villkor:

Repatha ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 2017.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Företaget ska senast den 31 december 2017 redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används.

- Höga blodfetter (hyperlipidemi), däribland högt LDL-kolesterol i blodet, ökar risken för åderförfettning 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 (blodfettssubbningar) hos patienter som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol. Repatha injiceras subkutant (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka eller en gång i månaden. Behandlingen förmodas vara livslång.
- Studier har visat 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, vilket medför osäkerhet i antaganden kring den kliniska effekten.
- 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 (HeFH) som behandlas i sekundärprevention (efter tidigare hjärt-kärlhändelse) samt andra patienter som behandlas i sekundärprevention med fortsatt hög risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom bedöms ha medelhög till hög svårighetsgrad.
 - Övriga patienter som behandlas i sekundärprevention men med lägre risk att drabbas och de som når målnivåerna bedöms ha låg svårighetsgrad.
 - Samtliga som behandlas i primärprevention bedöms ha låg svårighetsgrad.
 - Homozygot familjär hyperkolesterolemi bedöms ha hög svårighetsgrad.
- Företaget baserar ansökan på en tidigare subventionsansökan för Repatha med dnr 1735/2015 vilken avsågs av TLV i december 2015. Det som skiljer denna ansökan

från den tidigare är att priset har sänkts, jämförelsealternativet har ändrats, företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för andra patientpopulationer och trepartsöverläggningar mellan TLV, företag och landsting har ägt rum.

- Repatha finns i en styrka, 140 mg, och det ansökta priset för en injektionspenna är 1 875 kr/st (AUP). Enligt produktresumén är rekommenderad dos för behandling 140 mg varannan vecka alternativt 420 mg (tre injektionspennor) en gång i månaden. Dosererna är kliniskt ekvivalenta men kostnaden för dosering en gång i månaden är 50 procent högre än dosering varannan vecka eftersom det går åt 50 procent mer substans. TLV bedömer utifrån kontakt med de i ärende 1735/2015 anställda kliniska experter samt företaget, att det är doseringen varannan vecka som kommer att användas. I TLV:s analyser utgår vi från denna dosering, vilket innebär en kostnad på cirka 134 kr/dag.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.
- Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten vid olika LDL-nivåer för fyra subpopulationer i sekundärprevention: heterozygot familjär hyperkolesterolemi i sekundärprevention, sekundärprevention med diabetes, sekundärprevention med statintolerans samt sekundärprevention generellt. Baserat på företagets hälsoekonomiska modell föreslår företaget att subvention ska gälla för patienter med LDL-kolesterol över 3,36 mmol/l (fördelning av patienter med LDL-kolesterol i genomsnitt på 4,5 mmol/l) samt patienter med homozygot 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 och (2) företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser bygger på flera antaganden som är svåra att validera.
- För majoriteten av patienter inom den godkända indikationen bedöms Repatha inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Nyttan av att sänka LDL-kolesterol är större ju högre LDL-nivå och risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser en patient har, vilket är kopplat till högre svårighetsgrad. Särskilt utsatta är patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, de som idag behandlas med LDL-aferes och de som redan haft en hjärt-kärlhändelse, det vill säga patienter i sekundärprevention. Dessa patienter har ett större behov av ytterligare behandlingsalternativ för att reducera risken att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser.
- Baserat på företagets initiala analyser bedömde TLV att kostnaden per QALY för patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol på 4,5 mmol/l var rimlig. Eftersom företaget och landstingen har enats om en sidoöverenskommelse hanteras delvis osäkerheten kring kostnadseffektiviteten vid lägre LDL-nivåer. Enligt TLV:s bedömning är det därmed rimligt att även inkludera patienter med LDL-kolesterol ner till 4,0 mmol/l.
- TLV:s analyser visar att för patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l ligger kostnaden per QALY mellan 350 000 och 550 000 kronor. Osäkerheterna har delvis reducerats i och med förekomsten av sidoöverenskommelsen mellan företag och landsting som innebär att kostnaden per QALY vid behandling av Repatha [-----] reduceras till mellan [-----] kronor. TLV bedömer detta intervall i kostnad per QALY som rimligt givet svårighetsgraden. Om antal behandlade patienter [-----] blir kostnaden per QALY mellan [-----] kronor för patienter [-----].

- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Repatha ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Repatha endast subventioneras som tilläggsbehandling för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.
- TLV föreslår att beslutet ska vara tidsbegränsat till och med 31 december 2017. Motiveringen till detta är de osäkerheter som finns kring vilken effekt behandling med Repatha har på förekomsten av hjärt-kärlsjuklighet och död, osäkerheter i antaganden kring risken för olika patienter att drabbas av hjärt-kärlhändelser och för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Repatha. Företaget har informerat om att resultat från deras pågående långtidsstudie väntas komma under år 2017.
- Subventionsbeslutet bör också förenas med uppföljningsvillkor som innebär att företaget åläggs att redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Hyperlipidemi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	3
2.3	Behandling.....	4
2.4	Svårighetsgrad för tillståndet.....	6
2.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi.....	15
3.1	Effektmått.....	16
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	21
4	Resultat.....	23
4.2	TLV:s resultat.....	25
4.3	Osäkerhet i resultaten.....	26
4.4	Resultat inklusive sidoöverenskommelse.....	27
4.5	Budgetpåverkan.....	27
4.6	Samlad bedömning av hälsoekonomiska resultat.....	28
5	Relevanta register.....	29
5.1	Läkemedelsregistret.....	29
5.2	Patientregistret.....	29
5.3	SEPHIA registret.....	29
5.4	Kardiogenetikregistret.....	29
6	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	31
6.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	31
6.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	31
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 fullmaktsting.....	35
8.3	Dialog med Rådet för nya terapier (NT-rådet).....	35
9	Sammanvägning.....	36
10	Referenser.....	39
	Bilagor.....	41
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	41
	Bilaga 2 - Jämförelse av kardiovaskulära händelser i Storbritannien och Sverige ...	42

1 Bakgrund

TLV beslutade i december 2015 att avslå ansökan om subvention för Repatha (dnr 1735/2015). TLV har dessförinnan utvärderat Repatha i en förstudie (dnr 3631/2014) inom klinikläkemedelsuppdraget. TLV har också granskat och omprövat läkemedel vid blodfettsubbningar (dnr 73/2006) och år 2009 publicerades rapporten *Genomgång av läkemedel vid blodfettsubbningar*.

2 Medicinskt underlag

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].

2.1 Hyperlipidemi

En viktig riskfaktor för hjärt-kärlhändelse är förhöjda nivåer av blodfetter inklusive förhöjda nivåer av kolesterol, framförallt förhöjt LDL- (lågdensitets lipoprotein) kolesterol, så kallat *hyperkolesterolemi*. Den vanligaste formen av hyperlipidemi är dock så kallad *blandad dyslipidemi* som innebär samtidigt höga värden för LDL-kolesterol och triglycerider (TG), med en förekomst på cirka 1 procent [3].

Hyperlipidemi 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 autosomt 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 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.

2.1.1 Övriga patienter med hög risk

Det finns även andra patientgrupper som vid höga LDL-kolesterolnivåer har hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser. Exempel på sådana grupper är patienter med högt LDL-kolesterol i kombination med andra riskfaktorer som till exempel diabetes.

2.1.2 Antalet patienter i olika subpopulationer

Den indikation som Repatha är godkänd för (se 2.2.1 nedan) omfattar ett mycket stort antal patienter. År 2015 fick 878 000 personer i Sverige minst ett expedierat recept på statin och 31 000 personer minst ett expedierat recept på ezetimib.

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 i den tidigare utredningen av Repatha (dnr 1735/2015) 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 tio individer.

Uppdaterad skattning av patientantal

TLV har haft en kontinuerlig dialog med företaget angående patientpopulationer och patientantal. Företagets senaste skattning av patientgruppen sekundärprevention efter hjärtinfarkt med LDL över 3,5 mmol/l efter maximalt tolererad lipidsänkande behandling är cirka 2 000 patienter.

TLV:s bedömning: Enligt SWEDEHEARTs årsrapport 2015 [8] är nu andelen patienter som efter hjärtinfarkt når målnivån för LDL-kolesterol ($\leq 1,8$ mmol/l) 51 procent (46 procent 2014); vilket innebär att cirka 14 000 patienter årligen inte når målnivån och därmed enligt indikationen skulle kunna bli aktuella för behandling med Repatha.

Skattning av relevant patientgrupp

För att skatta antalet patienter som drabbats av hjärtinfarkt, och trots att de står på grundbehandling med statin och ezetimib har ett LDL-värde som överstiger 4,0 mmol/l, använder TLV statistik från Socialstyrelsen och SEPHIA-registret (se avsnitt 5.3).

Socialstyrelsens statistikdatabas för hjärtinfarkter under 2014 används för att skatta antalet personer (20 år och äldre) som haft en akut hjärtinfarkt. Information om antalet akuta hjärtinfarktshändelser kommer från patient- eller dödsorsaksregistret (samtliga huvud- och bidiagnoser med ICD9-koden 410 och ICD10-koderna I21 och I22). Under 2014 drabbades 17 200 personer, i åldern 20 år och äldre, av en förstagångsinfarkt och överlevde det första året efter hjärtinfarkten. Av dessa var 14 300 personer under 85 år och 9 900 personer var under 75 år.

För att skatta antalet patienter som årligen drabbats av hjärtinfarkt och trots behandling med statiner har LDL över 4,0 mmol/l använder TLV statistik från SEPHIA registret från år 2013 och 2014. Vid uppföljning 1 är det cirka 1,3 % av patienterna som står på statiner som har LDL över 4,0 mmol/l. Genom att extrapolera andelen patienter som trots statinbehandling har LDL över 4,0 mmol/l till antalet patienter (20-74 år) som drabbades av hjärtinfarkt under 2014 och överlevde det första året, och vidare ackumulera siffran över 9 år (genomsnittsoverlevnad) skattas antalet patienter som kan vara aktuella för behandling under det närmast året till ungefär 1600 personer. Anledningen till att använda LDL-nivåer vid uppföljning 1 och inte uppföljning 2 är att följsamheten till behandling är högre vid uppföljning 1.

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 tolv 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. Repatha hör till klassen PCSK9-hämmare.

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 tolv år) är 420 mg en gång i månaden. Efter tolv 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, det vill säga 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 sju dagar.

2.3 Behandling

Läkemedelsverket kom 2014 ut med behandlingsrekommendationer [3] för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel. Rekommendationerna skrevs innan IMPROVE-IT studien hade publicerats [9]. Socialstyrelsen kom i oktober 2015 ut med nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [10]. 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 kärllkramp, 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 behandlingsvinst ska värderas.

Önskvärda LDL-kolesterolnivåer vid mycket hög risk är $\leq 1,8$ mmol/l, alternativt 50 procents reduktion, och vid hög risk $\leq 2,5$ 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 *blandad hyperlipidemi* (høgt LDL-kolesterol och høga triglycerider) är statiner förstahandsmedel. Tillägg av fibrater kan övervägas hos patienter med kvarstående høga 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 angav i tidigare ansökan (dnr 1735/2015) att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till maximalt tolererad behandling med statiner. TLV bedömde då att ezetimib (Ezetrol) istället var relevant jämförelsealternativ. Motiveringen då var att indikationen för Ezetrol omfattar samma patientgrupper som indikationen för Repatha och att ezetimib också är en tilläggsbehandling till statiner.

Mot bakgrund av detta analyserade företaget vid inskickande av denna ansökan kostnadseffektiviteten för Repatha jämfört med ezetimib.

Under utredningen har företaget på TLV:s inrådan inkommit med analyser där jämförelsealternativet är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.

TLV:s bedömning: För patienter som inte når sina målvärden med statiner bedömer TLV nu att även ezetimib bör användas innan insättning av PCSK9-hämmare. Både statin och ezetimib är tablettbehandlingar medan PCSK9-hämmare är injektionsbehandlingar. Vidare har alla tre läkemedelsgrupper olika verkningsmekanismer, vilket medför att en additiv effekt kan uppnås vid kombinationsbehandling. Mot bakgrund av detta är det rimligt att anta att PCSK9-hämmare är tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib, det vill säga tredje linjens behandling.

TLV bedömer därmed att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling. Det innebär att patienterna ska kvarstå på behandling med statin och ezetimib vid insättning av Repatha.

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 [3].

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

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

bedömer TLV att patienter som når målnivåerna med blodfettssänkande behandling generellt sett har **låg** svårighetsgrad.

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 gjort en sammanvägd bedömning av risken baserat på företagets antaganden, experters utlåtanden samt internationella studier. Se även TLV:s bedömning i avsnitt 0.

För patienter med HeFH som har haft eller har en eller flera hjärt-kärlhändelser (det vill säga i sekundärprevention) och inte når målvärden med befintlig behandling är risken att åter drabbas hög. Svårighetsgraden beror av vilken händelse patienten har haft, 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.

För andra subgrupper inom sekundärprevention som har fortsatt hög risk att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser bedömer TLV att svårigheten också är **medelhög till hög**. Dessa subgrupper omfattar patienter med diabetes och patienter med återkommande hjärt-kärlhändelser.

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

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 tolv veckor [11-15], se Tabell 1 samt i två studier som omfattar 52 veckor [16] respektive elva månaders uppföljning [17], 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 2017, 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-kärlsjukdom 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	Statin +/- andra lipidsänkande terapier. Exkluderade patienter med LDL-aferes.	Totalt 49 patienter med HoFH Repatha: 33 Placebo: 16

MENDEL-2 [11]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 71 platser i nio 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 genom behandling med 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 [12]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 198 platser 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 genom behandling med 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 [13]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 71 platser i nio 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 genom behandling med Repatha i förhållande till placebo var 36,9% för varannan veckas dosering och 38,7% för månadsdoseringen.

RUTHERFORD-2 [14]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 39 platser 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 genom behandling med Repatha i förhållande till placebo var 59,2% för varannan veckas dosering och 61,3% för månadsdoseringen.

TESLA [15]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 17 platser i tio 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 genom behandling med 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 [16]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 88 platser i nio 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 genom behandling med 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 [17]

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 2017. 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 kranskärlet jämfört med enbart grundbehandling. Resultat förväntas under 2016.

2.5.4 Biverkningar

I studierna var det 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 långtidsstudier avseende hårda utfallsmått (utfallsstudier) ännu inte publicerats finns begränsad kunskap om läkemedlets effekt för att förebygga hjärt-kärlsjukdom och förekomst av biverkningar på längre sikt.

2.5.5 Andra relevanta studier

CTT-studien [18]

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 morbiditetsmåten 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 ett 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 [9]

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 kolesterolsänkande 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 oddsquot 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-receptorgen 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-receptorgen.

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 åtta 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.

Mohrschladt, 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 totalkolesterol >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 åtta år.

Studien visar att statinbehandlade FH-patienter har en signifikant ökad risk att dö i hjärtkärlhändelser 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 totalkolesterol > 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 procents 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.

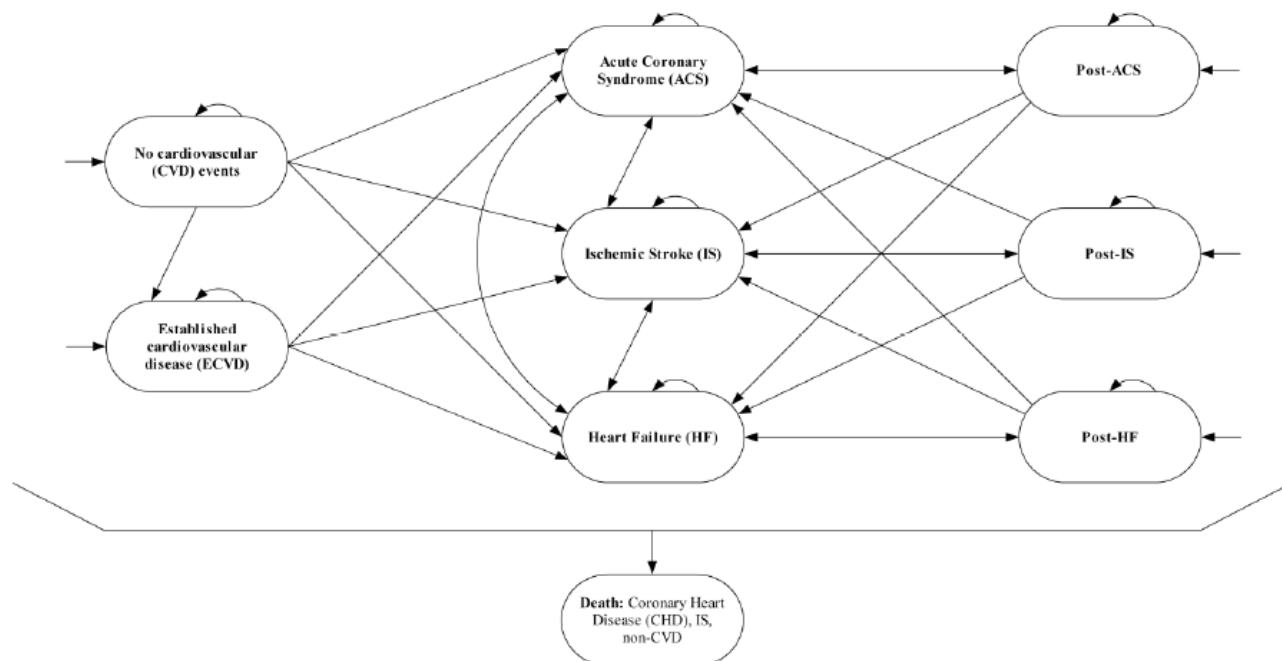
Företaget har utgått från data (oddskvoter) från Benn et al. för att beräkna riskkvoter för FH-patienter. TLV bedömer dock att Benn et al. överskattar risken. Resultaten från Huijgen et al. skattar en lägre risk än Benn et al. TLV bedömer att dessa resultat också är relevanta att använda.

Sammantaget kan TLV konstatera att baserat på genomgången av ovan nämnda studier så finns det en stor osäkerhet i riskekvationerna som används 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

Den hälsoekonomiska analysen bygger på samma hälsoekonomiska markovmodell som i tidigare subventionsansökan för Repatha (dnr 1735/2015). Modellen skattar kostnadseffektiviteten av Repatha som tillägg till grundbehandling jämfört med endast grundbehandling, för patienter med mycket hög risk för hjärt-kärlhändelse. Med grundbehandling menas en kombination av maximal tolererbar statinbehandling och Ezetrol (ezetimib).

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 stadie. Patienten befinner sig i det akuta stadiet under hela modellcykeln om ett år, vilket innebär att det kan endast ske en kardiovaskulär händelse per år. Därefter förflyttas patienten vidare till långsiktigt stadie tills en ny händelse (eller död) inträffar.

För att ta hänsyn till återkommande händelser inkluderas kombinerade hälsostadier i modellen. När patienterna förflyttas till ett kombinerat hälsostadie tilldelas patienterna den lägsta nyttonivån samt den högsta kostnaden och risken som är kopplad till de enskilda hälsostadierna som är inkluderade. Enligt företaget är detta ett konservativt antagande då det inte varken ökar kostnaderna eller risken när en patient har haft mer än en händelse.

I företagets grundscenario 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 inkommit med analyser på följande patientgrupper inom godkänd indikation:

- Sekundärprevention
- Sekundärprevention med diabetes
- Sekundärprevention med statinintolerans

- HeFH-patienter i sekundärprevention

Samtliga patientgrupper har LDL-kolesterol > 4,0 mmol/l. I Tabell 3 nedan presenteras patientkaraktäristiska baserat på de kliniska prövningarna.

Tabell 3. Patientkaraktäristika

	Sekundärprevention	Sekundärprevention och diabetes	Sekundärprevention och statinintolerans	HeFH sekundärprevention
Ålder	60	60	64	54
Kvinnor (%)	37	37	37	39
Rökare (%)	15	15	7	22
Typ-2 diabetes (%)	10	100	15	12
LDL-c (mmol/l)	5,2	5,2	5,4	5,2

TLV:s bedömning: Antagandet om 100 procent följsamhet till statiner bedömer TLV inte som realistiskt, dock är det ett konservativt antagande från företaget. En lägre följsamhet till statiner resulterar i en större relativ effekt av Repatha.

Det är svårt att bedöma hur väl patientkaraktäristika 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 som tillägg till statiner och Ezetrol erhåller nytta i form av minskad frekvens av icke-dödliga och dödliga kardiovaskulär händelser jämfört med patienter som behandlas med statiner och Ezetrol.

Företagets modellering av risk i respektive arm sker på följande sätt:

1. Företaget modellerar en risk att drabbas av kardiovaskulära händelser för respektive patientgrupp i kontrollarmen, det vill säga för patienter som inte behandlas med Repatha.
2. Repatha och Ezetrol tillskrivs en viss klinisk effekt i form LDL-kolesterolsänkning.
3. Företaget modellerar en ny risk i behandlingsarmen för patienter som behandlas med Repatha utifrån LDL-reduktion och relativ riskreduktion.

Steg 1 till 3 beskrivs nedan.

1. Risken att drabbas av kardiovaskulära händelser i kontrollarmen

För att beräkna risken att drabbas av kardiovaskulära händelser i kontrollarmen har företaget använt två riskfunktioner, Framingham och REACH. Framingham användes för att beräkna primära kardiovaskulära händelser och REACH användes för sekundära kardiovaskulära 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 patientpopulationerna 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
Långtidskardiovaskulär händelse	1.28	2.56	2.23	1.48
Långtidskardiovaskulär 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 kardiovaskulär händelse på tio års sikt.

Tabell 5. 10-årsrisk för kardiovaskulära händelser i kontrollarmen

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 Risk ratio

2. Sänkning av LDL-kolesterol

En av effektparametrarna i modellen var sänkning av LDL-kolesterol. För sekundärprevention och diabetes baserades effektdata på LAPLACE-2 [12], statinintoleranta på GAUSS-2 [13] och HeFH på RUTHERFORD-2 [14]. För Ezetrol baserades effektdata på GAUSS-2 oberoende population.

Tabell 6. Procentuell sänkning av LDL-kolesterol (mmol/l) för olika patientpopulationer

Population	Sänkning med evolocumab 140 mg varannan vecka	Sänkning med Ezetrol 10 mg dagligen
Högriskpatienter	72,25%	17,81%
Statinintoleranta	57,10%	17,81%
HeFH	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 [15].

3. Modellerad risk efter sänkning med Repatha

Företaget modellerar sedan en ny risk att drabbas av kardiovaskulära händelser utifrån förväntad LDL-reduktion och relativ riskreduktion till följd av behandling. Då företaget har placebo som jämförelsealternativ innebär det att endast effekten av Repatha inkluderas i behandlingsarmen. Behandlingseffekten från statiner och Ezetrol är redan inkluderad i såväl kontrollarmen som behandlingsarmen då detta är grundbehandlingen i företagets grundscenario.

I dagsläget saknas långtidsstudier som visar på effekten på kardiovaskulära händelser för Repatha. Långtidsstudie (FOURIER) som innefattar 27 500 patienter väntas publiceras år 2017. Enligt företaget är det mest rimligt att anta att sambandet mellan LDL-kolesterol och relativ riskreduktion för statiner även gäller för Repatha. Därför har företaget utgått från CTT-publikationen för att beräkna relativ riskreduktion av Repatha (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

Tabell 8 presenterar 10-årsrisken för patienter i behandlingsarmen, det vill säga efter behandling med Repatha. Som tabellen visar så minskar 10-årsrisken efter behandling med Repatha jämfört med risken i kontrollarmen (se Tabell 5).

Tabell 8. 10-årsrisk för kardiovaskulära händelser i behandlingsarmen

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)

Företaget räknar med nytta av sänkning av LDL-kolesterol ner till 1,0 mmol/l. Företaget framhäver att IMPROVE-IT [9] har visat att sänkning ner till 1,4 mmol/l ger proportionerligt minskad risk, men att det även finns andra studier som visat på minskad frekvens av kardiovaskulära händelser under 1,4 mmol/l. 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.

TLV:s bedömning:

Klinisk nytta av LDL-sänkning

TLV bedömer att det vetenskapliga stödet för att behandlingsvinster kan tillgodoräknas ned till 1,0 mmol/l är svagare än ned till 1,8 mmol/l. Det finns dock inget som talar för att den gynnsamma effekten av LDL-sänkning skulle försvinna under 1,8 mmol/l och därmed bedömer TLV att det är rimligt att räkna på nytta ned till 1,0 mmol/l, trots en viss osäkerhet.

Risk för kardiovaskulära händelser i kontrollarmen

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 korrigera 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 korregerar 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 tillfört ärendet 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 tioårsrisken för de olika patientgrupperna kan vara rimlig. De har även framfört att FH-patienter löper en ökad risk jämfört med övriga patientgrupper.

Risk för kardiovaskulära händelser i behandlingsarmen

TLV bedömer att den största osäkerheten ligger i den relativa riskreduktionen i behandlingsarmen, det vill säga hur mycket behandling med Repatha reducerar risken för kardiovaskulära händelser jämfört med risken i kontrollarmen. Eftersom det saknas data på hur mycket Repatha sänker frekvensen av kardiovaskulära händelser har företaget modellerat relativ riskreduktion utifrån antaganden som TLV bedömer är osäkra.

TLV bedömer att appliceringen av relativ riskreduktion från CTT-publicationen på behandlingseffekten av Repatha är behäftad med stora osäkerheter. CTT-publicationen har visat att det finns ett samband mellan LDL och relativ riskreduktion för statiner till en viss nivå av LDL-sänkning. Den nyligen publicerade studien IMPROVE-IT visade att storleksordningen av minskad frekvens per sänkning mmol/l av LDL-kolesterol (från behandling med Ezetrol i tillägg till simvastatin) 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 icke-dödliga hjärt-kärlhändelser. Dock var dödliga kardiovaskulära händelser inte statistiskt signifikanta i studien, vilket medför att osäkerheten för dödliga händelser består.

Trots att IMPROVE-IT studien bekräftar att den relativa riskreduktionen av sänkt LDL-kolesterol för Ezetrol är i proportion med CTT-metaanalysen över statiner vad gäller icke-dödliga hjärt-kärlhändelser så finns det idag inga studier som visar motsvarande samband för PCSK9-hämmare. Eftersom PCSK9-hämmare har en ny verkningsmekanism som sänker LDL-kolesterol mer effektivt än statiner och Ezetrol så kvarstår osäkerheten kring storleksordningen av minskad frekvens per sänkning mmol/l av LDL-kolesterol med PCSK9-hämmare.

När företagets långtidsstudie med hårda utfallsmått publiceras kommer resultaten att kunna användas för att göra bättre analyser av Repathas kostnadseffektivitet. Långtidsstudien kommer dock inte att ge svar på hur effekten på kardiovaskulära händelser för HeFH-patienter är eftersom denna patientgrupp inte finns definierad i studien. Osäkerhet kring Repathas effekt kardiovaskulära händelser hos HeFH-patienter kommer därför till viss del bestå. Även för övriga patientgrupper är det osäkert huruvida patienterna i FOURIER motsvarar patienterna som behandlas med Repatha i Sverige.

Sammantaget bedömer TLV att råder stor osäkerhet kring Repathas effekt i form av minskning av kardiovaskulära händelser. Störst är osäkerheten för gruppen FH-patienter.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Patienter som inte har haft en kardiovaskulär händelse har en nyttoavkastning på 0,91 i företagets 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. Nyttovikterna är baserade 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 analyser används ålders- och könsjusterade nyttoavkastningar för patienter som inte har haft en kardiovaskulär händelse. Nyttovikterna justerades för nyttominskning som är relaterad till kardiovaskulära händelser. För patienter som har diabetes justerades nyttoavkastningarna ytterligare jämfört med den för resterande patientpopulationer.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet och jämförelsalternativet

I Tabell 10 presenteras läkemedelskostnaderna för Repatha och för Ezetrol. Läkemedelskostnaden för Repatha i den hälsoekonomiska modellen baseras på antagandet att Repatha injiceras i dosen 140 mg varannan vecka. Det motsvarar en kostnad på 134 kronor per dag (om förpackningen med 6 st används), vilket ska jämföras med kostnaden för Ezetrol 10 mg som är cirka 11 kronor per dag.

Tabell 10. Kostnader för läkemedel, kr.

Produktnamn	Antal	AUP	Kostnad per injektion	Kostnad per år	Kostnad per dag
Repatha	1 st	1 914	1 914	49 933	137
Repatha	2 st	3 781	1 891	49 330	135
Repatha	6 st	11 252	1 875	48 927	134
Ezetrol	98 st	1 070,5	-	3 990	11

Eftersom Repatha 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 kostnad på 200 kronor per dag.

3.2.2 Kostnader för andra läkemedel

Kostnaden för hög- och medelintensiv statinbehandling baseras på kostnaden för atorvastatin 40 och 20 mg som är cirka 0,5 kronor per dag, vilket motsvarar en årskostnad på 175,2 kronor (AUP). 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 hälsotillstånden.

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
Revaskularisering	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. Denna bedömning fick stöd av TLV:s kliniska experters yttranden i förra ansökan (dnr 1735/2015).

Då indirekta kostnader inte påverkar resultatet i någon större utsträckning kan dessa exkluderas i analyserna.

4 Resultat

I företagets grundscenario analyseras patientgrupper med en fördelning av LDL-kolesterolnivåer. Initialt skickade företaget in analyser där patienter har LDL-kolesterol över 3,36 mmol/l, vilket innebär att patientgruppen i genomsnitt har LDL-kolesterol på 4,5 mmol/l. Detta innebär att kostnaden per QALY som företaget redovisar inte representerar kostnadseffektiviteten för en patient som har ett LDL-kolesterol på 3,36 mmol/l utan istället kostnadseffektiviteten för en genomsnittlig patient i gruppen.

TLV bedömde mot bakgrund av detta att kostnaden per QALY var rimlig för patienter som har LDL-kolesterol på 4,5 mmol/l. För patienter med lägre LDL-kolesterolnivåer är kostnaden per QALY högre och osäkerheten kring bedömningen av kostnadseffektivitet större. I och med förekomsten av sidoöverenskommelse mellan företag och landsting hanteras delvis osäkerheten kring kostnadseffektiviteten vid lägre LDL-nivåer. Enligt TLV:s bedömning är det därmed rimligt att även inkludera patienter med LDL-kolesterol ner till 4,0 mmol/l.

I företagets uppdaterade resultat har de därför reducerat patientgruppen så att den nu endast inkluderar patienter som har LDL-kolesterol över 4,0 mmol/l. Företaget använder fortfarande en fördelning av patienter, vilket innebär att patienterna i genomsnitt har mellan 5,2 och 5,4 mmol/l.

I företagets grundscenario ligger kostnaden per QALY mellan 270 000 kronor och 480 000 kronor för patienter i sekundärprevention som har LDL-kolesterol över 4,0 mmol/l. Företagets resultat presenteras i avsnitt 4.1.2.

TLV analyserar istället kostnadseffektiviteten för en patient som har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l. I TLV:s scenarioanalyser ligger kostnaden per QALY mellan 350 000 kronor och 550 000 kronor beroende på vilken patientgrupp som analyseras. TLV:s resultat presenteras i avsnitt 4.2.2.

Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario baseras på följande antaganden:

- Patienterna har LDL-värden över 4,0 mmol/l vilket innebär en fördelning av populationen där genomsnittligt LDL är högre än 4,0 (se Tabell 3).
- Läkemedelskostnaden för Repatha beräknas utifrån AIP, det vill säga årlig kostnad för behandling med Repatha motsvarar 47 600 kronor.
- Indirekta kostnader i form av frånvaro från arbetet inkluderas.

4.1.2 Resultat i företagets grundscenario

Företaget har inkommit med analyser för fyra subpopulationer inom godkänd indikation. Nedan presenteras resultaten för HeFH i sekundärprevention, sekundärprevention, sekundärprevention med diabetes samt sekundärprevention med statinintolerans.

Tabell 12. Resultat i företagens grundscenario för HeFH-patienter i sekundärprevention

	Repatha	Grundbehandling	Differens
Läkemedelskostnad	656 344 kr	43 000 kr	613 345 kr
Övriga sjukvårdskostnader	405 835 kr	472 091 kr	-66 257 kr
Kostnader, totalt	1 062 179 kr	515 091 kr	547 088 kr
Levnadsår (LY)	12,68	10,34	2,34
QALYs	9,74	7,72	2,01
Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha			234 165 kr
Kostnad per vunnet QALY för Repatha			272 018 kr

Tabell 13. Resultat i företagens grundscenario för patienter i sekundärprevention

	Repatha	Grundbehandling	Differens
Läkemedelskostnad	805 253 kr	58 398 kr	746 855 kr
Övriga sjukvårdskostnader	490 943 kr	566 281 kr	-75 337 kr
Kostnader, totalt	1 296 196 kr	624 679 kr	671 517 kr
Levnadsår (LY)	15,56	14,05	1,51
QALYs	11,89	10,50	1,39
Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha			445 052 kr
Kostnad per vunnet QALY för Repatha			482 301 kr

Tabell 14. Resultat i företagens grundscenario för patienter i sekundärprevention med diabetes

	Repatha	Grundbehandling	Differens
Läkemedelskostnad	752 336 kr	52 239 kr	700 096 kr
Indirekta kostnader	474 005 kr	549 130 kr	-75 125 kr
Kostnader, totalt	1 226 341 kr	601 369 kr	624 972 kr
Levnadsår (LY)	14,54	12,57	1,97
QALYs	11,08	9,32	1,76
Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha			317 536 kr
Kostnad per vunnet QALY för Repatha			354 113 kr

Tabell 15. Resultat i företagens grundscenario för patienter i sekundärprevention med statintolerans

	Repatha	Grundbehandling	Differens
Läkemedelskostnad	696 320 kr	47 874 kr	648 446 kr
Indirekta kostnader	420 527 kr	492 640 kr	-72 113 kr
Kostnader, totalt	1 116 846 kr	540 514 kr	576 333 kr
Levnadsår (LY)	13,50	12,02	1,47
QALYs	10,40	9,00	1,40
Kostnad per vunnet levnadsår för Repatha			390 734 kr
Kostnad per vunnet QALY för Repatha			412 580 kr

4.1.3 Företagens känslighetsanalyser

Företaget har skickat in envägs-känslighetsanalyser (känslighetsanalyser där en parameter åt gången ändras). Analyserna visar att det är främst variationer i effekten från CTT som påverkar resultat, det vill säga effekten på kardiovaskulära händelser till följd av behandling med Repatha.

4.2 TLV:s resultat

Det är främst två parametrar som driver utfallet i den hälsoekonomiska analysen, risken i kontrollarmen och den relativa riskreduktionen i behandlingsarmen. TLV bedömer att osäkerheten i dessa parametrar är stor då de är svåra att validera. Detta i kombination med att viktiga antaganden får stor påverkan på resultatet kommer TLV inte att presentera ett grundscenario. Istället kommer olika scenarioanalyser presenteras för att illustrera variationen i kostnad per QALY beroende på vilka antaganden som ligger till grund för beräkningarna.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

- Patienterna har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l.
- Jämförelsealternativet är placebo, det vill säga ingen tilläggsbehandling till statiner och Ezetrol.
- Läkemedelskostnaden för Repatha beräknas utifrån AUP, det vill säga årlig kostnad för behandling med Repatha motsvarar 48 900 kronor.
- LDL-tröskelvärde för inkludering av klinisk nytta är satt till 1,0 mmol/l.
- Nyttovikter vid baslinjen baseras på ålders- och könsjusterade nyttovikter från Burström. Nyttovikterna justeras för att exkludera individer som har haft en kardiovaskulär händelse.
- Inga indirekta kostnader i form av frånvaro från arbetet inkluderas.

4.2.2 TLV:s scenarioanalyser

TLV:s scenarioanalyser presenteras i Tabell 16. Samtliga analyser är för patienter i sekundärprevention som har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l. Kostnaden per QALY är cirka 350 000 kronor för HeFH i sekundärprevention, 550 000 kronor för samtliga i sekundärprevention och 450 000 kronor för sekundärprevention och diabetes.

Tabell 16. Resultat i TLV:s scenarioanalyser för samtliga patientgrupper

Scenarioanalyser		Kostnad/QALY (SEK)		
		HeFH sekundär-prevention	Sekundär-prevention	Sekundär-prevention med diabetes
Grundantaganden (se avsnitt 4.2.1)		345 046	547 581	449 953
Förhöjd risk för FH	RR=3,64	467 012	-	-
Jämförelsealternativ	Ezetrol (bakgrund: statiner)	470 795	729 008	604 621
LDL-tröskelvärde för inkludering av nytta	1,4 mmol/l	345 046	588 744	484 488
	1,8 mmol/l	377 141	668 325	551 230
LDL-gräns för patienter	2,5	527 338	920 706	762 731
	3,0	434 758	726 071	599 641
	3,5	383 307	612 180	504 146
	4,5	315 576	506 588	415 552
Tidshorisont	15 år	535 873	956 091	764 619
	20 år	433 072	746 245	592 678
Dosering av Repatha	Tre pennor å 140 mg/månad	527 801	833 245	693 682
Diskontering	3 %, 0 %	203 234	310 233	262 221
	0 %, 0 %	292 812	455 316	373 853
	5 %, 5 %	384 567	618 276	508 153

Resultaten visar att kostnadseffektiviteten är känslig för bakgrundsbehandling. Om patienter endast behandlas med statiner innan insättning av Repatha blir kostnaden per QALY betydligt högre än om patienterna även behandlas med Ezetrol. Resultaten är också känsliga för vid vilken LDL-nivå som behandling med Repatha sätts in. Om patienter har LDL under 3,5 mmol/l ligger kostnaden per QALY över 600 000 kronor för patienter som inte har HeFH. Detta visar att kostnadseffektiviteten som företaget presenterar i sina analyser drivs av patienter med högre LDL-nivåer och som därmed har högre risk att drabbas av hjärt-kärlhändelse. Vidare blir kostnaden per QALY hög om dosering med tre sprutor i månaden används istället för en spruta varannan vecka.

I den tidigare ansökan (dnr 1735/2015) skickade företaget in analyser för patienter med HoFH. Jämförelsealternativet var ingen tilläggsbehandling, det vill säga grundbehandlingen var endast statiner, och kostnaden per QALY var cirka 380 000 kronor. Om jämförelsealternativet istället hade varit 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. Enligt uppgift från Karolinska universitetssjukhuset är kostnaden för behandling med LDL-afäres cirka 750 000 kronor per patient och år.

TLV:s bedömning: Företaget analyserar en genomsnittlig kostnad per QALY för en fördelning av patienter som har LDL-kolesterol över 4,0 mmol/l. De genomsnittliga LDL-nivåerna för dessa patientgrupper är 5,2-5,4 mmol/l. Det innebär att kostnadseffektiviteten för en patient som har LDL-nivå på 4,0 mmol/l i en sådan analys är okänd. TLV bedömer att vid en eventuell begränsning till en viss LDL-nivå bör kostnaden per QALY istället analyseras från vald LDL-gräns och inte från en genomsnittlig patient i populationen.

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.

4.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen är hög. Det är främst två parametrar som driver utfallet i modellen, risken i kontrollarmen och den relativa riskreduktionen i behandlingsarmen. Risken i kontrollarmen är svår att validera för samtliga patientgrupper, men för FH-patienter är denna osäkerhet extra stor. Vidare saknas det data på hårda utfallsmått för Repatha vilket medför att behandlingseffekten är osäker. En konse-

kvens är att den hälsoekonomiska modellen kan ha överskattat effekten på kardiovaskulära händelser och att kostnaden per QALY är högre än vad resultaten visar.

4.4 Resultat inklusive sidoöverenskommelse

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting som innebär att företaget och landstingen delar på risken avseende osäkerheter kring vilken effekt behandling med Repatha har på risken att drabbas av hjärt-kärlhändelser och osäkerheten kring antal patienter.

Sidoöverenskommelsen innebär att företaget återbetalar en viss del av kostnaden vid behandling med Repatha. Återbetalningen sker på en nivå [-----] och en annan nivå om [-----].

I och med förekomsten av sidoöverenskommelse mellan företag och landsting hanteras delar av osäkerheten kring kostnadseffektiviteten. Detta möjliggör subvention till patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

Baserat på kostnader som tar hänsyn till denna sidoöverenskommelse beräknas kostnaden per vunnet QALY till mellan [-----] kronor [-----]. Om antal behandlade patienter [-----] blir kostnaden per QALY mellan [-----] kronor för patienter [-----].

4.5 Budgetpåverkan

Avseende Repathas budgetpåverkan har företaget framfört följande:

Idag behandlas cirka 800 000 patienter med statiner, varav cirka 85 procent har tidigare haft en kardiovaskulär händelse. Med hjälp av SEPHIA-registret har företaget uppskattat att cirka 7 procent har LDL-kolesterol $> 3,5$ mmol/l. Med antagande om incidensen för FH och antal som är diagnosticerade idag har företaget uppskattat att det finns cirka 1 500 FH-patienter som är aktuella för behandling med Repatha. Detta motsvarar en omsättning på cirka 69 miljoner kronor (AUP).

När företaget istället utgår från att Repatha är tredje linjens behandling används en annan modell för att beräkna antalet patienter. Företaget antar då att samtliga patienter som behandlas med Ezetrol har tidigare haft en kardiovaskulär händelse. Med antagandet om att 7 procent av dessa patienter har LDL-kolesterol $> 3,5$ mmol/l motsvarar detta mellan 1 000 till 2 000 patienter. Om 2 000 patienter skulle behandlas med Repatha motsvarar detta en omsättning på 92 miljoner kronor (AUP).

TLV:s bedömning: Den totala läkemedelskostnaden för läkemedelsbehandling mot höga blodfetter under 2015 uppgick till cirka 475 miljoner kronor. Av dessa stod statiner för merparten, cirka 349 miljoner kronor. Ezetrol sålde för cirka 97 miljoner kronor och resterande 29 miljoner kronor var för resiner och fibrater.

Baserat på läkemedlets godkända indikation skulle Repatha kunna användas av samtliga patienter som inte når målnivåerna för LDL-kolesterol med statiner. Det är 878 000 patienter som behandlas med statiner och andelen som inte når målnivåerna är inte känd. Andelen patienter som efter hjärtinfarkt inte når målnivån för LDL-kolesterol är 49 procent, det vill säga cirka 14 000 patienter årligen. Detta motsvarar cirka 648 miljoner kronor årligen.

Eftersom TLV bedömer att Repatha endast har en rimlig kostnad per QALY för en begränsad patientgrupp utgår en mer realistisk uppskattning av budgetpåverkan från denna patientgrupp.

Det är dock svårt att bedöma antalet patienter som kan vara aktuella för behandling eftersom det inte finns något register eller kombination av register som registrerar antalet individer som har haft hjärtinfarkt och trots grundbehandling har LDL över 4,0 mmol/l. Utifrån befintlig statistik är TLV:s skattning att antalet aktuella patienter fram till utgången av år 2017 kan det vara runt 1 600 patienter.

Utän sidoöverenskommelse skulle den årliga budgetpåverkan för dessa 1 600 patienter kunna bli cirka 74 miljoner kronor.

Sidoöverenskommelsen som finns upprättad mellan företaget och landstingen innebär en reducerad läkemedelskostnad [-----]. Det medför att totalkostnaden kommer vara lägre jämfört med om ingen sidoöverenskommelse hade funnits och att kostnaden för landstingen blir mer förutsägbar.

4.6 Samlad bedömning av hälsoekonomiska resultat

Den indikation som Repatha är godkänd för omfattar ett mycket stort antal patienter. Företaget har valt att analysera mindre subgrupper inom indikationen, det vill säga patienter med HeFH i sekundärprevention, patienter i sekundärprevention med diabetes, patienter i sekundärprevention med statinintolerans samt sekundärprevention generellt.

TLV bedömer att Repatha inte är kostnadseffektivt för merparten av patienter inom den godkända indikationen. Svårighetsgraden hos hela populationen varierar stort och osäkerheten i resultaten är hög. Vid hög osäkerhet bör betalningsviljan vara lägre.

TLV:s scenarioanalyser visar att kostnaden per QALY är högre för patienter med lägre LDL-kolesterol och för patienter som inte behandlas med både statiner och Ezetrol vid insättning av Repatha. Resultaten från den tidigare ansökan visar också att kostnaden per QALY generellt sett är högre för primärprevention än sekundärprevention.

Betydelsen av de osäkerheter som finns rörande den kliniska effekten på kardiovaskulär sjuklighet och död samt att rätt patienter får behandling har minskats genom den av landstingen och företaget tecknade sidoöverenskommelsen samt det uppföljningsvillkor som företaget åläggs i TLV:s beslut.

Med hänsyn taget till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi och patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l och över denna LDL-nivå är kostnaden per QALY rimlig givet svårighetsgraden.

5 Relevanta register

5.1 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.

5.2 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.

5.3 SEPHIA registret

SEPHIA⁵ är ett nationellt kvalitetsregister över patienter som sjukhusvårdats för akut hjärtinfarkt och registrerats i hjärtintensivvårdsregistret RIKS-HIA. SEPHIA är ett av kvalitetsregisteren 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 uppföljning 1 och 2 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.

5.4 Kardiogenetikregistret

Kardiogenetikregistret⁷ är ett nationellt kvalitetsregister för ärftliga hjärtsjukdomar som till exempel heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Registret startade 2013 och hör sedan augusti 2015 till SWEDEHEART. Cirka 200 patienter är registrerade i registret av de cirka 1800 patienter som diagnostiserats med familjär hyperkolesterolemi i Sverige (februari 2016).

Det är framförallt vid landets universitetssjukhus som det finns kliniker, så kallade FH-center, som specifikt diagnostiserar och behandlar patienter med familjär hyperkolesterolemi. Det är också på dessa kliniker som har anslutit sig till. Merparten av de patienter som finns registrerade idag kommer dock från ett landsting.

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/>

TLV:s bedömning: SEPHIA-registret går inte att använda för att följa upp patienter som 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 endast kan följa upp vid vilken nivå av LDL-kolesterol en behandling har satts in för patienter som haft en hjärtinfarkt inom ett år från uppföljningstidpunkten, men inte patienter som haft 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.

I dagsläget är det få patienter registrerade i Kardiogenetikregistret och alla landsting rapporterar inte till registret. I takt med att antalet registrerade patienter ökar och att rapporteringen kommer från fler landsting kan registret på sikt vara ett värdefullt verktyg för att kunna följa användningen och följsamheten till Repatha.

6 Subvention och prisnivåer i andra länder

6.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den brittiska subventionsmyndigheten NICE kom i november 2015 ut med ett första utkast till riktlinjer avseende behandling med Repatha [28]. NICE rekommenderade då inte behandling med Repatha, varken i monoterapi eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar. De gjorde bedömningen att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen var stor, bland annat till följd av osäkerheten i att skatta risk för hjärt-kärlsjukdom genom att använda Framinghams riskekvationer. De bedömde även att Amgen 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).

I maj 2016 publicerades den finala versionen av riktlinjer avseende behandling med Repatha [29]. NICE rekommendation sammanfattas i Tabell 17. Rekommendationen gäller endast då företaget tillhandahåller Repatha utifrån den rabatt som man kommit överens om i Patient Access Scheme (PAS). Nivån på rabatten är sekretessbelagd.

Tabell 17. NICE riktlinjer avseende behandling med Repatha

	Primärprevention	Sekundärprevention	
		Hög risk	Mycket hög risk
Icke-familj hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi	-	LDL > 4,0 mmol/l	LDL > 3,5 mmol/l
Heterozygot familjär hyperkolesterolemi	LDL > 5,0 mmol/l	LDL > 3,5 mmol/l	

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 bett 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 18.

Tabell 18. Pris i andra länder (datum: 2016-02-29)

Land	Produkt	Styrka	Förp.strl.	Listpris per förpackning	Valuta	SEK per spruta
[-----]	Repatha	140 mg	1 ml	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	Repatha	140 mg	1 ml	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	Repatha	140 mg	1 ml	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	Repatha	140 mg	3 x 2 x 1 ml	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	Repatha	140 mg	2 x 1 ml	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	Repatha	140 mg	1 ml	[-----]	[-----]	[-----]

7 Regler och praxis

7.1 Den etiska plattformen

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

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

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.

7.3 Praxis

TLV beslutade i december 2015 att avslå ansökan om subvention för Repatha (dnr 1735/2015). Skälen för det var bland annat att vid en sammanvägd bedömning ansågs osäkerheten i resultaten vara hög, främst beroende på två faktorer; (1) det fanns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död och (2) företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser byggde på flera antaganden som var svåra att validera. Jämförelsealternativet till Repatha var då Ezetrol. TLV bedömde att kostnaden per vunnet QALY för Repatha var hög för samtliga patientgrupper, givet osäkerheten och svårighetsgraden. För majoriteten av patienterna bedömdes Repatha inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Vidare bedömde TLV att en begränsad subvention inte var lämplig 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 bedömdes som 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 gjorde att en sådan begränsning inte skulle bli ändamålsenlig. Risken bedömdes vara stor att syftet med förmånssystemet skulle motverkas och att Repatha skulle användas i strid med 15 § förmånslagen.

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 redovisa data avseende Ezetrols långtidseffekter på sjuklighet och död. Företaget inkom med data i april 2015 och TLV konstaterade i beslut i februari 2016 (dnr 1978/2015) att uppföljningsstudien styrker de antaganden som gjordes i den hälsoekonomiska analysen i subventionsansökan. TLV bedömde att nyttan av Ezetrol står i rimlig proportion till kostnaden för behandlingen och att det vid en sammanvägning av flera faktorer inte fanns skäl att i dagsläget ompröva subventionen av Ezetrol.

TLV beslutade 2009 om subvention av läkemedlet Cholestagel (dnr 2455/2009) som tilläggsbehandling till statiner och Ezetrol för patienter med familjär hyperkolesterolemi. TLV konstaterade att det saknades underlag som styrkte att Cholestagel skulle vara kostnadseffektivt jämfört med Lestid som tilläggsbehandling till patienter med familjär hyperkolesterolemi, men bedömde att företaget hade visat att Cholestagel hade en dokumenterad effekt för den aktuella patientgruppen. TLV bedömde att det fanns behov av ytterligare läkemedel för patienter med familjär hyperkolesterolemi och beslutade att Cholestagel skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med familjär hyperkolesterolemi som inte uppnått tillfredsställande låga kolesterolnivåer med optimerad behandling med statiner och Ezetrol samt har provat men inte tolererat Lestid.

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.

8 Dialog med externa parter

8.1 Synpunkter från kliniska experter

I det tidigare ärendet för Repatha (1735/2015) hade TLV en dialog angående behandling av höga blodfetter och risken för hjärt-kärlhändelser med två kliniska experter. Relevanta synpunkter har arbetats in även i detta underlag.

8.2 Dialog med fullmaktslandsting

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 informerat om ansökan om subvention för Repatha samt om myndighetens förslag till beslut.

I den tidigare utredningen (dnr 1735/2015) fick Kalmar läns landsting och Stockholms läns landsting uppdrag av TLV att göra varsin klinisk nyttovärdering av Repatha.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både företaget och landstingen. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting som innebär att företaget och landstingen delar på risken avseende osäkerheter kring vilken effekt behandling med Repatha har på risken att drabbas av hjärt-kärlhändelser och osäkerheten kring antal patienter. Överenskommelsen reducerar konsekvenserna av om Repatha skulle användas till patienter där behandlingen inte är kostnadseffektiv och minskar också risken för en hög totalkostnad för behandling av höga blodfetter på kort tid.

8.3 Dialog med Rådet för nya terapier (NT-rådet)

Repatha är en del av nationellt ordnat införande på nivå 1, vilket innebär att ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll utvecklas.

Efter TLV:s beslut om avslag för den tidigare ansökan för Repatha i december 2015 kom NT-rådet ut med en rekommendation [30] avseende landstingens användning av Repatha. Rekommendationen lyder:

NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från behandling med Repatha utom till patientgrupper som får eller är aktuella för LDL-afäres samt patienter med homozygot hyperkolesterolemi.

TLV har informerat NT-rådet om utredningen avseende den nuvarande ansökan för Repatha. NT-rådet avser att uppdatera rekommendationen i samband med nytt förmånsbeslut från TLV. Även införandeprotokollet avses att uppdateras.

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.

Indikationen för Repatha är bred och omfattar många olika patientgrupper. TLV bedömer att svårighetsgraden är låg för patienter i primärprevention och för patienter som når målnivåerna för LDL-kolesterol. För högriskpatienter i sekundärprevention med kvarstående höga LDL-nivåer, trots optimal behandling med statin och ezetimib, bedömer TLV svårighetsgraden som medelhög till hög.

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, vilket medför osäkerhet i antagande kring den kliniska effekten.

Repatha finns i en styrka, 140 mg, och det ansökta priset för en injektionspenna är 1 875 kr/st (AUP). Enligt produktresumén är rekommenderad dos för behandling 140 mg varannan vecka alternativt 420 mg (tre injektionspennor) en gång i månaden. Doserna är kliniskt ekvivalenta men kostnaden för dosering en gång i månaden är 50 procent högre än dosering varannan vecka eftersom det går åt 50 procent mer substans. TLV bedömer utifrån kontakt med de i ärende 1735/2015 anställda kliniska experter samt företaget att det är doseringen varannan vecka som kommer att användas. I TLV:s analyser utgår vi från denna dosering, vilket innebär en kostnad på cirka 134 kr/dag.

TLV beslutade i december 2015 om avslag för Repatha (dnr 1735/2015) och bedömde då att Repatha inte var kostnadseffektivt. I den nuvarande ansökan har företaget sänkt priset och analyser görs med nytt jämförelsealternativ och för andra patientpopulationer.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting som innebär att företaget och landstingen delar på risken avseende osäkerheter kring antal patienter och vilken effekt behandling med Repatha har på risken att drabbas av hjärt-kärlsjuklighet. Överenskommelsen reducerar risken för en hög totalkostnad för behandling av höga blodfetter under kort tid.

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten vid olika LDL-nivåer för fyra subpopulationer i sekundärprevention: heterozygot familjär hyperkolesterolemi i sekundärprevention, sekundärprevention med diabetes, sekundärprevention med statinintolerans samt sekundärprevention generellt. Baserat på företagets hälsoekonomiska modell föreslår företaget att subvention ska gälla för patienter med LDL-kolesterol över 3,36 mmol/l (fördelning av patienter med LDL-kolesterol i genomsnitt på 4,5 mmol/l) samt patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Kostnaden per vunnet QALY varierar stort beroende på vilken patientgrupp som analyseras och vilken grundbehandling patienterna har. För majoriteten av patienterna inom godkänd indikation är svårighetsgraden låg samtidigt som behovet av ytterligare behandlingsalternativ är lågt. Kostnaden per QALY på gruppnivå för majoriteten av patienterna är hög. TLV bedömer därför inte Repatha vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för majoriteten av patienterna. Vid hög osäkerhet är betalningsviljan lägre.

Nyttan av att sänka LDL-kolesterol är större ju högre LDL-nivå och risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser en patient har, vilket är kopplat till högre svårighetsgrad. Särskilt utsatta är

patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, de som idag behandlas med LDL-afäres och de som redan haft en hjärt-kärlhändelse, det vill säga patienter i sekundärprevention. Dessa patienter har ett större behov av ytterligare behandlingsalternativ för att reducera risken att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser.

Baserat på företagets initiala analyser bedömde TLV att kostnaden per QALY för patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol på 4,5 mmol/l var rimlig. Eftersom företaget och landstingen har enats i en sidoöverenskommelse hanteras delvis osäkerheten kring kostnadseffektiviteten vid lägre LDL-nivåer. Enligt TLV:s bedömning är det därmed rimligt att även inkludera patienter med LDL-kolesterol ner till 4,0 mmol/l.

TLV:s analyser visar att för patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l ligger kostnaden per QALY mellan 350 000 och 550 000 kronor. Osäkerheterna har delvis reducerats i och med förekomsten av sidoöverenskommelsen mellan företag och landsting som innebär att kostnaden per QALY vid behandling av Repatha [-----] reduceras till mellan [-----] kronor. TLV bedömer detta intervall i kostnad per QALY som rimlig givet svårighetsgraden. Om antal behandlade patienter [-----] blir kostnaden per QALY mellan [-----] kronor för patienter [-----].

TLV bedömer att osäkerheten i de hälsoekonomiska analyserna är hög. Detta beror främst på att det ännu inte finns några effektdata avseende hur Repatha förebygger hjärt-kärlsjuklighet och död samt att företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser bygger på flera antaganden som är svåra att validera.

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.

Mot bakgrund av den höga osäkerheten kring vilken effekt behandling med Repatha har för att förebygga hjärt-kärlhändelser bör Repatha för närvarande endast subventioneras för de patienter som har störst risk, högst svårighetsgrad och en rimlig kostnad per QALY. Eftersom kopplingen mellan höga LDL-kolesterolnivåer och olika hjärt-kärlhändelser är starkast för hjärtinfarkt finner TLV det rimligt att patienter som tidigare drabbats av hjärtinfarkt får tillgång till en ny behandling som sänker deras LDL-kolesterolnivåer.

För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis bör företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Repatha ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Repatha endast subventioneras som tilläggsbehandling för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.

Subventionsbeslutet bör tidsbegränsas till den 31 december 2017. Motiveringen till detta är de osäkerheter som finns kring vilken effekt behandling med Repatha har på förekomsten av hjärt-kärlsjuklighet och död, osäkerheterna i antagandena för risken för olika patienter att drabbas av hjärt-kärlhändelser och för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som

behandlas med Repatha. Företaget har informerat om att resultat från deras pågående långtidsstudie väntas komma under år 2017.

Subventionsbeslutet bör också förenas med uppföljningsvillkor som innebär att företaget åläggs att redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används.

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 underdiagnosed and undertreated in the general population:guidance for clinicians to prevent coronary heart disease:consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *EurHeart 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-loweringmedication. *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, genotypephenotypere-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. Swedeheart. 2015. 'Swedeheart - Årsrapport 2014'
9. 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)
10. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Socialstyrelsen. 2015-10-4.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
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 receptor: 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. NICE: Appraisal consultation document 1. (November 2015) Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia.
29. NICE: NICE draft guidance recommends new drugs for cholesterol disorder. <https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-draft-guidance-recommends-new-drugs-for-cholesterol-disorder>
30. Sveriges Kommuner och Landsting: NT-rådets yttrande till landstingen gällande Repatha (evolocumab) för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi samt för behandling av homozygot hyperkolesterolemi, 22 december 2015.

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.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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 att

1. 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. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) 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 omfattas av tillstånd enligt 4 kap. 10 § andra stycket läkemedelslagen (2015:315), eller avses i 5 kap. 1 § tredje stycket samma lag ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att ett 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	Land	Ålder	Antal händelser	Patientår	Händelser per 1000 patientår
Diabetes	Sverige	63,4	480	9197	52,2
	Storbritannien	63,0	2152	40783	52,8
Etablerad kardiovaskulär sjukdom	Sverige	67,9	846	10623	79,6
	Storbritannien	68,5	3026	49589	61,0
Akut koronärt syndrom	Sverige	66,0	1697	16032	105,9
	Storbritannien	69,3	685	4193	163,4
Hjärtinfarkt	Sverige	72,2	2069	5729	361,1
	Storbritannien	72,8	683	2783	245,4
Ischemisk stroke	Sverige	74,9	188	376	500,0
	Storbritannien	71,7	172	1205	142,7