

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Underlag för beslut om uppföljning
Nämnden för läkemedelsförmåner

Praluent (alirokumab)

Utvärderad indikation

Praluent är indicerat hos vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, 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 tolererade statindos eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller när statinbehandling är kontraindicerad.

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

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

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor.
Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret.

Översikt

Produkten	
Varumärke	Praluent
Aktiv substans	Alirokumab
ATC-kod	C10AX14
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Sanofi AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2019-03-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av högt LDL-kolesterol, som tillägg till grundbehandling.
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande, beroende på risk för hjärt-kärlhändelser.
Relevant jämförelsealternativ	Ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib
Antal patienter i Sverige	År 2017 behandlades cirka 930 000 patienter med statiner och cirka 46 000 patienter med ezetimib
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	551 miljoner kronor (2017)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Praluent	Förfylld injektionspenna, 150 mg	2 st	3 662,00	3 781,49
Praluent	Förfylld injektionspenna, 150 mg	6 st	10 968,00	11 251,97
Praluent	Förfylld injektionspenna, 75 mg	6 st	10 986,00	11 251,97
Praluent	Förfylld injektionspenna, 75 mg	2 st	3 662,00	3 781,49

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Fredrik Tholander (medicinsk utredare), Hannah Folkesson (hälsoekonom), Linnea Oldsberg (hälsoekonom), Lisa Norberg (jurist), Andreas Uddén (analytiker) och Sofie Gustafsson (senior analytiker)

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

Kliniska experter: Owe Johnson (docent och överläkare). Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2373/2018 (nyansökan) och 2998/2018 (uppföljning)

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

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

Begränsningstext

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

Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3 mmol/l eller högre.

Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-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.

Villkorstext

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.

- 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 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.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Praluent är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.
- Praluent har en tidsbegränsad subvention 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”.
- Företaget har inkommit med en nyansökan som i stort är i linje med tidigare ansökan. Det som skiljer denna ansökan från tidigare års ansökningar (dnr 2097/2016 samt dnr 2481/2017) är att långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES är publicerad.
- Effekten av Praluent studeras i den nyligen publicerade långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES. De nya data som presenterats i studien bekräftar att PCSK9-hämmarna minskar risken för kardiovaskulära händelser, samt att det är rimligt att anta att detta ger en mortalitetsvinst över tid.
- I företagets analyser baseras relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion på utfallet i ODYSSEY OUTCOMES.

- Företaget har i sin ansökan analyserat följande grupper: 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.
- Till skillnad från företaget baseras TLV:s beräkningar på den exakta LDL-gränsen, en så kallad gränspatient. Detta för att utreda huruvida samtliga patienter över LDL-gränsen har en kostnadseffektiv användning.
- TLV analyserar 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 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.
- Höga blodfetter i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden för dessa grupper bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd. TLV bedömer att patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer har en medelhög svårighetsgrad. Även patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer bedöms ha en medelhög svårighetsgrad. Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och tillkommande riskfaktorer som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer bedöms ha en hög svårighetsgrad.
- TLV bedömer att det fortfarande råder osäkerheter avseende läkemedlets effekt, främst gällande den riskreducerande effekten på kardiovaskulär död. Då studieupplägget i ODYSSEY OUTCOMES avsåg studera totala förekomsten av hjärt-kärlhändelser kunde riskreduktion för enskilda utfallsmått inte beläggas entydigt. TLV bedömer det därför vara lämpligast att använda de statistiskt säkerställda relationerna mellan LDL-sänkning och riskreduktion på individuella utfallsmått från CTTC. TLV visar dock ett antal känslighetsanalyser för att belysa osäkerheterna gällande kardiovaskulär död.
- Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Praluent uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3 mmol/l till cirka 370 000 kronor. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för patienter med HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse och ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l är cirka 390 000 kronor. För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer (i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom eller efter hjärtinfarkt) samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 410 000 kronor, 420 000 kronor respektive 520 000 kronor.
- Företaget har redovisat uppgifter gällande subventionsefterlevnad i enlighet med uppföljningsvillkoret i tidigare subventionsbeslut (dnr 2481/2017). TLV bedömer att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret.
- 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 mmol/l eller högre
- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer (i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom 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.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Hyperlipidemi.....	1
2.2	Övriga patienter med hög risk.....	2
2.3	Antal patienter i olika subgrupper som omfattas av indikationen för Praluent... ..	2
2.4	Läkemedlet.....	3
2.5	Behandling och svårighetsgrad.....	4
2.6	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi.....	12
3.1	Effektmått.....	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat.....	18
4.1	Företagets grundscenario.....	18
4.2	TLV:s analyser.....	19
4.3	Budgetpåverkan.....	23
4.4	Samlad bedömning av resultaten.....	24
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	25
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	25
6	Uppföljningsvillkor.....	25
6.1	Företagets redovisning av uppföljningsvillkor.....	25
7	Regler och praxis.....	27
7.1	Den etiska plattformen.....	27
7.2	Författningstext m.m.....	27
7.3	Praxis.....	27
8	Sammanvägning.....	28
9	Referenser.....	31
	Bilagor.....	34
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	34
	Appendix I – Kliniska studier.....	35
	Kombination med statin – placebokontrollerade.....	35
	Kombination med statin – ezetimibkontrollerad.....	35
	Kombination med statin hos HeFH-patienter – placebokontrollerade.....	36
	Monoterapi hos patienter med statinintolerans - ezetimibkontrollerade.....	36
	Tillägg till statinbehandling hos patienter som inte når målen.....	37

1 Bakgrund

Praluent har tidsbegränsad subvention till och med den 31 december 2018. I subventionsbeslutet ingick även ett uppföljningsvillkor där företaget skulle inkomma med data som redovisade vilka patienter som behandlas med Praluent (dnr 2481/2017). Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfetts-sänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används.

Den tidsbegränsade subventionen föranleddes bland annat av att det i tidigare ärenden ansågs föreligga osäkerheter kring vilken effekt behandling med Praluent har på förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och död. Företaget har nu inkommit med en nyansökan där skillnaden jämfört med tidigare är att resultat från långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES har publicerats och används som stöd för antaganden i ansökan. ODYSSEY OUTCOMES -studien visar att Praluent signifikant minskar den totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser relativt placebo, och att incidensen av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering var lägre än för placebo. Studiens resultat visade även en minskad förekomst av kardiovaskulär död med Praluent, dock var effekten inte signifikant. Vidare är det ansökta priset samma som det nu fastställda.

Praluent är av NT-rådet (Rådet för nya terapier) utsett till nationellt införande, vilket innebär att en rekommendation till landstingen och ett införande- och uppföljningsprotokoll finns tillgängligt.

2 Medicinskt underlag

Hjärt-kärlsjukdomar utgör den främsta orsaken till död i Sverige. Årligen drabbas cirka 26 000 personer av akut hjärtinfarkt [1] och ungefär lika många personer drabbas av stroke [2, 3], cirka 25 procent av dessa händelser har dödlig utgång. Andelen som dör efter akut hjärtinfarkt har minskat kraftigt de senaste 20 åren, från 14 600 till 5 700 personer [1].

2.1 Hyperlipidemi

En viktig riskfaktor för hjärt-kärlhändelse är förhöjda nivåer av blodfetter inklusive förhöjda nivåer av kolesterol, framförallt förhöjt LDL- (lågdensitets lipoprotein) kolesterol, så kallat *hyperkolesterolemi*. Den vanligaste formen av hyperlipidemi är dock så kallad *blandad dyslipidemi* som innebär samtidigt höga värden för LDL-kolesterol och triglycerider (TG), med en förekomst på cirka 1 procent [4]. Hyperlipidemi kan orsakas av livsstilsfaktorer eller ärftliga faktorer eller en kombination av dessa. Hyperkolesterolemi kan delas upp i familjär (ärftlig) och icke-familjär hyperkolesterolemi.

Förhöjd nivå av LDL-kolesterol är kopplat till förhöjd risk för kardiovaskulär sjukdom. För patienter som inte har etablerad hjärt- och kärlsjukdom (primärpreventionspatienter) används detta förhållande för att direkt skatta 10-årsrisken för död i hjärtinfarkt med hjälp av SCORE [4, 5]. Enligt SCORE är en specifik nivå av totalkolesterol direkt kopplad till en viss risk utifrån övriga riskfaktorer (kön, ålder, rökning och blodtryck) som också vägs in. För patienter med diabetes, vilka allmänt har ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, används en annan metod att skatta 5-årsrisken för kardiovaskulär sjukdom [4, 6].

För patienter som har etablerad hjärt- och kärlsjukdom (sekundärpreventionspatienter) är skattningen av kardiovaskulär risk mer komplex och fler individuella riskfaktorer måste beaktas för att kunna göra en sammanvägd riskbedömning (SCORE är inte tillämpligt för dessa patienter). Tydligt är dock att dessa patienter har allmänt högre risk och att högre LDL-nivå är kopplat till ökad risk. Vidare anses LDL-kolesterol utgöra en risk vid lägre nivå hos sekundär-

preventionspatienter jämfört med primärpreventionspatienter. Detta speglas i att primärpreventionspatienter har ett mål för LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, och sekundärpreventionspatienter ett mål på 1,8 mmol/l (alternativt 50 procents reduktion) enligt svenska rekommendationer [4].

Enligt läkemedelsverkets behandlingsrekommendation "Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel" [4], definieras patienter med dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom som en grupp med mycket hög kardiovaskulär risk.

2.2 Övriga patienter med hög risk

Det finns även andra patientgrupper som vid höga LDL-kolesterolnivåer har hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser. Exempel på sådana grupper är patienter med högt LDL-kolesterol i kombination med andra riskfaktorer såsom diabetespatienter, patienter med återkommande hjärt-kärlhändelser och patienter med ateroskleros i flera kärlområden, vilket även framhålls av de experter som anlitas i tidigare utredningar av Praluent.

2.3 Antal patienter i olika subgrupper som omfattas av indikationen för Praluent

För patienter som trots optimerad lipidsänkande behandling har en kvarstående LDL-kolesterolnivå över rekommenderad målnivå där detta lett till aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom finns ett stort behov av ytterligare LDL-sänkande behandling (dessa patienter anses ha mycket hög kardiovaskulär risk enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation, se [4]. Behovet kan även anses högre om patienten befinner sig långt över målnivåerna, har tillkommande riskfaktorer (exempelvis diabetes, ärftligt betingad förhöjning av LDL-nivån, återkommande hjärt- och kärlhändelser eller ateroskleros i flera kärlområden), beroende på typ av kardiovaskulär sjukdom, samt beroende på tidpunkten för tidigare händelser.

Patienter med genetiskt orsakad förhöjning av LDL-nivå (familjär hyperkolesterolemi, se nedan) kan anses ha ett stort behov av ytterligare behandling om inte tidigare lipidsänkande behandling räcker för att uppnå rekommenderade målnivåer. Den förhöjda LDL-nivån är för dessa patienter livslång och detta leder ofta till kardiovaskulär sjukdom i unga år. Paralleller kan dras till exempelvis diabetespatienter som inte når målnivåer för HbA1c med enbart grundbehandling.

Sammantaget antalet patienter i sekundärprevention med kvarstående LDL-nivå över rekommenderade målnivåer skattas till ungefär 40 000 individer, och patienter med familjär hyperkolesterolemi i primärprevention som inte når målnivåerna skattas till ungefär 5 000 individer, se vidare diskussion nedan (2.3.1-2.3.2).

2.3.1 Sekundärprevention efter diagnostiserad hjärt-kärlsjukdom

Enligt statistik från Socialstyrelsen finns idag cirka 540 000 patienter som har registrerat i patientregistret med någon av diagnoserna instabil angina, ateroskleros, andra sjukdomar i perifera kärl, aortaaneurysm, hjärtinfarkt eller hjärninfarkt. Detta ger en uppskattning av det antal patienter som kan definieras som sekundärpreventionspatienter med diagnostiserad hjärt-sjukdom. Av dessa patienter behandlas cirka 450 000 patienter med någon statin eller ezetimib, och cirka 40 000 med både statiner och ezetimib. Det senare antalet patienter skulle kunna betraktas som en övre skattning på det maximala antalet patienter i sekundärprevention som skulle kunna vara relevanta för behandling med PCSK9-hämmare, bland annat eftersom föreslagen subventionsbegränsning innebär att patienter ska stå på optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib innan de är aktuella för PCSK9-hämmare. Givetvis kommer alla patienterna inte vara relevanta eftersom en stor andel troligen når målvärdena utan PCSK9-hämmare.

2.3.2 Familjär hyperkolesterolemi

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är en genetisk hjärt-kärlsjukdom med autosomalt dominant ärftlighet. Sjukdomen kan förekomma i både heterozygot och homozygot form. FH är en av de vanligaste genetiska hjärt-kärlsjukdomarna i Sverige. LDL-kolesterol är kraftigt förhöjt hos FH-patienter och de exponeras från tidig ålder för höga kolesterolnivåer. Förekomsten av heterozygot FH (HeFH) är cirka 0,3 till 0,5 procent [7-9], vilket innebär 30 000 - 50 000 patienter i Sverige. Förekomsten av homozygot FH (HoFH) är cirka 1/1 000 000, vilket innebär att cirka 10 personer i Sverige lider av sjukdomen.

Med optimerad lipidsänkande behandling i form av statiner och ezetimib kan en majoritet av FH-patienterna antas uppnå rekommenderade målnivåer för LDL, i synnerhet målet för patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse (2,5 mmol/l, alternativt 50 procents reduktion). Om 90% av FH-patienterna antas uppnå målnivåerna för LDL-kolesterol med optimerad lipidsänkande behandling så finns det cirka 3 000 till 5 000 patienter med en LDL-nivå över rekommenderade målnivåer. Ett antagande är att cirka hälften av dessa patienter på grund av sjukdomens karaktär troligen har fått konsekvenser av sin livslånga förhöjning av LDL-kolesterol i form av olika kardiovaskulära sjukdomar och vårdas därmed sannolikt sekundärpreventivt.

TLV:s bedömning:

Antalet patienter i sekundärprevention som inte når målnivån 1,8 mmol/l med enbart statin och därför även behandlas med ezetimib uppskattas till cirka 40 000 individer. Patienter aktuella för PCSK9-hämmare ska behandlas med optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib enligt föreslagen subventionsbegränsning. Hur stor andel av dessa som når en målnivå under 2,5 mmol/l är osäkert, men utifrån att en stor andel (fler än hälften) hjärtinfarktspatienter når målnivån 1,8 mmol/l i Sverige [10], kan det antas att högst 20 000 patienter har en LDL-nivå över 2,5 mmol/l.

Utifrån antagandet om följsamhet till optimerad lipidsänkande behandling antas det finnas cirka 3000-5000 HeFH-patienter som inte når rekommenderade målnivåer för LDL-kolesterol. Ett rimligt antagande är att cirka hälften av dessa patienter på grund av sjukdomens karaktär troligen har fått konsekvenser av sin livslånga förhöjning av LDL-kolesterol i form av olika kardiovaskulära sjukdomar och vårdas därmed sannolikt sekundärpreventivt.

Sammantaget skattas alltså antalet patienter som kan vara aktuella för PCSK9-hämmare till maximalt 22 500 individer, givet en kvarstående LDL-nivå på 2,5 mmol/l och diagnostiserad hjärt- och kärlsjukdom eller enbart FH. Givet den begränsade förskrivningen sedan marknadsintroduktionen av PCSK9-hämmare i Sverige (totalt cirka 900 patienter i december 2017, två år efter marknadsintroduktion) så utgör detta troligen en hög skattning.

2.4 Läkemedlet

Den 23 september 2015 fick Praluent ett centralt marknadsgodkännande för behandling av hyperlipidemi. Den aktiva substansen i Praluent är alirokumab.

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från produktresumén för Praluent.

2.4.1 Indikation

Praluent är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, som tilläggsbehandling till kostomläggning:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-kolesterol med den maximalt tolererade dosen av en statin, eller

- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som är intoleranta mot statiner, eller för vilka statiner är kontraindicerade.

2.4.2 Verkningsmekanism

Substansen i Praluent, alirokumab, är en fullt human monoklonal immunoglobulin G2 (IgG2) antikropp. Den binder till cirkulerande proteaset PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin typ 9), vilket leder till att PCSK9 hindras från att binda till LDL-receptorerna på levercellernas yta. På så vis hindras den PCSK9-medierade nedbrytningen av LDL-receptorer. Antalet LDL-receptorer som kan binda LDL ökar, vilket medför att leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet ökar. Effekten blir att koncentrationen av LDL-kolesterol i blodet sjunker. LDL-receptorerna binder också lipoproteinrester vilket innebär att alirokumab-behandling kan minska nivån av dessa.

Alirokumab sänker även nivån av lipoprotein (a), Lp(a), vilket är en form av LDL som har visat sig vara en oberoende riskfaktor för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Mekanismen för denna sänkning är dock inte fullständigt klarlagd.

2.4.3 Dosering/administrering

Praluent finns som förfyllda injektionspennor (autoinjektor, 75 mg respektive 150 mg/spruta) och ges under huden (subkutant) i låret, buken eller överarmen. Efter lämplig utbildning kan Praluent administreras av patienten själv.

Rekommenderad startdos för behandling av primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi hos vuxna är 75 mg varannan vecka. För patienter som kräver större LDL-sänkning (> 60 procent) kan behandlingen påbörjas med 150 mg varannan vecka, alternativt 300 mg var fjärde vecka med två sprutor à 150 mg. Dosen individualiseras baserat på patientkaraktäristika såsom utgångsvärde för LDL-kolesterol, behandlingsmål och svar på behandling. Utvärdering kan ske fyra veckor efter insättning eller dostitrering.

Praluent skall kylförvaras (2-8°C). Tiden utanför kylskåp (vid max 25°C) bör ej överstiga 30 dagar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att för flertalet av de patienter som behandlas med Praluent krävs det en kraftig reduktion av LDL-nivåer, varför det kan antas att dosen 150 mg varannan vecka kommer att användas i störst utsträckning.

2.5 Behandling och svårighetsgrad

2.5.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket kom 2014 ut med behandlingsrekommendationer [4] för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel. Rekommendationerna skrevs innan FOURIER-, ODYSSEY OUTCOMES- eller IMPROVE-IT-studien hade publicerats [11-13]¹, och innan PCSK9-hämmare hade introducerats på den svenska marknaden. Socialstyrelsen kom i oktober 2015 ut med nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [14], liksom läkemedelsverkets behandlingsrekommendation innan introduktionen av PCSK9-hämmare. Båda dessa behandlingsriktlinjer är således utgivna innan studieresultat som visar på minskning av kardiovaskulär risk med PCSK9-hämmare hade publicerats.

I behandlingsriktlinjerna framhålls bland annat att förhöjd nivå av LDL-kolesterol utgör en betydande riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och död, och att patienter med dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention) har mycket hög kardiovaskulär

¹ När rekommendationerna publicerades fanns enbart direkt evidens för minskad risk för kardiovaskulär sjukdom genom LDL-sänkning för statinbehandling. FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES och IMPROVE-IT visar på kardiovaskulär riskminskning med PCSK9-hämmare och ezetimib.

risk. Ett primärt mål för högriskpatienter är att sänka nivån av LDL-kolesterol, med målnivåerna stratifierad utifrån riskgrupper; för primärpreventionspatienter uppges till 2,5 mmol/l, och för sekundärpreventionspatienter till 1,8 mmol/l.

I NT-rådets yttrande 2017-02-01 [15] rekommenderas landstingen att använda Repatha eller Praluent i enlighet med rådande subventionsbegränsning och framhåller även att:

- Repatha ska doseras varannan vecka
- Behandling ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin
- Använda Repatha eller Praluent vid behandling av patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres och finansiera läkemedelsbehandlingen i enlighet med landstingets rutiner.

2.5.2 Utdrag ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 2014

För att i tid identifiera de individer som har störst nytta av läkemedelsbehandling görs en riskskattning. Det innebär en samlad bedömning av den totala kardiovaskulära risken baserat på flera samverkande riskfaktorer:

- *anamnes*, till exempel rökning, låg fysisk aktivitet, social belastning och psykosocial stress, tidig menopaus, erektil dysfunktion, diabetes, njursjukdom, kronisk inflammatorisk sjukdom, psykosjukdom, obstruktiv sömnapné eller ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom eller diabetes,
- *statusfynd*, till exempel bukfetma och förhöjt blodtryck, eller
- *laboratoriefynd*, till exempel förhöjda lipidvärden, mikroalbuminuri eller förhöjda blodglukosvärden.

Patienter kan ha mycket hög risk, hög risk, måttlig risk och låg risk. Patienter som redan drabbats av kärlkramp, hjärtinfarkt, stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), perifer kärlsjukdom eller svår kronisk njursjukdom har en mycket hög kardiovaskulär risk.

Lipidsänkande behandling bör erbjudas som en del av riskreducerande åtgärder för patienter med hög eller mycket hög risk.

2.5.3 Utdrag ur Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015

Familjär hyperkolesterolemi är en av de vanligaste genetiska hjärt-kärlsjukdomarna i Sverige, men endast en liten andel bedöms vara diagnostiserade². Hälso- och sjukvården behöver därför i större utsträckning än i dag uppmärksamma tecken på familjär hyperkolesterolemi.

Enligt Socialstyrelsens rekommendation bör hälso- och sjukvården erbjuda barn och vuxna med kraftigt förhöjda nivåer av totalkolesterol eller LDL-kolesterol diagnostik av familjär hyperkolesterolemi med hjälp av kliniska undersökningar och familjehistoria eller DNA-test.

Avgörande för rekommendationen är att tillståndet har en stor svårighetsgrad, att tidig diagnos och behandling minskar risken för insjuknande och död i ischemisk hjärtsjukdom och att det råder en underdiagnostik i Sverige.

2.5.4 Jämförelsealternativ

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling till optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib.

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

² Den fördjupade diagnoskod E78.0A, familjär hyperkolesterolemi, förväntas bli införd från 2019. Detta kommer på sikt att underlätta uppskattningen av antalet patienter med FH i Sverige.

2.5.5 Svårighetsgrad för tillståndet

Praluent är indicerat för en bred patientgrupp med varierande svårighetsgrad. Behandlingen syftar till att minska risken för att drabbas av olika hjärt-kärlhändelser som också har varierande svårighetsgrad. En sammanvägning av svårighetsgraden för det initiala tillståndet, risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse och svårighetsgraden för dessa händelser är utgångspunkten för bedömning av svårighetsgraden i respektive patientgrupp.

Risken att drabbas av dessa allvarliga hjärt-kärlhändelser beror av flera faktorer och varierar mellan olika patientgrupper. Viktiga faktorer är kolesterolnivån i sig, rökning, högt blodtryck, kost och motionsvanor, ärftliga faktorer och/eller tidigare hjärt-kärlhändelser.

Av de olika subgrupperna inom sekundärprevention är svårighetsgraden medelhög till hög enligt TLV:s tidigare bedömning, och bland dessa bedöms stroke, hjärtinfarkt (och dess följsjukdom hjärtsvikt) ha hög svårighetsgrad, eftersom tillståndet kan leda till mycket allvarlig skada, betydande invaliditet, lång konvalescens, men även för tidig död. Kärlkramp och fönstertittarsjuka bedöms ha medelhög svårighetsgrad eftersom sannolikheten är stor för betydande olägenhet, försämrad livskvalitet och ökad sjuklighet.

Generellt är tillkommande sjuklighet såsom diabetes, återkommande hjärt-kärlhändelser, ateroskleros i flera kärlområden, nyligen inträffade hjärt- och kärlhändelser och FH tillkommande riskfaktorer som ytterligare ökar den kardiovaskulära risken, och därmed även öka svårighetsgraden. För diabetes [4] och FH [16] ses exempelvis en fördubbling av mortalitetsrisken, och antalet kardiovaskulära händelser ökar med mer än 60 procent för patienter med kardiovaskulär sjukdom i flera olika kärlområden jämfört med ett kärlområde [17]. Till detta bedöms risken öka med ökad LDL-nivå.

Patientgruppen FH som helhet är heterogen med betydande variation i svårighetsgrad, framför allt beroende på vilken mutation patienten har, och om patienten har en homzygot eller heterozygot form av sjukdomen. För HeFH leder obehandlad sjukdom till hjärt-kärlsjukdom i tidig ålder; hälften av männen får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder. Medelåldern för kardiovaskulär död framstår som upp till 20 år lägre för FH-patienter jämfört med genomsnittspopulationen [16]. Sjukdomen och den ökade risken är livslång och, om inte adekvat behandlad, progredierande.

Socialstyrelsen bedömer att familjär hyperkolesterolemi har stor svårighetsgrad³ [18]. Läke-medelsverket framhåller att indikationen för statinbehandling vid FH är stark och bör ges i hög dos och kombineras med andra preparat för att uppnå fullgod effekt avseende LDL-nivå ($\leq 2,5$ mmol/l eller 50% reduktion för FH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse) [4].

TLV:s bedömning:

Hyperlipidemi i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till, samt risken att drabbas av dessa tillstånd. 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.

Svårighetsgrad för subgrupper som är aktuella för subvention

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer: Medelhög svårighetsgrad. Sekundärprevention efter diagnostiserad hjärt- och kärlsjukdom innefattar olika diagnoser med olika svårighetsgrad, från medelhög till hög. Risken för ytterligare kardiovaskulära händelser bedöms som hög eller mycket hög för denna grupp. För

³ Socialstyrelsen graderar svårighetsgraden i skalan liten, måttlig, stor och mycket stor.

patienter som inte uppnår rekommenderad LDL-nivå bedöms svårighetsgraden som minst medelhög och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling som högt.

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och tillkommande riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller diagnostiserad ateroskleros i flera kärlområden, och som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer: Hög svårighetsgrad. Denna grupp har tillkommande riskfaktorer som höjer risken för nya hjärt- och kärlhändelser jämfört med sekundärpreventionspatienter utan dessa tillkommande risker. Sammantaget bedöms risken för ytterligare kardiovaskulära händelser som mycket hög för denna grupp, och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling som mycket högt.

Patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer: Medelhög svårighetsgrad. Sjukdomen är livslång och medför en förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom i tidig ålder samt förkortad medellivslängd. För patienter som inte uppnår rekommenderad LDL-nivå bedöms svårighetsgraden som minst medelhög och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling som högt.

2.6 Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Praluent har utvärderats i 10 kliniska fas III-studier där fem var placebokontrollerade och fem ezetimibkontrollerade. Totalt studerades drygt 5 000 patienter med familjär och icke-familjär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, se Appendix I – Kliniska studier.

I ansökan hänvisar företaget främst till resultaten av ODYSSEY OUTCOMES som belägg för påvisad kardiovaskulär nytta av behandling med Praluent [12, 19]. Företaget hänvisar även till långtidsstudien FOURIER, där PCSK9-hämmaren Repathas effekt på kardiovaskulär sjuklighet och död har studerats (se avsnitt 2.6.1, FOURIER-studien).

ODYSSEY OUTCOMES [12, 19]

Studieresultaten presenterades på konferensen American Congress of Cardiology i mars 2018 och publicerades i november 2018 [12, 19, 20]. Studien var randomiserad och dubbelblind och inkluderade totalt 18 924 patienter (Praluent: placebo 1:1) över 39 år med akut koronart syndrom (1-12 månader innan randomisering) med kvarstående LDL-kolesterol $\geq 1,8$ mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling. Doseringen i studien anpassades individuellt (75 mg eller 150 mg varannan vecka) så att ett maximalt antal patienterna uppnådde en LDL-kolesterolnivå på 0,65-1,3 mmol/l.

Syftet var att utvärdera effekten på hjärt-kärlhändelser av Praluent som tillägg till optimerad lipid-sänkande behandling, definierad som 40-80 mg/dag atorvastatin, 20-40 mg/dag rosuvastatin, eller maximalt tolererbar dos av dessa i minst 2 veckor. Primärt utfallsmått innefattade koronar hjärtdöd, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp. Sekundärt utfallsmått innefattade bland annat kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, inläggning på grund av instabil angina eller revaskularisering.

Studien var upplagd för att med 90 procents statistisk styrka kunna detektera 15 procents riskreduktion i primär sammansatt endpoint med en signifikansnivå på 2,5 procent, vilket innebar att 1613 primära händelser beräknades krävas. Studien var inte upplagd för att studera individuella utfallsmått.

Studien pågick tills det prespecificerade antalet primära händelser var uppnått och överlevande patienter hade följts i minst två år. I jämförelse med placebo gav tillägg med Praluent

cirka 50 procent sänkning av LDL-kolesterol, 15 procent riskreduktion av det primära utfallsmåttet och 12 procent riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet.

Analys av de individuella utfall som ingick i primärt och sekundärt utfallsmått presenterades också. Detta visade att behandling med Praluent gav lägre förekomst av bland annat totalmortalitet (15%) kardiovaskulär död (12%), hjärtinfarkt (14%), instabil angina (39%), stroke (27%) och revaskulariseringar (12%) jämfört med placebo. Resultaten pekar även på att riskreduktionen av primärt effektmått var störst för patienter med högst LDL-nivå vid baslinjen; 24 procent riskreduktion för patienter med LDL över 2,6 mmol/l jämfört med 15 procent riskreduktion för hela populationen.

TLV:s diskussion: Mot bakgrund av att studiens upplägg ger osäkerhet avseende individuella utfall vilka inte samtliga är strikt statistiskt signifikanta, så bör resultaten avseende dessa till viss del betraktas som explorativa. Givet denna reservation pekar resultaten (bortsett från kardiovaskulär död så omfattar ovan redovisade individuella utfall, under förutsättningarna, statistiskt signifikanta konfidensintervall) på en tydlig kardiovaskulär nytta med Praluent.

2.6.1 Andra relevanta studier

CTTC-projektet [21]

“The Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration” är ett projekt som syftar till att genomföra periodiska metaanalyser av stora långtidsstudier av lipidsänkande behandling.

Flera olika metaanalyser har publicerats, exempelvis om allmän effekt och säkerhet vid kolesterolsänkande behandling (90 000 patienter från 14 studier) [22], av effekten av intensiv LDL-sänkning (170 000 patienter från 26 studier) [23], om effekt och säkerhet hos män jämfört med kvinnor (174 000 patienter från 27 studier) [24] och avseende effekt och säkerhet hos individer med låg kardiovaskulär risk (174 000 patienter från 27 studier) [25].

På CTTC-projektets hemsida [21] summeras resultatet av de olika metaanalyserna med att reduktion av LDL-kolesterol med statiner substantiellt reducerar risken för hjärt-kärlhändelser och vaskulär död med cirka 1 femtedel för varje 1 mmol/l som LDL-kolesterolnivån sänks, och att ytterligare nytta uppnås med mer intensiv statinbehandling.

IMPROVE-IT-studien [11]

Studien syftade till att utvärdera effekten av behandling med ezetimib 10 mg som tillägg till basbehandling med simvastatin 40 mg avseende LDL-sänkning, hjärt-kärlhändelser och död. Sammanlagt studerades drygt 18 000 patienter (25 procent kvinnor) med akut koronart syndrom/hjärtinfarkt i stabilt skede i 39 länder.

Patienterna i IMPROVE-IT följdes i genomsnitt under 6,5 år. Patienternas medelålder var 64 år, 27 procent hade diabetes och 21 procent hade tidigare haft hjärtinfarkt. Studien visade en medelsänkning av LDL-kolesterol med 23 procent bland patienter som fått tilläggsbehandling med ezetimib. LDL-nivåerna var efter studien i genomsnitt 1,4 respektive 1,8 mmol/l.

Patienter som behandlades med ezetimib plus basbehandling drabbades av 2 572 primära händelser (32,7 procent) jämfört med 2 742 händelser i kontrollgruppen (34,7 procent).

Den sammanlagda sekundära utfallsvariabeln kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke drabbade också signifikant färre patienter i gruppen som behandlades med ezetimib plus basbehandling jämfört med kontrollgruppen (hazardratio 0,90; 95 procent KI: 0,84–0,97; P = 0,003).

Slutsatsen av IMPROVE-IT är att tillägg av ezetimib 10 mg till simvastatin 40 mg vid sekundärprevention efter akut koronart syndrom/hjärtinfarkt leder till signifikant minskad risk för

ytterligare hjärt-kärlhändelser och död. Studien visar dock ingen signifikant skillnad i total dödlighet eller död i hjärt-kärlhändelser som separata utfallsmått.

FOURIER-studien [13]

En randomiserad, dubbelblind studie som inkluderade totalt 27 564 sekundärpreventionspatienter randomiserade till Repatha (13 784 patienter) eller placebo (13 780 patienter). Syftet var att utvärdera effekten på hjärt-kärlhändelser av Repatha som tillägg till optimerad lipid-sänkande behandling (definierad som minst 20 mg atorvastatin (eller ekvivalent) dagligen, med eller utan ezetimib. Primärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp eller revaskularisering. Sekundärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke.

För att inkluderas i studien krävdes en LDL-kolesterolnivå $\geq 1,8$ mmol/l (eller icke-HDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/l) samt att patienterna haft antingen hjärtinfarkt, hjärninfarkt eller etablerad perifer artärsjukdom. Patienterna fick själva välja dos; antingen 140 mg/vecka, eller 420 mg/månad.

Studien pågick tills det prespecificerade antalet händelser (1630 stycken, mediantid uppföljning var 2,2 år) var uppnått och studiens statistiska kriterier var uppfyllda (90% power att detektera en 15% riskreduktion för det sekundära utfallsmåttet). Studien var inte upplagd för att studera individuella utfallsmått. I jämförelse med placebo gav tillägg med Repatha 59 % sänkning av LDL-kolesterol, 15% riskreduktion av det primära utfallsmåttet och 20% riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet.

Analys av de individuella utfallen redovisas i studien trots att studieupplägget inte syftade till att fastställa effekten på dessa variabler med statistiskt signifikanta P-värden, dessa utfall bör därför betraktas som explorativa. Givet dessa förbehåll så bestämdes riskminskningen för hjärtinfarkt till 27%, för stroke till 21% och för revaskularisering till 22%, samtliga tre med signifikanta konfidensintervall enligt den explorativa analysen. Effekten på kardiovaskulär död var inte signifikant under dessa förutsättningar. Incidensen för hjärtinfarkt var 468 patienter med Repatha jämfört med 639 för placebo, för stroke 207 patienter med Repatha jämfört med 262 med placebo och för koronar revaskularisering 759 patienter jämfört med 965 med placebo. För kardiovaskulär död var incidensen 251 patienter med Repatha jämfört med 240 patienter med placebo, för dödlig hjärtinfarkt eller stroke var den sammanlagda incidensen 56 patienter jämfört med 63 för placebo. Incidensen för dödlig hjärtinfarkt (25 patienter för Repatha jämfört med 30 för placebo) ligger till grund för den riskreduktion som företaget använder för kardiovaskulär död i sin hälsoekonomiska analys.

I studien presenteras även en indirekt jämförelse av Repathas riskreduktionsnivåer för olika kardiovaskulära händelser per 1 mmol/l reduktion av LDL-kolesterol jämfört med de som fås med statinbehandling enligt CTTC-projektet [23]. Denna jämförelse visar att de riskreduktioner som fås med Repatha inte statistiskt avviker från de som fås med statiner. Vidare genomfördes subgruppsanalyser avseende till exempel grupper med och utan ezetimib i grundbehandlingen, grupper med olika LDL-nivå vid baslinjen och för grupper med olika intensitet i sin statinbehandling. Subgruppsanalysen visade att resultatet i stort är jämförbart mellan olika grupper.

GLAGOV [26]

Ett multicenter, randomiserad, dubbelblind studie på 78 veckor där effekten av PCSK9-hämmaren Repatha på volymen på aterosklerotisk plack studerades. Totalt 968 patienter som till övervägande del stod på högtintensiv eller moderat statinbehandling randomiserades till 420mg Repatha 1 gång per månad (484 patienter) eller placebo (484 patienter).

Primärt utfallsmått var procentuell förändring i plackvolym och sekundärt utfallsmått nominell förändring i normaliserad total plackvolym. Repatha reducerade den procentuella plackvolymen (primärt utfallsmått) med 1 procent relativt placebo, samt den nominella plackvolymen (sekundärt utfallsmått) med 4,9 mm³ relativt placebo. Fler patienter reducerade plackvolymen med Repatha jämfört med placebo (17 % och 12 % för primärt respektive sekundärt utfallsmått).

EBBINGHAUS [27]

En delstudie till FOURIER som studerar Repathas effekt på kognitiv förmåga. Motivet till studien är bland annat att kolesterol är nödvändigt för hjärnans normala funktion och att kraftigt sänkta kolesterolnivåer kan ha negativ inverkan på minnet. 1974 patienter från FOURIER ingår i studien. Primärt utfallsmått innefattar ett test på det spatiala arbetsminnet och data visar att Repatha var non-inferior jämfört med placebo.

2.6.2 Biverkningar

Data från nio placebo-kontrollerade fas II- och fas III-studier av Praluent som tillägg till studier hos patienter med hyperkolesterolemi (HeFH och ej HeFH) analyserades sammanslaget [28] för att värdera säkerhetsprofilen för Praluent. Totalt omfattades då 2476 patienter som behandlats med Praluent och 1276 patienter som fått placebo. Data från EBBINGHAUS visar inte på några negativa kognitiva effekter med PCSK9-hämmare Repatha.

Det var ingen tydlig skillnad avseende allvarliga biverkningar mellan alirokumab och placebo bortsett från att behandling med alirokumab ledde till fler lokala injektionsreaktioner såsom rodnad, klåda och svullnad.

TLV:s diskussion

De två långtidsstudierna ODYSSEY OUTCOMES och FOURIER har utvärderat effekten av Praluent respektive Repatha på förekomsten av kardiovaskulära händelser. Båda studierna visar på minskad sammansatt risk (primära eller sekundära kompositmått omfattar hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död och revaskulariseringar) av olika kardiovaskulära händelser (se Tabell 1). Riskminskningen var jämförbar för båda preparaten. Vad gäller de individuella utfallen så var ingen av studierna utformade för att studera dessa utfall, och resultaten för dessa parametrar bör betraktas mot denna bakgrund och tolkas med försiktighet. Givet dessa förutsättningar så ger båda preparaten jämförbar riskminskning avseende hjärtinfarkt, stroke och revaskularisering. Gällande kardiovaskulär död så visade ODYSSEY OUTCOMES på icke-signifikant minskning för Praluent, och FOURIER för Repatha på icke-signifikant ökning.

Tabell 1 Utfall Praluent och Repatha

		Hasardkvot	Konfidensintervall	P-värde
Primärt utfall	Praluent	0,85	0,78-0,93	0,0003
	Repatha	0,85	0,79-0,92	<0,001
Hjärtinfarkt	Praluent	0,86	0,77-0,96	0,006
	Repatha	0,73	0,65-0,82	<0,001
Stroke	Praluent	0,73	0,57-0,93	0,01
	Repatha	0,79	0,66-0,95	0,01
Revaskularisering	Praluent	0,88	0,79-0,97	0,009
	Repatha	0,78	0,71-0,86	<0,001
Kardiovaskulär död	Praluent	0,88	0,74-1,05	0,15
	Repatha	1,05	0,88-1,25	0,62
Totalmortalitet	Praluent	0,85	0,73-0,98	0,026
	Repatha	1,04	0,91-1,19	0,54

Studierna pågick tills det prespecificerat antal händelser som behövdes för att uppnå signifikans för sammansatta utfallsmått hade uppnåtts. För att statistiskt säkerställa skillnader i individuella utfall så krävs betydligt större studiepopulation eller längre studier, och slumpfaktorer kan därmed anses påverka resultatet för enskilda utfallsparametrar. Exempelvis så var FOURIER utformad så att 1630 händelser behövdes för att med 90 procents statistisk styrka (power) påvisa en signifikant relativ riskminskning på 15 procent i ett sammansatt utfallsmått. Avseende kardiovaskulär död så inträffade 491 dödsfall i studien, vilket innebär att studien hade behövt skalas upp avsevärt för att kunna säkerställa denna effekt med samma precision som det sammansatta primära utfallsmåttet.

Sammantaget kan det sägas att båda preparaten med statistisk säkerhet ger en minskning av sammansatt kardiovaskulär risk relativt placebo. Gällande effekten på enskilda risker så pekar det minskade antalet hjärtinfarkter, strokes och revaskulariseringar på att förekomsten minskas med behandling med PCSK9-hämmare. Eftersom hjärtinfarkt och strokes är potentiellt dödliga händelser är det rimligt att användningen leder till en mortalitetsvinst, vilket även stöds av resultaten i ODYSSEY OUTCOMES-studien.

Resultaten i båda studierna avseende kardiovaskulär riskreduktion per 1 mmol/l LDL-reduktion framstår som jämförbar med effekten av statinbehandling, det vill säga i linje med CTTC-studierna och sammanfattningar på området [11, 22-25, 29-31]. Detta stärker rimligheten av att använda riskreduktionsparametrar från CTTC i den hälsoekonomiska analysen.

Utifrån att preparaten framstår som jämförbara avseende effekt på kardiovaskulär risk kvarstår frågan om LDL-principens validitet för PCSK9-hämmare. LDL-nivå anses allmänt utgöra en stark riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och död, vilket exempelvis speglas i SCORE-algoritmen som skattar risken att dö i stroke eller hjärtinfarkt över en 10-årsperiod. Enligt denna är det tydligt att förhöjd LDL-nivå är kopplad till förhöjd risk. Vidare ger patienter med genetiskt betingad förhöjning av LDL-nivån (FH-patienter) ett tydligt belägg för att en hög LDL-nivå ökar förekomsten av aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom.

För de olika lipid-sänkande läkemedlen så är beläggen för riskminskning av kardiovaskulär sjukdom i proportion till LDL-sänkning starkast för statiner [25, 30], men det finns även belägg för att andra metoder att sänka LDL-nivån ger en riskreduktion som står i motsvarande proportion till den LDL-sänkning som uppnås [29]. För PCSK9-hämmare finns nu belägg för detta genom FOURIER- och ODYSSEY OUTCOMES-studien. För Repatha speglas detta även av att godkänd indikation nu tydliggör att preparatet ger minskad risk för kardiovaskulär sjukdom genom att sänka LDL-nivån.

ODYSSEY OUTCOMES ger ökad tilltro till PCSK9-hämmarnas effekt eftersom denna studie ger ett resultat beträffande sammansatt riskminskning som är i nivå med resultatet i FOURIER. Båda dessa studier visar dessutom liknande minskning av förekomsten av antalet hjärtinfarkter, strokes och revaskulariseringar. Vad gäller effekt på mortalitet så stärker ODYSSEY OUTCOMES sannolikheten att PCSK9-hämmare efter långtidsbehandling ger en mortalitetsvinst, vilket inte kunde beläggas i FOURIER.

TLV:s bedömning:

Sammantaget visar ODYSSEY OUTCOMES- och FOURIER-studierna att behandling med PCSK9-hämmare minskar risken för kardiovaskulär sjukdom. Riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning bedöms jämförbar med statinbehandling. Även om studierna 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. Det minskade antalet hjärtinfarkter och strokes jämfört med placebo som ses i båda studierna leder rimligen till att behandling med PCSK9-hämmare ger en mortalitetsvinst, vilket även stöds av den minskade mortalitet som rapporteras från ODYSSEY OUTCOMES-studien.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en nyansökan där skillnaden jämfört med tidigare ansökningar (dnr 2097/2016 samt dnr 2481/2017) är att [-----].

Den hälsoekonomiska analysen bygger på [-----]
-----] Modellen skattar kostnadseffektiviteten av Praluent som tillägg till grundbehandling jämfört med endast grundbehandling, för patienter med risk för hjärt-kärlhändelse. Med grundbehandling menas en kombination av maximal tolererbar statinbehandling och ezetimib. Modellstrukturen visas i figuren nedan:

Figur 1 Modellstruktur

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

I modellen startar patienterna i [-----]
-----]
-----].

[-----]
-----]
-----].

[-----]
-----]
-----].

I grundscenariot antas samtliga patienter påbörja behandlingen med 150 mg varannan vecka. Patienterna fortsätter därefter att stå på samma dosering under hela modelleringsförfarandet med antaganden kring full följsamhet samt bibehållen LDL-sänkning under hela modelleringen. Vidare antar modellen en [-----] och kostnader och effekter diskonterades med tre procent.

Företaget har inkommit med analyser på följande patientgrupper inom godkänd indikation⁴:

- 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
- 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

Dessa betydande riskindikatorer definieras som:

⁴ Företagets modell möjliggör även för flera patientgrupper att analyseras, exempelvis HeFH i primärprevention.

- Familjär hyperkolesterolemi (FH)
- Diabetes mellitus
- Omfattande/progressiv sjukdom, det vill säga ateroskleros i fler kärlområden

Se Tabell 2 nedan för patientkaraktäristika för respektive, av företaget analyserad, patientgrupp.

Tabell 2 Patientkaraktäristiska av företagens analyserade patientgrupper

Patientgrupp	Fördelning (%) av patienter	LDL-gränsvärde (mmol/l)	LDL-medelvärde (mmol/l)	Andel diabetes	Andel män	Initial ålder
Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med betydande riskindikatorer	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
- Riskindikator diabetes	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
- Riskindikator omfattande/progressiv sjukdom	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Riskindikator FH	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer det vara relevant att basera beräkningar på den exakta LDL-gränsen, en så kallad gränspatient. Detta för att utreda huruvida samtliga patienter över LDL-gränsen har en kostnadseffektiv användning.

TLV anser det även relevant att redovisa kostnaden per vunnet QALY för hela gruppen ovan den valda LDL-gränsen. Detta görs som en känslighetsanalys.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Risk för hjärt-kärlhändelse

Den hälsoekonomiska modellen bygger på att patienter som behandlas med Praluent som tillägg till statiner och ezetimib erhåller nytta i form av minskad frekvens av icke-dödliga och dödliga hjärt-kärlhändelser jämfört med patienter som endast behandlas med statiner och ezetimib.

Företaget antar ett loglinjärt samband mellan LDL-kolesterol och minskad risk för hjärt-kärlhändelser, vilket innebär att patienter med höga LDL-värden har större nytta av behandling med PCSK9-hämmare än patienter med lägre LDL-värden.

Företagets modellering av risk i behandlingsarm respektive kontrollarm sker på följande sätt:

1. Företaget modellerar en risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser för respektive patientgrupp i kontrollarmen, det vill säga för patienter som inte behandlas med Praluent. Risker i kontrollarmen justeras utifrån vald ingångsålder, [-----]
2. Företaget modellerar en ny risk i behandlingsarmen för patienter som behandlas med Praluent utifrån LDL-reduktion och relativ riskreduktion.

Steg 1 och 2 beskrivs nedan.

1. Risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse i kontrollarmen

För att beräkna risken att drabbas av hjärt-kärlhändelser för patienter som inte behandlas med Praluent (kontrollarmen) har företaget använt registerdata och publicerade studier. För patienter med AKS har data från de svenska nationella patient- och dödsorsaksregistren samt patientdata från UK THIN använts [32, 33].

När patienterna har drabbats av en händelse modelleras en ny risk att återinsjukna för dessa patienter. Risken att återinsjukna baseras på en svensk registerstudie [32]

Risken är beräknad utifrån en viss patientkaraktäristika som skiljer sig åt från den population som modelleras i den hälsoekonomiska modellen. Därför har företaget låtit justera risken för ålder, diabetes och LDL-kolesterol så att den överensstämmer med populationen i modellen.

Företaget har justerat risken enligt följande:

- [-----

-----].
- [-----

-----]
- [-----

-----].

2. Risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse i behandlingsarmen

I modellen antas Praluent generera en LDL-sänkande effekt. För samtliga patientgrupper används effektdata från studien ODYSSEY OUTCOMES. I kontrollarmen appliceras ingen ytterligare LDL-sänkning eftersom samtliga patienter har behandling med statiner och ezetimib. Sänkt LDL-kolesterol antas leda till en lägre risk för kardiovaskulära händelser.

Företaget modellerar sedan en risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser utifrån förväntad LDL-reduktion och relativ riskreduktion till följd av behandling. I modellen finns behandlingsmöjlighet med statin, ezetimib, Praluent eller kombinationer av dessa, vilket bidrar till olika grad av LDL-reduktion och relativ riskreduktion.

[-----] företaget använt relativa riskreduktioner för olika kardiovaskulära händelser från ODYSSEY OUTCOMES istället för från CTTC i sitt grundscenario. I modellen går det också att välja användning av CTTC för relativa riskreduktionsparametrar. Se Tabell 3 nedan för relativa riskreduktioner per 1,0 mmol/l sänkning från ODYSSEY OUTCOMES och Tabell 4 med motsvarande siffror från CTTC.

Tabell 3 Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser från ODYSSEY OUTCOMES

Kardiovaskulär händelse	Population	[-----]	[-----]	Källa
Hjärtinfarkt	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[12]
Instabil angina pectoris	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	
Revaskularisering	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	
Hjärninfarkt (stroke)	[-----] [-----]	[-----] [-----]	[-----] [-----]	

	[-----]	[-----]	[-----]	
Kardiovaskulär död	[-----]	[-----]	[-----]	
	[-----]	[-----]	[-----]	

Tabell 4 Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser från CTTC

Kardiovaskulär händelse	RR medelvärde	Källa
Hjärtinfarkt	[-----]	[-----]
Revaskularisering	[-----]	
Hjärninfarkt (stroke)	[-----]	
Kardiovaskulär död	[-----]	

Företaget har, efter förfrågan från TLV, inkommit med en kompletterande analys av riskreduktion där resultatet från CTTC har viktats med resultatet från ODYSSEY OUTCOMES på grupp-nivå. Den viktade analysen tar enbart indirekt hänsyn till patientantalen genom en viktning av normal distributionen från de olika studierna. Företaget påpekar att en sådan ojusterad metaanalys är förknippad med hög osäkerhet. Detta på grund av att studierna är olika gällande studietid, utfallsmått, studiedesign och patientkaraktäristika. Företaget påpekar också att CTTC innehåller mer än 170 000 patienter som följdes i medeltal cirka fem år. ODYSSEY OUTCOMES-studien inkluderar cirka 19 000 patienter som följdes i medeltal cirka 2,8 år. Företaget uppger vidare att data på individnivå skulle behövas för att möjliggöra en robust metaanalys där justeringar kan göras för diverse confounders. Företaget påpekar att resultatet bör tolkas med försiktighet. Se Tabell 5 nedan för resultatet.

Tabell 5 Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser från viktad analys

Kardiovaskulär händelse	[-----]	[-----]	Källa
Hjärtinfarkt	[-----]	[-----]	[-----]
Instabil angina pectoris	[-----]	[-----]	
Hjärninfarkt	[-----]	[-----]	
Revaskularisering	[-----]	[-----]	
Kardiovaskulär död	[-----]	[-----]	

TLV:s diskussion

I den hälsoekonomiska modellen skiljer sig nytto-viktsförlusten vid olika hälsotillstånd som död, hjärtinfarkt och stroke vilket medför att det i modellen krävs individuella utfallsmått. Då studieupplägget i ODYSSEY OUTCOMES avsåg studera totala förekomsten av hjärt-kärlhändelser sågs endast statistisk signifikans för en del av de individuella utfallen. Enligt TLV:s bedömning är det svårt att avgöra tillförlitligheten av de värden som faktiskt rapporteras för de enskilda utfallsmåtten, och som visar på minskad incidens av hjärtinfarkt, stroke, revaskularisering och kardiovaskulär död. Därtill bedömer TLV att det sammansatta kompositmåttet i ODYSSEY OUTCOMES kan överdriva enskilda effekter.

Som tidigare diskuterats är beläggen för riskminskning av kardiovaskulär sjukdom i proportion till LDL-sänkning starkast för statiner (se avsnitt 2.6 Klinisk effekt och säkerhet). För PCSK9-hämmare finns nu belägg för detta genom studierna ODYSSEY OUTCOMES (Praluent) och FOURIER (Repatha), som visar att riskreduktion står i proportion till mmol/l LDL-sänkning.

Företaget har i sitt grundscenario modellerat relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion baserat på ODYSSEY OUTCOMES-studien. Sammantaget avviker inte ODYSSEY OUTCOMES-studien statistiskt från utfallet i CTTC-studien. Om det antas att enskilda effektmått anses vara kopplade till LDL-sänkning oavsett metod kan den minskning av enskilda kardiovaskulära händelser som fås med statiner anses relevant även för PCSK9-hämmare. Detta medför att enskilda riskreduktionsparametrar som är statistiskt belagda för statinbehandling skulle kunna användas i den hälsoekonomiska modellen. TLV använder därför riskreduktionsparametrar från CTTC i sina analyser med redovisar känslighetsanalyser där data över riskreduktion hämtas från ODYSSEY OUTCOMES.

Företaget har inkommit med en metaanalys som viktat utfallen för riskreduktionsparametrar i studierna CTTC och ODYSSEY OUTCOMES. TLV anser, i enlighet med företaget, att en sådan ojusterad viktad analys är förknippad med osäkerheter men att det ändå finns ett värde att se att resultaten är i linje med CTTC. Riskreduktionsparametrar från den viktade analysen används i känslighetsanalyser.

ODYSSEY OUTCOMES ger ökad tilltro till PCSK9-hämmarnas effekt eftersom denna studie ger ett resultat beträffande sammansatt riskminskning som är i nivå med resultatet i FOURIER (Repatha). Båda dessa studier visar dessutom liknande minskning av förekomsten av antalet hjärtinfarkter, strokes och revaskulariseringar. Vad gäller effekt på mortalitet så stärker ODYSSEY OUTCOMES sannolikheten att PCSK9-hämmare efter långtidsbehandling ger en mortalitetsvinst, vilket inte kunde beläggas i FOURIER. Sammantaget bedöms därför de nya data som presenterats från ODYSSEY OUTCOMES bekräfta att PCSK9-hämmare minskar risken för kardiovaskulära händelser.

Trots att ODYSSEY OUTCOMES visar på ett samband mellan LDL-sänkning och riskreduktion så bedömer TLV att det kvarstår osäkerhet gällande effekt på det utfallsmåttet kardiovaskulär död då detta enskilda utfallsmått inte var statistiskt signifikant i studien. För att beakta osäkerheterna gällande Praluent's effekt på kardiovaskulär död har TLV begärt in en hälsoekonomisk modell som möjliggör att fördröja den riskreducerande effekten på mortalitet. TLV antar att den riskreducerande effekten fördröjs i två år vilket ungefär motsvarar ODYSSEY OUTCOMES studietid. Resultaten presenteras som en känslighetsanalys. TLV presenterar även känslighetsanalyser där Praluent inte antas generera någon riskreducerande effekt på kardiovaskulär dödlighet. En sådan analys visar på att riskreduktionen på kardiovaskulär död påverkar kostnadseffektiviteten mycket. Enligt TLV:s bedömning är detta ett mindre sannolikt scenario då det är rimligt att tro att en mortalitetsvinst kan ses, åtminstone efter längre tids behandling.

TLV:s bedömning: Enligt TLV är det svårt att avgöra tillförlitligheten av de faktiska värden som rapporteras för de enskilda utfallsmåtten i ODYSSEY OUTCOMES. Det mest statistiskt säkerställda underlaget för relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion på individuella utfallsmått kommer från CTTC. I TLV:s grundscenario används därför den faktiska LDL-sänkning som ses i ODYSSEY OUTCOMES, men relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion baseras på CTTC.

TLV delar företagens bedömning att företagens viktade utfallsmått är förknippade med osäkerheter. Sammantaget ger den viktade analysen riskreduktionsparametrar som är i linje med CTTC och resultaten presenteras i känslighetsanalyser.

TLV bedömer dock att det kvarstår osäkerheter gällande Praluent's effekt, främst gällande kardiovaskulär dödlighet som är ett drivande utfallsmått i den hälsoekonomiska modellen. Mot bakgrund av detta görs ett antal känslighetsanalyser där antagande om riskreducerande effekt på kardiovaskulär död varierar.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget använder ålders- och könsjusterade nyttovikter från Burström et al [34]. För att justera för hjärt-kärlhändelser har företaget utgått från en studie av Ara et al från 2009 [35]. Det är dessa nyttovikter som företaget använder i sitt grundscenario.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att valda nyttovikter är relevanta, och går i linje med hur TLV bedömde i tidigare ärenden (dnr 2097/2016 och 2481/2017).

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabellen nedan presenteras ansökt pris per förpackning samt läkemedelskostnad per dag respektive år (AUP) för Praluent.

Tabell 6 Läkemedelskostnader (AUP) för Praluent

Produkt	Dos	Antal	AUP per förpackning	Kostnad per dag	Kostnad per år
Praluent	75 mg	2 st	3 781 kr	135 kr	49 330 kr
	150 mg	2 st	3 781 kr	135 kr	49 330 kr
	75 mg	6 st	11 252 kr	134 kr	48 893 kr
	150 mg	6 st	11 252 kr	134 kr	48 893 kr

Läkemedelskostnaden för Praluent baseras på antagandet att Praluent injiceras varannan vecka. Det motsvarar en läkemedelskostnad på 134 kronor per dag samt 48 893 kronor (om förpackningen med 6 injektionspennor används).

Läkemedelskostnader för ezetimib samt rosuvastatin har uppdaterats i samband med att patentutgång tidigare under 2018. Företaget har inkommit med fastställt AUP av periodens vara under september 2018. Fördelningen av användningen av de olika preparaten är oförändrad i den hälsoekonomiska modellen. Läkemedelskostnaden för Praluent kan jämföras med kostnaden för ezetimib (10 mg) som kostar cirka 1,2 kronor per dag samt för statiner (atorvastatin 20, 40 eller 80 mg samt rosuvastatin 10, 20 eller 40 mg) som kostar cirka 0,7 respektive 1,0 kronor per dag⁵.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets grundscenario inkluderas enbart kostnader kopplade till hjärt-kärlhändelser [-----

-----].

Tabell 7 Vårdkostnader för hjärt- och kärlhändelser

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar inga indirekta kostnader då detta har en marginell påverkan på utfallet.

TLV:s bedömning: Kostnader och resursutnyttjande är i linje med tidigare ansökningar (dnr 2097/2016 och 2481/2017). TLV bedömer dessa fortsatt som rimliga.

⁵ Kostnaden för ezetimib samt statiner står i proportion till den genomsnittliga kostnaden baserad på periodens vara under september, oktober och november.

4 Resultat

I företagets grundscenarioppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka [-----] kronor när Praluent som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med kvarstående LDL-kolesterol på 3,6 mmol/l eller högre. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer med kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre är cirka [-----] kronor. Företagets grundscenariop beskrivs under avsnitt 4.1.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Praluent inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2019. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen bedömer TLV att för följande patientgrupper är kostnaden för användningen rimlig.

- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre
- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom eller efter hjärtinfarkt samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre
- HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l eller högre

Se 4.2.2 för resultat i TLV:s analyser utan sidoöverenskommelse och 4.2.3 för resultat i TLV:s analyser med beaktande av sidoöverenskommelsen.

4.1 Företagets grundscenariop

I företagets hälsoekonomiska modell jämförs Praluent mot ingen tilläggsbehandling. I företagets grundscenariop analyseras följande patientgrupper:

- 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
- 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

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenariop

Företagets grundscenariop baseras på följande centrala antaganden:

- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom har ett LDL-medelvärde på [---] mmol/l, vilket enligt företaget innebär att samtliga patienter har ett LDL-kolesterol på 3,6 mmol/l eller högre.
- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer har ett LDL-medelvärde på [---] mmol/l, vilket enligt företaget innebär samtliga patienter har ett LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.
- Jämförelsealternativet är ingen tilläggsbehandling till statiner och ezetimib, vilket innebär att grundbehandling i båda behandlingsarmarna är statiner och ezetimib.
- Faktisk LDL-sänkning samt förhållande mellan LDL-sänkning och relativ riskreduktion (beräknat på enskilda utfallsmått) hämtas från ODYSSEY OUTCOMES.

- Risken för kardiovaskulära händelser minskar direkt efter att behandlingen påbörjats.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med en kvarstående LDL-kolesterol på 3,6 mmol/l eller högre uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor när Praluent som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling i företagets grundscenario, se Tabell 8. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer med kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre är cirka [-----] kronor, se tabell 9 till 11.

Tabell 8 Resultat i företagets grundscenario. Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL \geq 3,6 mmol/l (genomsnittligt LDL [---] mmol/l).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario. Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och förhöjd risk – diabetes, LDL \geq 2,6 mmol/l (genomsnittligt LDL [---] mmol/l).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario. Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och förhöjd risk - omfattande/progressiv sjukdom, LDL \geq 2,6 mmol/l (genomsnittligt LDL [---] mmol/l).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario. Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och förhöjd risk – FH, LDL \geq 2,6 mmol/l (genomsnittligt LDL [---] mmol/l).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser visar att resultatet är robust när en parameter, i form av exempelvis diskontering, tidshorisont, dosering, riskreduktionsparametrar från CTTC istället för ODYSSEY OUTCOMES samt behandlingsavbrott, varierar.

4.2 TLV:s analyser

I TLV:s analyser presenteras resultat för följande patientgrupper.

- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l
- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom (ateroskleros i flera kärlområden) eller hjärtinfarkt samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l
- HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

Det som skiljer TLV:s analyser från företagets är följande:

- I TLV:s analyser baseras beräkningarna på en patient utifrån gränsvärdet av LDL-kolesterol, vilket innebär att kostnaden per vunnet QALY redovisas för ett specifikt LDL-värde och inte för en patientgrupp med ett genomsnittligt LDL (som är högre). Detta innebär att patienter med högre LDL-kolesterol än LDL-gränsen har en lägre kostnad per vunnet QALY.
- TLV inkluderar 24% diabetiker i analysen, till skillnad från företagets grundscenario som har 0%, för att analysera samma patientgrupp som i tidigare ärende (dnr 2097/2016 och 2481/2017)
- LDL-sänkning baseras på resultat i studien ODYSSEY OUTCOMES men förhållandet mellan LDL-sänkning och riskreduktion hämtas från CTTC

4.2.2 Resultat i TLV:s analyser utan sidoöverenskommelse

Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s analys av patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3 mmol/l uppgår till cirka [-----] kronor. Se tabell nedan.

Tabell 12 Resultat för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 3 mmol/l.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

I likhet med företag bedömer TLV att det finns patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som har förhöjd risk. TLV bedömer att patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom efter hjärtinfarkt eller med diabetes eller med omfattande/progressiv sjukdom har ett större behov samt en högre nytta av behandling med Praluent. Denna patientgrupp har en hög svårighetsgrad varför det är rimligt att acceptera något högre kostnader per vunnet QALY (med beaktande av sidoöverenskommelse, se resultat under 4.2.3).

Resultatet för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer i form av diabetes, hjärtinfarkt eller omfattande/progressiv sjukdom samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till mellan [-----] kronor. Se tabell nedan.

Tabell 13 Resultat för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer, LDL 2,5 mmol/l.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

För patienter med HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse och ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor. Se tabell nedan.

Tabell 14 Resultat för patienter med HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse, LDL 5,0 mmol/l.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

4.2.3 Resultat i TLV:s analyser med sidoöverenskommelse

Genom den sidoöverenskommelse som tecknas mellan företag och landsting åtar sig företaget att återbära en del av kostnaden för användningen av Praluent till landstingen. Sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende och kommer utgöra en del av beslutsunderlaget.

Med beaktande av ovan nämnda sidoöverenskommelse uppgår kostnaden per vunnet QALY för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3 mmol/l

uppgår till cirka 370 000 kronor. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer (i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom eller tidigare hjärtinfarkt) samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l är cirka 410 000 kronor, 420 000 kronor respektive 520 000 kronor. För patienter med HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse och ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 390 000 kronor.

Tabell 15 Resultat i TLV:s analyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen

Patientgrupp	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom LDL 3 mmol/l	319 074 kr	0,85	374 726 kr
Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med förhöjd risk			
-Diabetes	299 355 kr	0,72	413 927 kr
-Omfattande/progressiv sjukdom	246 168 kr	0,58	423 393 kr
-Efter hjärtinfarkt	359 602 kr	0,69	522 270 kr
HeFH LDL 5 mmol/l	651 164 kr	1,66	392 557 kr

4.2.4 TLV:s känslighetsanalyser med sidoöverenskommelse

Den enskilda parameter som har störst inverkan på resultatet är antaganden förknippade med riskreduktion på kardiovaskulär död. TLV anser att det kvarstår osäkerheter i antaganden kopplade till läkemedlets effekt, främst gällande kardiovaskulär dödlighet och genom för därför ett antal analyser där denna parameter varierar enligt följande:

- Riskreduktionsparametrar baserad på viktat utfall av CTTC och ODYSSEY OUTCOMES
- Fördröjning av riskreduktion på kardiovaskulär död. I analysen antas Praluent generera en riskreducerande effekt på kardiovaskulär först efter två år, dessförinnan antas ingen riskreducerande effekt.
- Ingen riskreducerande effekt på kardiovaskulär död.
- Riskreduktionsparametrar baserade på utfall i ODYSSEY OUTCOMES (enskilda/explorativa mått).

TLV baserar sina beräkningar på den exakta LDL-gränsen, en så kallad gränspatient. Detta för att utreda huruvida samtliga patienter över LDL-gränsen har en kostnadseffektiv användning. I känslighetsanalyserna nedan redovisas även kostnaden per vunnet QALY för hela gruppen ovan den valda LDL-gränsen.

I Tabell 16 redovisas TLV:s känslighetsanalyser för varje patientgrupp aktuell för subvention.

Tabell 16 TLV:s känslighetsanalyser

Patientgrupp	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom LDL 3 mmol/l.	Riskreduktion baserat på viktat utfall	329 154 kr	0,84	394 149 kr
	Fördröjd riskreduktion på kardiovaskulär död i 2 år (RR=1 under år 1 och 2, där- efter RR=0,86)	327 104 kr	0,74	443 554 kr
	Ingen riskreducerande effekt på kardiovaskulär död	295 563 kr	0,26	1 143 713 kr
	Riskreduktion baserat på ODYSSEY OUTCOMES, individuella/explorativa utfallsmått	351 540 kr	1,05	333 575 kr
	Genomsnittlig LDL-nivå: LDL-gräns 3,6 mmol/l LDL-genomsnitt 4,27 mmol	270 479 kr	1,39	194 650 kr
	Riskreduktion baserat på viktat utfall	307 432 kr	0,71	435 085 kr

Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och förhöjd risk diabetes, LDL 2,5 mmol/l.	Fördröjd riskreduktion på kardiovaskulär död i 2 år (RR=1 under år 1 och 2, där- efter RR=0,86)	291 486 kr	0,59	493 454 kr
	Ingen riskreducerande effekt på kardio- vaskulär död	267 118 kr	0,23	1 144 028 kr
	Riskreduktion baserat på ODYSSEY OUTCOMES, individuella/explorativa ut- fallsmått	326 382 kr	0,9	363 654 kr
	Genomsnittlig LDL-nivå: LDL-gräns 2,5 mmol/l LDL-genomsnitt 3,25 mmol/l	273 024 kr	1,05	258 851 kr
Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och förhöjd risk om- fattande/ pro- gressiv sjukdom, LDL 2,5 mmol/l.	Riskreduktion baserat på viktat utfall	284 311 kr	0,56	504 756 kr
	Fördröjd riskreduktion på kardiovaskulär död i 2 år (RR=1 under år 1 och 2, där- efter RR=0,86)	239 790 kr	0,48	503 831 kr
	Ingen riskreducerande effekt på kardio- vaskulär död	217 897 kr	0,14	1 533 038 kr
	Riskreduktion baserat på ODYSSEY OUTCOMES, individuella/explorativa ut- fallsmått	269 614 kr	0,83	323 704 kr
	Genomsnittlig LDL-nivå: LDL-gräns 2,6 mmol/l LDL-genomsnitt 3,25 mmol/l	254 356 kr	0,85	300 717 kr
Aterosklerotisk hjärt- och kärl- sjukdom och förhöjd risk efter hjärtinfarkt, LDL 2,5 mmol/l.	Riskreduktion baserat på viktat utfall	364 950 kr	0,68	536 849 kr
	Fördröjd riskreduktion på kardiovaskulär död i 2 år (RR=1 under år 1 och 2, där- efter RR=0,86)	352 023 kr	0,54	648 998 kr
	Ingen riskreducerande effekt på kardio- vaskulär död	332 990 kr	0,20	1 647 253 kr
	Riskreduktion baserat på ODYSSEY OUTCOMES, individuella/explorativa ut- fallsmått	376 269 kr	0,83	453 367 kr
	Genomsnittlig LDL-nivå: LDL-gräns 2,6 mmol/l LDL-genomsnitt 3,25 mmol/l	336 569 kr	1,03	325 809 kr
HeFH LDL 5 mmol/l	Riskreduktion baserat på viktat utfall	657 864 kr	1,64	401 341 kr
	Fördröjd riskreduktion på kardiovaskulär död i 2 år (RR=1 under år 1 och 2, där- efter RR=0,86)	649 522 kr	1,62	400 549 kr
	Ingen riskreducerande effekt på kardio- vaskulär död	617 547 kr	0,97	637 710 kr
	Riskreduktion baserat på ODYSSEY OUTCOMES, individuella/explorativa ut- fallsmått	677 826 kr	2,04	331 947 kr
	Genomsnittlig LDL-nivå: LDL-gräns 4,13 mmol/l LDL-genomsnitt 5,59 mmol	618 895 kr	2,06	299 950 kr

4.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det råder osäkerheter i läkemedlets effekt på riskreduktion av kardiovaskulära händelser. Då studieupplägget i ODYSSEY OUTCOMES avsåg studera totala förekomsten av hjärt-kärlhändelser kunde ingen statistisk signifikans för individuella utfall ses. Relativ effektfördel på minskning av kardiovaskulär död är ett drivande antagande i den hälsoekonomiska modellen.

Det som är visat i ODYSSEY OUTCOMES är att Praluent med statistisk säkerhet ger en minskning av sammansatt kardiovaskulär risk relativt placebo. Gällande effekten på enskilda risker så pekar det minskade antalet hjärtinfarkter, strokes, revaskulariseringar och kardiovaskulär död på att förekomsten minskas.

För de olika lipid-sänkande läkemedlen så är beläggen för riskminskning av kardiovaskulär sjukdom i proportion till LDL-sänkning starkast för statiner. För PCSK9-hämmare finns nu belägg för detta genom studierna FOURIER, som studerar Repatha, samt ODYSSEY OUTCOMES för Praluent.

Det mest statistiskt säkerställda underlaget för relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion på individuella utfallsmått kommer från CTTC. I TLV:s grundscenario används därför den faktiska LDL-sänkning som ses i ODYSSEY OUTCOMES, men relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion baseras på CTTC. TLV bedömer dock att även detta antagande är förknippat med hög osäkerhet.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten gällande antagande avseende riskreduktion på kardiovaskulära händelser i de hälsoekonomiska analyserna fortsatt är hög.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har inkommit med en fullskalig försäljningsprognos på cirka [-----] kronor (AUP). Detta baserar företaget på att det totala antalet patienter [-----]. Vidare antar företaget att [-----] tillfaller Praluent. Detta resulterar i att cirka [-----] patienter behandlas med Praluent till en kostnad på cirka [-----] kronor (AUP). Med hänsyn tagen till innehållet i den sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendet av företag och landsting uppgår kostnaden till cirka [-----] kronor.

Företaget uppger att det är svårt att validera om deras uppskattade patientantal är en över- eller underskattning av det verkliga antalet patienter då skattningen inte bygger på enbart patienter som står på maximalt tolererbar statinbehandling och ezetimib. Vidare tar skattningen inte hänsyn till äldre patienter som skulle kunna vara lämpliga kandidater för PCSK9-behandling.

Företaget menar också att om förskrivningen fortsätter på liknade sätt som tidigare så beräknas cirka [-----] nya patienter behandlas per år. Vidare uppger företaget att det dock är troligt att fler patienter sätts in på behandling årligen, om en bredare patientgrupp ryms inom subventionsbegränsningen.

TLV:s diskussion

Det totala antalet patienter som omfattas [-----].

TLV bedömer att det maximala patientantalet, inom föreslagen subventionsbegränsning, skulle kunna uppgå till cirka 22 500. Detta skulle generera en kostnad på drygt en miljard kronor (AUP). Med hänsyn tagen till innehållet i ovan nämnda sidoöverenskommelse, är denna kostnad lägre.

TLV bedömer det inte vara troligt att samtliga patienter förskrivs Praluent. Förskrivningen fram till idag varit förhållandevis låg, cirka 300 patienter (med en snävare subventionsbegränsning). TLV bedömer dock, i enlighet med företaget, att förskrivningen troligtvis ökar om subventionsbegränsningen utvidgas.

TLV:s bedömning: TLV bedömer företagets uppskattade försäljningsprognos som rimlig. Det finns dock en osäkerhet i uppskattat patientantal.

Eftersom det fortsatt är motiverat med ett uppföljningsvillkor (se avsnitt 6) möjliggör detta för TLV att följa försäljningsutvecklingen och säkerställa att förskrivningen sker till patienter inom föreslagen subventionsbegränsning.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Sammantaget bedömer TLV att det fortfarande råder osäkerheter avseende läkemedlets effekt. De nya data som presenterats från ODYSSEY OUTCOMES bekräftar att PCSK9-hämmarna minskar risken för kardiovaskulära händelser, samt att det är rimligt att anta att detta ger en mortalitetsvinst över tid.

Då studieupplägget i ODYSSEY OUTCOMES avsåg att studera totala förekomsten av hjärt-kärlhändelser kunde riskreduktion för enskilda utfallsmått inte beläggas entydigt. Dock behövs enskilda mått för den hälsoekonomiska modelleringen. TLV bedömer att det är mest lämpligt att använda den faktiska LDL-sänkning som ses i ODYSSEY OUTCOMES, och sedan använda det mest statistiskt säkerställda underlaget för relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion på individuella utfallsmått från CTTC. På grund av rådande osäkerheter, främst gällande Praluments riskreducerande effekt på kardiovaskulär död, har TLV genomfört ett antal känslighetsanalyser för att illustrera hur detta antagande påverkar resultatet.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen kommer att tillföras ärendet av landstingen och företaget.

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 370 000 kronor när Praluent som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och kvarstående LDL-kolesterol på 3 mmol/l. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer (i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom eller efter hjärtinfarkt) samt ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l uppgår till cirka 410 000 kronor, 420 000 kronor respektive 520 000 kronor. För patienter med HeFH, utan tidigare kardiovaskulär händelse och ett kvarstående LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 390 000 kronor.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder. Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 17 Subvention och priser i andra länder

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess och stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

6 Uppföljningsvillkor

6.1 Företagets redovisning av uppföljningsvillkor

Enligt gällande subventionsbeslut (dnr 2481/2017) har företaget ålagts ett uppföljningsvillkor som innebär att företaget senast den 31 Augusti 2018 ska redovisa ”uppgifter över de patienter som behandlats 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 på 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 sex 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 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 haft hjärtinfarkt eller inte.

TLV:s bedömning:

Sammantaget framstår efterlevnaden avseende hjärtinfarkt och grundbehandling som relativt god, då minst 50 procent av patienterna haft en tidigare hjärtinfarkt och omkring 80 procent har eller har haft adekvat lipidsänkande behandling. Andelen hjärtinfarktpatienter kan möjligtvis vara högre på grund av att olika register inte är synkroniserade, och andelen patienter

utan adekvat lipidsänkande grundbehandling kan delvis förklaras av statinintolerans. Vidare får patienter i ungefär lika stor utsträckning Praluent i hög som låg dos, vilket har en trolig förklaring i den kliniska praxisen att starta behandling utifrån patientens behov. En majoritet på omkring 80 procent av patienterna har en LDL-nivå över 4 mmol/l vid insättning av Praluent.

Det begränsade totala patientunderlaget, den begränsade tiden i förmånerna och det selektiva urvalet av patienter från ett fåtal lipidmottagningar gör det svårt att dra några definitiva slutsatser angående efterlevnaden. Utifrån underlaget framgår heller inte tydligt om avvikelser från subventionsbegränsningen är medicinskt motiverade, till exempel på grund av statinintolerans. Avseende LDL-nivå vid insättning är det svårt att bedöma hur representativt urvalet av patienter från de fyra kliniker som redovisas kan anses vara i förhållande till den totala förskrivningen.

Eftersom en entydig slutsats angående subventionsefterlevnad inte kan dras utifrån redovisade data bedömer TLV att behovet av ett nytt uppföljningsvillkor kvarstår. Vidare kan efterlevnaden till tidigare subventionsbegränsning inte anses utgöra säkert belägg för att bedöma efterlevnad till nu föreslagen subventionsbegränsning vilken omfattar större och delvis andra patientgrupper än tidigare. TLV vill därför att företaget ska visa följsamheten till subventionsbegränsningen genom att redovisa uppgifter över vilka patienter som behandlas med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå vilka tidigare kardiovaskulära händelser patienterna har haft, vilken annan blodfettssänkande behandling de har, LDL-nivåer före och efter behandling med Praluent, samt vilken dosering de använder. Uppgifterna ska redovisas uppdelat på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH), patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom utan förhöjd risk, samt patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med förhöjd risk (t ex diabetes eller ateroskleros i flera kärlområden).

För att minska risken för att företaget inkommer med en studie som inte är generaliserbar föreslår TLV att företaget inkommer med en analysplan, där det framgår vilken data som företaget avser att använda. Den planen kan TLV granska och lämna synpunkter på innan uppföljningsdata inhämtas.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget har inkommit med de uppgifter som efterfrågades i uppföljningsvillkoret.

Det finns ett fortsatt behov av att företaget redovisar uppgifter till TLV eftersom det inte kan dras en entydig slutsats angående subventionsefterlevnad utifrån de redan redovisade uppgifterna. Det nya subventionsbeslutet bör därför behäftas med ett uppföljningsvillkor enligt vilket företaget senast den 31 augusti 2020 ska redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Praluent.

7 Regler och praxis

7.1 Den etiska plattformen

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

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

7.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

7.3 Praxis

TLV beslutade den 17 maj 2018 (3322/2017) att Xermelo ska ingå i läkemedelsförmånerna. Som skäl för beslutet angavs bl.a. följande. Xermelo är, i kombination med somatostatinanaloger, avsett för behandling av diarré vid karcinoidsyndrom hos vuxna där behandling med somatostatinanaloger gett otillräcklig kontroll. TLV bedömde att svårighetsgraden, för tillståndet som Xermelo är avsett att behandla, är medelhög. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommenheten bedömde TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Xermelo jämfört med ingen tilläggsbehandling till somatostatinanaloger är cirka 380 000 kronor. I det alternativa scenario som analyserar effekten av att en del patienter står kvar på behandling med lite mindre nytta uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 467 000 kronor. Även med de osäkerheter som identifierats i analysen och som fortfarande kvarstår bedömde TLV sammantaget att kostnaden för behandling av Xermelo är rimlig i förhållande till nyttan med behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

TLV beslutade den 14 juni 2018 (dnr 1256/2018) att Nucala ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med svår eosofil astma som är otillräckligt kontrollerad trots standardbehandling och antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat. Som skäl för beslutet angavs bl.a. följande. Nucala är indicerat som tilläggsbehandling vid svår refraktär eosinofil astma hos vuxna patienter. TLV bedömde att svårighetsgraden, för tillståndet som Nucala är avsett att behandla, är hög. TLV bedömde att osäkerheten i de hälsoekonomiska analyserna var medelhög. TLV bedömde att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgick till 500 000 kr. Känslighetsanalyser baserade på TLV:s grundscenario visade att kostnadseffektkvoten även med mycket konservativa antaganden låg under 740 000 kr per kvalitetsjusterat levnadsår för patienter som kan ta OCS. TLV bedömde att det som avgjorde huruvida kostnaden för behandling med Nucala är rimlig är hur svårt sjuka patienterna är och hur stort behovet av behandling är. TLV bedömde att ett stort behov förelåg när OCS är kontraindicerat eller förknippat med besvärande biverkningar varför subventionen av Nucala begränsades till denna grupp.

8 Sammanvägning

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.

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 tilläggsterapi till standardbehandling samt i monoterapi.

I långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES visas med statistisk signifikans att Praluent minskar den totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser jämfört med placebo, och att incidensen av hjärtinfarkt, stroke, koronar revaskularisering och kardiovaskulär död lägre jämfört med placebo i studien. Vidare framstår effekten av Praluent avseende relativ riskreduktion av hjärt- och kärlhändelser som jämförbar med den effekt som fås med statinbehandling.

Mot bakgrund av utfallet av ODYSSEY OUTCOMES-studien bedömer TLV det rimligt att anta den riskreducerande effekten som fås genom den LDL-sänkning som Praluent ger är jämförbar med statinbehandling.

Hyperlipidemi i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till, samt risken att drabbas av dessa tillstånd. 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 som mycket hög för denna grupp och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling är mycket högt.

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och tillkommande riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller diagnostiserad 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 sekundärpreventionspatienter utan dessa tillkommande risker.

Patienter med diagnostiserad familjär heterozygot hyperkolesterolemi 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.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

Företaget har, trots förfrågan av TLV, inte inkommit med hälsoekonomiska analyser för hela den patientpopulation som omfattas av Praluent's godkända indikation. TLV finner därför att företaget inte visat att Praluent uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen för hela dess godkända indikation.

Företaget har argumenterat för att Praluent ska subventioneras med begränsning till patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med kvarstående LDL som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,6 mmol/l eller högre. Företaget har också argumenterat för att 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.

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, omfattande/progressiv sjukdom eller hjärtinfarkt samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l. Därtill har TLV analyserat HeFH-patienter utan tidigare kardi-ovaskulär händelse med ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Praluent uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 3 mmol/l uppgår till cirka 370 000 kronor. Motsvarande kostnad per vunnet QALY för patienter med HeFH utan tidigare kardi-ovaskulär händelse och ett LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l är cirka 390 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig, för behandling av tillstånd med en medelhög svårighetsgrad, för dessa patientgrupper. För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer (i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom eller efter hjärtinfarkt) samt ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 410 000 kronor, 420 000 kronor respektive 520 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig, för behandling av tillstånd med en hög svårighetsgrad, för dessa patientgrupper.

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 mmol/l eller högre
- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och betydande riskindikatorer (i form av diabetes, omfattande/progressiv sjukdom eller efter 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 eftersom företaget har rapporterat de i uppföljningsvillkoret efterfrågade uppgifterna. Eftersom en entydig slutsats angående subventionsefterlevnad inte kan dras utifrån redovisade data bör ett nytt subventionsbeslut behäftas med ett uppföljningsvillkor som enligt vilket företaget senast den 31 augusti 2020 ska 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 bör företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

Den ingångna 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.

9 Referenser

- [1] F. Lundgren. (2015, Hjärtinfarkter 1994–2014. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikefteramne/hjartinfarkter>
- [2] Socialstyrelsen. (2017, Statistik om hjärtinfarkter 2016. *Sveriges officiella statistik*.
- [3] Socialstyrelsen. (2017). *Statistik om stroke*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikefteramne/stroke>
- [4] Läkemedelsverket. (2014, Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. *Information från läkemedelsverket*. Available: https://lakemedelsverket.se/aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom
- [5] European Association of Preventive Cardiology. (2018).
- [6] Nationella Diabetesregistret. (2018).
- [7] B. G. Nordestgaard, M. J. Chapman, S. E. Humphries, H. N. Ginsberg, L. Masana, O. S. Descamps, *et al.*, "Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society," *Eur Heart J*, vol. 34, pp. 3478-90a, Dec 2013.
- [8] M. Benn, G. F. Watts, A. Tybjaerg-Hansen, and B. G. Nordestgaard, "Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, pp. 3956-64, Nov 2012.
- [9] B. Sjouke, D. M. Kusters, I. Kindt, J. Besseling, J. C. Defesche, E. J. Sijbrands, *et al.*, "Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 560-5, Mar 01 2015.
- [10] Swedeheart. (2017, Swedeheart Årsrapport 2016. Available: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/arsrapport-2016>
- [11] C. P. Cannon, M. A. Blazing, R. P. Giugliano, A. McCagg, J. A. White, P. Theroux, *et al.*, "Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 2387-97, Jun 18 2015.
- [12] G. G. Schwartz, P. G. Steg, M. Szarek, D. L. Bhatt, V. A. Bittner, R. Diaz, *et al.*, "Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome," *N Engl J Med*, Nov 7 2018.
- [13] M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech, N. Honarpour, S. D. Wiviott, S. A. Murphy, *et al.*, "Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease," *N Engl J Med*, Mar 17 2017.
- [14] Socialstyrelsen. (2015, Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. (2015-10-4). Available: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19925/2015-10-4.pdf>
- [15] NT-rådet. (2017). *Rekommendationer av NT-rådet - Janusinfo*. Available: <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/>
- [16] L. Mundal, M. Sarancic, L. Ose, P. O. Iversen, J. K. Borgan, M. B. Veierod, *et al.*, "Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010," *J Am Heart Assoc*, vol. 3, p. e001236, Dec 2014.
- [17] C. Suarez, U. Zeymer, T. Limbourg, I. Baumgartner, P. Cacoub, D. Poldermans, *et al.*, "Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry," *Vasc Med*, vol. 15, pp. 259-65, Aug 2010.
- [18] Socialstyrelsen. (2018). *Familjär hyperkolesterolemi, familjära kardiomyopatier och jonkanalsjukdomar samt familjär aortasjukdom*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerhjarthsjukvard/sokiriktlinjerna/familjarhyperkolesterolemi-fam>
- [19] G. G. Schwartz, L. Bessac, L. G. Berdan, D. L. Bhatt, V. Bittner, R. Diaz, *et al.*, "Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes

- following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial," *Am Heart J*, vol. 168, pp. 682-9, Nov 2014.
- [20] G. G. Schwartz, L. Bessac, L. G. Berdan, D. L. Bhatt, V. Bittner, R. Diaz, *et al.* (2018).
- [21] (2018). *CTT Collaboration*.
- [22] C. Cholesterol Treatment Trialists, C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck, *et al.*, "Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins," *Lancet*, vol. 366, pp. 1267-78, Oct 08 2005.
- [23] C. Cholesterol Treatment Trialists, C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson, L. E. Holland, C. Reith, *et al.*, "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials," *Lancet*, vol. 376, pp. 1670-81, Nov 13 2010.
- [24] C. Cholesterol Treatment Trialists, J. Fulcher, R. O'Connell, M. Voysey, J. Emberson, L. Blackwell, *et al.*, "Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials," *Lancet*, vol. 385, pp. 1397-405, Apr 11 2015.
- [25] C. Cholesterol Treatment Trialists, B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell, A. Keech, J. Simes, *et al.*, "The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials," *Lancet*, vol. 380, pp. 581-90, Aug 11 2012.
- [26] S. J. Nicholls, R. Puri, T. Anderson, C. M. Ballantyne, L. Cho, J. J. Kastelein, *et al.*, "Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 316, pp. 2373-2384, Dec 13 2016.
- [27] R. P. Giugliano, F. Mach, K. Zavitz, C. Kurtz, K. Im, E. Kanevsky, *et al.*, "Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 633-643, Aug 17 2017.
- [28] "Sammanslagna data inskickat av Sanofi AB.," Sanofi, Ed., ed.
- [29] B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Graham, K. K. Ray, C. J. Packard, E. Bruckert, *et al.*, "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel," *Eur Heart J*, vol. 38, pp. 2459-2472, Aug 21 2017.
- [30] R. Collins, C. Reith, J. Emberson, J. Armitage, C. Baigent, L. Blackwell, *et al.*, "Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy," *Lancet*, vol. 388, pp. 2532-2561, Nov 19 2016.
- [31] (2017). *CTT Collaboration*. Available: <https://www.cttcollaboration.org/>
- [32] L. Friberg, "Lipid-lowering therapy patterns in patients at high cardiovascular risk," Appendix 6, Ansökan 3478/20152015-09-08.
- [33] Sanofi AB, "Analysis in UK THIN," Appendix 5, Ansökan 3478/20152015-10-19.
- [34] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, pp. 621-35, 2001.
- [35] R. Ara and J. Braizer. (2009, Health related quality of life by age, gender and history of cardiovascular disease: results from the Health Survey for England. Discussion paper. *Health Economics and Decision Science Discussion Paper Series No. 09/12*. Available: http://eprints.whiterose.ac.uk/10880/1/HEDS_DP_09-12.pdf
- [36] B. Sigvant, M. Henriksson, F. Lundin, and E. Wahlberg, "Asymptomatic peripheral arterial disease: is pharmacological prevention of cardiovascular risk cost-effective?," *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 18, pp. 254-61, Apr 2011.
- [37] M. Aasa, M. Henriksson, M. Dellborg, L. Grip, J. Herlitz, L. A. Levin, *et al.*, "Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction-Results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial," *Am Heart J*, vol. 160, pp. 322-8, Aug 2010.
- [38] O. Ghatnekar, U. Persson, K. Asplund, and E. L. Glader, "Costs for stroke in Sweden 2009 and developments since 1997," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 30, pp. 203-9, Apr 2014.

- [39] Socialstyrelsen. (2018, November). *Viktlistor för NordDRG*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/norddrg/vikter>
- [40] Statistiska centralbyrån. (2018). *Konsumentprisindex (KPI) för 2018*. Available: <http://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/priser-och-konsumtion/konsumentprisindex/konsumentprisindex-kpi/pong/statistiknyhet/konsumentprisindex-kpi-augusti-2018/>
- [41] J. G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf, J. Bergeron, G. Luc, M. Aversa, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 1489-99, Apr 16 2015.
- [42] D. J. Kereiakes, J. G. Robinson, C. P. Cannon, C. Lorenzato, R. Pordy, U. Chaudhari, *et al.*, "Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study," *Am Heart J*, vol. 169, pp. 906-915 e13, Jun 2015.
- [43] C. P. Cannon, B. Cariou, D. Blom, J. M. McKenney, C. Lorenzato, R. Pordy, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 1186-94, May 14 2015.
- [44] J. J. Kastelein, H. N. Ginsberg, G. Langslet, G. K. Hovingh, R. Ceska, R. Dufour, *et al.*, "ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 2996-3003, Nov 14 2015.
- [45] H. N. Ginsberg. (2014). *ODYSSEY HIGH FH: Efficacy and safety of Alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia*. Available: http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469616.pdf
- [46] P. M. Moriarty, T. A. Jacobson, E. Bruckert, P. D. Thompson, J. R. Guyton, M. T. Baccara-Dinet, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial," *J Clin Lipidol*, vol. 8, pp. 554-61, Nov-Dec 2014.
- [47] E. M. Roth, M. R. Taskinen, H. N. Ginsberg, J. J. Kastelein, H. M. Colhoun, J. G. Robinson, *et al.*, "Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial," *Int J Cardiol*, vol. 176, pp. 55-61, Sep 2014.
- [48] H. Bays, D. Gaudet, R. Weiss, J. L. Ruiz, G. F. Watts, I. Gouni-Berthold, *et al.*, "Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, pp. 3140-8, Aug 2015.
- [49] M. Farnier, P. Jones, R. Severance, M. Aversa, E. Steinhagen-Thiessen, H. M. Colhoun, *et al.*, "Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial," *Atherosclerosis*, vol. 244, pp. 138-46, Jan 2016.

Bilagor

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

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.

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.

Appendix I – Kliniska studier

Det primära utfallsmåttet i de nio studierna som redovisas nedan var procentuell förändring från utgångsvärdet för LDL-kolesterol vid vecka 24.

Sammantaget visar studierna att behandling med Praluent ger en signifikant minskning av LDL-kolesterol jämfört med placebo respektive ezetimib. Från de kliniska studierna framgår att med 75 mg Praluent varannan vecka som startdos, följt av upptitrering till 150 mg vid behov, blev sänkningen relativt placebo 46-58 % efter 24 veckor för grupper med ett LDL-kolesterol på 2,65-3,75 mmol/l vid baslinjen. Med 150 mg Praluent blev sänkningen 62 % relativt placebo för en grupp med ett LDL-kolesterol på 3,2 mmol/l vid baslinjen, och 39 % för HeFH-patienter med LDL-kolesterol på 5,1 mmol/l vid baslinjen. Relativt ezetimib minskas LDL-kolesterol med 24-36% beroende på basbehandling efter 24 veckors behandling med 75 mg Praluent varannan vecka med upptitrering till 150 mg vid behov. Generellt upptitrerades patienterna i de olika studierna till 150 mg efter 3 månader om deras LDL-kolesterol låg över 1,8 mmol/l efter de första två månadernas behandling.

Kombination med statin – placebokontrollerade

Två dubbelblinda, randomiserade och placebokontrollerade studier genomfördes för att utvärdera effekten av Praluent som tillägg till statinbehandling jämfört med placebo (endast statinbehandling) hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

LONG TERM-studien [41] är en 18 månader lång multicenterstudie som inkluderade 2341 patienter med primär hyperkolesterolemi med hög eller mycket hög kardio-vaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol vid baslinjen var 3,17 mmol/l. Patienterna fick högsta tolererbara statindos med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Alirokumab 150 mg varannan vecka jämfördes mot placebo. Studien inkluderade 17,7 % HeFH-patienter, 34,6 % med diabetes typ 2 och 68,6 % med tidigare hjärt-kärlsjukdom.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent i förhållande till placebo var 62 % vid vecka 24. Målet på LDL <1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor hos 79,3 % av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört med 8 % i placebogruppern.

En post-hoc-analys vid studiens slut (80 veckor) visade att antalet allvarliga kardiovaskulära händelser och död (kompositmått) var lägre i alirokumabgruppen jämfört med placebo (1,7 % jämfört med 3,3 %).

COMBO I-studien [42] är en 12 månader lång multicenterstudie som inkluderade 316 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som inte nått målvärdet för LDL-kolesterol trots behandling med högsta tolererade statindos med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Medelnivån av LDL-kolesterol vid baslinjen låg på 2,65 mmol/l. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med placebo. Dopusptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent efter 24 veckors behandling i förhållande till placebo var 45,9 % (inklusive upptitrerade patienter). Målet på LDL <1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor hos 75 % av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört med 9 % i placebogruppern. Patienter som upptitrerades till 150 mg Praluent (16,8% av patienterna) nådde ytterligare 22,8 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

Kombination med statin – ezetimibkontrollerad

COMBO-II-studien [43] är en dubbelblind, randomiserad multicenterstudie som pågick i två år och inkluderade 720 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som inte nått målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes mot 10 mg ezetimib dagligen; båda behandlingarna gavs som tillägg till statiner.

Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent efter 24 veckors behandling, inklusive upptitrerade patienter, i förhållande till ezetimib var 29,8 %. Målet på LDL $<$ 1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor hos 77,0 % av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört med 45,6 % i ezetimibgruppen. Hos de patienter som fick upptitrerad dos (18,4 % av patienterna) nåddes ytterligare 10,5 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

Kombination med statin hos HeFH-patienter – placebokontrollerade

Tre dubbelblinda, randomiserade och placebokontrollerade studier genomfördes för att utvärdera effekten av Praluent som tillägg till statinbehandling jämfört med placebo (endast statinbehandling) hos patienter med HeFH.

FH I- och FH II-studierna [44] är två 18 månader långa multicenterstudier som inkluderade totalt 735 patienter med HeFH som fick högsta tolererbara statindos, med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Patienternas medelnivå av LDL-kolesterol vid baslinjen var 3,75 mmol/l (FH I) respektive 3,48 mmol/l (FHII). Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med placebo. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent efter vecka 24 (inklusive upptitrerade patienter) i förhållande till placebo var 57,9 % (FH I-studien) respektive 51,4 % (FH 2-studien). Målet på LDL $<$ 1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor hos 59,8 % (FH I) respektive 68,2 % (FH II) av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört med 0,8 respektive 1,2 % i motsvarande placebo-grupper. Hos de patienter som fick upptitrerad dos (43,4% av patienterna FH I, och 38,6% av patienterna i FH II) nåddes ytterligare 15,1 % (FH I) respektive 16,9 % (FH II) genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

HIGH FH-studien [45] är en 18 månader lång multicenterstudie som inkluderade 107 patienter med HeFH som fick högsta tolererbara statindos, med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Patienternas utgångs-LDL var \geq 4,14 mmol/l, och medelnivån 5,1 mmol/l. Alirokumab 150 mg varannan vecka jämfördes med placebo.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent i förhållande till placebo var 39,1 % efter 24 veckors behandling. 32,4 % av patienterna uppnådde en LDL-nivå $>$ 1.8 mmol/l efter 24 veckor, jämfört med 2,9 % i kontrollgruppen.

Monoterapi hos patienter med statinintolerans - ezetimibkontrollerade

Två dubbelblinda, randomiserade och ezetimibkontrollerade studier genomfördes för att utvärdera effekten av Praluent hos patienter med statinintolerans på grund av skelettmuskelrelaterade symtom.

ALTERNATIVE-studien [46] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 314 patienter med en medelnivå av LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l. Patienterna hade tidigare provat men inte tolererat minst två statiner varav åtminstone en i lägsta dosering. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen eller atorvastatin 20 mg dagligen (återinsättningsarm). Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent i förhållande till ezetimib var 30,4 % efter 24 veckor inklusive upptitrerade patienter. Målet på LDL $<$ 1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor av 32,5 % av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört med 0,8 % i ezetimibgruppen. Upptitrerade patienter (50 %) nådde ytterligare 3,6 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

MONO-studien [47] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 103 patienter med måttlig kardiovaskulär risk. Patienterna behandlades inte med statiner och hade ett utgångs-LDL mellan 2,59 och 4,91 mmol/l, med ett medelvärde av 3,6 mmol/l. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent i förhållande till ezetimib var 31,6 %. Målet på LDL $<$ 1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor av 59,4 % av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört med 2,4 % i ezetimibgruppen. Efter upptitrering (30,4% av patienterna) nåddes ytterligare 1,4 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

Tillägg till statinbehandling hos patienter som inte når målen

Två dubbelblinda, randomiserade studier genomfördes för att utvärdera effekten av Praluent hos patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som tillägg till atorvastatin respektive rosuvastatin jämfört med tillägg av ezetimib eller ökad statindos.

OPTIONS-I-studien [48] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 355 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol låg på 2,7 mmol/l. Patienterna behandlades med atorvastatin 20 eller 40 mg. Tillägg av alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes mot tillägg av ezetimib 10 mg dagligen, dubblad atorvastatin-dos, eller (för patienter som stod på atorvastatin 40 mg) byte till rosuvastatin 40 mg dagligen. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter (14%) som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

Tillägg av alirokumab till atorvastatin 20 mg eller 40 mg ledde till en signifikant större sänkning av LDL-kolesterol jämfört med samtliga studerade alternativ. Relativt tillägg med ezetimib gav Praluent en sänkning av 23,6 % för patienter på 20 mg atorvastatin som basbehandling, samt 31,4 % för patienter på 40 mg atorvastatin.

Jämfört med dubblerad statindos till 40 mg atorvastatin gav tillägg med Praluent 39,1 % större LDL-sänkning för patienter på basbehandling med 20 mg atorvastatin. Relativt en dubblerad statindos till 80 mg atorvastatin gav tillägg med Praluent 49,2 % större LDL-sänkning för patienter på basbehandling med 40 mg atorvastatin. Jämfört med byte till 40 mg rosuvastatin gav tillägg med Praluent 32,6 % större LDL-sänkning för patienter på 40 mg atorvastatin som basbehandling.

Bland de Praluent-behandlade patienterna uppnåddes målet på LDL $<$ 1,8 mmol/l för 79,2 % av patienterna som stod på 20 mg atorvastatin som basbehandling och för 74,5 % av patienterna med 40 mg atorvastatin som basbehandling.

OPTIONS-II-studien [49] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 305 patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol låg på 2,9 mmol/l. Patienterna behandlades med rosuvastatin 10 mg eller 20 mg. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen eller dubbel dos rosuvastatin. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter (18,5 %) som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

LDL-sänkningen av Praluent som tillägg till 10 eller 20 mg rosuvastatin var 36,1 respektive 25,3 % högre än för ezetimib, samt 34,3 respektive 20,4 % högre relativt dubbling av rosuvastatin-doserna. Bland de Praluent-behandlade patienterna uppnåddes målet på LDL $<$ 1,8 mmol/l för 77,8 % för patienterna som hade 10 mg rosuvastatin som basbehandling, samt för 60,1 % för patienterna som hade 20 mg rosuvastatin som basbehandling.

Tabell 18 Studier som utvärderat effekt och säkerhet vid behandling med Praluent

Studie	Design och dos	Jämförelse-alternativ	Grund-behandling	Studiepopulation
LONG TERM	Multicenter, randomiserad, dubbelblind, 18 månader 150 mg varannan vecka	Placebo	Högsta tolererade statindos +/- annan lipidsänkande behandling	Totalt 2341 patienter med hög/mycket hög kardiovaskulär risk <ul style="list-style-type: none"> • 17,7% HeFH • 34,6% diabetes typ 2 • 68,6% tidigare hjärt-kärlsjukdom
COMBO I	Multicenter, dubbelblind, 1 år 75 mg varannan vecka, dostitrering till 150 mg varannan vecka	Placebo	Högsta tolererade statindos +/- annan lipidsänkande behandling	Totalt 316 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk.
COMBO II	Multicenter, dubbelblind, 2 år 75 mg varannan vecka, dostitrering till 150 mg varannan vecka	Ezetimib, 10 mg/dag	Högsta tolererade statindos	Totalt 720 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk.
FH I & FH II	Multicenter, dubbelblinda, 18 månader 75 mg varannan vecka, dostitrering till 150 mg varannan vecka	Placebo	Högsta tolererade statindos +/- annan lipidsänkande behandling	Totalt 735 patienter med HeFH
HIGH FH	Multicenter, dubbelblind, 18 månader 150 mg varannan vecka	Placebo	Högsta tolererade statindos +/- annan lipidsänkande behandling	Totalt 107 patienter med HeFH och utgångs-LDL på $\geq 4,14$ mmol/l.
ALTERNATIVE	Multicenter, dubbelblind, 24 veckor 75 mg varannan vecka dostitrering till 150 mg varannan vecka	Ezetimib 10 mg/dag, eller atorvastatin 20 mg/dag	Ingen	Totalt 314 patienter med statinintolerans
MONO	Multicenter, dubbelblind, 24 veckor 75 mg varannan vecka dostitrering till 150 mg varannan vecka	Ezetimib 10 mg/dag	IngenOU	Totalt 103 patienter med måttlig kardiovaskulär risk med utgångs-LDL-värde mellan 2,59 och 4,91 mmol/l
OPTIONS I	Multicenter, dubbelblind, 24 veckor 75 mg varannan vecka dostitrering till 150 mg varannan vecka	Ezetimib 10 mg/dag, dubbel dos atorvastatin eller byte till rosuvastatin 40 mg	Atorvastatin 20 mg eller 40 mg	Totalt 355 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk.

OPTIONS II	<p>Multicenter, dubbelblind, 24 veckor</p> <p>75 mg varannan vecka dos titrering till 150 mg varannan vecka</p>	Ezetimib 10 mg/dag eller dubbel dos rosuvastatin.	Rosuvastatin 10 mg eller 20 mg	Totalt 305 patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk.
------------	---	---	--------------------------------	--