

## SÖKANDE

Amgen AB  
Box 706  
169 27 Solna

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Amgen AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Repatha (dnr 1276/2017).

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska kvarstå i läkemedelsförmånerna med oförändrat pris men med förändrad begränsning. Beslutet träder i kraft 2019-01-01 med begränsningar och villkor i enlighet med vad som anges nedan.

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

### Begränsningar

Subventioneras för patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre.

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

### Villkor

Företaget ska senast den 31 augusti 2020 redovisa uppgifter över de patienter som behandlas med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå vilken hjärt- och kärlsjukdom, annan blodfettssänkande behandling och LDL-kolesterolnivå som patienterna har, samt vilken dosering av Repatha som används.

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

## UPPFÖLJNINGSVILLKORET

Enligt gällande subventionsbeslut (dnr 1276/2017) har företaget ålagts ett uppföljningsvillkor som innebär att företaget senast den 31 augusti 2018 ska 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”.

Företaget har redovisat statistik över uppföljningsvillkorets delvillkor. Redovisningen är baserad på statistik från Socialstyrelsens patient- och läkemedelsregister samt på journaldata från internmedicin- och kardiologiavdelningar från tre universitetssjukhus (Cambio Cosmic i region Uppsala, PMO i region Skåne och Melior i Västra Götalandsregionen).

Sammantaget visas att totalt 510 unika patienter har behandlats med Repatha under perioden 1 februari 2018 till 31 juli 2018, av dessa har 342 patienter samtidig eller tidigare behandling med statin, och 413 samtidig eller tidigare behandling med ezetimib. Av de 510 patienter som behandlas med Repatha hade 387 individer tidigare hjärtinfarkt, instabil angina eller kronisk ischemisk hjärtsjukdom. Den specifika andelen patienter med tidigare hjärtinfarkt framgår inte. Avseende LDL-nivå vid insättning baseras analysen på totalt 67 patienter vid de tre universitetssjukhusen och visar att medianen för LDL-kolesterolnivå var 4,8 mmol/l vid insättning och att totalt tio patienter vid insättning hade en LDL-nivå under 4 mmol/l, oavsett om de hade haft hjärtinfarkt eller inte.

## ANSÖKAN

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

## UTREDNING I ÄRENDET

Repatha subventioneras med begränsning och villkor (dnr 1276/2017) till och med den 31 december 2018. Repatha subventioneras idag med begränsning till ”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”.

Repatha (evolocumab) är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket medför att LDL-kolesterolnivåerna i blodet sjunker. Repatha injiceras subkutant (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka eller en gång i månaden. Behandlingen förmodas vara livslång.

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

I långtidsstudien FOURIER visas med statistisk signifikans att Repatha minskar den totala risken för olika hjärt- och kärlhändelser jämfört med placebo. Vidare är förekomsten av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering lägre, och förekomsten av kardiovaskulär död högre, jämfört med placebo i studien. I FOURIER-studien visas även ett jämförbart förhållande mellan LDL-sänkning och risk för hjärt- och kärlsjukdom för behandling med Repatha och statiner.

Företaget hänvisar även till ODYSSEY OUTCOMES-studien, där en annan PCSK9-hämmare (Praluent) studeras, till stöd för att behandling med PCSK9-hämmare ger minskad risk för kardiovaskulär sjukdom.

Företaget ansöker om ett pris per förpackning på 1 831 kronor (en injektionspenna), 3 662 kronor (två injektionspennor) samt 10 986 kronor (sex injektionspennor) till AIP. Detta motsvarar 1 913,87 kronor, 3 781,49 kronor respektive 11 251,97 kronor till AUP. I företagets hälsoekonomiska utvärdering används en läkemedelskostnad per år på 48 927 kronor (AUP) vilket bygger på antagandet att förpackningsstorleken om sex injektionspennor används samt att Repatha injiceras i dosen 140 mg varannan vecka.

Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiska analyser för hela den patientpopulation som omfattas av Repathas godkända indikation. Företaget har analyserat patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) utan tidigare kardiovaskulär händelse med ett LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l. I tillägg anser företaget att patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) är aktuella för subvention.

Företagets hälsoekonomiska analyser baseras på en patient utifrån gränsvärdet av LDL-kolesterol, vilket innebär att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår redovisas för ett specifikt LDL-värde och inte för en patientgrupp med ett genomsnittligt LDL-värde. Företaget argumenterar för att detta är ett konservativt antagande då patientgruppen som helhet har ett högre genomsnittligt LDL-värde och således en lägre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

I företagets hälsoekonomiska analyser används den faktiska LDL-sänkningen baserat på resultatet i FOURIER men relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion baseras på resultatet i projektet för metaanalys av statinbehandling, CTTC.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att företaget och landstingen enats om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Repatha inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2019. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Repatha till landstingen. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

### **Den rättsliga regleringen m.m.**

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), 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 till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

### *I förmånslagen stadgas även följande*

8 § (första stycket) 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.

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**

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib. För patienter med HoFH utgör även behandling med LDL-aferes ett relevant jämförelsealternativ.

Flera studier har visat att Repatha sänker LDL-kolesterol både som tilläggsterapi till standardbehandling samt i monoterapi.

Riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning bedöms jämförbar med den behandlingseffekt som fås med Praluent. Även om studierna FOURIER (som studerar Repatha) och ODYSSEY OUTCOMES (som studerar Praluent) visar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så belägger inte detta att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad kardiovaskulär risk och minskad LDL-nivå.

Då studieupplägget i FOURIER avsåg att studera totala förekomsten av hjärt- och kärlhändelser kunde riskreduktion för enskilda utfallsmått inte beläggas entydigt. CTTC-projektet visar signifikanta riskreduktionsparametrar för enskilda hjärt- och kärlhändelser. TLV bedömer att utfallet av FOURIER-studien visar att den riskreducerande effekten per mmol/l LDL-sänkning som behandling med Repatha ger är jämförbar med den riskreduktion som motsvarande LDL-sänkning med statinbehandling ger. Utifrån detta bedömer TLV att det är rimligt att använda enskilda riskreduktionsparametrar från CTTC i den hälsoekonomiska analysen.

Sammantaget bedömer TLV att företagets hälsoekonomiska antaganden är rimliga. TLV anser dock att det kvarstår osäkerheter gällande läkemedlets effekt, främst gällande kardiovaskulär död. Antaganden gällande riskreducerande effekt på kardiovaskulär död har en stor inverkan på de hälsoekonomiska beräkningarna.

Hyperlipidemi i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt- och kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd. Avseende LDL-nivån bedöms risken öka för patienter som befinner sig över rekommenderade målnivåer; patienter som uppnått rekommenderade målnivåer bedöms generellt ha låg svårighetsgrad i detta avseende.

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer bedöms ha ett sjukdomstillstånd med medelhög svårighetsgrad då risken för ytterligare kardiovaskulära händelser är hög för denna grupp och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling stort.

Patienter med diagnostiserad HeFH som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer bedöms ha ett sjukdomstillstånd med medelhög svårighetsgrad då sjukdomen är livslång och medför en förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom i tidig ålder samt förkortad medellivslängd.

Patienter med diagnostiserad HoFH bedöms ha ett sjukdomstillstånd med mycket hög svårighetsgrad då risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom och död i unga år är mycket hög samt att sjukdomen innebär kraftig funktionsnedsättning, minskad livskvalitet och krävande behandling.

Eftersom företaget, trots förfrågan av TLV, inte kommit in med hälsoekonomiska analyser för hela den patientpopulation som omfattas av Repathas godkända indikation finner TLV att företaget inte visat att Repatha uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen för hela dess godkända indikation.

Företaget har argumenterat för att Repatha ska subventioneras med begränsning till patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med kvarstående LDL på 2,5 mmol/l eller högre samt till HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med kvarstående LDL på 3,0 mmol/l eller högre.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Repatha uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 410 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, samt till 390 000 kronor för HeFH-patienter med LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l. TLV bedömer att kostnaderna inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig, för behandling av tillstånd med en medelhög svårighetsgrad. För patienter med diagnostiserad HoFH bedömer TLV att behandling med Repatha ger en hälsovinst till en lägre kostnad för patienter som annars skulle ha behandlats med LDL-afäres varför kostnaden för denna patientgrupp bedöms vara rimlig.

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 som tilläggsbehandling subventioneras för:

- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib har kvarvarande LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre

- patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre
- patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Företaget har redovisat data för uppföljningsvillkoret från tidigare subventionsbeslut (1276/2017). TLV bedömer att uppföljningsvillkoret är uppfyllt. Någon entydig slutsats angående efterlevnaden av den tidigare beslutade subventionsbegränsningen kan inte dras utifrån redovisade data. Ett nytt subventionsbeslut ska därför förenas med ett uppföljningsvillkor. Företaget ska senast den 31 augusti 2020 redovisa uppgifter över de patienter som behandlas med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används.

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

Sidoöverenskommelsen mellan landstingen och företaget börjar gälla den 1 januari 2019, varför TLV finner skäl till att beslutet ska börja gälla först den 1 januari 2019.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Eva Swahn och docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av den medicinske utredaren Fredrik Tholander. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomerna Hannah Folkesson och Linnea Oldsberg, juristen Lisa Norberg samt analytikern Andreas Uddén deltagit.

Staffan Bengtsson

Fredrik Tholander

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.