

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

Repatha (evolocumab)

Utvärderad indikation

Repatha 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-C med den maximalt tolererade dosen av en statin eller,
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

Repatha är avsett för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

Repatha är avsett för behandling av vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt, stroke eller perifer artärsjukdom) för att sänka kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-C, som tillägg till korrigerad av andra riskfaktorer:

- i kombination med den högsta tolererade dosen av en statin med eller utan andra blodfettssänkande behandlingar, eller
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

Underlag för beslut är en uppdaterad version av det underlag som presenterades för Nämnden för läkemedelsförmåner 2018-11-22. Uppdaterad 2018-11-29.

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.

Diarienummer: 2138/2018 (nyansökan) och 2997/2018 (uppföljning)

Datum för nämndmöte: 2018-11-22

Punkt enligt föredragningslista: 7

Översikt

Produkten	
Varumärke	Repatha
Aktiv substans	Evolocumab
ATC-kod	C10AX13
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Amgen AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2019-02-04
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 år 2021 (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	551 miljoner kronor (2017)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Repatha	Förfylld injektionspenna, 140 mg	1 ml	1 831,00	1 913,87
Repatha	Förfylld injektionspenna, 140 mg	2 x 1 ml	3 662,00	3 781,49
Repatha	Förfylld injektionspenna, 140 mg	3 x 2 x 1 ml	10 986,00	11 251,97

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.

Klinisk expert: 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: 2138/2018 (nyansökan) och 2997/2018 (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 homozygot familjär hyperkolesterolemi.

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

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

Villkorstext

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

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

- Repatha (evolocumab) är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket medför att LDL-kolesterolnivåerna i blodet sjunker. Repatha injiceras subkutant (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka eller en gång i månaden. Behandlingen förmodas vara livslång.
- Läkemedlet är avsett att behandla patienter med hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettstrubningar) som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.
- 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 relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.
- Repathas effekt har studerats i långtidsstudien FOURIER. I studien FOURIER visas med statistisk signifikans att Repatha, genom att sänka LDL-nivån, minskar den totala förekomsten av olika hjärt- och kärlhändelser jämfört med placebo, vidare är den specifika incidensen av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering lägre jämfört med placebo i studien.
- Repatha har en tidsbegränsad subvention med begränsning och villkor (dnr 1276/2017) till och med den 31 december 2018. Repatha subventioneras idag med begränsning till "patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre".
- Företaget har inkommit med en nyansökan som är i linje med tidigare ansökan (dnr 1735/2015 samt dnr 1276/2017).

- I de hälsoekonomiska beräkningarna analyseras följande grupper: Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) utan tidigare kardiovaskulär händelse som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l. Båda dessa grupper bedöms ha en medelhög svårighetsgrad.
- TLV presenterar även resultaten för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) från den tidigare subventionsansökan med dnr 1735/2015. Denna grupp bedöms ha en mycket hög svårighetsgrad.
- TLV bedömer att det fortfarande råder osäkerheter avseende Repathas effekt, främst gällande den riskreducerande effekten på kardiovaskulär död. Då studieupplägget i FOURIER avsåg studera den totala förekomsten av hjärt- och kärlhändelser kunde riskreduktionen för enskilda utfallsmått inte beläggas entydigt. TLV bedömer det därför vara mest lämpligt att använda det mer tillförlitliga underlaget för relation mellan LDL-sänkning och riskreduktion på individuella utfallsmått från CTTC (stor metaanalys av statinstudier). 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 kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. 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 Repatha uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) utan tidigare kardiovaskulär händelse som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l till 410 000 respektive 390 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden för dessa patientgrupper inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med en medelhög svårighetsgrad.
- För patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi ger behandling med Repatha en hälsovinst till en lägre kostnad för patienter som annars skulle ha behandlats med LDL-aferes.
- Företaget har redovisat uppgifter gällande subventionsefterlevnad i enlighet med uppföljningsvillkoret i tidigare subventionsbeslut (dnr 1276/2017). 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 Repatha ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Repatha som tilläggsbehandling subventioneras för:
 - patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib har kvarvarande LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre
 - patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre
 - patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi.

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 Repatha ...	2
2.4 Läkemedlet.....	3
2.5 Behandling och svårighetsgrad.....	4
2.6 Klinisk effekt och säkerhet.....	7
Hälsoekonomi	13
2.7 Effektmått.....	14
2.8 Kostnader och resursutnyttjande.....	17
3 Resultat	19
3.1 Företagets grundscenario.....	19
3.2 TLV:s analyser.....	20
3.3 Patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).....	22
3.4 Osäkerhet i resultaten.....	22
3.5 Budgetpåverkan.....	22
3.6 Samlad bedömning av resultaten.....	23
4 Subvention och prisnivåer i andra länder	25
4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	25
5 Uppföljningsvillkor	26
5.1 Företagets redovisning av uppföljningsvillkor.....	26
6 Regler och praxis	28
6.1 Den etiska plattformen.....	28
6.2 Författningstext m.m.	28
6.3 Praxis.....	28
7 Sammanvägning	29
8 Referenser	31
Bilagor	34
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	34
Appendix I – Kliniska studier	35

1 Bakgrund

Repatha 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 Repatha (dnr 1276/2017). Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används.

Den tidsbegränsade subventionen föranleddes bland annat av att det i tidigare ärenden ansågs föreligga osäkerheter kring vilken effekt behandling med Repatha har på förekomsten av kardiovaskulär död. Företaget har nu inkommit med en nyansökan där skillnaden jämfört med tidigare är att resultat från långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES med PCSK9-hämmaren Praluent 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.

Repatha 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 Repatha.

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

För patienter som trots optimerad lipidsänkande behandling har en kvarstående LDL-kolesterolnivå över rekommenderad målnivå och 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 2.4.1). 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 ezitimib, 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 HeFH-patienterna antas uppnå rekommenderade målnivåer för LDL, i synnerhet målet för patienter utan tidigare kardiovaskulära händelser (2,5 mmol/l, alternativt 50 procents reduktion). Om 90 procent 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 3 000 till 5 000 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 är det inte sannolikt att samtliga 22 500 patienter kommer behandlas med PCSK9-hämmare.

Läkemedlet

Den 27 juli 2015 fick Repatha ett centralt marknadsgodkännande för behandling av hyperlipidemi. Den aktiva substansen i Repatha är evolocumab.

2.3.3 Indikation

Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Repatha 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-C 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.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Repatha är avsett för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

Repatha är avsett för behandling av vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt, stroke eller perifer artärsjukdom) för att sänka kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-C, som tillägg till korrigerings av andra riskfaktorer:

-i kombination med den högsta tolererade dosen av en statin med eller utan andra blodfettssänkande behandlingar, eller

-ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

2.3.4 Verkningsmekanism

Substansen i Repatha, evolocumab, 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. Repatha hör till klassen PCSK9-hämmare.

2.3.5 Dosering/administrering

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

Rekommenderad dos för behandling av primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi hos vuxna är 140 mg varannan vecka alternativt 420 mg en gång i månaden. Doserna är kliniskt ekvivalenta.

Rekommenderad startdos för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och unga (från tolv år) är 420 mg en gång i månaden. Efter 12 veckors behandling kan doseringen titreras upp till 420 mg en gång varannan vecka om ett kliniskt meningsfullt svar inte har uppnåtts. Patienter med lipidaferesbehandling kan inleda behandlingen med 420 mg varannan vecka, så att det motsvarar deras schema för lipidaferesbehandling.

Repatha är hållbart i två år vid förvaring i kylskåp (2°C–8°C). Repatha får ej frysas. Vid förvaring i originalförpackningen i rumstemperatur (upp till 25°C) måste Repatha användas inom 1 månad.

2.4 Behandling och svårighetsgrad

2.4.1 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

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.

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 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.

2.4.1 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.

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

2.4.3 Jämförelsealternativ

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling till optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib. För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi utgör behandling med LDL-afäres relevant jämförelsealternativ.

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

2.4.4 Svårighetsgrad för tillståndet

Repatha 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 homozygot 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.

Individer med HoFH insjuknar i kardiovaskulär sjukdom i unga år [18]. Sjukdomen innebär kraftig funktionsnedsättning och minskad livskvalitet, samt har hög dödlighet. Patienter behandlas ofta med LDL-afäres³ vilket innebär stor olägenhet för individen. Obehandlade avlider personerna ofta före vuxen ålder.

Socialstyrelsen bedömer att familjär hyperkolesterolemi har stor svårighetsgrad⁴ [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].

³ Afäres betyder avlägsna och innebär att patientens blod leds från en ven i ena armen ned i afäresenheten där blodet renas från LDL, blodet förs sedan tillbaka till en ven i patientens andra arm.

⁴ Socialstyrelsen graderar svårighetsgraden i skalan liten, måttlig, stor och mycket stor.

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-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 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 eller tidigare hjärtinfarkt, 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.

Patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer: Mycket hög svårighetsgrad. Risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom och död i unga år är mycket hög. Sjukdomen innebär kraftig funktionsnedsättning, minskad livskvalitet och krävande behandlingar. Svårighetsgraden är mycket hög och behov och nytta av ytterligare LDL-sänkande behandling för patienter som inte når rekommenderade målnivåer bedöms som mycket högt.

2.5 Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Repatha har utvärderats i fem kliniska korttidsstudier om vardera tolv veckor [19-23], samt i två studier som omfattar uppföljning på 52 veckor [24] respektive elva månader [25], se Appendix I. Repathas effekt efter längre tids uppföljning har rapporterats i tre studier, se Appendix I.

Avseende Repathas långtidseffekt på kardiovaskulär sjuklighet och död har detta utvärderats i två långtidsstudier [13, 26]. En delstudie till FOURIER utvärderar Repathas effekt på den kognitiva förmågan [27].

2.5.1 Långtidsstudier över kardiovaskulär nytta och säkerhet

Långtidseffekt på kardiovaskulär nytta har utvärderats i FOURIER- och GLAGOV-studien [13, 26]. I FOURIER studerades effekt på hjärt- och kärlhändelser, och i GLAGOV effekt på plackvolym. I EBBINGHAUS-studien utvärderas Repathas effekt på den kognitiva förmågan [27].

Tabell 1 Studier som utvärderat långtidseffekt och säkerhet vid behandling med Repatha

	Studie-syfte	Design och dos	Jämförelse-alternativ	Grund-behandling	Studiepopulation
FOURIER	Långtidseffekt på hjärt-kärlhändelser. Sammansatta utfallsmått.	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. Uppföljningstid 2,2 år. 140 mg alt. 420 mg (patientval).	Placebo	Företrädesvis hög-intensiv statinbehandling: minst 20 mg atorvastatin/ekvivalent dagligen, med eller utan ezetimib.	Totalt 27564 patienter (Repatha: 13784, Placebo: 13780) med etablerad hjärt-kärlsjukdom samt LDL \geq 1,8mmol/l med optimerad lipidbehandling.
GLAGOV	Långtidseffekt (plack-regression)	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. 78 veckor. 420 mg	Placebo	Statiner, majoritet på moderat eller hög-intensiv.	Totalt 968 patienter (Repatha 484, Placebo 484) med
EBBINGHAUS	Effekt på kognitiv förmåga	Delstudie till FOURIER	Placebo	Som i FOURIER	1204 patienter

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/varannan vecka, eller 420 mg/månad.

Studien pågick i 2,2 år tills det prespecificerade antalet händelser (1630 stycken) var uppnått och studiens statistiska kriterier var uppfyllda (90% power att detektera en 15% riskreduktion för det sekundära utfallsmåttet). Det slutliga totala antalet händelser i studien var 1829. 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 [28]. 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 Repathas effekt på volymen på aterosklerotisk plack studerades. Totalt 968 patienter som till övervägande del stod på högintensiv 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% 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.

2.5.2 Andra relevanta studier

Kardiovaskulär nytta för PCSK9-hämmare Praluent har utvärderats i långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES. Effekt på hjärt- och kärlhändelser för andra LDL-sänkande behandlingar har studerats i flera studier med statiner, vilka även sammanställts i periodiska metaanalyser i CTTC-projektet, och för ezetimib i IMPROVE-IT-studien.

ODYSSEY OUTCOMES [12, 29]

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 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 prespecifierade antalet primära händelser var uppnått och överlevande patienter hade följts i minst två år. I jämförelse med placebo gav tillägg med Praluent cirka 50 procents sänkning av LDL-kolesterol, 15 procents riskreduktion av det primära utfallsmåttet och 12 procents riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet.

Analys av de individuella utfall som ingick i primärt och sekundärt utfallsmått analyserades också. Dessa visade att behandling med Praluent gav lägre förekomst av bland annat totalmortalitet (15%) kardiovaskulär död (12%), hjärtinfarkt (14%), instabil angina (39%), strokes (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 procents riskreduktion för patienter med LDL över 2,6 mmol/l jämfört med 15 procents 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 ändå resultaten (bortsett från kardiovaskulär död så omfattar ovan redovisade individuella utfall, under förutsättningarna, statistiskt signifikanta konfidensintervall) på en tydlig kardiovaskulär nytta med Praluent.

CTTC-projektet [30]

“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) [31], av effekten av intensiv LDL-sänkning (170 000 patienter från 26 studier) [32], om effekt och säkerhet hos män jämfört med kvinnor (174 000 patienter från 27 studier) [33] och avseende effekt och säkerhet hos individer med låg kardiovaskulär risk (174 000 patienter från 27 studier) [28].

På CTTC-projektets hemsida [30] 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-kolesterolvån sänks, och att ytterligare nytta uppnås med intensifierad 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 procents 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.

2.5.3 Biverkningar

I studierna var det ingen tydlig skillnad avseende allvarliga biverkningar, studieavbrott på grund av biverkningar och studieavbrott mellan patienter behandlade med Repatha respektive placebo, statiner (i olika doser) med eller utan ezetimib. Data från EBBINGHAUS visar inte på några negativa kognitiva effekter.

Vanliga biverkningar vid behandling med Repatha är led- och muskelvärk, huvudvärk, övre luftvägsinfektioner och influensa. Bortsett från RUTHERFORD-studien rapporterades kreatininas- och/eller transaminashöjning i samband med behandling med Repatha från samtliga fas III-studier.

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 2). 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 2 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
CV-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 utfallsp parametrar. 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 minskar vid 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, 28, 31-36]. Detta stärker rimligheten i 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 en viss LDL-nivå är direkt kopplad till en specifikt 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 lipidsänkande läkemedlen så är beläggen för riskminskning av kardiovaskulär sjukdom i proportion till LDL-sänkning starkast för statiner [28, 35], 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 [34]. För PCSK9-hämmare finns nu belägg för detta genom FOURIER- och ODYSSEY OUTCOMES-studierna. 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 ett hälsoekonomiskt underlag [-----].

[-----]. Modellen skattar kostnadseffektiviteten av Repatha som tillägg till grundbehandling jämfört med endast grundbehandling, för patienter med risk för hjärt-kärlhändelse. I modellen består grundbehandlingen av en kombination av maximal tolererbar statinbehandling och ezetimib. Modellstrukturen visas i figuren nedan.

Figur 1 Modellstruktur.

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

Modellen består av [-----].

[-----].

[-----].

[-----].

Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

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

- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l.
- HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l.

Företagets analyser baseras på exakt angiven LDL-gräns vilket representerar den högsta kostnaden per vunnet QALY för gruppen som omfattas av LDL-gränsen. Företaget understryker att detta är ett konservativt antagande då gruppen i genomsnitt har en högre LDL-nivå än LDL-gränsen. Den genomsnittliga kostnaden per vunnet QALY är således också lägre än när beräkningarna baseras på exakt angiven LDL-gräns.

Tabell 3. Patientkaraktäristika.

	Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom LDL 2,5 mmol/l	HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse LDL 3,0 mmol/l
Ålder	[--]	[--]
Kvinnor (%)	[--]	[--]

Diabetes (%)	[--]	[--]
LDL-c (mmol/l) minimum	[--]	[--]
LDL-c (mmol/l) medelvärde	[--]	[--]

TLV:s bedömning: Patientkarakteristika bedöms i likhet med tidigare ärenden svara väl mot svenska förhållanden.

I likhet med företaget bedömer TLV 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.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Den hälsoekonomiska modellen bygger på att patienter som behandlas med Repatha som tillägg till statiner och ezetimib erhåller nytta i form av minskad frekvens av icke-dödliga och dödliga kardiovaskulära händelser jämfört med patienter som behandlas med statiner och ezetimib.

Företagets modellering av risk i respektive arm sker på följande sätt:

1. Företaget modellerar en risk att drabbas av kardiovaskulära händelser för respektive patientgrupp i kontrollarmen, det vill säga patienter som inte behandlas med Repatha.
2. Repatha tillskrivs en viss klinisk effekt i form LDL-kolesterolsänkning.
3. Företaget modellerar en ny risk i behandlingsarmen för patienter som behandlas med Repatha utifrån LDL-reduktion och relativ riskreduktion.

Steg 1 till 3 beskrivs nedan.

1. Risken att drabbas av kardiovaskulära händelser i kontrollarmen

För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom baseras risken för kardiovaskulära händelser i kontrollarmen på svensk registerdata samt Lindh et al [37]. För HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse baseras motsvarande risk i kontrollarmen på den nederländska studien Huijgen et al [38]. En studie som undersöker den förhöjda risken hos patienter med FH och som TLV tillförde ärendet i utredningen dnr 4214/2015.

Risken att drabbas av kardiovaskulära händelser justeras sedan av ålder, LDL-nivå och tidigare kardiovaskulära händelser. Justeringsfaktorer hämtas från Wilson et al [39]. Frekvensen omvandlas till risk enligt fördelningen av händelser per ålder enligt svenska nationella register.

Tabell 4. 10-årsrisk för kardiovaskulära händelser i kontrollarmen

Population	10-årsrisk (first event)
Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2,5 mmol/l	[----] %
HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse, LDL 3,0 mmol/l	[----] %

Tabell 5. Justeringsfaktorer för kardiovaskulära händelser.

	HR/RR	Källa
HR ökning per år	1,03	Wilson et al. 2012 [39]
HR för 2 kärilbäddar	1,35	
HR för 3 kärilbäddar	1,83	
HR för kardiovaskulär händelse föregående år	1,46	
RR per 1 mmol/l LDL-sänkning	0,78	CTTC [28, 30]

2. Sänkning av LDL-kolesterolet

I modellen antas Repatha generera en LDL-sänkande effekt. För samtliga patientgrupper används effektdata från studien FOURIER [21] som visade en medelsänkning av LDL-kolesterol på 59 procent jämfört med placebo efter 48 veckor. I modellen antas effekten vara konstant så länge behandling pågår, således livet ut vid livslång behandling. Företaget lyfter fram studien OSLER-1 [25], som stöd till detta antagande då resultaten i studien visade en bibehållen effekt av Repatha jämfört med placebo under hela studietiden på fyra år.

I kontrollarmen appliceras ingen ytterligare LDL-sänkning eftersom samtliga patienter har behandling av statiner och ezetimib.

3. Modellerad risk vid behandling med Repatha

Sänkt LDL-kolesterol antas vara sammankopplad med en minskad risk för kardiovaskulära händelser. Företaget modellerar därför en risk att drabbas av kardiovaskulära händelser utifrån förväntad LDL-reduktion och relativ riskreduktion till följd av behandling. Eftersom behandlingseffekten från statiner och ezetimib redan är inkluderad i såväl kontrollarmen som behandlingsarmen innebär det att en riskreducerande effekt endast inkluderas i behandlingsarmen.

I likhet med tidigare subventionsansökningar för Repatha översätts LDL-sänkning till relativ riskreduktion genom CTTC-studien. Företaget menar att eftersom studieresultaten i FOURIER är i linje med de resultat som ses i CTTC är det rimligt att basera förhållandet mellan LDL-sänkning och riskreduktion på den mer väletablerade relationen som ses i CTTC-studien.

I en känslighetsanalys inkluderas riskreduktionsparametrar baserade på resultat för det sekundära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) i FOURIER.

Tabell 6. Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser per mmol/l sänkning

Kardiovaskulär händelse	Rate Ratio CTTC	Rate Ratio FOURIER år 1	Rate Ratio FOURIER efterföljande år
Etablerad hjärt-kärlsjukdom	[----]	[----]	[----]
Stroke	[----]	[----]	[----]
Dödlig kardiovaskulär sjukdom	[----]	[----]	[----]
Revaskularisering	[----]	[----]	[----]

Företaget har, efter förfrågan från TLV, inkommit med en kompletterande analys där resultatet från CTTC har viktats med resultatet från FOURIER och ODYSSEY OUTCOMES. Företaget har utfört en [-----] metaanalys för de utfallsmått där data [-----] i CTTC är tillgängliga. För dödlig kardiovaskulär sjukdom görs en [-----] metaanalys då [-----]. Företaget påpekar att analysen är förknippad med osäkerhet eftersom studierna skiljer sig åt gällande exempelvis studietid. Företaget menar dock att resultatet visar att utfallen i FOURIER och ODYSSEY OUTCOMES väl överensstämmer med resultatet i CTTC. Företaget påpekar att utfallsmått hämtade från CTTC är mer robusta varför dessa bör användas i de hälsoekonomiska beräkningarna. Se tabell nedan för resultatet.

Tabell 7. Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser från viktad analys

Kardiovaskulär händelse	Rate Ratio	Källa
Etablerad hjärt-kärlsjukdom	[----]	[-----]
Stroke	[----]	
Dödlig kardiovaskulär sjukdom	[----]	
Revaskularisering	[----]	

TLV:s diskussion

Företaget har i sitt grundscenario modellerat relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion baserat på CTTC-studien. Som tidigare diskuterats i avsnitt 2.5 "TLV:s diskussion" 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 och ODYSSEY OUTCOMES, som visar att riskreduktionen står i proportion till LDL-sänkningen. För Repatha speglas detta även av att godkänd indikation nu tydliggör att preparatet ger minskad risk för kardiovaskulär sjukdom genom att sänka LDL-nivån.

I den hälsoekonomiska modellen skiljer sig livskvalitetsförlusten vid olika hälsotillstånd som död, hjärtinfarkt och stroke vilket medför att det i modellen krävs individuella riskreduktionsparametrar. Utfallet för det sammansatta kompositmålet kan användas för individuella riskreduktionsparametrar i den hälsoekonomiska modellen. Kompositmålet i FOURIER kan dock överdriva enskilda effekter varför TLV i likhet med företaget bedömer det vara mer lämpligt att inkludera detta som en känslighetsanalys. Då studieupplägget i FOURIER avsåg studera totala förekomsten av hjärt-kärlhändelser kunde riskreduktion för enskilda hjärt-kärlhändelser därför inte beläggas entydigt. Enligt TLV är det därför svårt att avgöra tillförlitligheten av de faktiska värden som rapporteras för de enskilda utfallsmåtten i FOURIER.

Sammantaget är resultaten i FOURIER-studien i linje med resultaten i CTTC-studierna. 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.

Trots att långtidsstudierna FOURIER och ODYSSEY OUTCOMES visar på ett samband mellan LDL-sänkning och riskreduktion så bedömer TLV att det kvarstår osäkerhet gällande effekt på utfallsmålet kardiovaskulär död. Båda dessa studier visar 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.

För att beakta osäkerheterna gällande Repathas effekt på kardiovaskulär död har TLV begärt in en hälsoekonomisk modell som möjliggör att fördröja den riskreducerande effekten på kardiovaskulär död. TLV antar att den riskreducerande effekten fördröjs i två år vilket motsvarar FOURIERs studietid. Resultaten presenteras som en känslighetsanalys. TLV presenterar även känslighetsanalyser där Repatha inte antas generera någon riskreducerande effekt på kardiovaskulär dödlighet. En sådan analys visar 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 riskreducerande effekt på kardiovaskulär död kan ses, åtminstone efter längre tids behandling.

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s bedömning kan det sammansatta kompositmålet i FOURIER överdriva enskilda effekter. Därtill behövs enskilda mått för den hälsoekonomiska modelleringen. Enligt TLV är det svårt att avgöra tillförlitligheten av de faktiska värden som rapporteras för de enskilda utfallsmåtten i FOURIER. TLV presenterar därför resultat baserade på riskreduktionsparametrar från FOURIER (kompositmål samt de individuella explorativa utfallsmåtten) i form av känslighetsanalyser.

TLV delar företagets bedömning att företagets viktade utfallsmål är förknippade med osäkerheter. Sammantaget ger den viktade analysen riskreduktionsparametrar som är i linje med CTTC. Resultaten presenteras i känslighetsanalyser.

Det mest statistiskt säkerställda underlaget för relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion avseende individuella utfallsmått kommer från CTTC. I TLV:s grundscenario används därför den faktiska LDL-sänkning som ses i FOURIER, men relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion baseras på CTTC.

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

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Patienter som inte har drabbats av hjärt-kärlsjukdom tillskrivs en hälsorelaterad livskvalitet som är justerad för ålder och diabetes i enlighet med TLV:s bedömning i ärende dnr 1276/2017 och 1735/2017).

Hälsorelaterad livskvalitet för hjärt-kärlsjukdom hämtades från en studie från Storbritannien [40]. I studien fick 200 personer värdera hälsostadier genom Time Trade Off (TTO)₂. Dessa redovisas i tabellen nedan.

Tabell 8. Hälsorelaterad livskvalitet för hjärt-kärlsjukdom

Hälsostadie	År 1	Efterföljande år
Akut koronart syndrom	0,672	0,824
Stroke (ischemisk)	0,327	0,524

För etablerad hjärt-kärlsjukdom antogs livskvaliteten vara densamma som vid akut koronart syndrom efter första året (0,824). För kombinerade hälsostadier, det vill säga när patienten har drabbats av fler än en hjärt-kärlhändelse, antas livskvaliteten vara den lägsta av de inkluderade hälsostadierna. Till exempel, om en patient har en etablerad hjärt-kärlsjukdom (0,824) och drabbas av en stroke, då tillskrivs patienten en livskvalitet på 0,524 efter första året.

TLV:s bedömning: De nyttovikter som presenteras är i linje med TLV:s analyser i dnr 1735/2015 och 1276/2017 och bedöms fortsatt som rimliga.

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 för (AUP) för Repatha. Motsvarande pris samt kostnad presenteras för ezetimib samt statiner.

Tabell 9. Pris per förpackning samt läkemedelskostnad per injektion, dag och år.

Produktnamn	Antal	AUP (kr)	Kostnad per injektion (kr)	Kostnad per år (kr)	Kostnad per dag (kr)
Repatha	1 st	1 914	1 914	49 933	137
Repatha	2 st	3 781	1 891	49 330	135
Repatha	6 st	11 252	1 875	48 927	134
Ezetimib	100 st	124	-	454	1,2
Statiner*	100 st	56	-	206	0,6

*Atorvastatin 20 eller 40 mg

Läkemedelskostnaden för Repatha baseras på antagandet att Repatha injiceras i dosen 140 mg varannan vecka. Det motsvarar en kostnad på 134 kronor per dag (om förpackningen med 6 st används). Detta kan jämföras med kostnaden för ezetimib (10 mg) och statiner (atorvastatin

20 eller 40 mg) som kostar cirka 1,2 respektive 0,6 kronor per dag. Kostnaden för ezetimib samt statiner är hämtade från periodens vara, juni 2018⁵.

I modellen justeras kostnaden för Repatha baserat på andelen behandlingsavbrott observerade i FOURIER-studien.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

[-----

-----], se tabell nedan.

Tabell 10. Kostnader per hälsostadie.

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

Patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom har fortsatt höga kostnader [-----

-----].

3.2.3 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario inkluderas inga indirekta kostnader utan dessa presenteras istället i ett alternativscenario. Eftersom de indirekta kostnaderna endast påverkar resultatet marginellt så inkluderas dessa inte i resultaten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kostnader och resursutnyttjande är relevanta, och går i linje med hur TLV bedömde i tidigare ärenden.

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 sin ansökan föreslår företaget en begränsning av Repathas subvention till patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och kvarstående LDL-nivå på 2,5 mmol/l eller högre, samt till patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) utan tidigare kardiovaskulär händelse med kvarstående LDL-nivå på 3,0 mmol/l eller högre. I tillägg anser företaget att patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) är aktuella för subvention. Analyserna av HoFH-patienter baseras på den tidigare subventionsansökan dnr 1735/2015.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka [-----] kronor när Repatha som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och en kvarstående LDL-nivå på 2,5 mmol/l. Motsvarande kostnad för HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med kvarstående mmol/l på 3,0 uppgår till cirka [-----] kronor. För patienter med HoFH menar företaget att behandling med Repatha är dominant, det vill säga genererar en hälsovinst till en lägre kostnad, i jämförelse med LDL-afäres.

Företagets grundscenarioanalyser redovisas i styckeavsnitt 4.1 och 4.3.

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 Repatha 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 användning rimlig.

- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre
- HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med ett LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre
- HoFH-patienter

TLV:s analyser redovisas i avsnitt 4.2 och 4.3.

4.1 Företagets grundscenario

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

- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l.
- HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med ett LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l.

4.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

Nedan följer viktiga antaganden som företaget gör i sina analyser:

- LDL-sänkning baseras på resultat i studien FOURIER
- Förhållandet mellan LDL-sänkning och riskreduktion hämtas från CTTC-studien.
- Risken för kardiovaskulära händelser minskar direkt efter att behandlingen påbörjats.
- Företagets analyser baseras på exakt angiven LDL-gräns, således den högsta kostnaden per vunnet QALY för gruppen som omfattas av LDL-gränsen.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenarion

För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor när Repatha som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling i företagets grundscenarion. Motsvarande kostnad för HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l uppgår till cirka [-----] kronor.

Tabell 11 Resultat i företagets grundscenarion. Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2,5 mmol/l.

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

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenarion. Patienter med HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse, LDL 3,0 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 effekt på kardiovaskulär död är ett drivande antagande i modellen. I övrigt indikerar känslighetsanalyser, där en parameter åt gången ändras, robusta resultat.

4.2 TLV:s analyser

TLV:s analyser baseras på samma patientgrupper som analyseras i företagets grundscenarion, det vill säga

- Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l.
- HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med ett kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

Företagets antaganden i grundscenariot överensstämmer med TLV:s antaganden i utredningen med dnr 2767/2017. TLV bedömer fortsatt dessa antaganden vara de mest rimliga.

TLV anser dock att det kvarstår osäkerheter i antaganden kopplade till läkemedlets effekt, främst gällande den riskreducerande effekten på kardiovaskulär död. Kardiovaskulär död är även den enskilda parameter som har störst inverkan på resultatet. TLV genomför därför ett antal analyser där denna parameter varieras enligt följande:

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

4.2.2 Resultat i TLV:s analyser

Mot bakgrund av att TLV:s analyser i grundscenariot baseras på samma antaganden som företagets analyser är även kostnaden per vunnet QALY för respektive patientgrupp densamma som i företagets grundscenarion. För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och

kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l uppgår således kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor, se tabell 11 ovan. För HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse och kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l uppgår kostnaden till cirka [-----] kronor per vunnet QALY, se tabell 12 ovan.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 410 000 kronor när Repatha som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l.

I tabell 13 nedan presenteras resultaten i TLV:s analyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen.

Tabell 13. Resultat med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen, patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2,5 mmol/l.

Antagande	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse	198 529 kr	0,49	407 115 kr
Riskreduktion baserat på viktat utfall	196 500 kr	0,43	461 525 kr
Fördröjd riskreduktion på kardiovaskulär död i 2 år (RR=1 under år 1 och 2, därefter RR=0,86)	194 573 kr	0,42	466 191 kr
Ingen riskreducerande effekt på kardiovaskulär död	176 659 kr	0,11	1 636 704 kr
Riskreduktion FOURIER, sammansatt utfallsmått	208 448 kr	0,58	358 091 kr
Riskreduktion FOURIER, individuella/explorativa utfallsmått	191 137 kr	0,33	574 757 kr
Förhöjd risk, diabetes	191 947 kr	0,53	364 117 kr
Förhöjd risk, hjärtinfarkt	203 248 kr	0,53	381 775 kr
Genomsnittlig LDL-nivå: LDL-gräns 2,5, genomsnittlig LDL-nivå [---]	186 965 kr	0,91	204 640 kr

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 390 000 kronor när Repatha som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling för HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med kvarstående LDL-kolesterol på 3 mmol/l.

I tabell 14 nedan presenteras resultaten i TLV:s analyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen.

Tabell 14. Resultat med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen, patienter med HeFH utan tidigare kardiovaskulär händelse, LDL 3,0 mmol/l.

Antagande	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse	333 929 kr	0,85	394 036 kr
Riskreduktion baserat på viktat utfall	334 060 kr	0,75	446 578 kr
Fördröjd riskreduktion på kardiovaskulär död i 2 år (RR=1 under år 1 och 2, därefter RR=0,86)	332 397 kr	0,80	417 103 kr
Ingen riskreducerande effekt på kardiovaskulär död	312 706 kr	0,29	1 087 014 kr
Riskreduktion baserat på FOURIER, sammansatt utfallsmått	350 005 kr	0,97	360 870 kr
Riskreduktion baserat på FOURIER, individuella/explorativa utfallsmått	328 322 kr	0,64	513 898 kr
Genomsnittlig LDL-nivå: LDL-gräns 3,0, genomsnittlig LDL-nivå [----]	303 180 kr	1,39	217 791 kr

4.3 Patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

I subventionsansökan med dnr 1735/2015 inkom företaget med analyser för patienter med HoFH. Jämförelsealternativet var ingen tilläggsbehandling, det vill säga grundbehandlingen var endast statiner, och kostnaden per QALY var cirka 380 000 kronor. Om jämförelsealternativet istället hade varit LDL-afäres menar företaget att behandling med Repatha skulle vara dominant (ger fler QALYs till en lägre kostnad) på grund av de mycket höga kostnaderna för afäresbehandling (enligt uppgift från Karolinska universitetssjukhuset är kostnaden för behandling med LDL-afäres cirka 750 000 kronor per patient och år). Beräkningarna tar inte hänsyn till sidoöverenskommelsen mellan företag och landsting.

TLV:s bedömning: TLV delar företagets bedömning att Repatha ger en hälsovinst, i form av fler QALYs, till en lägre kostnad för patienter som annars skulle behandlas med LDL-afäres (till exempel HoFH), eftersom LDL-afäres är en mycket tidsintensiv och kostsam behandling.

4.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det råder osäkerheter i läkemedlets effekt på riskreduktion av kardiovaskulära händelser. FOURIER visade ingen effekt på kardiovaskulär död, relativ effektfördel på minskning av kardiovaskulär död är ett drivande antagande i den hälsoekonomiska modellen. Det som är visat i FOURIER är att Repatha 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. Eftersom hjärtinfarkt och strokes är potentiellt dödliga händelser är det rimligt att användningen leder till en mortalitetsvinst, vilket även stöds av resultaten i studien ODYSSEY OUTCOMES (Praluent).

För de olika lipid-sänkande läkemedlen så är beläggen för riskminskning av kardiovaskulär sjukdom i proportion till LDL-sänkning starkast för statiner, 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. För PCSK9-hämmare finns nu belägg för detta genom FOURIER- och ODYSSEY OUTCOMES-studierna. För Repatha speglas detta även av att godkänd indikation nu tydliggör att preparatet ger minskad risk för kardiovaskulär sjukdom genom att sänka LDL-nivån.

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 FOURIER, 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.

4.5 Budgetpåverkan

Företaget har inkommit med en fullskalig försäljningsprognos på [-----] kronor år 2021 (AUP). Detta baserar företaget på att det totala antalet patienter [-----]

-----] Vi-
dare antar företaget att Repatha förskrivs till [-----] av PCSK9-patienterna. Detta resulterar i att [-----] patienter behandlas med Repatha år 2021 till en kostnad på [-----]
-----] kronor.

TLV:s diskussion

Det totala antalet patienter som omfattas av den föreslagna subventionsbegränsningen är [---

-----]
-----]

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 den sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendet av företag och landsting, är denna kostnad lägre.

TLV bedömer det inte vara troligt att samtliga patienter som uppfyller subventionsvillkoren förskrivs Repatha. Förskrivningen har fram till idag varit förhållandevis låg, cirka 600 patienter (med en snävare subventionsbegränsning). TLV bedömer dock att förskrivningen troligtvis ökar om subventionsbegränsningen utvidgas. Vid en överslagsräkning där [-----] patienter förskrivs Repatha uppgår kostnaden till cirka [-----] kronor (AUP) och till cirka [-----] kronor, med beaktande av innehållet i ovan nämnda sidoöverenskommelse.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets fullskaliga försäljningsprognos inte är orimlig. TLV [-----].

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.

4.6 Samlad bedömning av resultaten

Sammantaget bedömer TLV att det fortfarande råder osäkerheter avseende läkemedlets effekt. De nya data som presenterats från ODYSSEY OUTCOMES, som studerar Praluent, 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 FOURIER 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 FOURIER, 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 Repathas 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 410 000 kronor när Repatha som tillägg till grundbehandling jämförs med endast grundbehandling för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l. För HeFH-patienter utan tidigare kardiovaskulär händelse med kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l uppgår motsvarande kostnad per vunnet QALY till cirka 390 000 kronor.

För patienter med HoFH ger behandling med Repatha en hälsovinst till en lägre kostnad för patienter som annars skulle ha behandlats med LDL-aferes.

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 bitt 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 15 Subventionsbegränsning i andra länder

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

Tabell 16 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 1276/2017) har företaget ålagts ett uppföljningsvillkor som innebär att företaget senast den 31 augusti 2018 ska redovisa ”uppgifter över de patienter som behandlats med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används”.

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

Sammantaget visas att totalt 510 unika patienter har behandlats med Repatha under perioden 1 februari till 31 juli 2018, av dessa har 342 patienter samtidig eller tidigare behandling med statin, och 413 samtidig eller tidigare behandling med ezetimib. Av de 510 patienter som behandlas med Repatha hade 387 individer tidigare hjärtinfarkt, instabil angina eller kronisk ischemisk hjärtsjukdom. Den specifika andelen patienter med tidigare hjärtinfarkt framgår inte. (Repatha finns för närvarande inte tillgänglig i den högre styrkan 420 mg i Sverige och statistik över olika doser redovisas sålunda inte.) Avseende LDL-nivå vid insättning baseras analysen på totalt 67 patienter vid tre universitetssjukhusen och visar att medianen för LDL-kolesterolnivå var 4,8 mmol/l vid insättning, och att totalt tio patienter vid insättning hade en LDL-nivå under 4 mmol/l oavsett om de haft hjärtinfarkt eller inte.

TLV:s diskussion:

Sammantaget framstår efterlevnaden avseende grundbehandling som relativt god med omkring 80 procent av patienterna som stod på adekvat samtidig eller tidigare lipidsänkande behandling med statin och/eller ezetimib. Andelen patienter med hjärtinfarkt framgår inte av underlaget men utifrån att cirka 75 procent har diagnostiserad hjärtsjukdom torde andelen hjärtinfarktpatienter vara omkring 50 procent. En majoritet på omkring 85 procent av patienterna har en LDL-nivå över 4 mmol/l vid insättning av Repatha.

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 belegg för att bedöma efterlevnad till nu föreslagna 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 Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå vilka tidigare kardiovaskulära händelser patienterna har haft, vilken annan blodfettssänkande behandling de har, LDL-nivåer före och efter behandling med Repatha, samt vilken dosering de använder. Uppgifterna ska redovisas uppdelat på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) samt på patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom.

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 Repatha.

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 sidoöverenskommelsen bedömde TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Xermelo jämfört med ingen tillägsbehandling 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 tillägsbehandling 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

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

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

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

I långtidsstudien FOURIER visas med statistisk signifikans att Repatha minskar den totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser jämfört med placebo, vidare är incidensen av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering lägre jämfört med placebo i studien. Ingen effekt på kardiovaskulär död visades i denna studie. Vidare visar FOURIER-studien att effekten av Repatha avseende relativ riskreduktion av hjärtkärlhändelser inte skiljer sig signifikant från effekten som fås med statinbehandling enligt den jämförelse som presenteras i FOURIER-studien.

Mot bakgrund av utfallet av FOURIER-studien bedömer TLV det rimligt att anta att den riskreducerande effekten som fås genom den LDL-sänkning som Repatha 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 är mycket hög för denna grupp och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling är mycket stort.

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.

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

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 Repathas godkända indikation. TLV finner därför att företaget inte visat att Repatha uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen för hela dess godkända indikation.

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

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Repatha uppgår kostnaden per vunnit kvalitetsjusterat levnadsår till 410 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, samt till 390 000 kronor för HeFH-patienter med LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l. TLV bedömer att kostnaderna inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig, för behandling av tillstånd med en medelhög svårighetsgrad.

För patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi ger behandling med Repatha en hälsovinst till en lägre kostnad för patienter som annars skulle ha behandlats med LDL-afäres.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Repatha ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Repatha som tilläggsbehandling subventioneras för:

- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib har kvarvarande LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre
- patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre
- patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Företaget har redovisat data för uppföljningsvillkoret från tidigare subventionsbeslut (1276/2017). TLV bedömer att uppföljningsvillkoret är uppfyllt 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 behandlats med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används.

För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis 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/nationellariktlinjerhjrtsjukvard/sokiriktlinjerna/familjarhyperkolesterolemi-fam>
- [19] M. J. Koren, P. Lundqvist, M. Bolognese, J. M. Neutel, M. L. Monsalvo, J. Yang, *et al.*, "Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized,

- controlled phase III clinical trial of evolocumab," *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, pp. 2531-40, Jun 17 2014.
- [20] F. J. Raal, N. Honarpour, D. J. Blom, G. K. Hovingh, F. Xu, R. Scott, *et al.*, "Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 385, pp. 341-50, Jan 24 2015.
- [21] F. J. Raal, E. A. Stein, R. Dufour, T. Turner, F. Civeira, L. Burgess, *et al.*, "PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 385, pp. 331-40, Jan 24 2015.
- [22] J. G. Robinson, B. S. Nedergaard, W. J. Rogers, J. Fialkow, J. M. Neutel, D. Ramstad, *et al.*, "Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 311, pp. 1870-82, May 14 2014.
- [23] E. Stroes, D. Colquhoun, D. Sullivan, F. Civeira, R. S. Rosenson, G. F. Watts, *et al.*, "Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab," *J Am Coll Cardiol*, vol. 63, pp. 2541-8, Jun 17 2014.
- [24] D. J. Blom, T. Hala, M. Bolognese, M. J. Lillestol, P. D. Toth, L. Burgess, *et al.*, "A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia," *N Engl J Med*, vol. 370, pp. 1809-19, May 08 2014.
- [25] M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, S. D. Wiviott, F. J. Raal, D. J. Blom, J. Robinson, *et al.*, "Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 1500-9, Apr 16 2015.
- [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] 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.
- [29] 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.
- [30] (2018). *CTT Collaboration*.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] (2017). *CTT Collaboration*. Available: <https://www.cttcollaboration.org/>
- [37] M. Lindh, J. Banefelt, S. Hallberg, K. M. Fox, Y. Qian, V. Guillermo, *et al.*, "RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENT RATES IN HIGH-RISK ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE PATIENTS: ESTIMATES FROM SWEDISH POPULATION-BASED REGISTER DATA," presented at the ACC18, http://www.onlinejacc.org/content/71/11_Supplement/A1863, 2018.
- [38] R. Huijgen, I. Kindt, J. C. Defesche, and J. J. Kastelein, "Cardiovascular risk in relation to functionality of sequence variants in the gene coding for the low-density lipoprotein receptor: a study among 29,365 individuals tested for 64 specific low-density lipoprotein-receptor sequence variants," *Eur Heart J*, vol. 33, pp. 2325-30, Sep 2012.
- [39] P. W. Wilson, R. D'Agostino, Sr., D. L. Bhatt, K. Eagle, M. J. Pencina, S. C. Smith, *et al.*, "An international model to predict recurrent cardiovascular disease," *Am J Med*, vol. 125, pp. 695-703 e1, Jul 2012.
- [40] L. S. Matza, K. D. Stewart, S. R. Gandra, P. R. Delio, B. E. Fenster, E. W. Davies, *et al.*, "Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities," *BMC Health Serv Res*, vol. 15, p. 173, Apr 22 2015.

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

I de fem fas III-studierna har det primära utfallsmåttet varit procentuell förändring från utgångsvärdet för LDL-kolesterol.

Behandling med Repatha gav en statistiskt signifikant minskning av LDL-kolesterol jämfört med placebo eller ezetimib. Dosering 140 mg varannan vecka respektive 420 mg en gång i månaden var kliniskt ekvivalent med hänsyn till reduktion av LDL-kolesterol och andra lipidparametrar. Effektskillnaden mellan olika subgrupper såsom till exempel ålder, kön, rökning och risk för hjärt-kärlsjukdom var liten eller ingen.

Tabell I Studier som utvärderat effekt och säkerhet vid behandling med Repatha

Studie	Syfte	Design och dos	Jämförelsealternativ	Grundbehandling	Studiepopulation
MEDEL-2	Effekt och säkerhet som monoterapi	Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg	Placebo och ezetimib	Ingen	Totalt 614 patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi och $\geq 10\%$ risk för hjärt-kärlsjukdom Repatha: 306 Placebo: 154 Ezetimib: 154
LAPLACE-2	Effekt och säkerhet i kombination med statiner	Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg	Placebo och ezetimib	Statiner i olika doser	Totalt 1896 patienter med primär hyperlipidemi. Repatha: 1117 Placebo: 558 Ezetimib: 221
GAUSS-2	Effekt och säkerhet hos statinintoleranta	Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg	Ezetimib	Lipidsänkande behandling, t ex statin i låg dos	Totalt 307 patienter som var statinintoleranta alt. inte tolererade effektiv statindos av minst två olika statiner. Repatha:205 Ezetimib:102
RUTHERFORD-2	Effekt och säkerhet vid heterozygot familjär hyperkolesterolemi	Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 140 mg alt. 420 mg	Placebo	Statin i högsta tolererade dos (+/- ezetimib)	Totalt 329 patienter med HeFH Repatha: 220 Placebo: 109
TESLA	Effekt och säkerhet patienter vid homozygot familjär hyperkolesterolemi	Multicenter, randomiserad, dubbelblind 12 veckor 420 mg	Placebo	Statiner +/- andra lipidsänkande terapier. Exkluderade patienter med LDL-aferes.	Totalt 49 patienter med HoFH Repatha: 33 Placebo: 16

Resultat från längre tids uppföljning av användning av Repatha finns i publicerade i DESCARTES-2- och OSLER-studierna, se tabell nedan.

Tabell II Studier som utvärderat långtidseffekt och säkerhet vid behandling med Repatha

	Studie-syfte	Design och dos	Jämförelse-alternativ	Grund-behandling	Studiepopulation
DESCARTES-2	Effekt och säkerhet över tid	Multicenter, randomiserad, dubbelblind 52 veckor 420 mg	Placebo	Diet, statiner i olika doser +/- ezetimib.	Totalt 901 patienter med hyperlipidemi Repatha: 302 Placebo: 599
OSLER-1 OSLER-2	Långtids-effekt/-säkerhet	Multicenter, randomiserade, öppna Uppföljningstid i snitt 11 månader 140 mg alt. 420 mg	Standard-behandling	Standard-behandling	Totalt 4465 patienter som deltagit i fas II- och fast III-studier. Repatha: 2976 Standardbehandling: 1489

DESCARTES-2 [24]

En randomiserad, dubbelblind fas III-studie som genomfördes på 88 platser i nio länder. Det primära syftet var att utvärdera Repathas effekt och säkerhet given som tilläggsterapi (dosering 420 mg en gång per månad) till patienter med hyperlipidemi som behandlats med diet, atorvastatin med eller utan tillägg av ezetimib efter 52 veckor. Jämförelse gjordes mot placebo.

Studien omfattade totalt 901 patienter. Åldern var 18-75 år och medelåldern 56 år. Dessa randomiserades till antingen Repatha (302 st) eller placebo (599 st).

Den relativa LDL-sänkningen genom behandling med Repatha i förhållande till placebo var 56 % för gruppen som behandlades med diet, 62 % för gruppen som behandlades med diet + atorvastatin 10 mg, 57 % för gruppen som behandlades med diet + atorvastatin 80 mg, samt 49 % för gruppen som behandlades med diet + atorvastatin 80 mg + ezetimib.

OSLER-1, OSLER-2 [25]

Två randomiserade, öppna studier som totalt inkluderade 4465 patienter som hade fullföljt en av 12 fas II- eller fas III-studier för Repatha. Syftet var att utvärdera långtidseffekten av Repatha. Det primära utfallsmåttet var incidensen av biverkningar medan procentuell förändring från utgångsvärdet för LDL-kolesterol var sekundärt utfallsmått och kardiovaskulära händelser utgjorde en *exploratory endpoint*. Jämförelse gjordes mot standardbehandling och patienterna följdes i snitt i 11 månader.

Patienterna randomiserades till antingen Repatha (2976 st) eller standardbehandling (1489 st).

Den relativa LDL-sänkningen av Repatha i förhållande till standardbehandling var 61 %. Biverkningar uppträdde med likartad frekvens i båda grupperna. Neurokognitiva händelser rapporterades oftare i Repatha-gruppen. Antalet kardiovaskulära händelser efter ett år reducerades från 2,18 % i standardbehandlingsgruppen till 0,95 % i Repatha gruppen.