

## Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

# Praluent (alirokumab)

### Utvärderad indikation

Primärprevention hos patienter diagnostiserade med diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

### FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **bifall med begränsning och villkor**

#### Förslag till begränsning

Subventioneras för patienter diagnostiserade med diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

#### Förslag till villkor

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

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Praluent (alirokumab), injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, ATC-kod C10AX14
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Patienter diagnostiserade med diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	[---] kronor, år.
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej, nuvarande sidoöverenskommelse löper ut 2024-12-31
<b>Sista beslutsdag</b>	2024-10-09

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Praluent	Förfylld injektionspenna, 75 mg	2 st	3 662,00	3 801,80
Praluent	Förfylld injektionspenna, 75 mg	6 st	10 986,00	11 308,90
Praluent	Förfylld injektionspenna, 150 mg	2 st	3 662,00	3 801,80
Praluent	Förfylld injektionspenna, 150 mg	6 st	10 986,00	11 308,90
Praluent	Förfylld injektionspenna, 300 mg	3 st	10 986,00	11 308,90

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Miriam Landfors (medicinsk utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	TLV bedömer, i likhet med företaget, att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent. Detta eftersom Repatha är det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen och är subventionerat för den användning som företaget i detta ärende ansöker om subvention för: patienter diagnostiserade med diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>Kliniska studier visar att behandling med alirokumab (Praluent) ger en signifikant större sänkning av LDL-kolesterolnivån hos diabetespatienter jämfört med placebo.</p> <p>TLV konstaterar att det föreligger ett samband mellan sänkt LDL-kolesterolnivå och minskad risk för kardiovaskulära händelser samt att det är rimligt att anta att en sänkning i LDL-kolesterolnivå ger nytta oavsett med vilken farmakologisk behandling som sänkningen uppnås.</p> <p>TLV bedömer därmed att det är rimligt att anta att risken för kardiovaskulära händelser hos patientgruppen som avses i denna ansökan minskar genom tillägg av Praluent till behandling med statin och ezetimib.</p> <p>TLV har tidigare (dnr 2944/2023), baserat på kliniska studier, bedömt att det är rimligt att anta att effekten av alirokumab (Praluent) och evolokumab (Repatha) inte skiljer sig åt avseende förhållandet mellan minskad LDL-kolesterolnivå och minskad kardiovaskulär risk. Således antas alirokumab och evolokumab ha jämförbar effekt avseende minskning av kardiovaskulär risk.</p> <p>Vidare har TLV tidigare (2007/2023) bedömt att behandling med Repatha sänker den kardiovaskulära risken i aktuell patientgrupp.</p> <p>Sammantaget bedömer TLV därmed att det är rimligt att anta att Praluent och Repatha har jämförbar effekt för den patientgrupp som utvärderas i denna ansökan.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	Mot bakgrund av att Praluent bedöms ha jämförbar effekt med Repatha utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	Läkemedelskostnader för Praluent och Repatha.
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</b>	TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är låg.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Praluent inte överstiger läkemedelskostnaden för Repatha, med hänsyn tagen till bädas sidoöverenskommelser.
<b>Sammanvägd bedömning</b>	Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Praluent är rimlig. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras för patienter diagnostiserade med diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Diabetes med mycket hög kardiovaskulär risk</b>	<b>5</b>
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	6
<b>3</b>	<b>Läkemedlet</b>	<b>6</b>
3.1	Indikation	6
3.2	Verkningsmekanism	6
3.3	Dosering/administrering	6
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ</b>	<b>7</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet</b>	<b>8</b>
6.1	Kliniska studier	8
6.2	Andra relevanta kliniska studier	13
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi</b>	<b>15</b>
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys	15
7.2	Kostnader	15
7.2.1	Dosering/administrering	15
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	15
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys</b>	<b>16</b>
8.1	TLV:s kostnadsjämförelse	16
8.1.1	Osäkerhet i resultaten	17
8.2	Samlad bedömning av resultaten	17
<b>9</b>	<b>Regler och praxis</b>	<b>17</b>
9.1	Den etiska plattformen	17
9.2	Författningstext m.m.	17
9.3	Praxis	Fel! Bokmärket är inte definierat.
<b>10</b>	<b>Referenser</b>	<b>18</b>
	<b>Bilagor</b>	<b>20</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	20

## 1 Företagets ansökan

---

Praluent ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention för följande patientgrupper:

- Patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre
- Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/l eller högre.

Sanofi AB (företaget) ansöker om utökad subvention för patienter diagnostiserade med diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1-diabetes med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

En sidoöverenskommelse, som innebär att företaget åtar sig att betala en del av regionernas kostnad för användningen av Praluent, utgör en del av beslutsunderlaget för nu gällande beslut. Med sidoöverenskommelse menas i detta fall ett avtal som innebär att företaget ger återbäring för en del av läkemedelskostnaden till staten och regionerna för det receptföreskrivna läkemedlet.

## 2 Diabetes med mycket hög kardiovaskulär risk

---

Diabetes kännetecknas av att kroppen inte kan reglera blodsockerkoncentrationen vilket resulterar i kroniskt förhöjda blodsockernivåer. Sjukdomen delas in i två huvudgrupper; typ 1-diabetes som orsakas av en oförmåga att producera insulin och typ 2-diabetes som innebär lägre känslighet för insulin med eller utan minskad frisättning alternativt minskad produktion av insulin [1].

Förhöjda nivåer av blodfetter är en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom, inklusive förhöjda nivåer av kolesterol, framför allt förhöjt lågdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol, ett tillstånd kallat hyperkolesterolemi [1]. En sänkning av förhöjd LDL-kolesterolnivå ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom [2]. I de europeiska behandlingsriktlinjerna utfärdade av specialistföreningarna European Society of Cardiology (ESC) och European Atherosclerosis Society (EAS) 2019 lyfts sambandet mellan sänkning av LDL-kolesterol och minskning av kardiovaskulär risk fram. Ett riskskattningsverktyg, SCORE2, möjliggör uppskattning av risk för kardiovaskulära händelser för olika patientgrupper. Riktlinjerna från ESC/EAS innehåller behandlingsmål för LDL-kolesterol och en uppdelning av rekommendationer för patienter som uppskattas ha ”hög” respektive ”mycket hög” kardiovaskulär risk. Vissa definierade patientgrupper anses alltid ha hög risk, såsom vissa diabetiker, personer med dokumenterad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller kronisk njursjukdom. Diabetespatienter med organskada såsom mikroalbuminuri (ökad utsöndring av albumin i urinen), retinopati (kärlförändring i ögats näthinna) eller neuropati (skador eller sjukdom på nerver), eller minst tre viktiga riskfaktorer eller tidig debut av typ 1-diabetes med lång duration (mer än 20 år) har enligt ESC/EAS mycket hög risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom [3].

Riktlinjerna från ESC uppdaterades 2023 med ett hjälpmedel för riskskattning specifikt för patienter med typ 2-diabetes: SCORE2-Diabetes. Den kardiovaskulära risken för patientgruppen i företagets ansökan klassificeras även med det nya hjälpmedlet som mycket hög [4].

## 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Praluent och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Ingen bedömning av tillståndets svårighetsgrad görs därför.

## 3 Läkemedlet

---

Den aktiva substansen i Praluent är alirokumab. Läkemedlet fick marknadsgodkännande den 23 september 2015 via den centrala proceduren.

### 3.1 Indikation

Praluents indikation omfattar två patientgrupper.

#### Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Praluent är indicerat hos vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi och hos pediatrika patienter 8 år och äldre med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, som tillägg till diet:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som ej når målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererbar statindos eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller när statinbehandling är kontraindicerad.

#### Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Praluent är indicerat hos vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom för att reducera kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-kolesterol, i tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer:

- i kombination med maximal tolererbar statindos med eller utan annan lipidsänkande behandling, eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller där statinbehandling är kontraindicerad.

### 3.2 Verkningsmekanism

Alirokumab är en human, monoklonal antikropp som binder till enzymet PCSK9 och förhindrar det från att binda till LDL-receptorer på levercellernas yta. På så sätt hämmar alirokumab LDL-receptorers nedbrytning. Den minskade nedbrytningen av LDL-receptorer leder till att leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet ökar med en lägre LDL-kolesterolnivå i blodet som följd.

Alirokumab sänker även nivån av lipoprotein (a), vilket är en form av LDL-kolesterol som har visat sig vara en oberoende riskfaktor för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (ASCVD). Mekanismen för denna sänkning är dock inte fullständigt klarlagd. LDL-kolesterolreceptorerna binder också lipoproteinrester vilket innebär att behandling med alirokumab även kan minska nivån av dessa.

### 3.3 Dosering/administrering

Praluent administreras som subkutana injektioner i låret, buken eller överarmen. Den vanliga startdosen av Praluent är 75 mg varannan vecka men för patienter som kräver större LDL-kolesterol-sänkning (en sänkning av LDL-kolesterol med mer än 60 %) kan behandlingen påbörjas med 150 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka. Patienten kan själv injicera

Praluent efter att ha inhämtat råd från sjukvårdspersonal rörande lämplig injektionsteknik för subkutan injektion.

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

---

### *Svenska rekommendationer*

Enligt bland annat Kloka listan används i första hand statiner så som atorvastatin för att sänka LDL-kolesterolnivån. Kolesterolabsorptionshämmaren ezetimib ges som tilläggsbehandling till statin för patienter som inte når önskvärda LDL-nivåer eller som monoterapi vid statinintolerans. PCSK9-hämmare kan övervägas till patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib [5].

### *Europeiska rekommendationer*

De europeiska specialistföreningarna European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) kategoriserar den aterosklerotisk-kardiovaskulära risken för patienter som avses i ansökan som mycket hög och rekommenderar ett behandlingsmål för LDL-kolesterolnivån lägre än 1,4 mmol/l i denna patientgrupp [3].

I rekommendationerna hänvisar författarna till metaanalyser på området där resultaten bekräftar en dosberoende minskning av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom vid användning av LDL-kolesterolsänkande läkemedel. Man menar att det finns evidens som indikerar att det är lämpligt att sänka LDL-kolesterolnivån så mycket som möjligt åtminstone hos personer med mycket hög kardiovaskulär risk [3].

## 5 Jämförelsealternativ

---

Företaget uppger att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent. Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ med att läkemedlet har samma verkningsmekanism som Praluent, är bedömt kostnadseffektivt och är subventionerat för den användning ansökan avser.

### **TLV:s diskussion**

Enligt TLV:s allmänna råd bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet.

Repatha är en PCSK9-hämmare med samma verkningsmekanism som Praluent och är subventionerat för den användning som företaget ansöker om subvention för.

Klinikläkemedlet Leqvio (inklisiran) som verkar mot samma målprotein (PCSK9), har i tidigare ärende (dnr. 3870/2020) utretts bland annat för vuxna patienter i primärprevention med mycket hög kardiovaskulär risk såsom patienter med diabetes och organskada, eller minst tre allvarliga riskfaktorer eller tidigt debuterande typ 1-diabetes med lång duration (>20 år). TLV har i det tidigare ärendet bedömt att effekten av inklisiran, evolokumab och alirokumab är jämförbar för patienter med diabetes och mycket hög risk för kardiovaskulära händelser. Mot bakgrund av detta anser TLV att även Leqvio är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ. I samband med nationell samverkan för Leqvio har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär en reduktion av kostnaden för Leqvio. Att ett läkemedel används och är upphandlat av regionerna är dock inte tillräckligt för att anta att det är kostnadseffektivt. TLV har heller inte kännedom om avtalets innehåll och därmed inte om Leqvios faktiska pris. TLV kan därmed inte göra en hälsoekonomisk bedömning rörande Leqvios kostnadseffektivitet.



**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i likhet med företaget, att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent. Detta eftersom läkemedlet är det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen och är subventionerat för den användning som företaget ansöker om subvention för.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för alirokumab i den ansökta patientpopulationen har utvärderats i sju studier som samtliga antingen ingår i ODYSSEY-programmet eller är subanalyser av sådana. ODYSSEY-programmet har utvärderat alirokumab i stora patientgrupper och i de inskickade studierna utvärderas effekt och säkerhet avseende patienter med diabetes. En sammanfattning över studierna redovisas i tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
RAY m.fl. (2018) [6]  ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA	Randomiserad, öppen, 24 veckor.  75 mg alirokumab varannan vecka, med ev. blindad dosökning till 150 mg varannan vecka	Standardbehandling bestående av ett av följande 5 alternativ: inget tillägg av lipidsänkande behandling, ezetimib, fenofibrat, omega-3-fettsyra eller nikotinsyra.	413 individer (276 alirokumab, 137 standardbehandling) med T2D, dokumenterad ASCVD eller minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor och blandad dyslipidemi, där non-HDL-kolesterol inte var optimalt kontrollerat), med HbA1c <75 mmol/mol som behandlades med maximal tolererbar statinos	Sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24 var signifikant större vid behandling med alirokumab, -43,0% skillnad jämfört med standardbehandling (p<0,0001)
LEITER m.fl. (2017a) [7]  ODYSSEY DM-INSULIN	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor.  75 mg alirokumab varannan vecka, med ev. blindad dosökning till 150 mg varannan vecka	Placebo	Insulinbehandlade patienter etablerad ASCVD och/eller minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor.  76 patienter med T1D och 441 patienter med T2D som trots behandling med maximal tolererbar statinos med eller utan annan lipidsänkande behandling hade förhöjda LDL-kolesterol-nivåer ( $\geq 1,8$ mmol/l) (alirokumab 345 patienter, placebo 172 patienter)	Sänkning i LDL-kolesterolnivå vid vecka 24 var signifikant större vid behandling med alirokumab än placebo för patienter med T2D 49,0% $\pm$ 2,7% och för patienter med T1D 47,8% $\pm$ 6,5% (medelvärde $\pm$ SE, p<0,0001)
LEITER m.fl. (2017b) [8]  Subanalys av ODYSSEY COMBO II	Randomiserad, dubbelblind, 24 veckor.  75 mg alirokumab varannan vecka, med ev. dosökning till 150	Ezetimib	720 patienter med antingen dokumenterad ASCVD och baslinje-LDL-kolesterol $\geq 1,8$ mmol/l eller utan	Sänkning i LDL-kolesterol från baslinjen till vecka 24 var 49,1% och 51,2% för patienter med respektive utan diabetes motsvarande



	mg alirokumab varannan vecka, eller oralt ezetimib 10 mg dagligen.		dokumenterad ASCVD med hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/l. Individerna behandlades med antingen alirokumab (479 individer) eller ezetimib (241 individer). 225 patienter med diabetes (148 alirokumab, 77 ezetimib). Samtliga behandlades med maximal tolererbar statinbehandling.	förändring för ezetimib-gruppen var 18,4% respektive 21,8%. Ingen signifikant skillnad sågs baserat på förekomst av diabetes ( $p=0,8025$ ).
MÜLLER WIELAND m.fl. (2019) [9]  Subanalys av ODYSSEY CHOICE I	Randomiserad, 48 veckor.  300 mg alirokumab var fjärde vecka eller placebo, med ev. justering av dosen alirokumab till 150 mg varannan vecka.	Placebo	146 individer (96 alirokumab, 50 placebo) med T2D och hyperkolesterolemi och maximal tolererbar statinbehandling med eller utan andra lipidsänkande terapier.	Sänkning i LDL-kolesterol vid vecka 24 var för alirokumab $-57,4\%$ (SE 3,3%), och för placebo $+4,2\%$ (SE 4,5%) ( $p<0,0001$ ). Sänkning från baslinje till medelvärdet för vecka 21 till 24 för alirokumab var $-67,0\%$ (SE 2,8%) och för placebo $+0,9\%$ (SE 3,8%) ( $p<0,0001$ )
LEITER m.fl. (2018) [10]  Analyser av ODYSSEY-studier	Sammanlagd analys av säkerheten hos alirokumab i 14 fas III-studier från ODYSSEY-programmet, 8–104 veckor.	Placebo/ ezetimib	5234 patienter, 29,7% med diabetes varav 62% med etablerad ASCVD.	Behandlingsrelaterade biverkningar för individer med eller utan diabetes. Förekomst av dessa var jämförbara i alirokumab- och kontroll-grupperna, med undantag för mer frekventa lokala injektionsställesreaktioner med alirokumab.
TASKINEN (2018) [11]  Subanalys av ODYSSEY LONG TERM	Placebokontrollerad, 78-veckor, fas III-Studie.  150 mg alirokumab varannan vecka.	Placebo	812 patienter (544 alirokumab, 268 placebo) med T2D med och utan blandad dyslipidemi samt maximal tolererbar statinbehandling $\pm$ annan lipidsänkande behandling.	Sänkning i LDL-kolesterol från baslinjen till vecka 24 var för alirokumab $-62,6\%$ ( $-6,0\%$ för placebo) och $-56,1\%$ ( $-5,6\%$ för placebo) för de med respektive utan blandad dyslipidemi; ingen signifikant skillnad mellan grupperna ( $p=0,0842$ ).
RAY (2019) [12]  Subanalys av ODYSSEY OUTCOMES	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad. Median uppföljningstid 2,8 år, mät punkt efter 4 månader.  Behandling varannan vecka med alirokumab med en dos som titrerades upp tills patienten uppnådde en LDL-kolesterol-nivå på 0,65–1,30 mmol/l.	Placebo	5444 patienter med diabetes, 8246 med prediabetes och 5234 med normoglykemi samt akut koronart syndrom inom 12 månader före randomisering.	Sammanfattat effektmått av död till följd av kranskärlssjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt, dödlig eller icke-dödlig ischemisk stroke eller instabil angina. Alirokumab gav jämförbara relativa minskningar av incidensen av effektmåttet i alla patientgrupper, men en större absolut minskning sågs hos patienter med diabetes (2,3 %, 95% KI 0,4 till 4,2) än hos de

				med prediabetes (1,2 %, 95% KI 0,0 till 2,4) eller normoglykemi (1,2 %, 95% KI -0,3 till 2,7) (absolut riskreduktion p=0,0019).
--	--	--	--	---

T1D: typ 1-diabetes, T2D: typ 2-diabetes, ASCVD: aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

## Metod

### RAY 2018 [6]

ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA-studien var en randomiserad, öppen, multicenterstudie vars syfte var att jämföra behandling med alirokumab med standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes, hög risk för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (ASCVD) och blandad dyslipidemi där non-HDL-kolesterol inte var optimalt kontrollerat, trots stabil maximal tolererbar dos av statin under  $\geq 4$  veckor. Standardbehandlingen utgjordes av något av följande fem alternativ: inget tillägg av lipidsänkande behandling, ezetimib, fenofibrat, omega-3-fettsyra eller nikotinsyra. Individerna i studien hade antingen dokumenterad ASCVD som definierades som kranskärslsjukdom, benartärsjukdom eller ischemisk stroke, eller minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor. De kardiovaskulära riskfaktorerna inkluderade bland andra mikroalbuminuri, diabetesrelaterad retinopati, kronisk njursjukdom. Blandad dyslipidemi definierades som non-HDL-kolesterol på  $\geq 2,59$  mmol/l. Inklusionskriterier var bland annat en HbA1c-nivå på  $< 75$  mmol/mol (HbA1c-nivån är ett mått på blodsockernivå), förändringar i blodsockerreglerande medicinering begränsades under studietiden. Primärt effektmåttet var procentuell förändring av non-HDL-kolesterol från randomisering till vecka 24.

### LEITER 2017a [7]

ODYSSEY DM-INSULIN-studien var en randomiserad, dubbelblind studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet vid behandling med alirokumab hos insulinbehandlade patienter med typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes med etablerad ASCVD och/eller minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, som trots maximal tolererbar statinbehandling hade förhöjda LDL-kolesterolnivåer. De kardiovaskulära riskfaktorerna inkluderade bland andra mikroalbuminuri, diabetesrelaterad retinopati, kronisk njursjukdom. Deltagarna hade hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol-nivåer  $\geq 1,8$  mmol/l. Primärt effektmått var procentuell förändring i LDL-kolesterol från randomisering till vecka 24.

### LEITER 2017b [8]

ODYSSEY COMBO II-studien var en randomiserad, dubbelblind studie som inkluderade patienter med dokumenterad ASCVD och LDL-kolesterol  $\geq 1,8$  mmol/l vid baslinjen, samt patienter utan dokumenterad ASCVD med hög kardiovaskulär risk med LDL-kolesterol  $\geq 2,6$  mmol/l. Leiter 2017b [8] är en subanalys av ODYSSEY COMBO II-studien med syfte att utvärdera effekterna av alirokumab jämfört med ezetimib hos patienter med eller utan diabetes. Samtliga patienter fick samtidigt maximal tolererbar statinbehandling. Patienterna hade måttlig kronisk njursjukdom och diabetes samt  $\geq 2$  ytterligare riskfaktorer såsom bland annat mikroalbuminuri eller retinopati. Primärt effektmått var procentuell förändring i LDL-kolesterol från baslinjen till vecka 24.

### MÜLLER-WIELAND 2019 [9]

ODYSSEY CHOICE I-studien var en randomiserad studie med syfte att utvärdera alirokumabs effekt och säkerhet för individer med måttlig till mycket hög kardiovaskulär risk. Mycket hög kardiovaskulär risk inbegrep bland annat kriteriet typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes med målorganskada. En subanalys inkluderade patienter med typ 2-diabetes som fick maximal tolererbar statinbehandling med eller utan annan lipidsänkande behandling. Primärt effektmått var procentuell förändring i LDL-kolesterol från baslinjen till vecka 24 och från baslinjen till medelvärde mellan vecka 21 och 24.

### LEITER 2018 [10]

ODYSSEY-studien är den mest omfattande studien som utvärderat alirokumabs effekt och säkerhet. En analys baserad på en sammanslagning av 14 fas III-studier från ODYSSEY-programmet hade som syfte att utvärdera behandlingsrelaterade biverkningar av alirokumab hos individer med och utan diabetes. Analysen gjordes utifrån erhållen behandling och diabetesstatus. Av de 5234 studiedeltagarna hade 1554 (29,7 %) diabetes (varav 98,1 % T2D). Av individerna med diabetes hade 62 procent etablerad ASCVD.

#### **TASKINEN 2018 [11]**

ODYSSEY LONG TERM-studien var en placebo-kontrollerad, fas III-studie där individerna erhöll alirokumab utöver maximal tolererbar dos statiner och eventuell annan lipidsänkande medicinering. En *post-hoc* subanalys av denna studie hade som syfte att utvärdera effekt och säkerhet hos alirokumab hos patienter med typ 2-diabetes med och utan blandad dyslipidemi. Blandad dyslipidemi definierades som LDL-kolesterol  $\geq 1,8$  mmol/l och triglycerider  $\geq 1,7$  mmol/l vid baslinjen. Etablerad ASCVD förekom hos 62 procent av individerna. Effektmått var procentuell förändring i LDL-kolesterol och andra lipider från baslinjen till vecka 24.

#### **RAY 2019 [12]**

ODYSSEY OUTCOMES var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie med syfte att utvärdera alirokumabs effekt i patienter som hade diagnostiserats med akut koronart syndrom inom 12 månader före randomisering och som hade förhöjda nivåer aterogena (med förmåga att bidra till aterosklerotisk sjukdom) lipoproteiner trots behandling med högentensiva statiner. Median uppföljningstid var 2,8 år. Deltagarna behandlades med alirokumab som titrerades upp tills en LDL-kolesterol-nivå på 0,65–1,30 mmol/l uppnåddes. Primärt effektmått var ett sammansatt effektmått som utgjordes av död till följd av kranskärslsjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt, dödlig eller icke-dödlig ischemisk stroke, eller instabil angina. En fördefinierad analys av ODYSSEY OUTCOMES utvärderade alirokumabs effekt på kardiovaskulära händelser baserat på glykemisk status (diabetes, prediabetes och normoglykemi) vid baslinjen (vid prediabetes har blodsockret stigit över normalt värde och patienten har en ökad risk att utveckla typ 2-diabetes).

### **Resultat**

#### **RAY 2018 [6]**

Sänkningen av LDL-kolesterol vid vecka 24 var signifikant större med alirokumab jämfört med inget tillägg till standardbehandlingen bestående av statin,  $-43,0$  procent skillnad ( $p < 0,0001$ ). Skillnaden i sänkning av LDL-kolesterol för individer behandlade med alirokumab jämfört med ezetimib som tillägg till standardbehandling var  $-34,2$  procent ( $p < 0,0001$ ). Av individer behandlade med alirokumab nådde  $70,8$  procent en LDL-kolesterolnivå på  $< 1,81$  mmol/l jämfört med  $16,3$  procent av de som endast fick standardbehandling ( $p < 0,0001$ ). Ingen signifikant skillnad sågs i sänkningen av non-HDL-kolesterol med alirokumab mellan patienter med eller utan ASCVD. Behandlingsrelaterade biverkningar sågs i jämförbar utsträckning för båda behandlingsarmarna. Sammanfattningsvis uppvisade alirokumab bättre effekt på sänkning av LDL-kolesterol än standardbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och blandad dyslipidemi som behandlades med maximal tolererbar statinbehandling.

#### **LEITER 2017a [7]**

Vid vecka 24 sågs en minskning från baslinjen (medelvärde  $\pm$  SE) i LDL-kolesterol vid behandling med alirokumab på  $49,0$  procent  $\pm 2,7$  procent för patienter med typ 2-diabetes och  $47,8$  procent  $\pm 6,5$  procent för patienter med typ-1 diabetes (båda  $p < 0,0001$ ). Vid vecka 24 hade  $76,4$  respektive  $70,2$  procent av individerna som behandlades med alirokumab uppnått en LDL-kolesterol-nivå  $< 1,8$  mmol/l i typ 2-diabetes- respektive typ 1-diabetes-populationerna ( $p < 0,0001$ ). Subgruppsanalyser visade att alirokumabs effekt var jämförbar över de olika subpopulationerna som måttlig kronisk njursjukdom, varaktigheten hos diabetes, tidigare ASCVD osv. Behandlingsrelaterade biverkningar sågs i jämförbar utsträckning för båda behandlings-

armarna. Sammanfattningsvis uppvisade alirokumab bättre effekt än placebo avseende sänkning av LDL-kolesterol hos insulinbehandlade diabetespatienter med hög kardiovaskulär risk som trots maximal tolererbar statinbehandling hade förhöjda LDL-kolesterol-nivåer.

#### **LEITER 2017b [8]**

En sänkning sågs i LDL-kolesterol från baslinjen till vecka 24 på 49,1 procent respektive 51,2 procent för patienter med och utan diabetes; motsvarande förändring för ezetimib-gruppen var 18,4 procent respektive 21,8 procent. Inga signifikanta skillnader i effekt kunde ses mellan alirokumab och ezetimib på LDL-kolesterol och andra relevanta lipider mellan grupperna som hade och inte hade diabetes. Behandlingsrelaterade biverkningar sågs i jämförbar utsträckning för båda behandlingsarmarna. Sammanfattningsvis ledde behandling med alirokumab till större minskning av LDL-kolesterol än behandling med ezetimib. Effekten var jämförbar mellan grupperna med och utan diabetes.

#### **MÜLLER-WIELAND 2019 [9]**

En sänkning sågs i LDL-kolesterol vid vecka 24 för alirokumab på -57,4 procent (S 3,3%), och för placebo på +4,2 procent (SE 4,5%) ( $p < 0,0001$ ). Dessutom sågs en sänkning från baslinje till medelvärdet för vecka 21 till 24 för alirokumab på -67,9 procent (SE 2,8%) och för placebo på +0,9 procent (SE 3,8%) ( $p < 0,0001$ ). Vid vecka 24 hade 85,9 procent och 12,5 procent av individerna behandlade med alirokumab respektive placebo nått LDL-kolesterol  $< 1,8$  mmol/l. Studien visar sammantaget att alirokumab har bättre effekt än placebo på sänkning av LDL-kolesterol i den utvärderade patientgruppen typ 2-diabetes med hyperkolesterolemi som behandlades med maximal tolererbar statindos med eller utan andra lipidsänkande terapier.

#### **LEITER 2018 [10]**

Förekomsten av behandlingsrelaterade biverkningar var jämförbar i alirokumab- och kontrollgrupperna. Ett undantag var mer frekventa lokala reaktioner vid injektionsstället vid behandling med alirokumab. Patienter med diabetes rapporterade ett större antal allvarliga biverkningar än deltagare utan diabetes.

#### **TASKINEN 2018 [11]**

En sänkning sågs i LDL-kolesterol från baslinjen till vecka 24 för alirokumab på -62,6 procent (-6,0% för placebo) och -56,1 procent (5,6% för placebo) för de med respektive utan blandad dyslipidemi. Ingen signifikant skillnad observerades mellan grupperna ( $p = 0,0842$ ). Målen för LDL-kolesterol baserade på risk ( $< 1,8$  mmol/l för individer med mycket hög risk och  $< 2,6$  mmol/l för individer med hög risk enligt riktlinjer från ESC/EAS) uppnåddes av 69,1 procent respektive 72,4 procent av individerna behandlade med alirokumab med och utan blandad dyslipidemi. Jämfört med placebo sågs signifikanta skillnader i båda grupperna. Behandlingsrelaterade biverkningar sågs i jämförbar utsträckning för samtliga behandlingsarmar. Sammanfattningsvis sågs jämförbara sänkningar i LDL-kolesterolnivåer vid behandling med alirokumab för patienter med typ 2-diabetes oberoende av förekomst av blandad dyslipidemi.

#### **RAY 2019 [12]**

Inga signifikanta skillnader i median-LDL-kolesterol observerades i patientgrupperna definierade utifrån glykemisk status vid baslinjen, efter fyra månaders behandling med alirokumab, respektive placebo. Behandling med alirokumab resulterade i jämförbar minskning av risken för incidensen av det primära utfallsmåttet hos patienter med diabetes (riskkvot 0,84, 95% KI 0,74–0,97), prediabetes (riskkvot 0,86, 95% KI 0,74–1,00), och normoglykemi (riskkvot 0,85, 95% KI 0,70–1,03). Då diabetespatienter har en högre risk för kardiovaskulära händelser än övriga patienter vid samma LDL-kolesterolnivå innebär en sänkt LDL-kolesterolnivå i denna grupp en större absolut minskning av incidensen för dessa patienter än för övriga. Sammanfattningsvis observerades att behandling med alirokumab som syftade till en sänkning av LDL-kolesterolnivån till 0,65–1,30 mmol/l efter ett nyligen inträffat akut koronart syndrom resulterade i jämförbar sänkning av den kardiovaskulära risken för patienter oberoende av diabetesstatus.

## Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats är lokala reaktioner vid injektionsstället, tecken och symtom på övre luftvägsinfektion och klåda.

## 6.2 Andra relevanta kliniska studier

### CTTC-studien

Relationen mellan LDL-kolesterolsänkning och reduktion av kardiovaskulär risk hämtas från "The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration" (CTTC) [2], vilket är ett projekt som syftar till att genomföra periodiska metaanalyser av stora långtidsstudier av lipidsänkande behandling. Flera olika metaanalyser har publicerats, vilka samtliga ger stöd för att LDL-kolesterolsänkning med statiner ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom. Enligt CTTC-projektets sammanställning av publicerade metaanalyser gällande reduktion av LDL-kolesterol med statiner reduceras risken för hjärt-kärlhändelser och vaskulär död med cirka en femtedel för varje 1 mmol/l som LDL-kolesterolnivån sänks, och att ytterligare nytta uppnås med mer intensiv statinbehandling.

### WANG 2020

En metaanalys av Wang (2020) [13] har visat att reduktionen av kardiovaskulär risk är oberoende av läkemedelsklass vid behandling. Samma metaanalys visar dessutom att riskreduktionen är oberoende av baslinjevärde för LDL-kolesterol och i samma storleksordning för patienter med lägre LDL-kolesterolvärde vid baslinjen. Inga skillnader i riskreduktion mellan patienter med och utan diabetes påvisades.

### TLV:s diskussion

#### *Klinisk effekt för Praluent*

Företaget har i ärendet lämnat in underlag i form av kliniska studier som visar på alirokumabs effekt och säkerhet som stöd för antagandet att alirokumab sänker LDL-kolesterolnivån i patientgruppen som omfattas av ansökan. De olika studierna skiljer sig åt med avseende på design, inklusionskriterier och vilka andra behandlingar som deltagarna mottar under studietiden. De tre studierna Ray 2018 [6], Leiter 2017a [7] och Leiter 2017b [8] anses av TLV vara de mest relevanta studierna för utredningen då de inkluderar diabetespatienter som uppvisar kardiovaskulära riskfaktorer som i störst utsträckning motsvarar patientgruppen i företagets förmånsansökan. Riskfaktorerna inbegriper bland annat målorganskada såsom mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati.

I Sverige ska patienter som är aktuella för behandling med PCSK9-hämmare ha behandlats med maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib utan att nå målnivån för LDL-kolesterol. Basbehandlingen i studierna är i de flesta fall statin, endast en liten andel av studiedeltagarna behandlas med ezetimib. I företagets ansökan inkluderas patienter med tidig debut av typ 1-diabetes med lång duration. Denna patientgrupp har mycket hög kardiovaskulär risk men är inte representerad i de studier som utgör underlaget i ärendet. En ytterligare begränsning utgörs av att många av studierna har korta uppföljningstider och några har även små patientpopulationer. TLV konstaterar därmed att det föreligger osäkerheter rörande i vilken grad resultaten från de olika studierna kan överföras till de diabetespatienter med mycket hög risk för kardiovaskulära händelser som behandlas i Sverige och som ingår i företagets subventionsansökan.

Utifrån resultaten från de kliniska studierna anser TLV dock att det sammantaget finns tillräckligt med evidens för att anta att behandling med alirokumab sänker LDL-kolesterolnivån i patientgruppen som ansökan avser.

Metaanalyser har visat att risken för kardiovaskulära händelser minskar när LDL-kolesterolnivån sänks och att minskningen är oberoende av läkemedelsklass. Inga skillnader avseende

dessa samband har påvisats mellan patienter med och utan diabetes. TLV anser att kunskapsläget avseende sambandet mellan LDL-kolesterolnivån, användning av PCSK9-hämmare och riskreduktion av kardiovaskulära händelser är tillräckligt för att anta att den kardiovaskulära risken för patientgruppen som denna ansökan avser sänks vid behandling med Praluent.

#### *Relativ effekt mellan Praluent och Repatha*

Vid tidigare subventionsbeslut för Praluent (dnr 2373/2018, 3852/2021, 93/2022, 2944/2023) och Repatha (dnr 2138/2018, 2007/2023, 2335/2023) bedömde TLV att ODYSSEY OUTCOMES- och FOURIER-studierna (de pivotala studierna för Repathas effekt och säkerhet) sammantaget visar att behandling med PCSK9-hämmare minskar risken för kardiovaskulär sjukdom. Även om ODYSSEY OUTCOMES- och FOURIER-studierna uppvisar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så bedömde TLV att det är rimligt att anta att effekten av alirokumab och evolokumab inte skiljer sig åt avseende förhållandet mellan minskad LDL-kolesterolnivå och minskad kardiovaskulär risk. TLV bedömde därmed att det är rimligt att anta jämförbar effekt mellan Repatha och Praluent.

I ärendet Repatha (dnr 2007/2023) utvärderades indikationen primärprevention i samma patientgrupp som är aktuell för denna ansökan. TLV konstaterade att risk för stroke och hjärtinfarkt stiger med ökande LDL-kolesterolnivå hos patienter med diabetes samt bedömde att risken för kardiovaskulära händelser reduceras vid behandling med evolokumab (Repatha) i samma utsträckning hos diabetespatienter som hos andra patienter med förhöjda LDL-kolesterolnivåer.

**TLV:s bedömning:** Kliniska studier visar att behandling med alirokumab leder till en signifikant större sänkning av LDL-kolesterolnivån hos diabetespatienter med mycket hög risk för kardiovaskulära händelser jämfört med placebo.

TLV konstaterar att det föreligger ett samband mellan sänkt LDL-kolesterolnivå och minskad risk för kardiovaskulära händelser samt att det är rimligt att anta att en sänkning i LDL-kolesterolnivå ger nytta oavsett med vilken farmakologisk behandling som sänkningen uppnås.

TLV bedömer därmed att det är rimligt att anta att risken för kardiovaskulära händelser hos patientgruppen som avses i denna ansökan minskar genom tillägg av Praluent till behandling med statin och ezetimib.

Vidare bedömer TLV att det är rimligt att utgå ifrån att de två PCSK9-hämmarna Praluent och Repatha har jämförbar effekt med avseende på sänkning av LDL-kolesterolnivån samt minskning av kardiovaskulär risk i aktuell patientgrupp.

## 7 Hälsoekonomi

### 7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baserad på en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Praluent jämförs mot läkemedelskostnaden för Repatha. Företagets kostnadsjämförelse visar att den läkemedelskostnaden per patient och dag är samma eller lägre för Praluent jämfört med Repatha.

Tabell 2: Företagets kostnadsjämförelse, SEK (AUP).

Läkemedel	Förp stl.	Styrka	Pris per förpackning (AUP)	Dosering	Kostnad per dag
Praluent	2	75 mg/150 mg	3 801,80 kr	75 eller 150 mg varannan vecka, eller 300 mg var fjärde vecka	135,78 kr
	3	300 mg	11 308,90 kr		134,63 kr
	6	75 mg/150 mg	11 308,90 kr		134,63 kr
Repatha	1	140 mg	1 925,03 kr	140 mg varannan vecka	137,50–206,25* kr
	2	140 mg	3 801,80 kr		135,78–203,67* kr
	6	140 mg	11 308,90 kr		134,63 alt. 201,94* kr

\*Baserat på dosering 140 mg varannan vecka eller 420 mg var fjärde vecka

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att Praluent bedöms ha jämförbar effekt med Repatha, för diabetespatienter med hög kardiovaskulär risk utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.

### 7.2 Kostnader

#### 7.2.1 Dosering/administrering

##### *Praluent*

Enligt produktresumén för Praluent är den vanliga startdosen 75 mg administrerat subkutant varannan vecka. För patienter som kräver större LDL-kolesterolsänkning (>60 %) kan behandlingen påbörjas med 150 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka (en gång i månaden).

##### *Repatha*

7.2.2 **Kostnadsjämförelse läkemedel**  
Rekommenderad dos Repatha är antingen 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad; båda doserna är kliniskt ekvivalenta.

##### *Praluent*

Ansökt pris för Praluent är 3 801,80 kronor (AUP) för en förpackning innehållande två förfyllda injektionspennor i styrkorna 75 mg eller 150 mg, 11 308,90 kronor (AUP) för en förpackning innehållande sex förfyllda injektionspennor i styrkorna 75 mg eller 150 mg och 11 308,90 kronor (AUP) för en förpackning innehållande tre förfyllda injektionspennor i styrkan 300 mg.

Detta motsvarar en läkemedelskostnad på cirka 49 139 kronor per patient och år.

##### *Repatha*

Fastställt pris för Repatha är 1 925,03 kronor (AUP) för en förpackning innehållande en förfylld injektionspenna, 3 801,80 kronor (AUP) för en förpackning innehållande två förfyllda injektionspennor och 11 308,90 kronor (AUP) för en förpackning innehållande sex förfyllda injektionspennor. Samtliga förpackningar kommer i styrkan 140 mg.

Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 49 139 kronor per patient och år.



**TLV:s bedömning:** TLV har tillfört sidoöverenskommelserna för Praluent och Repatha till detta ärende. Av sidoöverenskommelsen framgår att företagen ska betala en återbäring till regionerna och vad som utgör kostnad efter återbäring. TLV bedömer att uppgiften om kostnad efter återbäring i sidoöverenskommelsen för Repatha omfattas av sekretess (enligt 30 kap. 23 § OSL). Uppgiften bedöms inte kunna lämnas ut till ansökande företag på grund av sekretess (enligt 10 kap. 3 § OSL). Sökanden har således inte tagit del av uppgiften. TLV:s hälsoekonomiska analys baseras sammanfattningsvis på de faktiska kostnaderna för Praluent och Repatha.

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

### 8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

Eftersom Praluent och Repatha bedöms ha jämförbar effekt utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.

Ansökt pris för Praluent 75 mg och 150 mg är samma därför har valet av dos ingen betydelse för beräkningen av läkemedelskostnaderna. I TLV:s kostnadsjämförelse antas patienter administrera 75 mg eller 150 mg Praluent subkutant varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka och att samtliga patienter administrerar 140 mg av Repatha subkutant varannan vecka.

Regionerna och företagen som marknadsför Praluent (dnr 3852/2021) och Repatha (dnr 1965/2021) har båda tecknat en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelserna innebär att kostnaderna för användning av Repatha och Praluent inom läkemedelsförmånerna minskar. TLV har tillfört sidoöverenskommelserna till denna ansökan.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnad för Praluent inte överstiger läkemedelskostnaden för Repatha med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelserna för Praluent och Repatha.

Tabell 3: TLV kostnadsjämförelse utan hänsyn till sidoöverenskommelse, SEK (AUP)

Läkemedel	Förp stl.	Styrka	Pris per förpackning (AUP)	Dosering	Kostnad per patient och år*
Praluent	2	75/150 mg	3 801,80 kr	75 mg eller 150 mg varannan vecka, eller 300 mg var fjärde vecka	49 559,18 kr
	3	300 mg	11 308,90 kr		49 139,86 kr
	6	75/150 mg	11 308,90 kr		49 139,86 kr
Repatha	1	140 mg	1 925,03 kr	140 mg varannan vecka	50 188,28 kr
	2	140 mg	3 801,80 kr		49 559,18 kr
	6	140 mg	11 308,90 kr		49 139,86 kr

\*baserat på 365 dagar

Tabell 4: TLV:s kostnadsjämförelse med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse, SEK (AUP)

Läkemedel	Förp stl.	Styrka	Pris per förpackning (AUP)	Dosering	Kostnad per patient och år*
Praluent	2	75/150 mg	[-----]	75 mg eller 150 mg varannan vecka, eller 300 mg var fjärde vecka	[-----]
	3	300 mg	[-----]		[-----]
	6	75/150 mg	[-----]		[-----]
Repatha	1	140 mg	[-----]	140 mg varannan vecka	[-----]
	2	140 mg	[-----]		[-----]
	6	140 mg	[-----]		[-----]

\*baserat på 365 dagar

TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är låg. Detta eftersom TLV kan räkna på de faktiska läkemedelskostnaderna utifrån de sidoöverenskommelser som har tecknats för Praluent och Repatha.

## 8.2 Samlad bedömning av resultaten

- 8.1.1 Mot bakgrund av att osäkerheten i den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Praluent och relevant jämförelsealternativ Repatha utgår TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Praluent inte överstiger läkemedelskostnaden för Repatha med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Praluent är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

## 9 Regler och praxis

---

### 9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 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.

## 10 Referenser

---

- [1] 1177.se, uppdaterad 2024-06-13.
- [2] Cholesterol Treatment Trialist, "www.cttcollaboration.org," 2024.
- [3] F. Mach, C. Baigent, A. Catapano, K. Koskinas, M. Casula och L. Badimon, *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*, Eur Heart J, vol. 41, no. 1, pp. 111-188, Jan 1 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455, 2019.
- [4] N. Marx, M. Federic, K. S. D. Müller-Wieland, R. A. Ajjan, M. J. Antunes, R. M. Christodorescu, C. Crawford, E. D. Angelantonio, B. Eliasson, C. Espinola-Klein och L. Fauchier, *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC)*, European Heart Journal, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>, 2023.
- [5] klokalistan.se, uppdaterad 2024-06-07.
- [6] K. K. Ray, L. A. Leiter, D. Müller-Wieland, B. Cariou, H. M. Colhoun, R. R. Henry, F. J. Tinahones, M. Bujas-Bobanovic och C. Domenger, *Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial*, Diabetes Obes Metab. 2018 Jun; 20(6): 1479–1489. doi: 10.1111/dom.13257, 2018.
- [7] L. A. Leiter, B. Cariou, D. Müller-Wieland, H. M. Colhoun, S. D. Prato, F. J. Tinahones och K. K. Ray, *Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial*, Diabetes Obes Metab. 2017 Dec; 19(12): 1781–1792. doi: 10.1111/dom.13114, 2017.
- [8] L. A. Leiter, J. L. Zamorano, M. Bujas-Bobanovic, M. J. Louie, G. Lecorps, C. P. Cannon och Y. Handelsman, *Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: A sub-analysis of ODYSSEY COMBO II*, Diabetes Obes Metab. 2017 Jul; 19(7): 989–996. doi: 10.1111/dom.12909, 2017.
- [9] D. Müller-Wieland, D. J. Rader, P. M. Moriarty, J. Bergeron, G. Langslet, K. K. Ray, G. Manvelian, D. Thompson, M. Bujas-Bobanovic och E. M. Roth, *Efficacy and Safety of Alirocumab 300 mg Every 4 Weeks in Individuals With Type 2 Diabetes on Maximally Tolerated Statin*, J Clin Endocrinol Metab 2019 Nov 1;104(11):5253-5262. doi: 10.1210/jc.2018-02703., 2019.
- [10] L. A. Leiter, F. J. Tinahones, D. G. Karalis, M. Bujas-Bobanovic, A. Letierce, J. Mandel, R. Samuel och P. H. Jones, *Alirocumab safety in people with and without diabetes mellitus: pooled data from 14 ODYSSEY trials*, Diabet Med. 2018 Dec; 35(12): 1742–1751. doi: 10.1111/dme.13817, 2018.
- [11] M.-R. Taskinen, S. D. Prato, M. Bujas-Bobanovic, M. J. Louie, A. Letierce, D. Thompson och H. M. Colhoun, *Efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus with or without mixed dyslipidaemia: Analysis of the ODYSSEY LONG TERM trial*, Atherosclerosis 2018 Sep;276:124-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.017. , 2018.
- [12] K. K. Ray, H. M. Colhoun, M. Szarek, M. Baccara-Dinet, D. L. Bhatt, V. A. Bittner, A. J. Budaj, R. Diaz, S. G. Goodman, C. Hanotin, R. A. Harrington, J. W. Jukema och V. Loizeau, *Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial*, Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):618-628. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5. Epub 2019 Jul 1., 2019.

- [13] N. Wang, J. Fulcher, N. Abey Suriya, L. Park, S. Kumar och G. D. Tanna, *Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants*, *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 8, no. 1, pp. 36-49, Jan 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2, 2020.
- [14] janusinfo.se, *uppdaterad 2024-05-28*.

# Bilagor

## **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.

**Bilaga 1 Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.**

**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 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.