

## SÖKANDE

Sanofi AB  
Box 30052  
104 25 Stockholm

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Sanofi AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Praluent (dnr 2481/2017).

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	75 mg	Förfylld injektionspenna, 2 st x 75 mg	092545	3 662,00	3 781,49
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	75 mg	Förfylld injektionspenna, 6 st x 75 mg	400080	10 986,00	11 251,97
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	150 mg	Förfylld injektionspenna, 2 st x 150 mg	535643	3 662,00	3 781,49
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	150 mg	Förfylld injektionspenna, 6 st x 150 mg	084948	10 986,00	11 251,97

### Begränsningar

Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 5,0 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 3,0 mmol/l eller högre.

Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med tillkommande kardiovaskulära riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller ateroskleros i flera kärlområden, 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 Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå vilken hjärt- och kärlsjukdom, annan blodfettssänkande behandling och LDL-kolesterolnivå som patienterna har, samt vilken dosering av Praluent som används.

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

**UPPFÖLJNINGSVILLKORET**

Enligt gällande subventionsbeslut (dnr 2481/2017) har Sanofi AB (företaget) ålagts ett uppföljningsvillkor som innebär att företaget senast den 31 augusti 2018 ska redovisa ”uppgifter över de patienter som behandlas med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används”.

Företaget har redovisat statistik över uppföljningsvillkorets delvillkor. Redovisningen är baserad på statistik från Socialstyrelsens patient- och läkemedelsregister, på registerutdrag från Swedeheart 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 278 patienter har hämtat ut Praluent till och med juli 2018, av dessa har 249 hämtat ut minst 6 injektionspennor fördelade till ungefär lika stor andel på 75 mg respektive 150 mg. Av de 249 patienter som hämtat ut minst sex pennor har drygt hälften (137 patienter) känd historik av hjärtinfarkt. Avseende grundbehandling så har en majoritet (205 patienter) behandling med statin och/eller ezetimib vid tidpunkten för insättning av Praluent. Avseende LDL-nivå vid insättning baseras analysen på totalt 41 patienter vid de tre universitetssjukhusen och visar att medianen för LDL-kolesterolnivå var 4,8 mmol/l vid insättning, och att totalt åtta patienter vid insättning hade en LDL-nivå under 4 mmol/l, oavsett om de hade haft hjärtinfarkt eller inte.

## ANSÖKAN

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

## UTREDNING I ÄRENDET

Praluent subventioneras med begränsning och villkor (dnr 2481/2017) till och med den 31 december 2018. Praluent subventioneras idag med begränsning till ”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”.

Praluent (alirokumab) är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket medför att LDL-kolesterolnivåerna i blodet sjunker. Praluent 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 vuxna patienter med hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol) eller blandad dyslipidemi (blodfettsubstanser) hos vuxna, som tilläggsbehandling till kostomläggning för patienter som trots optimerad lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.

I långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES visas med statistisk signifikans att Praluent minskar den totala risken för olika hjärt- och kärlhändelser jämfört med placebo. Vidare är förekomsten av hjärtinfarkt, stroke, koronar revaskularisering och kardiovaskulär död lägre jämfört med placebo i studien.

Företaget ansöker om ett pris per förpackning på 3 662 kronor (två injektionspennor om 75 respektive 150 mg) samt på 10 968 kronor (sex injektionspennor om 75 respektive 150 mg) till AIP. Detta motsvarar 3 781,49 kronor respektive 11 251,97 kronor till AUP. I företagets hälsoekonomiska utvärdering används en läkemedelskostnad per år på 48 893 kronor (AUP) vilket bygger på antagandet att förpackningsstorleken om sex injektionspennor används samt att Praluent injiceras varannan vecka.

Företaget har inte kommit in med hälsoekonomiska analyser för hela den patientpopulation som omfattas av Praluents godkända indikation. Företaget har analyserat patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,6 mmol/l eller högre samt patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre. Företagets hälsoekonomiska modell möjliggör även analyser av andra patientgrupper, exempelvis patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH).

I företagets hälsoekonomiska modellering används faktisk LDL-sänkning samt relativ riskreduktion till följd av LDL-sänkning för olika kardiovaskulära händelser från långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 320 000 kronor när Praluent, som tillägg till grundbehandling, jämförs med endast

grundbehandling för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med en kvarstående LDL-nivå på 3,6 mmol/l eller högre. Motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer med kvarstående LDL-nivå på 2,6 mmol/l eller högre är cirka 340 000 kronor.

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 Praluent inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2019. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Praluent 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 skadeverknings 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 läkemedelsförmåner endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Praluent är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.

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

Enligt TLV är det svårt att avgöra tillförlitligheten av de faktiska värden som rapporteras för de enskilda utfallsmåtten i ODYSSEY OUTCOMES. CTTC-projektet visar signifikanta riskreduktionsparametrar för enskilda hjärt- och kärlhändelser. TLV bedömer att utfallet av ODYSSEY OUTCOMES-studien visar att den riskreducerande effekten per mmol/l LDL-sänkning som behandling med Praluent ger är jämförbar med den riskreduktion som motsvarande LDL-sänkning med statinbehandling ger. Riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning bedöms även som jämförbar med den behandlingseffekt som fås med PCSK9-hämmaren Repatha, vilket visades i FOURIER-studien. Sammantaget bedömer TLV att det är rimligt att använda enskilda riskreduktionsparametrar från CTTC i den hälsoekonomiska analysen.

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 är högt.

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och tillkommande riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller ateroskleros i flera kärlområden, och som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer bedöms ha ett sjukdomstillstånd med hög svårighetsgrad då denna grupp har tillkommande riskfaktorer som höjer risken för nya hjärt- och kärlhändelser jämfört med patienter i sekundärprevention utan dessa tillkommande risker.

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.

Eftersom företaget, trots TLV:s förfrågan, inte kommit in med hälsoekonomiska analyser för hela Praluents indikation finner TLV att företaget inte visat att Praluent uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen för hela dess godkända indikation.

I TLV:s hälsoekonomiska analyser baseras beräkningarna 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 (som är högre). Patienter med högre LDL-kolesterol än LDL-gränsen har en lägre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Därtill använder TLV den faktiska LDL-sänkningen baserat på resultatet i ODYSSEY OUTCOMES men relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion baseras på resultatet i projektet för metaanalys av statinbehandling, CTTC.

TLV har analyserat patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l samt patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer i form av diabetes, ateroskleros i flera kärlområden eller tidigare hjärtinfarkt samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l. Därtill har TLV analyserat HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Praluent uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s analyser till cirka 370 000 kronor, för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l. Motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse och ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l är cirka 390 000 kronor. TLV bedömer att kostnaderna inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig, för behandling av tillstånd med en medelhög svårighetsgrad. För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer i form av diabetes, ateroskleros i flera kärlområden eller tidigare hjärtinfarkt samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 410 000 kronor, 420 000 kronor respektive 520 000 kronor. TLV bedömer att kostnaderna inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig, för behandling av tillstånd med en hög svårighetsgrad.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Praluent ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Praluent 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 3,0 mmol/l eller högre
- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer (i form av diabetes, ateroskleros i flera kärlområden eller tidigare hjärtinfarkt) 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 5,0 mmol/l eller högre.

Företaget har redovisat data för uppföljningsvillkoret från tidigare subventionsbeslut (2481/2017). 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 Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå vilken annan

blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent 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.