

Datum
2022-03-24Vår beteckning
2838/2021**SÖKANDE**Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd
88 Harcourt Street
D02 DK18 Dublin 2**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 25 mars 2022 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vazkepa	Kapsel	998 mg	120 st	479474	1 639,95	1 719,00

Begränsningar

Subventioneras endast för behandling av statinbehandlade patienter med förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Villkor

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

ANSÖKAN

Amarin Pharmaceuticals (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för vuxna statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk och förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

UTREDNING I ÄRENDET

Vazkepa innehåller substansen ikosapentetyl som är en höggradigt ren och stabil etylester av omega-3-fettsyran eikosapentaensyra (EPA). Vazkepa är avsett för att minska den kardiovaskulära risken hos vuxna statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk, triglycerider över 1,7 mml/l och etablerad kardiovaskulär sjukdom (som i sig innebär hög kardiovaskulär risk) eller diabetes och åtminstone ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor. Vazkepa ges i form av två kapslar ikosapentetyl á 998 mg två gånger dagligen. Verkningsmekanismerna som bidrar till minskningen av kardiovaskulära händelser är inte fullständigt klarlagda och troligtvis multifaktoriella.

Hyperlipidemi innebär förhöjda nivåer av blodfetter som kolesterol eller triglycerider eller båda dessa. Tillståndet ger sällan några symtom men utgör en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Hyperlipidemi behandlas i första hand med statiner. Hos patienter som har fortsatt förhöjda kolesterolvärden trots statinbehandling kan tillägg av andra kolesterolsänkande läkemedel bli aktuellt. Vid kvarstående förhöjda triglycerider trots statinbehandling ska i första hand orsaker till tillståndet uteslutas och livsstilsåtgärder vidtas.

Ikosapentetyls effekt och säkerhet har utvärderats i fas III-studien REDUCE-IT där behandlingen jämfördes med placebo i tillägg till standardbehandling med statin.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) bedömer att Vazkepa har bättre effekt än enbart standardbehandling avseende att minska risken för kardiovaskulära händelser. EMA bedömer vidare att valet av placebo i studien kan ha överskattat den relativa riskreduktionen av Vazkepa, men att den kliniska relevansen av behandlingen kvarstår även med hänsyn taget till detta.

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ till Vazkepa är inget tillägg till standardbehandling med statiner med eller utan tillägg av ezetimib med motiveringen att andra läkemedel för behandling av patienter med hög kardiovaskulär risk och förhöjda triglycerider trots LDL-sänkande behandling saknas.

Ansökt pris för Vazkepa är 1 719 kronor per förpackning (AUP) vilket motsvarar en daglig läkemedelskostnad på 57,30 kronor per patient.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter utvärderas för Vazkepa i tillägg till standardbehandling i jämförelse mot inget tillägg till standardbehandling för patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Företaget har modellerat den kliniska effekten genom att använda ett sammanslaget kompositmått av kardiovaskulära händelser, 5-punkts MACE (förkortning av engelskans *Major Adverse Cardiovascular Event*), vilket är en sammansättning av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, koronar revaskularisering och instabil angina.

2838/2021

Företaget har i sitt grundscenario modellerat att den kliniska nyttan av Vazkepa återgår till placebo-nytta fem år efter avslutad behandling. Företaget menar att detta innebär att Vazkepa-behandlade patienter efter avslutad behandling har större risk för kardiovaskulär händelse än placebo-behandlade patienter och således hinner i kapp antalet händelser i jämförelsearmen.

Viktiga antaganden i företagets hälsoekonomiska analys är att behandling med Vazkepa medför en relativ riskreduktion på 25 procent i jämförelse med standardbehandling samt att patienters livskvalitet försämras med lika stor multiplikativ effekt vid varje upprepad hjärt-kärlhändelse.

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till drygt 305 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,39.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

2838/2021

TLV gör följande bedömning

Nedanstående bedömningar avser endast den begränsade patientpopulation som omfattas av företagets ansökan, det vill säga vuxna statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk och förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

TLV har i tidigare ärende (Repatha, dnr 2138/2018) bedömt att diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med kvarvarande LDL-kolesterol under 2,5 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling på gruppnivå har medelhög svårighetsgrad. TLV finner inte skäl att frångå denna bedömning.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Vazkepa är inget tillägg till standardbehandling med statiner, i monoterapi eller i kombination med andra blodfettssänkande läkemedel. Detta mot bakgrund av att Vazkepa inte är avsett att ersätta befintlig behandling utan att användas som tillägg till denna för att minska kardiovaskulär risk ytterligare.

TLV instämmer i EMA:s bedömningar att Vazkepa har bättre effekt än enbart standardbehandling avseende riskminskning för kardiovaskulära händelser och att den kliniska relevansen kvarstår trots att valet av mineralolja som placebo i studien kan ha bidragit till en överskattning av den relativa riskreduktionen av Vazkepa.

TLV bedömer att det är rimligt att modellen baseras på kompositmättet 5-punkts MACE eftersom företaget har visat att effektskillnad föreligger i varje enskild ingående parameter.

TLV bedömer vidare att det är rimligt att anta att behandling med Vazkepa medför en ihållande klinisk nytta även efter avslutad behandling. Detta eftersom klinisk evidens talar emot snabbare progression av sjukdomen efter utsättning av Vazkepa.

Mot bakgrund av att TLV instämmer i EMA:s bedömning att den relativa riskreduktionen av behandling med Vazkepa som företaget utgår från sannolikt är överskattad, justerar TLV för detta genom att sänka antalet hjärt-kärlhändelser vid baslinje i jämförelsearmen.

Vidare justerar TLV i sitt grundscenario för att livskvaliteten i akuta respektive kroniska hälsotillstånd inte ska försämrats vid upprepad hjärt-kärlhändelse i jämförelse med första hjärt-kärlhändelse.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till 430 000 kronor, med en QALY vinst på 0,27.

Osäkerheten i TLV:s grundscenario bedöms vara medelhög och beror främst på att placeboalet potentiellt kan ha överskattat resultaten i den kliniska studien. TLV:s känslighetsanalyser resulterar i en kostnad per vunnet QALY på mellan 283 000 kronor och 606 000 kronor. Den övre delen av spannet representerar EMA:s mest konservativa scenario. Med beaktande av samtliga känslighetsanalyser bedöms kostnaden för Vazkepa, såvitt avser behandling av statinbehandlade patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom och förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]), som rimlig i förhållande till den nytta behandlingen ger.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för den begränsade patientpopulation som omfattas av företagets ansökan och till det ansökta priset

2838/2021

varför subventionen ska förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av statinbehandlade patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom och förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]).

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och avdelningschefen Magnus Thyberg. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Cecilia Olvén. I den slutliga handläggningen har även seniora medicinske utredaren Martin Moberg, hälsoekonomen Ines Masinovic och den seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Cecilia Olvén

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.