

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Praluent (alirokumab)

Utvärderad indikation

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

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

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

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.

Diarienummer: 2097/2016

Datum för nämndmöte: 2017-01-26

Punkt enligt föredragningslista: 10

Översikt ansökan

<i>Produkten</i>	
Varumärke	Praluent
Aktiv substans	Alirokumab
ATC-kod	C10AX14
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Sanofi AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2017-02-17
<i>Beskrivning av sjukdomen</i>	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av högt LDL-kolesterol, som tillägg till grundbehandling.
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande, beroende på risk för hjärt-kärlhändelser.
Relevant jämförelsealternativ	Repatha (evolocumab) som tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.
Antal patienter i Sverige	878 000 patienter behandlas med statiner (2015) 31 000 patienter behandlas med ezetimib (2015)
<i>Beskrivning av marknaden</i>	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [--] miljoner kronor (AUP) om [---] patienter behandlas i ett helår (antagande om [---] av alla patienter som förväntas behandlas med PCSK9-hämmare)
Terapiområdets omsättning per år	475 miljoner kronor (2015)

Ansökta förpackningar

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Fredrik Tholander (medicinsk utredare), Karin Melén (medicinsk utredare), Ida Ahlberg (hälsoekonom), och Lisa Norberg (jurist)

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

Diarienummer: 2097/2016

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**

Begränsning:

Subventioneras endast som tilläggsbehandling för 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.

Villkor:

Praluent ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 2017.

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

Företaget ska senast den 31 december 2017 redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används.

- Höga blodfetter (hyperlipidemi), däribland högt LDL-kolesterol i blodet, ökar risken för åderförfettning och är en känd riskfaktor för insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom.
- Praluent (alirokumab) är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket medför att nivån av LDL-kolesterol i blodet sjunker. Godkänd indikation är behandling av hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettsubstanser) hos patienter som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol. Praluent injiceras subkutant (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka. Behandlingen förmodas vara livslång.
- Studier har visat att Praluent sänker LDL-kolesterolnivån som tilläggsterapi till grundbehandling, samt även i monoterapi. Effekten av Praluent på hjärt-kärlhändelser och död är dock ännu inte visad.
- Höga blodfetter 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. TLV bedömer att svårighetsgraden är hög för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt, respektive medelhög för kärlkramp och fönstertittarsjuka. Risken att drabbas beror av många olika faktorer och skiljer sig åt för de olika patientgrupperna. I bedömningarna utgår TLV från att patienter har optimal befintlig grundbehandling.
 - Heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) som behandlas i sekundärprevention (efter tidigare hjärt-kärlhändelse) samt andra patienter som behandlas i sekundärprevention med fortsatt hög risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom bedöms ha medelhög till hög svårighetsgrad.
 - Övriga patienter som behandlas i sekundärprevention men med lägre risk att drabbas och de som når målnivåerna bedöms ha låg svårighetsgrad.
 - Samtliga som behandlas i primärprevention bedöms ha låg svårighetsgrad.
- Företaget baserar ansökan på en tidigare subventionsansökan för Praluent med dnr 3478/2015 som företaget återkallade i juni 2016. Det som skiljer denna ansökan från

den tidigare är att priset har ändrats, att jämförelsealternativet har ändrats och att nya trepartsöverläggningar mellan TLV, företag och landsting har ägt rum.

- Praluent finns i två styrkor, 75 mg och 150 mg. Enligt produktresumén är den vanliga startdosen 75 mg varannan vecka men dositering kan ske efter utvärdering av lipid-nivåerna efter fyra veckors behandling. För patienter som behöver större LDL-sänkning (> 60 procent) kan behandling påbörjas direkt med 150 mg varannan vecka, alternativt 300 mg var fjärde vecka. TLV bedömer att för den patientgrupp som är aktuell för subvention (LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l) kommer det krävas en kraftig reduktion av LDL-nivåer, varför det kan antas att dosen 150 mg varannan vecka kommer att användas av de flesta patienterna.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Praluent är Repatha. Företaget har inte presenterat någon effektjämförelse mellan Praluent och Repatha. Enligt TLV:s översiktliga bedömning är den LDL-sänkande effekten av Praluent vid dosering 150 mg varannan vecka i samma storleksordning som av Repatha vid dosering 140 mg varannan vecka.

- Företaget har ansökt om ett pris som motsvarar en kostnad på 134 kronor per dag, vilket är samma behandlingskostnad som för Repatha. Under antaganden om att aktuell patientgrupp kommer att behöva 150 mg Praluent varannan vecka och att den LDL-sänkande effekten då är jämförbar med Repatha 140 mg varannan vecka så är behandling med Praluent kostnadsneutral jämfört med Repatha.
- Företaget har även skickat in en hälsoekonomisk modell där Praluent jämförs mot ingen tilläggsbehandling utöver grundbehandling med statin och ezetimib. I modellen analyserar företaget endast en subgrupp av patienter inom den godkända indikationen: patienter med tidigare akut koronart syndrom (AKS) som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.
- Osäkerheten i resultaten från den hälsoekonomiska modellen är hög och det beror främst på två faktorer; (1) det finns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död och (2) företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser bygger på flera antaganden som är svåra att validera.
- För majoriteten av patienter inom den godkända indikationen bedöms Praluent inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Nyttan av att sänka LDL-kolesterol är större ju högre LDL-nivå och risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser som en patient har, vilket är kopplat till högre svårighetsgrad. Särskilt utsatta är patienter som redan haft en hjärt-kärlhändelse, det vill säga patienter i sekundärprevention. Dessa patienter har ett större behov av ytterligare behandlingsalternativ för att reducera risken att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser.
- I företagets hälsoekonomiska modell analyseras en patientgrupp som har ett LDL-kolesterolvärde på 4,0 mmol/l eller högre. Resultaten visar att för aktuell patientgrupp som behandlas med Praluent är kostnaden per QALY cirka 260 000 kronor jämfört med ingen tilläggsbehandling. För patienter med lägre LDL-nivåer än 4,0 mmol/l är kostnaden per vunnet QALY högre och osäkerheten kring bedömningen av kostnadseffektiviteten större.
- Inom ramen för trepartsöverläggningar har företag och landsting träffat en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet av parterna. Av sidoöverenskommelsen framgår att företag och landsting delar på risken avseende osäkerheter kring antal patienter, dosering och vilken effekt behandling med Praluent har på risken

att drabbas av hjärt-kärlsjuklighet. Överenskommelsen innebär att risken för en hög totalkostnad för behandling av höga blodfetter under kort tid reduceras.

- TLV bedömer att givet svårighetsgrad och kvarstående osäkerheter är det rimligt att bevilja subvention för patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Praluent ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Praluent endast subventioneras som tilläggsbehandling för 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.
- TLV föreslår att beslutet ska vara tidsbegränsat till och med 31 december 2017. Motiveringen till detta är de osäkerheter som finns kring vilken effekt behandling med Praluent har på förekomsten av hjärt-kärlsjuklighet och död, osäkerheter i antaganden kring risken för olika patienter att drabbas av hjärt-kärlhändelser och för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Praluent. Företaget har informerat om att resultat från deras pågående långtidsstudie väntas komma under år [----].
- Subventionsbeslutet bör också förenas med uppföljningsvillkor som innebär att företaget åläggs att redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Hyperlipidemi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	3
2.3	Behandling.....	4
2.4	Svårighetsgrad för tillståndet.....	6
2.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	7
3	Hälsoekonomi.....	14
3.1	Effektått.....	15
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat.....	20
4.1	Företagets grundscenario.....	20
4.2	Osäkerhet i resultaten.....	23
4.3	Innehållet i sidoöverenskommelsen och dess påverkan på resultatet.....	23
4.4	Budgetpåverkan.....	23
4.5	Samlad bedömning av resultaten.....	24
5	Relevanta register.....	25
5.1	Läkemedelsregistret.....	25
5.2	Patient- och dödsorsaksregistret.....	25
5.3	SEPHIA registret.....	25
6	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	26
6.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	26
6.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	26
7	Regler och praxis.....	28
7.1	Den etiska plattformen.....	28
7.2	Författningstext m.m.....	28
7.3	Praxis.....	28
8	Dialog med externa parter.....	30
8.1	Dialog med fullmaktslandsting.....	30
8.2	Dialog med Rådet för nya terapier (NT-rådet).....	30
9	Sammanvägning.....	31
10	Referenser.....	33
	Bilagor.....	36
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	36

1 Bakgrund

Företaget har tidigare ansökt om subvention för Praluent (dnr 3478/2015), men valde att återkalla ansökan innan beslut fattades. Denna ansökan är baserad på den tidigare ansökan med huvudsakliga modifieringar avseende begränsning av patientgrupp och pris. I den nuvarande ansökan föreslår företaget en subventionsbegränsning till patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Enligt företaget skulle detta omfatta ca 1 600 prevalenta patienter. Det ansökta priset är 134 kr per dag (AUP).

I juni 2016 beslutade Nämnden för läkemedelsförmåner att en annan PCSK9-hämmare, Repatha, ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Subventionsbegränsningen innebär att Repatha endast subventioneras som tilläggsbehandling för 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.

I likhet med tidigare ansökan ansåg företaget initialt att relevant jämförelsealternativ till Praluent är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib. Men till skillnad från tidigare ansökningstillfälle ingår Repatha nu i läkemedelsförmånerna varför TLV bedömer att Repatha i denna ansökan utgör relevant jämförelsealternativ till Praluent.

2 Medicinskt underlag

Hjärt-kärlsjukdomar utgör den främsta orsaken till död i Sverige. Årligen drabbas cirka 28 000 personer av akut hjärtinfarkt [1] och ungefär lika många personer drabbas av stroke [2]. Andelen som dör efter akut hjärtinfarkt har minskat kraftigt de senaste 20 åren, och antalet har sjunkit 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 [3].

Hyperlipidemi kan orsakas av livsstilsfaktorer eller ärftliga faktorer eller en kombination av dessa. Hyperkolesterolemi kan delas upp i familjär (ärftlig) och icke-familjär hyperkolesterolemi.

2.1.1 Familjär hyperkolesterolemi

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är en genetisk hjärt-kärlsjukdom med autosomt dominant ärftlighet. Sannolikheten att drabbas är lika för båda könen, och endast den ena föräldern behöver ha sjukdomen för att barnet ska få den. Varje barn löper 50 procents risk att arva sjukdomsanlaget. När det händer får barnet *heterozygot familjär hyperkolesterolemi* (HeFH). Om båda föräldrarna har FH har deras barn 25 procents risk att arva två muterade kromosomer, vilket resulterar i en mer ovanlig och aggressiv form av FH som kallas *homozygot familjär hyperkolesterolemi* (HoFH).

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. Inlagring

av kolesterol i senor (senxantom) förekommer vid FH i ökande utsträckning med stigande ålder. Förekomsten av HeFH är cirka 0,3 till 0,5 procent [4-6], vilket innebär 30 000 - 50 000 patienter i Sverige. Endast en liten andel av dessa bedöms vara diagnostiserade. Patientgruppen är heterogen med betydande variation i svårighetsgrad, framför allt beroende på vilken mutation patienten har. Obehandlad leder sjukdomen till hjärt-kärlsjukdom i tidig ålder; hälften av männen får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder. Sjukdomen och den ökade risken är livslång och, om inte adekvat behandlad, progredierande.

Förekomsten av HoFH är cirka 1/1 000 000, vilket innebär att cirka 10 personer i Sverige lider av sjukdomen. Risken att drabbas av kardiovaskulär sjukdom i unga år är för denna grupp 100 procent. Sjukdomen innebär kraftig funktionsnedsättning och minskad livskvalitet, samt har hög dödlighet. Obehandlade avlider personerna ofta före vuxen ålder.

Det finns flera allmänt accepterade kliniska diagnoskriterier vid FH, till exempel Dutch Lipid Clinic Network criteria (DLCN) [7]. Dessa tar hänsyn till kliniska fynd såsom förekomst av hjärtsjukdom i tidig ålder hos individen och i familjen, statusfynd såsom senxantom, kolesterolnivåer och, om tillgängligt, resultat av genetisk testning.

2.1.2 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 akut koronart syndrom (AKS, det vill säga hjärtinfarkt och/eller instabil angina), diabetes och patienter som får återkommande hjärt-kärlhändelser.

2.1.3 Skattning av antal patienter

Den indikation som Praluent är godkänd för (se avsnitt 2.2.1) omfattar ett mycket stort antal patienter. År 2015 fick 878 000 personer i Sverige minst ett expedierat recept på statin och 31 000 personer minst ett expedierat recept på ezetimib.

Vid uppskattning kring antal patienter som kan komma ifråga för PCSK9-behandling så hänvisar företaget till TLV:s tidigare uppskattning (dnr 3478/2015), se TLV:s bedömning nedan. Företaget skriver att det är svårt att validera om skattningen av 1 600 prevalenta patienter är en över- eller underskattning av det verkliga antalet patienter, men att det utgör en rimlig skattning av prevalensen för relevant patientgrupp.

TLV:s bedömning: Enligt SWEDEHEARTs årsrapport 2015 [8] är andelen patienter som efter hjärtinfarkt når målnivån för LDL-kolesterol ($\leq 1,8$ mmol/l) 51 procent (46 procent 2014); vilket innebär att cirka 14 000 patienter årligen inte når målnivån och därmed enligt indikationen skulle kunna bli aktuella för behandling med Praluent.

Skattning av relevant patientgrupp

För att skatta antalet patienter som drabbats av hjärtinfarkt, som trots grundbehandling med statin och ezetimib har ett LDL-värde på 4,0 mmol/l eller högre, använder TLV statistik från Socialstyrelsen och SEPHIA-registret.

Socialstyrelsens statistikdatabas för hjärtinfarkter under 2014 används för att skatta antalet personer (20 år och äldre) som haft en akut hjärtinfarkt. Information om antalet akuta hjärtinfarktshändelser kommer från patient- eller dödsorsaksregistret (samtliga huvud- och bidiagnoser med ICD9-koden 410 och ICD10-koderna I21 och I22). Under 2014 drabbades 17 200 personer, i åldern 20 år och äldre, av en förstagångsinfarkt och överlevde det första året efter hjärtinfarkten. Av dessa var 14 300 personer under 85 år och 9 900 personer var under 75 år.

För att skatta antalet patienter som årligen drabbats av hjärtinfarkt och trots behandling med statiner har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre använder TLV statistik från SEPHIA registret från år 2013 och 2014. Vid uppföljning 1 är det cirka 1,3 % av patienterna som står på statiner som har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Genom att extrapolera andelen patienter som trots statinbehandling har LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre till antalet patienter (20-74 år) som drabbades av hjärtinfarkt under 2014 och överlevde det första året, och vidare ackumulera siffran över 9 år (genomsnittsoverlevnad) skattas antalet patienter som kan vara aktuella för behandling under det närmast året till ungefär 1 600 personer. Anledningen till att använda LDL-nivåer vid uppföljning 1 och inte uppföljning 2 är att följsamheten till behandling är högre vid uppföljning 1.

2.2 Läkemedlet

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

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

2.2.1 Indikation

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

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

2.2.2 Verkningsmekanism

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

kolesterol från blodet ökar. Effekten blir att koncentrationen av LDL-kolesterol i blodet sjunker. LDL-receptorerna binder också lipoproteinrester vilket innebär att alirokumab-behandling kan minska nivån av dessa.

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

2.2.3 Dosering/administrering

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

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

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att för den patientgrupp som är aktuell för subvention (LDL-kolesterol \geq 4,0 mmol/l) kommer det krävas en kraftig reduktion av LDL-nivåer, varför det kan antas att dosen 150 mg varannan vecka kommer att användas som underhållsdos för de flesta patienter.

2.3 Behandling

Läkemedelsverket kom 2014 ut med behandlingsrekommendationer [3] för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel. Rekommendationerna skrevs innan IM-PROVE-IT studien hade publicerats [9]. Socialstyrelsen kom i oktober 2015 ut med nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [10]. Dessa båda behandlingsriktlinjer är skrivna innan Praluent introducerats på den svenska marknaden.

I sitt yttrande 2016-09-01 rekommenderar NT-rådet landstingen [11] att använda Repatha i enlighet med subventionsbegränsningen, samt att använda Repatha vid behandling av patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres och att ordinera läkemedlet med dosering varannan vecka.

2.3.1 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.

Riskfaktorerna utvärderas från

- *anamnes*, till exempel rökning, låg fysisk aktivitet, social belastning och psykosocial stress, tidig menopaus, erektil dysfunktion, diabetes, njursjukdom, kronisk inflammatorisk sjukdom, psykossjukdom, 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.

Statiner utgör alltid förstahandsmedel för lipidsänkning vid kardiovaskulär prevention. Kombinationsbehandling med andra lipidsänkande läkemedel för att nå mycket låga LDL-kolesterolnivåer har inte dokumenterats avseende patientnytta; användningen av dessa begränsas till speciella patientgrupper (se nedan).

Vid besvärande biverkningar av statiner bör i första hand lägsta tolererbara dos av statin provas fram. Byte till annan statin kan övervägas. Till patienter med hög eller mycket hög risk kan kombination av låg dos statin och kolesterolabsorptionshämmare eller resin övervägas.

I primärprevention för individer med hög risk och LDL-kolesterol < 4,9 mmol/l rekommenderas en standardiserad dosering av statin, till exempel simvastatin 20-40 mg eller atorvastatin 10-20 mg. Vid mycket hög risk och för patienter med LDL-kolesterol > 4,9 mmol/l bör statinbehandlingen vara mer intensiv, till exempel med atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg, och individualiseras. Risken för biverkningar i förhållande till behandlingstvinst ska värderas.

Önskvärda LDL-kolesterolnivåer vid mycket hög risk är $\leq 1,8$ mmol/l, alternativt 50 procents reduktion, och vid hög risk $\leq 2,5$ mmol/l. Dessa nivåer ska ses som riktmärken, snarare än som absoluta behandlingsmål.

För patienter med *familjär hyperkolesterolemi* behöver oftast statiner ges i hög dos och kombineras med ezetimib och/eller resin för att nå god behandlingseffekt avseende LDL-kolesterol. För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi innebär nuvarande behandling LDL-afäres vilken har en måttlig effekt på sjukdomen och innebär en betydande olägenhet för patienten.

För patienter med *blandad hyperlipidemi* (hög LDL-kolesterol och höga triglycerider) är statiner förstahandsmedel. Tillägg av fibrater kan övervägas hos patienter med kvarstående höga triglycerider och mycket hög risk.

För patienter med *allvarlig njursjukdom* rekommenderas statinbehandling i moderat dos.

2.3.2 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 diagnostiserade.

Hälso- och sjukvården behöver därför i större utsträckning än i dag uppmärksamma tecken på familjär hyperkolesterolemi.

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

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

2.3.3 Jämförelsealternativ

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är ingen tilläggsbehandling, men framför även att Repatha skulle kunna utgöra jämförelsealternativ. Repatha är en PCSK9-hämmare med motsvarande indikation som Praluent och ingår sedan juni 2016 i läkemedelsförmånerna [12]. Företaget skriver att Repatha och Praluent kan anses ha likvärdiga kliniska effekter, dock utan att presentera någon jämförelse.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Repatha utgör relevant jämförelsealternativ. Repatha är liksom Praluent en PCSK9-hämmare med motsvarande indikation¹ och ingår i läkemedelsförmånerna. Utifrån data som rapporterats i olika studier framstår den LDL-sänkande effekten av Praluent vara i samma storleksordning som av Repatha. Huvudregeln är att det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen skall utgöra jämförelsealternativ; i detta fall Repatha.

2.4 Svårighetsgrad för tillståndet

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

Socialstyrelsen bedömer att familjär hyperkolesterolemi har stor svårighetsgrad² samt att patienter som haft hjärtinfarkt eller genomgått PCI (Percutan Coronar Intervention, ballongvidgning) eller kranskärlskirurgi har måttlig till stor svårighetsgrad.

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.

För de hjärt-kärlhändelser som Praluent är avsett att förebygga gör TLV bedömningen att stroke, hjärtinfarkt och dess följsjukdom hjärtsvikt har **hög svårighetsgrad** eftersom tillstånden 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.

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. Generellt sett är Sverige numera ett lågriskland för hjärt-kärlsjukdomar. Läkemedelsverket uppger att den förtida dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar i det närmaste har halverats sedan 1997. Detta beror till stor del på att riskfaktorbilden har ändrats de senare åren: färre personer röker, och blodtryck och lipidnivåer i befolkningen har förbättrats [3].

Nedan bedöms svårighetsgraden för olika patientgrupper som kan bli aktuella för behandling med Praluent. Utgångspunkten är att samtliga får optimal befintlig behandling. Vidare bedömer TLV att patienter som når målnivåerna med blodfettssänkande behandling generellt sett har **låg** svårighetsgrad.

¹ Repatha har motsvarande indikation som Praluent men Repatha omfattar även patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

² Socialstyrelsen graderar svårighetsgraden i skalan liten, måttlig, stor och mycket stor.

FH är en kronisk progredierande hjärt-kärlsjukdom där risken är hög att patienten obehandlad drabbas av hjärt-kärlhändelse i tidig ålder. Storleken på den individuella risken är svår att uppskatta då den utöver ovan nämnda faktorer beror av vilken/vilka mutation(er) patienten har samt vilken behandling patienten får. Det finns ingen studie som utvärderat risk för FH-patienter att drabbas av hjärt-kärlhändelse utifrån svenska förhållanden. TLV har därför gjort en sammanvägd bedömning av risken och behovet baserat på företagets antaganden, experters utlåtanden samt internationella studier. Se även TLV:s bedömning i stycke 2.5.8.

För patienter med HeFH som har haft en eller flera hjärt-kärlhändelser (d.v.s. i sekundärprevention) och inte når målvärden med befintlig behandling är risken att åter drabbas hög. Svårighetsgraden beror av vilken händelse patienten har haft, samt vilken händelse patienten har risk att åter drabbas av. Sammantaget bedömer TLV svårighetsgraden för denna heterogena patientgrupp vara **medelhög till hög**. Behovet av ytterligare behandlingsalternativ som kan sänka kolesterolnivån för dessa patienter är stort.

För andra subgrupper inom sekundärprevention som har fortsatt hög risk att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser bedömer TLV att svårigheten också är **medelhög till hög**. Dessa subgrupper omfattar patienter med diabetes och patienter med återkommande hjärt-kärlhändelser.

Patienter som behandlas i primärprevention bedöms på gruppnivå ha **låg** svårighetsgrad och behovet av ytterligare behandlingsalternativ är lågt.

Ovanstående bedömningar är gjorda på gruppnivå. För enstaka individer i de olika subgrupperna kan risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse och därmed svårighetsgraden vara högre eller lägre.

2.5 Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Praluent har utvärderats i tio kliniska fas III-studier där fem var placebokontrollerade och fem ezetimibkontrollerade. Totalt studerades drygt 5 000 patienter med familjär och icke-familjär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, se 2.5.1-2.5.5.

Några studier som specifikt utvärderat Praluents effekt på sjuklighet och dödlighet finns ännu inte, men resultat från pågående studier förväntas publiceras under [----], se avsnitt 2.5.6.

Det primära utfallsmåttet i de tio studierna har varit procentuell förändring från utgångsvärdet för LDL-kolesterol vid vecka 24.

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

Ingen direkt eller indirekt jämförelse med jämförelsealternativet Repatha har presenterats. Företaget har dock redovisat data från ett antal publicerade studier för evolucumab (Repatha) som dom anser är relevanta vid en jämförelse med Praluent. Detta visar att behandling med 140 mg Repatha varannan vecka sänker LDL-kolesterol med 57,5-60,9 % relativt placebo efter

12 veckors behandling, och efter ett år rapporteras en sänkning med 57-58,4 % relativt placebo. Relativt ezetimib ger Repatha en sänkning med 38 % efter 12 veckor, och för en grupp med mycket högt LDL-kolesterol vid baslinjen (9 mmol/l) rapporteras en sänkning på 31 %.

2.5.1 Kombination med statin – placebokontrollerade

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

LONG TERM-studien [13] är en 18 månader lång multicenterstudie som inkluderade 2341 patienter med primär hyperkolesterolemi med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol vid baslinjen var 3,17 mmol/l. Patienterna fick högsta tolererbara statindos med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Alirokumab 150 mg varannan vecka jämfördes mot placebo. Studien inkluderade 17,7 % HeFH-patienter, 34,6 % med diabetes typ 2 och 68,6 % med tidigare hjärt-kärlsjukdom.

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

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

COMBO I-studien [14] är en 12 månader lång multicenterstudie som inkluderade 316 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som inte nått målvärdet för LDL-kolesterol trots behandling med högsta tolererade statindos med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Medelnivån av LDL-kolesterol vid baslinjen låg på 2,65 mmol/L. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med placebo. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/L.

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

2.5.2 Kombination med statin – ezetimibkontrollerad

COMBO-II-studien [15] är en dubbelblind, randomiserad multicenterstudie som pågick i två år och inkluderade 720 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som inte nått målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes mot 10 mg ezetimib dagligen; båda behandlingarna gavs som tillägg till statiner. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/L.

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

2.5.3 Kombination med statin hos HeFH-patienter – placebokontrollerade

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

FH I- och FH II-studierna [16] är två 18 månader långa multicenterstudier som inkluderade totalt 735 patienter med HeFH som fick högsta tolererbara statindos, med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Patienternas medelnivå av LDL-kolesterol vid baslinjen var 3,75 mmol/L (FH I) respektive 3,48 mmol/L (FHII). Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med placebo. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

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

HIGH FH-studien [17] är en 18 månader lång multicenterstudie som inkluderade 107 patienter med HeFH som fick högsta tolererbara statindos, med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Patienternas utgångs-LDL var \geq 4,14 mmol/l, och medelnivån 5,1 mmol/L. Alirokumab 150 mg varannan vecka jämfördes med placebo.

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

2.5.4 Monoterapi hos patienter med statintolerans - ezetimibkontrollerade

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

ALTERNATIVE-studien [18] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 314 patienter med en medelnivå av LDL-kolesterol på 5,0 mmol/L. Patienterna hade tidigare provat men inte tolererat minst två statiner varav åtminstone en i lägsta dosering. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen eller atorvastatin 20 mg dagligen (återinsättningsarm). Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

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

MONO-studien [19] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 103 patienter med måttlig kardiovaskulär risk. Patienterna behandlades inte med statiner och hade ett utgångs-LDL mellan 2,59 och 4,91 mmol/l, med ett medelvärde av 3,6 mmol/L. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent i förhållande till ezetimib var 31,6 %. Målet på LDL $<$ 1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor av 59,4 % av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört

med 2,4 % i ezetimibgruppen. Efter upptitrering (30,4% av patienterna) nåddes ytterligare 1,4 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

2.5.5 Tillägg till statinbehandling hos patienter som inte når målen

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

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

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

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

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

OPTIONS-II-studien [21] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 305 patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol låg på 2,9 mmol/L. Patienterna behandlades med rosuvastatin 10 mg eller 20 mg. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen eller dubbel dos rosuvastatin. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter (18,5 %) som hade LDL \geq 1,81 mmol/l.

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

Tabell 1 Studier som utvärderat effekt och säkerhet vid behandling med Praluent

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

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

2.5.6 Pågående studier

För att utvärdera effekten av Praluent jämfört med placebo på förekomsten av kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt, dödlig och icke-dödlig ischemisk stroke och instabil angina som kräver sjukhusvård) hos patienter som behandlas sekundärpreventivt startades prövningen **ODYSSEY OUTCOMES**³ i oktober 2012. Ambitionen är att rekrytera drygt 18 000 patienter; uppföljningstiden är cirka 5 år [22]. Resultat väntas under [---].

2.5.7 Biverkningar

Data från nio placebo-kontrollerade fas II- och fas III-studier av Praluent som tillägg till statiner hos patienter med hyperkolesterolemi (HeFH och ej HeFH) analyserades sammanslaget [23] för att värdera säkerhetsprofilen för Praluent. Totalt omfattades då 2476 patienter som behandlats med Praluent och 1276 patienter som fått placebo.

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer utifrån de presenterade studierna att företaget visat att Praluent har god LDL-sänkande effekt och att biverkningar generellt sett är ovanliga. Utifrån studierna bedömer TLV vidare att den LDL-sänkande effekten av Praluent, efter adekvat dostitrering, är i samma storleksordning som för Repatha.

Eftersom långtidsstudier ännu inte publicerats finns begränsad kunskap om läkemedlets effekt för att förebygga hjärt-kärlsjukdom och förekomst av biverkningar på längre sikt.

³ ClinicalTrials.gov NCT 01663402

2.5.8 Andra relevanta studier

CTT-studien [24]

En metaanalys avseende studier som genom kontrollerade interventioner mätt effekten av statiner på hjärt-kärlhändelser och död. Samtliga studier följde minst 1 000 deltagare i minst två år. Effekten beräknades på de viktigaste mortalitets- och morbiditetsmåten per sänkt mmol/l av LDL-kolesterol. De flesta studierna hade en placebobehandlad grupp, men i några fall utgjordes kontrollgruppen av en mindre effektiv statinbehandling eller gängse behandling.

Totalt 14 studier ingick i metaanalysen, som omfattade cirka 90 000 patienter med en medeluppföljningstid för överlevande på 4,7 år. Sammanlagt 47 procent av deltagarna var i primärprevention, 24 procent var kvinnor, och 21 procent hade diabetes. Studien inkluderade 8 186 dödsfall, varav 57 procent hade orsakats av hjärt-kärlhändelser.

Medelvärde av LDL-kolesterol före behandling var 3,79 mmol/l, och efter 1 år i studierna hade nivån sjunkit med 1,09 mmol/l. Dödligheten var 8,5 procent bland de statinbehandlade och 9,7 procent bland kontrollerna, vilket motsvarar en 12-procentig reduktion av dödligheten per mmol/l lägre LDL-kolesterol. Minskningen innebar även signifikant lägre dödlighet; 19 procent i kranskärlsdöd jämfört med kontrollerna. Effekten på icke-dödlig infarkt var 26 procent per lägre mmol/l.

Minskningen av hjärt-kärlhändelser var proportionell till reduktionen av LDL-kolesterol per mmol/l oberoende av utgångsvärdet. En minskning av LDL-kolesterol från 4 mmol/l till 3 mmol/l minskade risken för vaskulära händelser med 23 procent och en minskning från 3 till 2 mmol/l minskade också den (återstående) risken med 23 procent.

IMPROVE-IT-studien [9]

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.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att i brist på långtidsstudier för Praluent är ovan nämnda studier rimliga för att skatta effekten av LDL-sänkningen av Praluent på hjärt- och kärlhändelser.

3 Hälsoekonomi

I den här ansökan har företaget ansökt om samma pris som Repatha. Företaget skriver att vid en prisjämförelse mellan produkterna är användningen av Praluent kostnadsneutral jämfört med Repatha, se tabell nedan.

Tabell 2. Prisjämförelse mellan Praluent och Repatha

Produkt	Förpackningsstorlek	AUP per förpackning	AUP per dag
Praluent 75/150 mg	2 injektionspennor	3 781,49	135,05
	6 injektionspennor	11 251,97	133,95
Repatha 140 mg	2 injektionspennor	3 781,49	135,05
	6 injektionspennor	11 251,97	133,95

Företaget har även skickat in en hälsoekonomisk analys som dock inte jämför Praluent med Repatha. Analysen bygger på samma hälsoekonomiska markovmodell som i den tidigare subventionsansökan för Praluent (dnr 3478/2015). Modellen skattar kostnadseffektiviteten för Praluent som tillägg till grundbehandling jämfört med endast grundbehandling för patienter med mycket hög risk för hjärt-kärlhändelser. I företagets grundscenario anges grundbehandling som en kombination av maximal tolererbar statinbehandling och Ezetrol (ezetimib).

[-----]

Figur 1. Modellstruktur

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

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

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

I grundscenariot antas samtliga patienter påbörja behandlingen med 150 mg varannan vecka. I känslighetsanalyserna analyseras även behandlingsdosen 75 mg varannan vecka samt ett upptitreringsförfarande där patienter som inte når målvärdena för LDL⁴ ($\leq 1,8$ mmol/l respektive $\leq 2,5$ mmol/l) med 75 mg titreras upp till 150 mg. Patienterna fortsätter därefter att stå på samma dosering under hela modelleringsförfarandet med antaganden kring full följsamhet samt bibehållen LDL-sänkning under hela modelleringen. Vidare antar modellen en livslång tidshorisont där en cykel i modellen motsvarar ett år. Modellen är halvcykelkorrigerad och kostnader och effekter diskonterades med 3 procent.

⁴ Målvärden för LDL som används i modellen följer svenska och europeiska kliniska riktlinjer.

I den tidigare ansökan (dnr 3478/2015) analyserade företaget flera olika subgrupper inom den godkända indikationen.

I den här ansökan har företaget endast analyserat en subgrupp av patienter inom den godkända indikationen. Det gäller patienter med tidigare akut koronart syndrom (AKS) som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Företaget skriver att en majoritet av patientgruppen AKS består av hjärtinfarktpatienter och endast en mindre andel har historik av instabil angina som lett till sjukhusinläggning. Medelåldern i den här patientgruppen är 65 år, varav 62 procent är män och 24 procent har diabetes.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Risk för hjärt-kärlhändelse

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

Företaget antar ett loglinjärt samband mellan LDL-kolesterol och minskad risk för hjärt-kärlhändelser, vilket innebär att patienter med höga LDL-värden har större nytta av behandling med PCSK9-hämmare än patienter med lägre LDL-värden. Med andra ord är riskreduktionen som störst vid höga LDL-nivåer och avtar vid lägre LDL-nivåer.

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

1. Företaget modellerar en risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser för respektive patientgrupp i kontrollarmen, det vill säga för patienter som inte behandlas med Praluent. [-----]5.
2. Företaget modellerar en ny risk i behandlingsarmen för patienter som behandlas med Praluent utifrån LDL-reduktion och relativ riskreduktion.

Steg 1 och 2 beskrivs nedan.

1. Risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse i kontrollarmen

För att beräkna risken⁶ att drabbas av hjärt-kärlhändelser för patienter som inte behandlas med Praluent (kontrollarmen) har företaget använt registerdata och publicerade studier. För patienter med AKS har data från de svenska nationella patient- och dödsorsaksregistren samt patientdata från UK THIN använts [25, 26].

När patienterna har drabbats av en händelse modelleras en ny risk att återinsjukna för dessa patienter. Risken att återinsjukna baseras på en svensk registerstudie [25].

Risken är beräknad utifrån en viss patientkaraktäristika som skiljer sig åt från den population som modelleras i den hälsoekonomiska modellen. Därför har företaget låtit [-----].

Företaget har justerat risken enligt följande:

⁵-----
⁶ Företaget benämner denna risk som grundrisk.

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

2. Risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse i behandlingsarmen

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

Då företaget har placebo som jämförelsealternativ innebär det att endast effekten av Praluent inkluderas i behandlingsarmen. Behandlingseffekten från statiner och Ezetrol är redan inkluderad i såväl kontrollarmen som behandlingsarmen då detta är grundbehandlingen i företagets grundscenario.

I dagsläget saknas långtidsstudier som visar på effekten på hjärt-kärlhändelse och död för Praluent. Långtidsstudien (ODYSSEY OUTCOMES) som innefattar 18 000 patienter väntas publiceras år [----]. Företaget har därför utgått från CTT-publikationen för att beräkna relativ riskreduktion av Praluent i sitt grundscenario (se Tabell 3). Enligt företaget är det konservativt att anta att det linjära sambandet mellan LDL-kolesterol och relativ riskreduktion för statiner även gäller för Praluent. Företaget menar att det finns evidens för att behandling med PCSK9-hämmare potentiellt kan leda till en större relativ riskreduktion jämfört med det medelvärde för relativ riskreduktion som presenteras för hela populationen i CTT-metaanalysen. Detta eftersom subgruppsanalyser i CTT-metaanalysen har påvisat att patienter med höga utgångsvärden för LDL verkar ha en större relativ riskreduktion jämfört med patienter med låga utgångsvärden för LDL och för att PCSK9-hämmare påvisat reduktion av Lp(a) (riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom), vilket statinbehandling inte har gjort.

Tabell 3. Relativ riskreduktion per 1,0 mmol/l sänkning från CTT

Studie och händelsetyp	Medelvärde (95% KI)
CTT-metaanalys	[-----]
	[-----]
	[-----]
	[-----]

Företaget räknade från början med klinisk nytta av LDL-sänkning ner till 0 mmol/l. Företaget menar att det finns vetenskapligt stöd för att behandlingsvinster kan göras genom att sänka LDL-kolesterol till mycket låga nivåer och en lägsta gräns inte har kunnat identifieras. Vidare skriver företaget att nyttan (absolut reducering av kardiovaskulära händelser) är mindre vid låga LDL-nivåer per enhet sänkning av mmol/l jämfört med vid höga LDL-nivåer som en följd av det loglinjära sambandet. Efter diskussion med TLV har företaget inkommit med analyser som inkluderar ett LDL-tröskelvärde på 1,0 mmol/l. Det är detta värde som företaget nu använder i sitt grundscenario.

TLV:s bedömning:

Klinisk nytta av LDL-sänkning

TLV bedömer att det vetenskapliga stödet för att behandlingsvinster kan tillgodoräknas ned till 1,0 mmol/l är svagare än ned till 1,8 mmol/l. Det finns dock inget som talar för att den

gynnsamma effekten av LDL-sänkning skulle försvinna under 1,8 mmol/l och därmed bedömer TLV att det är rimligt att räkna på nytta ned till 1,0 mmol/l, trots en viss osäkerhet.

Risk för hjärt-kärlhändelser i kontrollarmen

Företaget har i viss utsträckning beräknat risken i kontrollarmen med hjälp av svensk registerdata från Patientregistret och SWEDEHEART. TLV bedömer att detta är mer representativt för svenska patienter än att använda riskekvationer såsom Framingham, dock kvarstår flera osäkerheter.

Risken i kontrollarmen ska motsvara risken hos en patient som har uttömt möjligheterna att minska risken för hjärt-kärlsjukdom med tidigare tillgängliga behandlingsalternativ. Det innebär att patienter ska behandlas med högdosstatin, Ezetrol, beta-blockerare och i förekommande fall även andra läkemedel. Om patienterna inte står på optimal behandling medför detta att *i)* risken kan vara överskattad och *ii)* patienterna inte bör vara aktuella för behandling med Praluent. Det finns anledning att anta att risken som är baserad på den svenska registerstudien är överskattad eftersom:

- majoriteten av patienterna inte behandlas med högdosstatin och
- det bara är 60 procent av patienterna som behandlas med beta-blockerare.

Företaget medger att detta potentiellt påverkar utfallet i modellen, men menar samtidigt att man har tagit hänsyn till detta genom ett flertal konservativa antaganden vid beräkning av risken.

Vidare är risken beräknad utifrån patienternas LDL-medelvärde i SWEDEHEART-registret. Till exempel, patienter med tidigare akut koronart syndrom hade ett LDL-medelvärde på 3 mmol/l. Givet att statiner sänker LDL-kolesterol med 50 procent och att patienterna står på optimal lipidsänkande behandling så motsvarar detta ett LDL-värde på 6 mmol/l innan behandling. Patienter som står på ytterligare lipidsänkande behandling som Ezetrol har troligen ännu högre LDL-värde utan behandling. Detta indikerar att patienter med LDL-medelvärde på 3 mmol/l skulle ha mycket höga LDL-värden utan behandling och därför kan antas vara högriskpatienter. Enligt Dutch Lipid Kriterium bedöms patienter med till exempel LDL-kolesterol på 7 mmol/l och har drabbats av en prematur hjärtinfarkt som troliga FH-patienter. Mot bakgrund av detta kan det finnas troliga FH-patienter i registret. Därmed är risken för patienter med tidigare akut koronart syndrom överskattad baserat på antagandet att FH-patienter har en förhöjd risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser.

Risk för hjärt-kärlhändelser i behandlingsarmen

TLV bedömer att den största osäkerheten ligger i den relativa riskreduktionen i behandlingsarmen, det vill säga hur mycket behandling med Praluent reducerar risken för hjärt-kärlhändelser jämfört med risken i kontrollarmen. Eftersom det saknas data på hur mycket Praluent sänker frekvensen av hjärt-kärlsjuklighet och död har företaget modellerat relativ riskreduktion utifrån antaganden som TLV bedömer är osäkra.

TLV bedömer att appliceringen av relativ riskreduktion från CTT-publicationen på behandlingseffekten av Praluent är behäftad med stora osäkerheter. CTT-publicationen har visat att det finns ett linjärt samband mellan LDL och relativ riskreduktion för statiner till en viss nivå av LDL-sänkning. Den nyligen publicerade studien IMPROVE-IT [9] visade att storleksordningen av minskad frekvens per sänkning mmol/l av LDL-kolesterol (från behandling med Ezetrol i tillägg till simvastatin) var i samma nivå som visats i studier för behandling med statiner. Detta minskar osäkerheten kring sambandet mellan sänkning av LDL-kolesterol och minskad frekvens av icke-dödliga hjärt-kärlhändelser. Dock var dödliga hjärt-kärlhändelser inte statistiskt signifikanta i studien, vilket medför att osäkerheten för dödliga händelser består.

Trots att IMPROVE-IT studien bekräftar att den relativa riskreduktionen av sänkt LDL-kolesterol för Ezetrol är i proportion med CTT-metaanalysen över statiner vad gäller icke-dödliga hjärt-kärlhändelser så finns det idag inga studier som visar motsvarande samband för PCSK9-hämmare. Eftersom PCSK9-hämmare har en ny verkningsmekanism som sänker LDL-kolesterol mer effektivt än statiner och Ezetrol så kvarstår osäkerheten kring storleksordningen av minskad frekvens per sänkning mmol/l av LDL-kolesterol med PCSK9-hämmare.

När företagets långtidsstudie med hårda utfallsmått publiceras kommer resultaten att kunna användas för att göra bättre analyser av Praluments kostnadseffektivitet. Dock är det osäkert huruvida patienterna i ODYSSEY OUTCOMES motsvarar patienterna som kommer behandlas med Praluent i Sverige.

Sammantaget bedömer TLV att det råder stor osäkerhet kring Praluments effekt avseende minskad frekvens av hjärt-kärlhändelser.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I företagets ursprungliga analyser användes svenska nyttovikter som inte var åldersjusterade. Detta eftersom det saknas svensk data med åldersjusterade nyttovikter för den allmänna befolkningen utan tidigare hjärt-kärlhändelser. Vid användning av svenska åldersjusterade nyttovikter krävs en justering för att estimerade nyttovikten för en kohort från den allmänna befolkningen utan hjärt-kärlhändelse för att minimera risken för dubbelräkning.

Företaget använde istället nyttovikter estimerade utifrån publicerade EQ-5D värden i svensk litteratur. För patienter med tidigare AKS antas en nyttovikt på [--] [27, 28].

I modellen använder företaget en multiplikativ metod för att beräkna hälsorelaterad livskvalitet hos patienter som drabbas av en hjärt-kärlhändelse. Tabell 4 visar multiplikatorn för respektive hälsostadie. För AKS delas multiplikatorn upp i ett akut (0-12 månader) respektive stabilt tillstånd (> 12 månader). Detta för att studier har visat att patienter som får en hjärt-kärlhändelse har en signifikant lägre hälsorelaterad livskvalitet under det första året jämfört med när patienten befinner sig i ett mer stabilt tillstånd.

Tabell 4. Nyttovikter för hjärt-kärlhändelser

Hälsostadie	Ålder	Nyttovikt hälsostadie	Nyttovikt baslinjen	Multiplikator	Referens
[----- -----]	[--]	[--]	[--]	[--]	[28-30]
[-----]	[--]	[--]	[--]	[--]	[28-30]
[-----]	[--]	[--]	[--]	[--]	[31]
[-----]	[--]	[--]	[--]	[--]	[32, 33]

I företagets känslighetsanalyser inkluderas nyttovikter från engelska populationer och från det kliniska studieprogrammet för Praluent.

På TLV:s begäran kom företaget in med kompletterande analyser innehållandes svenska ålders- och könsjusterade nyttovikter från Burström et al [27]. För att justera för hjärt-kärlhändelser har företaget utgått från en studie av Ara et al Ara, 2009 #70}. Det är dessa nyttovikter som företaget använder i sitt grundscenari.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att nyttovikter från den engelska populationen inte fullt ut speglar den svenska populationen. Istället bör de justerade ålders- och könsjusterade nyttovikterna från Burström [27] ligga till grund för analyserna. Dock har företaget påvisat att resultatet endast påverkas marginellt av vilka nyttovikter som används. Detta minskar osäkerheten i dessa skattningar.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabellen nedan presenteras läkemedelskostnader (AUP) för de lipidsänkande behandlingar som inkluderas i analysen. Det ansökta priset för Praluent är 1 875 kronor (AUP) per injektionspenna, vilket motsvarar ett pris på 134 kronor per dag (135 kronor för den mindre förpackningen). Priset per dag är detsamma för användning av dosen 75 mg som för dosen 150 mg. I den hälsoekonomiska modellen utgår företaget från det lägsta priset på 134 kronor per dag som baseras på förpackningsstorleken med sex injektionspennor.

Tabell 5. Läkemedelskostnader (AUP) för lipidsänkande behandlingar (SEK)

Läkemedel	Dos	Antal	AUP per förpackning	Kostnad per dag	Årlig kostnad
Alirokumab	75 mg	2 st	3 781	135	49 330
	150 mg	2 st	3 781	135	49 330
	75 mg	6 st	11 252	134	48 927
	150 mg	6 st	11 252	134	48 927
Ezetimib	10 mg	98 st	1 069	10,91	3 981
Rosuvastatin	10 mg	98 st	783	7,99	2 916
	20 mg	98 st	1 084	11,06	4 037
	40 mg	98 st	1 400	14,29	5 214
Atorvastatin	10 mg	100 st	67	0,67	245
	20 mg	100 st	73	0,73	266
	40 mg	100 st	83	0,83	303
	80 mg	100 st	136	1,36	495

I företagets grundscenario används högpotent statinbehandling⁷ då detta har visats vara kostnadseffektivt jämfört med andra statiner. I analysen behandlas 50 procent av patienterna med atorvastatin 80 mg, 20 procent med atorvastatin 40 mg, 20 procent med rosuvastatin 40 mg och 10 procent med rosuvastatin 20 mg i enlighet med kliniska riktlinjer. Lägre doser av statiner analyseras i företagets känslighetsanalyser.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets grundscenario inkluderas enbart kostnader kopplade till hjärt-kärlhändelser inom tre år efter händelsen. Enligt företaget är detta antagande vanligt förekommande i publicerade modeller. I känslighetsanalyser modelleras kostnadsbilden från ett perspektiv där tredje årets kostnad även inkluderas för efterföljande år fram till att modellförfarandet avslutas. Se Tabell 6.

Tabell 6. Vårdkostnader för hjärt-kärlhändelser (SEK)

Kostnader	År 1	År 2	År 3	Referens
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[34, 35]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[34, 35]
[-----]	[-----]	-	-	[35, 36]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[35, 37]
[-----]	[-----]	-	-	[38]

3.2.3 Indirekta kostnader

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de kostnader som företaget uppger avseende vård och läkemedel är rimliga. Företagets antagande om att enbart inkludera vårdkostnader kopplade till inom tre år efter en händelse är konservativt, vilket företaget redovisar i känslighetsanalysen.

⁷ Högpotenta statiner: substanserna atorvastatin och rosuvastatin

4 Resultat

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Praluent är Repatha. Företaget har dock inte presenterat någon effektjämförelse mellan Praluent och Repatha. Enligt TLV:s översiktliga bedömning är den LDL-sänkande effekten av Praluent vid dosering 150 mg varannan vecka i samma storleksordning som för Repatha vid dosering 140 mg varannan vecka.

Företaget har ansökt om ett pris som motsvarar en kostnad på 134 kronor per dag, vilket är samma behandlingkostnad som för Repatha. Under antaganden om att aktuell patientgrupp kommer behöva 150 mg Praluent varannan vecka och att den LDL-sänkande effekten då är jämförbar med Repatha 140 mg varannan vecka så är behandling med Praluent kostnadsneutral jämfört med Repatha. Repatha ingår i läkemedelsförmånerna med begränsning och villkor. Subventionsbegränsningen innebär att Repatha endast subventioneras som tilläggsbehandling för 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 även skickat in en hälsoekonomisk modell som dock inte jämför Praluent med Repatha. Istället jämförs Praluent mot ingen tilläggsbehandling (i likhet med tidigare ansökan 3478/2015). I företagets grundscenari analyseras en patientgrupp med tidigare AKS som har ett LDL-värde på 4,0 mmol/l eller högre. För aktuell patientgrupp är kostnaden per QALY utan indirekta kostnader cirka 260 000 kronor. TLV:s bedömning är att detta skulle vara en rimlig skattning av kostnad per QALY för denna patientgrupp med jämförelsealternativet ingen tilläggsbehandling.

4.1 Företagets grundscenari

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

Företagets grundscenari baseras på följande antagande:

- Patienterna har ett LDL-medelvärde på 4,6 mmol/l. Enligt företaget innebär det att samtliga patienter har ett LDL-värde på 4,0 mmol/l eller högre.
- Jämförelsealternativet är placebo, vilket innebär att grundbehandling i båda behandlingsarmarna är statiner och Ezetrol.
- Relativ riskreduktion av behandling med Praluent beräknas utifrån CTT-metaanalysen för statiner.
- LDL-tröskelvärde för inkludering av klinisk nytta är satt till 1,0 mmol/l.
- Nyttovikter vid baslinjen baseras på ålders- och könsjusterade nyttovikter från Burström. Nyttovikterna justeras för att de inte ska baseras på individer som har haft en hjärt-kärlhändelse.
- Inga indirekta kostnader inkluderas.

4.1.2 Resultat i företagets grundscenari

Resultaten i företagets grundscenari presenteras nedan.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario för tidigare AKS

	Praluent	Grundbehandling	Differens
<i>Läkemedelskostnad</i>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<i>Övriga direkta kostnader</i>			
<i>Indirekta kostnader</i>	- kr	- kr	- kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (LY)	[----]	[----]	[----]
QALYs	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Praluent			203 883 kr
Kostnad per vunnet QALY för Praluent			259 997 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört tre olika typer av känslighetsanalyser för att validera om resultaten är robusta: scenarioanalyser, deterministiska känslighetsanalyser (DSA) och probabilistiska känslighetsanalyser (PSA).

I scenarioanalyserna har ett stort urval av parametrar varierats (se Tabell 8). Scenarioanalyserna visar att resultaten är känsliga för:

- LDL-medelvärdet för hela patientgruppen som är beroende av den lägre gränsen för patienters LDL-värde vid start av simuleringen. Detta på grund av att den ursprungliga hjärt-kärlrisken baseras på utgångsvärdet för LDL.
- Val av tidshorisont, vilket beror på att nyttan av behandling med Praluent ses långt fram i tiden. En kort tidshorisont på 5 år bekräftar detta resonemang.

Tabell 8. Företagets scenarioanalyser för tidigare AKS

Känslighetsanalyser	Grundvärde	Nytt värde	Kostnad/QALY (SEK)
Grundscenario			259 997
Tidshorisont	Livstid	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
		[----]	[-----]
Nyttovikter	Svenska	Från studieprogrammet	[-----]
		Engelska - Åldersjusterade	[-----]
		Engelska - CG 181	[-----]
Dosering av Praluent	150 mg	75 mg	[-----]
		Upptitrering	[-----]
Bakgrundsbehandling	Statin + ezetimib	[-----]	[-----]
		[----]	[-----]
Jämförelsealternativ	Placebo	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
LDL-medelvärde i mmol/l (nedre LDL-gräns för intervallet)	4,6 (4,0)	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
Behandlingsavbrott (följsamhet)	[---]	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
Kostnadsperspektiv	1-3 år	Livslång (kostnad för 3e året)	[-----]
Diskontering	3 % (kostnader) 3 % (hälsoeffekter)	3 %, 0 %	[-----]
		0 %, 0 %	[-----]
		5 %, 5 %	[-----]

I de deterministiska känslighetsanalyserna var det två parametrar som hade störst påverkan på resultaten: sambandet mellan LDL-reduktion och reduktion av hjärt-kärlhändelser samt hjärt-kärlrisker. Detta till följd av att det är dessa parametrar som driver utfallet av den hälsoekonomiska analysen. LDL-reducering utan effekt på hjärt-kärlhändelser genererar inga kvalitetsjusterade levnadsår utan det är riskreduceringen i behandlingsarmen i jämfört med risken i kontrollarmen som driver utfallet. Mot bakgrund av detta är dessa parametrar centrala i den hälsoekonomiska analysen.

Vidare visar de probabilistiska känslighetsanalyserna att det finns en måttlig osäkerhet i resultaten.

TLV:s bedömning: I företagets grundscenario analyseras en fördelning av aktuell patientgrupp med ett LDL-medelvärde på 4,6 mmol/l för att säkerställa att samtliga patienter har ett LDL-värde på 4,0 mmol/l eller högre. Detta innebär att kostnaden per QALY inte representerar kostnadseffektiviteten för en patient som har ett LDL-värde på 4,0 mmol/l utan istället för en genomsnittlig patient i gruppen som åtminstone har ett LDL-värde på 4,0 mmol/l. Detta innebär att för patienter med lägre LDL-värde är kostnaden per QALY högre och osäkerheten kring bedömningen av kostnadseffektiviteten större.

TLV bedömer att vid en eventuell begränsning till en viss LDL-nivå bör kostnaden per QALY analyseras från vald LDL-gräns och inte från en genomsnittlig patient i populationen.

TLV bedömer vidare att de känslighetsanalyser som företaget utfört är relevanta. Känslighetsanalyserna visar också att vid dosering med 75 mg varannan vecka eller vid behov av upptitrering från 75 mg till 150 mg varannan vecka har begränsad påverkan på resultatet.

4.2 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen är hög. Det är främst två parametrar som driver utfallet i modellen, risken i kontrollarmen och den relativa riskreduktionen i behandlingsarmen. Risken i kontrollarmen är svår att validera och det saknas data på hårda utfallsmått för Praluent vilket medför att behandlingseffekten är osäker. En konsekvens är att den hälsoekonomiska modellen kan ha överskattat effekten på hjärt-kärlhändelser och att kostnaden per QALY är högre än vad resultaten visar.

4.3 Innehållet i sidoöverenskommelsen och dess påverkan på resultatet

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både företaget och landstingen, så kallad trepartsöverläggning. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting som har tillförts TLV:s ärende. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget och landstingen delar på risken avseende osäkerheter kring vilken effekt behandling med Praluent har på risken att drabbas av hjärt-kärlhändelser och osäkerheten kring antal patienter.

Sidoöverenskommelsen innebär att företaget [-----] vid behandling med Praluent. [-----].

TLV har i tidigare beslut rörande läkemedlet Repatha konstaterat att eftersom företag och landsting har träffat en sidoöverenskommelse som i tillräcklig grad minskar osäkerheter kring kostnadseffektiviteten är det möjligt att subventionera Repatha till patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

TLV:s översiktliga bedömning är att den LDL-sänkande effekten av Praluent vid dosering 150 mg varannan vecka i samma storleksordning som Repatha vid dosering 140 mg varannan vecka. Vidare är ansökt pris för behandling med Praluent detsamma som för Repatha. I och med förekomsten av sidoöverenskommelse mellan företag (Sanofi) och landsting som hanterar delar av osäkerheten kring kostnadseffektiviteten av Praluent bedömer TLV att Praluent också bör subventioneras till patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

Baserat på företagets hälsoekonomiska modell, och med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen, skulle kostnaden per vunnet QALY för Praluent jämfört med ingen tilläggsbehandling uppgå till cirka [-----] kronor [-----]. Om antal behandlade patienter [-----] behandling med Praluent för dessa patienter.

4.4 Budgetpåverkan

Företaget har inte explicit redovisat Praluents förväntade omsättning. Istället har företaget hänvisat till TLV:s tidigare uppskattning kring patientantal för att skatta antal patienter i Sverige som kan komma ifråga för PCSK9-behandling. TLV skattade då antalet aktuella patienter fram till utgången av år 2017 till cirka 1 600 patienter, vilket baserades på befintlig statistik från Socialstyrelsen och SEPHIA-registret.

Företaget skriver att det är svårt att validera om skattningen av 1 600 prevalenta patienter är en över- eller underskattning av det verkliga antalet patienter. Vidare skriver företaget att de anser att patientantalet utgör en rimlig skattning av prevalensen för relevant patientgrupp. Eftersom det redan finns en annan PCSK9-hämmare bedömer företaget att det är rimligt att anta att Praluent kommer kunna förskrivas till cirka [-----] av de 1 600 patienterna. Om Praluent förskrivas till [----] patienter i ett helår motsvarar detta en omsättning på cirka [--] miljoner kronor per år.

TLV:s bedömning: Den totala läkemedelskostnaden för läkemedelsbehandling mot höga blodfetter under 2015 uppgick till cirka 475 miljoner kronor. Av dessa stod statiner för merparten, cirka 349 miljoner kronor. Ezetrol sålde för cirka 97 miljoner kronor och resterande 29 miljoner kronor var för resiner och fibrater.

Praluent skulle kunna vara aktuellt för samtliga patienter som inte når målnivåerna för LDL-kolesterol med statiner baserat på läkemedlets godkända indikation. Det är 878 000 patienter som behandlas med statiner och andelen som inte når målnivåerna är inte känd. Andelen patienter som efter hjärtinfarkt inte når målnivån för LDL-kolesterol är 49 procent, det vill säga cirka 14 000 patienter årligen. Detta motsvarar cirka 685 miljoner kronor årligen.

Den patientgrupp som eventuellt är aktuell för subvention omfattar enligt TLV:s uppskattning cirka 1 600 patienter. Utan sidoöverenskommelse skulle den årliga budgetpåverkan för dessa 1 600 patienter kunna bli cirka 78 miljoner kronor.

Sidoöverenskommelsen som finns upprättad mellan företaget och landstingen innebär en reducerad läkemedelskostnad per patient. Det medför att totalkostnaden kommer vara lägre jämfört med om ingen sidoöverenskommelse hade funnits och att kostnaden för landstingen blir mer förutsägbar.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Praluent är Repatha. Enligt TLV:s bedömning är den LDL-sänkande effekten av Praluent vid dosering 150 mg varannan vecka i samma storleksordning som för Repatha vid dosering 140 mg varannan vecka. Då företaget har ansökt om ett pris som motsvarar samma behandlingskostnad som för Repatha, samt att företag och landsting har träffat en sidoöverenskommelse som hanterar osäkerheter kring kostnadseffektiviteten, bedömer TLV att Praluent bör subventioneras till motsvarande patientgrupp som Repatha, det vill säga patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

5 Relevanta register

5.1 Läkemedelsregistret

Läkemedelsregistret [39] innehåller alla uppgifter om läkemedel som hämtas ut mot recept på individnivå. Registret kan till exempel användas för att besvara frågor hur många individer som expedierats Praluent på recept samt andelen av dessa patienter som även expedierats statiner och ezetimib. Läkemedelsregistret innehåller däremot inte information om patienters karaktäristika som till exempel sjukdomshistorik och LDL-kolesterolnivå.

5.2 Patient- och dödsorsaksregistret

Patientregistret [40] och dödsorsaksregistret innehåller information om antalet akuta hjärtinfarktshändelser (samtliga huvud- och bidiagnoser med ICD9-koden 410 och ICD10-koderna I21 och I22) vilket är samma klassificering som ligger till grund för Socialstyrelsens hjärtinfarktstatistik.

5.3 SEPHIA registret

SEPHIA [41] är ett nationellt kvalitetsregister över patienter som sjukhusvårdats för akut hjärtinfarkt och registrerats i hjärtintensivvårdsregistret RIKS-HIA. SEPHIA är ett kvalitetsregister inom ramen för SWEDEHEART [42].

För de patienter som registreras i SEPHIA och är under 75 år sker uppföljning under cirka ett år. Uppföljningen sker vid två tillfällen, 6-10 veckor samt efter 12-14 månader efter hjärtinfarkt. Vid tidpunkten för hjärtinfarkt samt vid uppföljning 1 och 2 samlas information om bland annat patientens ålder, LDL-kolesterol samt om medicinering med bland annat statiner eller med och övriga lipidsänkare. Någon fortsatt uppföljning efter det första året sker inte.

TLV:s bedömning: SEPHIA-registret går inte att använda för att följa upp patienter som haft en hjärtinfarkt tidigare än för ett år sedan. Detta eftersom mätning av LDL-kolesterol endast registreras under det första året efter hjärtinfarkten. Detta medför att man endast kan följa upp vid vilken nivå av LDL-kolesterol en behandling har satts in för patienter som haft en hjärtinfarkt inom ett år från uppföljningstidpunkten, men inte patienter som haft hjärtinfarkt för mer än ett år sedan. En eventuell begränsning till sekundärprevention över en viss LDL-nivå kan därmed inte följas upp för hela patientgruppen.

6 Subvention och prisnivåer i andra länder

6.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I februari 2016 kom den brittiska myndigheten NICE ut med ett första utkast till riktlinjer avseende behandling med Praluent [43]. NICE rekommenderade då inte behandling med Praluent, varken i monoterapi eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar. NICE konstaterade bland annat att kostnaden per QALY är hög, vilket i kombination med osäkerheter i analyserna gjorde att användningen av Praluent inte bedömdes kostnadseffektiv.

I maj 2016 publicerades den finala versionen av riktlinjer avseende behandling med Praluent [44]. NICE rekommendation sammanfattas i Tabell 9. Rekommendationen gäller endast då företaget tillhandahåller Praluent utifrån den rabatt som man kommit överens om i Patient Access Scheme (PAS). Nivån på rabatten är sekretessbelagd. Praluent har även beviljats subvention i Skottland med motsvarande begränsning som rekommenderades av NICE [45]. Även för SMC fanns en rabatt bestämd i en PAS-överenskommelse som stöd för beslutet.

Tabell 9. NICE riktlinjer avseende behandling med Praluent

	Primärprevention	Sekundärprevention	
		Hög risk	Mycket hög risk
Icke-familj hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi	-	LDL > 4,0 mmol/l	LDL > 3,5 mmol/l
Heterozygot familjär hyperkolesterolemi	LDL > 5,0 mmol/l	LDL > 3,5 mmol/l	

Den tyska motsvarigheten till NICE, IQWiG, har i februari 2016 gjort bedömningen att Praluent inte adderar nytta för patienter med hyperkolesterolemi jämfört med befintlig behandling [46]. IQWiG är bland annat kritisk mot att delar av patienterna i studierna inte behandlats med maximalt tolererad statin dos, samt att några av studierna har för kort uppföljningstid. Norska läkemedelsverket bedömer inte heller att Praluent är en kostnadseffektiv behandling [47].

6.2 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.

Vissa myndigheter/institutioner har publicerat rekommendationer kring vilka patientgrupper som bör subventioneras under tiden HTA-myndigheten i landet genomför granskningen av subventionsansökan. Ett exempel på detta är rekommendationen från HelseDirektoratet (och Statens legemiddelverk) i Norge som för närvarande rekommenderar Praluent för patienter med FH.

Företaget har även lämnat in en sammanställning av jämförbara länder som har ett publicerat listpris, se Tabell 10.

Tabell 10. Pris i andra länder (datum: 2017-01-03)

Marknad	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris per förpackning (lokal valuta, AIP)	Datum för publicering av pris
Norge	75 mg/150 mg	2 pennor	[-----]	[-----]
	75 mg/150 mg	6 pennor	[-----]	
Danmark	75 mg/150 mg	2 pennor	[-----]	[-----]
	75 mg/150 mg	6 pennor	NA	
Finland	75 mg/150 mg	2 pennor	[-----]	[-----]
	75 mg/150 mg	6 pennor	[-----]	
Tyskland	75 mg/150 mg	2 pennor	[-----]	[-----]
	75 mg/150 mg	6 pennor	[-----]	
UK	75 mg/150 mg	2 pennor	[-----]	[-----]
	75 mg/150 mg	6 pennor	NA	
Belgien	75 mg/150 mg	2 pennor	[-----]	-
	75 mg/150 mg	6 pennor	[-----]	

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 i december 2015 att avslå ansökan om subvention för Repatha, en annan PCSK9-hämmare, (dnr 1735/2015). Skälen för det var bland annat att vid en sammanvägd bedömning ansågs osäkerheten i resultaten vara hög, främst beroende på två faktorer; (1) det fanns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död och (2) företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser byggde på flera antaganden som var svåra att validera. Jämförelsealternativet till Repatha var då Ezetrol. TLV bedömde att kostnaden per vunnet QALY för Repatha var hög för samtliga patientgrupper, givet osäkerheten och svårighetsgraden. För majoriteten av patienterna bedömdes Repatha inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Vidare bedömde TLV att en begränsad subvention inte var lämplig till det fåtal patienter som Repatha skulle kunna vara ett kostnadseffektivt alternativ för. Risken för att en sådan begränsning inte skulle efterlevas i klinisk praxis bedömdes som stor, vilket skulle innebära stor budgetpåverkan och undanträngningseffekter för annan angelägen hälso- och sjukvård. Stora svårigheter att följa upp och säkerställa att rätt patienter får behandlingen gjorde att en sådan begränsning inte skulle bli ändamålsenlig. Risken bedömdes vara stor att syftet med förmånssystemet skulle motverkas och att Repatha skulle användas i strid med 15 § förmånslagen.

TLV beslutade den 20 juni 2016 (4214/2015) att läkemedlet Repatha ska ingå i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 2017 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. Som skäl för beslutet angavs bland annat följande: Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har en sidoöverenskommelse träffats mellan företaget och landstingen som bedömdes minska risken kring osäkerheter kring kostnadseffektiviteten med avseende på patientantal och effekt. På grund av den höga osäkerheten kring vilken effekt behandling med Repatha har för att förebygga hjärt- och kärlhändelser subventioneras Repatha endast för de patienter som har störst risk, högst svårighetsgrad och en rimlig kostnad per QALY. Subventionen tidsbegränsades p.g.a. osäkerhet i effekt vid behandling med Repatha samt för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Repatha.

TLV gjorde senast år 2009 en genomgång av läkemedel mot blodfettrubbningar vilket medförde att vissa läkemedel fick begränsad subvention medan andra inte längre omfattades av läkemedelsförmånerna. Subventionen för Ezetrol (ezetimib) ändrades så att Ezetrol bara subventioneras för patienter som har provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner (dnr 1701/2007). TLV konstaterade att ezetimib i kombination med simvastatin kan vara kostnadseffektivt för vissa patienter med hög risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom, jämfört med enbart simvastatin. Det under förutsättning att ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och inte bara sänker LDL-kolesterol, något som då ännu inte hade visats i någon studie. Beräkningarna baserades då på antagandet att ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Företaget fick därför som villkor för subventionen att redovisa data avseende Ezetrols långtidseffekter på sjuklighet och död. Företaget inkom med data i april 2015 och TLV konstaterade i beslut i februari 2016 (dnr 1978/2015) att uppföljningsstudien styrker de antaganden som gjordes i den hälsoekonomiska analysen i subventionsansökan. TLV bedömde att nyttan av Ezetrol står i rimlig proportion till kostnaden för behandlingen och att det vid en sammanvägning av flera faktorer inte fanns skäl att i dagsläget ompröva subventionen av Ezetrol.

TLV beslutade 2009 om subvention av läkemedlet Cholestagel (dnr 2455/2009) som tilläggsbehandling till statiner och Ezetrol för patienter med familjär hyperkolesterolemi. TLV konstaterade att det saknades underlag som styrkte att Cholestagel skulle vara kostnadseffektivt jämfört med Lestid som tilläggsbehandling till patienter med familjär hyperkolesterolemi, men bedömde att företaget hade visat att Cholestagel hade en dokumenterad effekt för den aktuella patientgruppen. TLV bedömde att det fanns behov av ytterligare läkemedel för patienter med familjär hyperkolesterolemi och beslutade att Cholestagel skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med familjär hyperkolesterolemi som inte uppnått tillfredsställande låga kolesterolnivåer med optimerad behandling med statiner och Ezetrol samt har provat men inte tolererat Lestid.

TLV beslöt 2014 vid en omprövning av subventionen för vaccinet Zostavax att utesluta produkten ur läkemedelsförmånerna eftersom den inte bedömdes uppfylla kriterierna i 15 § förmånslagen (dnr 1566/2013). I det beslutet angav TLV att vid bedömning av svårighetsgrad är det tillståndets svårighetsgrad hos patientgruppen vid behandlingstillfället som bedöms. Vid preventiv behandling anser TLV att tillståndets svårighetsgrad bedöms genom en sammanvägning av risken för målgruppen att drabbas av sjukdomen, det vill säga incidensen av sjukdomen, och svårighetsgraden av den sjukdom man vill förebygga. TLV bedömde att kostnaden var omotiverat hög för behandling av de aktuella patientgrupperna. Kravet på kostnadseffektivitet ansågs inte uppfyllt i förhållande till behovs- och solidaritetsprincipen.

8 Dialog med externa parter

8.1 Dialog med fullmaktslandsting

TLV ska enligt 9 § förmånslagen ge landstingen möjlighet till överläggning i nyansökningsärenden. TLV har kontinuerligt möten med representanter från samtliga landsting i Sverige med fullmakt att företräda sina respektive landsting gentemot TLV. I samband med dessa möten har TLV informerat om ansökan om subvention för Praluent samt om myndighetens förslag till beslut.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både företaget och landstingen, så kallade trepartsöverläggningar. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting som innebär att företaget och landstingen delar på risken avseende osäkerheter kring vilken effekt behandling med Praluent har på risken att drabbas av hjärt-kärlhändelser och osäkerheten kring antal patienter. Överenskommelsen reducerar konsekvenserna av om Praluent skulle användas till patienter där behandlingen inte är kostnadseffektiv och minskar också risken för en hög totalkostnad för behandling av höga blodfetter på kort tid.

8.2 Dialog med Rådet för nya terapier (NT-rådet)

Praluent hanteras enligt nationellt ordnat införande på nivå 1, vilket innebär att ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll utvecklas.

Efter TLV:s beslut om bifall med begränsning och uppföljningsvillkor för Repatha i juni 2016 gav NT-rådet ut en rekommendation ([11]) avseende landstingens användning av Repatha. Rekommendationen lyder:

NT-rådet rekommenderar landstingen att använda Repatha som tilläggsbehandling för 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.

TLV har informerat NT-rådet om utredningen gällande Praluent. NT-rådet avser att uppdatera rekommendationen i samband med TLV:s förmånsbeslut för Praluent. Även införandeprotokollet avses uppdateras.

9 Sammanvägning

Praluent är godkänt för behandling av patienter med hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi som tillägg till kostomläggning. Praluent är avsett för att användas i kombination med andra blodfettssänkande läkemedel eller i monoterapi för de patienter som är statinintoleranta. Praluent injiceras subkutant (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka. Behandlingen förmodas vara livslång.

Indikationen för Praluent är bred och omfattar många olika patientgrupper. TLV bedömer att svårighetsgraden är låg för patienter i primärprevention och för patienter som når målnivåerna för LDL-kolesterol. För högriskpatienter i sekundärprevention med kvarstående höga LDL-nivåer, trots optimal behandling med statin och ezetimib, bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög till hög.

Det är visat att Praluent sänker LDL-kolesterol både som tilläggsterapi till grundbehandling och i monoterapi. Däremot är effekten av Praluent på hjärt-kärlhändelser och död inte fastställd, vilket medför osäkerhet i antagande kring den kliniska effekten.

Praluent finns i två styrkor, 75 mg och 150 mg. Enligt produktresumén är den vanliga startdosen 75 mg varannan vecka men dositering kan ske efter utvärdering av lipidnivåerna efter fyra veckors behandling. För patienter som kräver större LDL-sänkning (> 60 procent) kan behandling påbörjas direkt med 150 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Praluent är Repatha. Företaget har dock inte presenterat någon effektjämförelse mellan Praluent och Repatha. Enligt TLV:s översiktliga bedömning är den LDL-sänkande effekten av Praluent vid dosering 150 mg varannan vecka i samma storleksordning som av Repatha vid dosering 140 mg varannan vecka. Vid dosering med Praluent 75 mg varannan vecka finns en osäkerhet kring den LDL-sänkande effekten jämfört med Repatha 140 mg varannan vecka.

TLV bedömer att för den patientgrupp som är aktuell för subvention (LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l) kommer det krävas en kraftig reduktion av LDL-nivåer, varför det kan antas att dosen 150 mg varannan vecka kommer att användas till de flesta patienterna.

Det ansökta priset för Praluent innebär en kostnad på 134 kronor per dag, vilket är samma kostnad som för Repatha. Vid antagandet om att aktuell patientgrupp kommer att behöva 150 mg Praluent varannan vecka och att den LDL-sänkande effekten då är jämförbar med Repatha 140 mg varannan vecka så är behandling med Praluent kostnadsneutral jämfört med Repatha.

Företaget har analyserat kostnadseffektiviteten för en subgrupp av patienter inom den godkända indikationen: patienter med tidigare akut koronart syndrom (AKS) som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.

I sina analyser jämför företaget Praluent med ingen tilläggsbehandling utöver grundbehandling med statin och ezetimib. Resultaten visar att för aktuell patientgrupp är kostnaden per QALY cirka 260 000 kronor, vilken TLV skulle bedöma vara rimlig givet svårighetsgraden och trots kvarstående osäkerheter. För patienter med lägre LDL-nivåer än 4,0 mmol/l är kostnaden per QALY högre och osäkerheten kring bedömningen av kostnadseffektiviteten större.

TLV bedömer att osäkerheten i de hälsoekonomiska analyserna är hög. Detta beror främst på att det ännu inte finns några effektdata avseende hur Praluent förebygger hjärt-kärlsjuklighet och död samt att företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser bygger på flera antaganden som är svåra att validera.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett läkemedel ska subventioneras om kostnaden framstår som rimlig. Av förarbetena framgår att det svenska läkemedelsförmånssystemet i huvudsak är produktbaserat. Det innebär att en produkt ska subventioneras om den bedöms som kostnadseffektiv för all sin användning inom den godkända indikationen. Eftersom TLV utgår ifrån ett produktbaserat förmånssystem måste bedömningar göras på gruppnivå.

TLV har dock om det finns särskilda skäl möjlighet att besluta om begränsad subvention till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp.

Mot bakgrund av den höga osäkerheten kring vilken effekt behandling med Praluent har för att förebygga hjärt-kärlhändelser bör Praluent för närvarande endast subventioneras för de patienter som har störst risk, högst svårighetsgrad och där kostnaden bedöms vara rimlig. Eftersom kopplingen mellan höga LDL-kolesterolnivåer och olika hjärt-kärlhändelser är starkast för hjärtinfarkt finner TLV det rimligt att patienter som tidigare drabbats av hjärtinfarkt först får tillgång till en ny behandling som sänker deras LDL-kolesterolnivåer.

Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV fört en dialog med både företaget och landstingen, så kallade trepartsöverläggningar. Inom ramen för trepartsöverläggningarna har en sidoöverenskommelse mellan företag och landsting träffats vilken tillförts ärendet av parterna. Företaget och landstingen har kommit överens om att dela på risken avseende osäkerheter kring antal patienter, dosering och vilken effekt behandling med Praluent har på risken att drabbas av hjärt-kärlsjuklighet. Överenskommelsen reducerar risken för en hög totalkostnad för behandling av höga blodfetter under kort tid.

TLV har i tidigare beslut rörande läkemedlet Repatha konstaterat att eftersom företag och landsting har träffat en sidoöverenskommelse som i tillräcklig grad minskar osäkerheter kring kostnadseffektiviteten, är det möjligt att subventionera Repatha till patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

TLV:s översiktliga bedömning är att den LDL-sänkande effekten av Praluent vid dosering 150 mg varannan vecka är i samma storleksordning som Repatha vid dosering 140 mg varannan vecka. Vidare innebär ansökt pris för Praluent att kostnaden för behandling är densamma som för Repatha. I och med förekomsten av sidoöverenskommelse mellan företag (Sanofi) och landsting som hanterar delar av osäkerheten kring kostnadseffektiviteten av Praluent, bedömer TLV att Praluent också bör subventioneras till patienter i sekundärprevention med LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Praluent ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Praluent endast subventioneras som tilläggsbehandling för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

Subventionsbeslutet bör tidsbegränsas till den 31 december 2017 då det råder osäkerheter som finns kring vilken effekt behandling med Praluent har på förekomsten av hjärt-kärlsjuklighet och död, osäkerheter i antagandena för risken för olika patienter att drabbas av hjärt-kärlhändelser och för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Praluent. Företaget har informerat om att resultat från deras pågående långtidsstudie väntas komma under år [----].

Subventionsbeslutet bör också förenas med uppföljningsvillkor som innebär att företaget åläggs att redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilket dosering av Praluent som används.

10 Referenser

- [1] F. Lundgren. 2015, Sveriges officiella statistik (SoS), Hjärtinfarkter 1994–2014.
- [2] Socialstyrelsen. Statistikdatabas för stroke [Online]. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/stroke>
- [3] Läkemedelsverket. (2014, Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 5:2014. *Information från Läkemedelsverket 5:2014*. Available: https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom_med%20lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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 1 2015.
- [7] World Health Organization. (1999, Familial hypercholesterolemia (FH) - Report of a second Consultation. Geneva, 4 September 1998. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf
- [8] (2016, Swedeheart Årsrapport 2015. Available: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/index.php/arsrapport-2015>
- [9] 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.
- [10] Socialstyrelsen. (2015, Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. (2015-10-4). Available: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19925/2015-10-4.pdf>
- [11] NT-rådet. (2016). *Rekommendationer av NT-rådet - Janusinfo*. Available: [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Evolocumab-\(Repatha\)-160901.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Evolocumab-(Repatha)-160901.pdf)
- [12] TLV, "Repatha Dnr: 4214/2015," 2016.
- [13] J. G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf, J. Bergeron, G. Luc, M. Averna, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 1489-99, Apr 16 2015.
- [14] D. J. Kereiakes, J. G. Robinson, C. P. Cannon, C. Lorenzato, R. Pordy, U. Chaudhari, *et al.*, "Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study," *Am Heart J*, vol. 169, pp. 906-915 e13, Jun 2015.
- [15] C. P. Cannon, B. Cariou, D. Blom, J. M. McKenney, C. Lorenzato, R. Pordy, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 1186-94, May 14 2015.
- [16] J. J. Kastelein, H. N. Ginsberg, G. Langslet, G. K. Hovingh, R. Ceska, R. Dufour, *et al.*, "ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients

- with heterozygous familial hypercholesterolaemia," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 2996-3003, Nov 14 2015.
- [17] H. N. Ginsberg. (2014). *ODYSSEY HIGH FH: Efficacy and safety of Alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia*. Available: http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469616.pdf
- [18] P. M. Moriarty, T. A. Jacobson, E. Bruckert, P. D. Thompson, J. R. Guyton, M. T. Baccara-Dinet, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial," *J Clin Lipidol*, vol. 8, pp. 554-61, Nov-Dec 2014.
- [19] E. M. Roth, M. R. Taskinen, H. N. Ginsberg, J. J. Kastelein, H. M. Colhoun, J. G. Robinson, *et al.*, "Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial," *Int J Cardiol*, vol. 176, pp. 55-61, Sep 2014.
- [20] H. Bays, D. Gaudet, R. Weiss, J. L. Ruiz, G. F. Watts, I. Gouni-Berthold, *et al.*, "Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, pp. 3140-8, Aug 2015.
- [21] "OPTIONS II. Inskickade data.," Sanofi, Ed., ed.
- [22] 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.
- [23] "Sammanslagna data inskickat av Sanofi AB.," Sanofi, Ed., ed.
- [24] 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.
- [25] L. Friberg, "Lipid-lowering therapy patterns in patients at high cardiovascular risk," Appendix 6, Ansökan 3478/20152015-09-08.
- [26] Sanofi AB, "Analysis in UK THIN," Appendix 5, Ansökan 3478/20152015-10-19.
- [27] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, pp. 621-35, 2001.
- [28] P. Lindgren, T. Kahan, N. Poulter, M. Buxton, P. Svarvar, B. Dahlof, *et al.*, "Utility loss and indirect costs following cardiovascular events in hypertensive patients: the ASCOT health economic substudy," *Eur J Health Econ*, vol. 8, pp. 25-30, Mar 2007.
- [29] J. Berg, P. Lindgren, J. Spiesser, D. Parry, and B. Jonsson, "Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials," *Clin Ther*, vol. 29, pp. 1184-202, Jun 2007.
- [30] K. Burstrom, S. Sun, U. G. Gerdtham, M. Henriksson, M. Johannesson, L. A. Levin, *et al.*, "Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states," *Qual Life Res*, vol. 23, pp. 431-42, Mar 2014.
- [31] O. Ghatnekar, M. Eriksson, and E. L. Glader, "Mapping health outcome measures from a stroke registry to EQ-5D weights," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 11, p. 34, 2013.
- [32] P. Lindgren, J. Graff, A. G. Olsson, T. J. Pedersen, B. Jonsson, and I. T. Investigators, "Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin," *Eur Heart J*, vol. 28, pp. 1448-53, Jun 2007.
- [33] P. Lindgren, U. Stenstrand, K. Hambraeus, L. Wallentin, and B. Jönsson, "PCI reduces utility loss after myocardial infarction in Sweden," presented at the World Congress of Cardiology, 2006.

- [34] B. Sigvant, M. Henriksson, F. Lundin, and E. Wahlberg, "Asymptomatic peripheral arterial disease: is pharmacological prevention of cardiovascular risk cost-effective?," *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 18, pp. 254-61, Apr 2011.
- [35] Statistiska centralbyrån. (2016, 2016-09-13). *Konsumentprisindex (KPI) för mars 2016*. Available: <http://www.scb.se/sv/Hitta-statistik/Statistik-efter-amne/Priser-och-konsumtion/Konsumentprisindex/Konsumentprisindex-KPI/33772/33779/Behallare-for-Press/402270/>
- [36] M. Aasa, M. Henriksson, M. Dellborg, L. Grip, J. Herlitz, L. A. Levin, *et al.*, "Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction-Results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial," *Am Heart J*, vol. 160, pp. 322-8, Aug 2010.
- [37] O. Ghatnekar, U. Persson, K. Asplund, and E. L. Glader, "Costs for stroke in Sweden 2009 and developments since 1997," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 30, pp. 203-9, Apr 2014.
- [38] Socialstyrelsen. (2016, August). *Viktlistor för NordDRG*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/norddrg/vikter>
- [39] Socialstyrelsen. (2016). *Läkemedelsregistret*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/lakemedelsregistret>
- [40] Socialstyrelsen. (2016). *Patientregistret*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/patientregistret>
- [41] Swedeheart. (2016). *SEPHIA*. Available: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/index.php/start-sephia>
- [42] Swedeheart. (2016). *SWEDEHEART*. Available: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/>
- [43] NICE. (2016). *NICE draft guidance recommends new drugs for cholesterol disorder* [PressRelease]. Available: <https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-draft-guidance-recommends-new-drugs-for-cholesterol-disorder>
- [44] NICE. (2016, Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. *Technology appraisal guidance*. Available: [nice.org.uk/guidance/ta393](http://www.nice.org.uk/guidance/ta393)
- [45] SMC, *Scottish Medicines Consortium alirocumab (Praluent) (SMC No. 1147/16)*. SMC: SMC, 2016.
- [46] IQWiG. (2016). *IQWiG: Alirocumab in hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia: added benefit not proven*. Available: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/alirocumab-in-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-added-benefit-not-proven.7180.html>
- [47] Statens legemiddelverk, "Praluent (alirokumab) - avslag på förhandsgodkjent refusion (15/14687)," 2016.

Bilagor

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

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

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 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), 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.

16 § Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som omfattas av tillstånd enligt 4 kap. 10 § andra stycket läkemedelslagen (2015:315), eller avses i 5 kap. 1 § tredje stycket samma lag ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att ett inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.