

Datum  
2016-06-20Vår beteckning  
4214/2015**SÖKANDE**Amgen AB  
Box 706  
169 27 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2016-06-21 till i tabellen angivna priser och med nedanstående begränsning och villkor. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	1 st	439237	1 831,00	1 913,87
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	2 st	582043	3 662,00	3 781,49
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	6 st	553814	10 986,00	11 251,97

**Begränsningar**

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**

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

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

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.

## ANSÖKAN

Amgen AB har ansökt om att läkemedlet Repatha, injektionsvätska, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

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

Substansen i Repatha, evolocumab, är en human monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol. Effekten blir att koncentrationen av LDL-kolesterol i blodet sjunker. Repatha är en så kallad PCSK9-hämmare.

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

Rekommenderad dos hos vuxna är 140 mg varannan vecka alternativt 420 mg en gång i månaden. För den högre dosen avser bolaget utveckla en särskild dosförpackning. Doserna är kliniskt ekvivalenta. Det är visat att Repatha sänker LDL-kolesterol både som tilläggsterapi till standardbehandling och som monoterapi. Däremot är Repathas effekt på hjärt-kärlhändelser och död ännu inte fastställd, vilket medför osäkerhet i antaganden kring den kliniska effekten.

Företaget analyserade inledningsvis kostnadseffektiviteten för Repatha jämfört med ezetimib, där patienter stod på grundbehandling med statiner. På TLV:s begäran har företaget inkommit med analyser där jämförelsealternativet är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten vid olika LDL-nivåer för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi samt 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).

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

Företagets modellering av risk sker på följande sätt:

1. Företaget modellerar en risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser för patienter som inte behandlas med Repatha.
2. Repatha och ezetimib tillskrivs en viss klinisk effekt i form LDL-kolesterolsänkning.
3. Företaget modellerar en ny risk för patienter som behandlas med Repatha utifrån LDL-reduktion och relativ riskreduktion. Företaget räknar i sitt grundscenario nytta med sänkning av LDL-kolesterol ner till 1,0 mmol/l.

Läkemedelskostnaden för Repatha baserades på att alla patienter använder dosen 140 mg varannan vecka.

TLV har haft överläggningar med såväl landstingen som företaget.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

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.

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.).

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

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

### TLV gör följande bedömning

När det gäller val av jämförelsealternativ till Repatha gör TLV följande bedömning. För patienter som inte når sina målvärden för LDL-kolesterol med statiner bör även ezetimib 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

4214/2015

PCSK9-hämmare är tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib. Det innebär att patienterna ska kvarstå på behandling med statin och ezetimib vid insättning av Repatha. TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.

Höga blodfetter i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd. TLV bedömer att svårighetsgraden är hög för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt, respektive medelhög för kärlkramp och fönstertittarsjuka. Risken att drabbas beror av många olika faktorer och skiljer sig åt för de olika patientgrupperna. I bedömningarna utgår TLV från att patienter har optimal befintlig grundbehandling.

- Heterozygot familjär hyperkolesterolemi som behandlas i sekundärprevention (efter tidigare hjärt-kärlhändelse) 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.

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

TLV kan konstatera att utifrån de studier som företaget baserat sin ansökan på och de studier TLV i övrigt tagit del av så finns det en stor osäkerhet i riskekvationerna och antaganden om effekt som används i de hälsoekonomiska analyserna. Det finns ingen studie som studerar den förhöjda risken för FH-patienter eller andra högriskpatienter utifrån svensk kontext med optimerad gängse blodfettssänkande behandling jämfört med en referenspopulation. TLV bedömer vidare att det är rimligt att räkna på nytta ned till 1,0 mmol/l, trots en viss osäkerhet.

TLV bedömer således att osäkerheten i resultaten är hög, främst beroende på följande faktorer; (1) det finns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död och (2) företagens modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser bygger på flera antaganden som är svåra att validera.

Företaget har informerat om att det pågår en långtidsstudie med hårda utfallsmått (utfallsstudie) och resultat väntas komma under år 2017. När företagens utfallsstudie publiceras kommer resultaten att kunna användas för att göra bättre analyser av Repathas kostnadseffektivitet.

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-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.

4214/2015

TLV bedömer att kostnaden per QALY för patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol  $\geq 4,5$  mmol/l är rimlig givet svårighetsgraden för denna patientgrupp. För patienter med lägre LDL-kolesterolnivåer är kostnaden per QALY högre och osäkerheten kring bedömningen av kostnadseffektivitet större.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har diskussioner förts mellan TLV, landstingen och företaget kring de osäkerheter som finns i underlaget. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse 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 minskar osäkerheten kring kostnadseffektiviteten. TLV bedömer därför att det är 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 på 4,0 mmol/l ligger kostnaden per QALY mellan 350 000 och 550 000 kronor. I och med förekomsten av sidoöverenskommelsen mellan företag och landsting har kostnaden per QALY vid behandling av Repatha [-----] reducerats till mellan [-----] kronor. TLV bedömer kostnad per QALY i detta intervall som rimligt givet svårighetsgraden. Om antal behandlade patienter [-----] blir kostnaden per QALY mellan [-----] kronor för patienter [-----]. Samtliga beräkningar utgår från dosering med en spruta varannan vecka (140 mg). Om Repatha används i den alternativa doseringen tre sprutor en gång i månaden (420 mg) blir den totala läkemedelskostnaden för Repatha 50 procent högre.

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.

På grund av osäkerheterna i effekt vid behandling med Repatha samt för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Repatha tidsbegränsas subventionen till och med den 31 december 2017.

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.

För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis åläggs företaget 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 kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför beviljas med angivna begränsningar och villkor. Den sidoöverenskommelse som tecknas mellan landstingen och företaget är en förutsättning för gällande subvention.

4214/2015

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren, överläkaren Margareta Berglund Rödén, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, professorn Per Carlsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, docenten Ellen Vinge och f d läkemedelschefen Karin Lendenius. Föredragande har varit medicinska utredaren Karin Melén. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Ida Ahlberg och juristen Ulrika Ternby deltagit.

Stefan Lundgren

Karin Melén

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

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