TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Vazkepa (ikosapentetyl)

Utvärderad indikation

Minskad risk för kardiovaskulära händelser hos vuxna statinbehandlade patienter med förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 2838/2021
Datum för nämndmöte: 2022-03-24
Punkt enligt föredragningslista: 19

Översikt

Produkten	
Varumärke	Vazkepa
Aktiv substans	ikosapentyl
ATC-kod	C10AX
Beredningsform	Kapsel, mjuk
Företag	Amarin Pharmaceuticals Ireland Ltd
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-04-19
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Patienter med hög kardiovaskulär risk och förhöjda triglycerider (≥ 1,7 mmol/l) och etablerad kardiovaskulär sjukdom eller diabetes samt ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor.
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till standardbehandling med statin med eller utan tillägg av ezetimib.
Antal patienter i Sverige	Ca 99 000 patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom och förhöjda triglycerider (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----------] kronor (AIP)
Terapiområdets omsättning per år	577 miljoner kronor AUP senaste tolv månaderna (ATC-kod C10AA, AB, AX) år 2022

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vazkepa	998 mg	120 kapslar	1 639,95	1 719,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Olvén (medicinsk utredare) och Martin Moberg (senior medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist).

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

Kliniska experter: Johan Hulting, docent, specialist i invärtesmedicin och kardiologi. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2838/2021

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

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

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

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

- 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.
- Vazkepa är avsett för att minska den kardiovaskulära risken hos vuxna statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk, triglycerider ≥1,7 mmol/l och antingen etablerad kardiovaskulär sjukdom eller diabetes samt minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor.
- Vazkepa innehåller den aktiva substansen ikosapentetyl, som är en höggradigt renad omega-3-fettsyra. Verkningsmekanismerna som bidrar till minskningen av kardiovaskulära händelser är inte fullständigt klarlagda och troligtvis multifaktoriella och inkluderar förbättrad lipoproteinprofil med minskning av triglyceridrika lipoproteiner, antiinflammatoriska och antioxiderande effekter, minskning av makrofagackumulering, förbättring av endotelfunktion, tjockare och stabilare bindvävskapsel och trombocythämmande effekter.
- Företaget har ansökt om en begränsad patientpopulation inom den godkända indikationen som omfattar statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk och tidigare kardiovaskulär sjukdom med triglyceridnivåer ≥1,7 mmol/l. För dessa patienter bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög.
- 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.
- Ikosapentetyls effekt och säkerhet har utvärderats i fas III-studien REDUCE-IT där behandlingen jämfördes med placebo i tillägg till standardbehandling med statin. TLV delar Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) bedömning att Vazkepa har bättre effekt än enbart standardbehandling avseende att minska risken för kardiovaskulära händelser.
- EMA bedömer att valet av mineralolja som 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. TLV instämmer i EMA:s bedömning.

- TLV noterar även att studiepopulationen hade en högre LDL-nivå än gällande målvärden för en sekundärpreventiv population vilket kan medföra att risken för hjärt-kärlhändelser var högre i studiepopulationen än vad den är i svensk klinisk praxis.
- Ansökt pris för Vazkepa är 1 719 kronor (AUP) för en förpackning om 120 kapslar, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 57,30 kronor. Den årliga läkemedelskostnaden för Vazkepa uppgår till cirka 21 000 kronor.
- 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 sekundärpreventionspatienter.
- I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till drygt 305 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,39.
- 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.
- Företaget har i sitt grundscenario modellerat att den kliniska nyttan av Vazkepa återgår till placebo-nytta fem år efter avslutad behandling. 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.
- I TLV:s grundscenario justerar TLV för en potentiellt överskattad klinisk effekt genom att sänka antalet hjärt-kärlhändelser vid baslinje i jämförelsearmen. Vidare justerar TLV för att livskvaliteten i akuta respektive kroniska hälsotillstånd inte ska försämras vid upprepad hjärt-kärlhändelse i jämförelse med första hjärt-kärlhändelse.
- TLV bedömer att det är rimligt att anta att behandling med Vazkepa medför en ihållande klinisk nytta även efter behandlingsavslut. Detta eftersom klinisk evidens talar emot snabbare progression av sjukdomen efter utsättning av Vazkepa.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 430 000 kronor, med en QALY vinst på 0,27.
- Osäkerheten i TLV:s grundscenario bedöms vara medelhög och beror främst på att placebovalet potentiellt kan ha överskattat resultaten i den kliniska studien. TLV:s känslighetsanalyser resulterar i en kostnad per vunnet QALY på mellan 283 000 kronor – 606 000 kronor. Den övre delen av spannet representerar EMA:s mest konservativa scenario.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning: Subventioneras endast för behandling av statinbehandlade patienter med förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Innehållsförteckning

1 Bakgrund 1

1.1 Hypertriglyceridemi och hög kardiovaskulär risk 1
1.2 Läkemedlet 1
1.3 Behandling och svårighetsgrad 2
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 4

2 Hälsoekonomi 8

2.1 Effektmått 9
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 18

3 Resultat 20

3.1 Företagets grundscenario 20
3.2 TLV:s grundscenario 21
3.3 Budgetpåverkan 23
3.4 Samlad bedömning av resultaten 24

4 Subvention och prisnivåer i andra länder 25

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 25
4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 25

5 Regler 26

5.1 Den etiska plattformen 26
5.2 Författningstext m.m. 26

6 Sammanvägning 26

7 Referenser 28

Bilagor 30

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 30

1 Bakgrund

Den aktiva substansen i Vazkepa är ikosapentetyl, en höggradigt ren och stabil metabolit av omega-3-fettsyran eikosapentaensyra (EPA). EPA har klassats som ny aktiv substans med hänvisning till att dess egenskaper skiljer sig signifikant från tidigare tillgängliga produkter som innehåller en blandning av olika omega-3-fettsyror.

Företagets subventionsansökan avser en begränsad subgrupp inom den godkända indikationen; vuxna statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk och förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

1.1 Hypertriglyceridemi och hög kardiovaskulär risk

Hypertriglyceridemi ger sällan några symtom, men höga triglyceridnivåer har identifierats som en oberoende riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Utifrån epidemiologiska data anges nivåer under 1,7 mmol/l som önskvärda [1]. Höga triglyceridnivåer är. Höga triglyceridnivåerär ofta tecken på underliggande rubbning i glukosmetabolismen, varför ändrad livsstil och förbättrad glukoskontroll är förstahandsåtgärder. Behandling med statiner kan övervägas vid höga triglyceridnivåer i kombination med hög eller mycket hög risk för kardiovaskulär sjukdom [2].

Kardiovaskulär risk hos personer utan tidigare hjärt-kärlsjukdom skattas med hjälp av europeiska kardiologföreningens riskskattningsinstrument SCORE (systematic coronary risk evaluation) som traditionellt har skattat tioårsrisken att dö av kardiovaskulär händelse (hjärtinfarkt, stroke eller perifer kärlsjukdom). Denna uppdaterades nyligen till att även omfatta risken att drabbas av icke-fatal stroke och hjärtinfarkt och benämns SCORE2. Vid samtidig förekomst av diabetes rekommenderas särskilt anpassade riskskattningsinstrument, i Sverige Nationella diabetesregistrets riskmotorer som har utarbetats och validerats baserat på stora patientmaterial inom Nationella Diabetesregistret (NDR). Patienter med redan etablerad kardiovaskulär sjukdom bedöms generellt ha en mycket hög kardiovaskulär risk [3, 4].

1.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Vazkepa är ikosapentetyl, en höggradigt ren och stabil metabolit av omega-3-fettsyran eikosapentaensyra (EPA). Vazkepa fick centralt marknadsgodkännande i Europa den 26 mars 2021.

1.2.1 Indikation

Vazkepa är avsett för att minska risken för kardiovaskulära händelser hos vuxna statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk, förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom eller diabetes samt minst en ytterligare riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom.

1.2.2 Verkningsmekanism

Verkningsmekanismerna som bidrar till minskningen av kardiovaskulära händelser med ikosapentetyl är inte helt klarlagda. Mekanismerna är troligtvis multifaktoriella och inkluderar förbättrad lipoproteinprofil med minskning av triglyceridrika lipoproteiner, antiinflammatoriska och antioxiderande effekter, minskning av makrofagackumulering, förbättring av endotelfunktion, tjockare och stabilare bindvävskapsel och trombocythämmande effekter. Var och en av dessa mekanismer kan ha en gynnsam inverkan på utveckling, progression och stabilisering av aterosklerotiska plack och även konsekvenserna av plackruptur.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad daglig oral dos är fyra kapslar som tas som två 998 mg kapslar två gånger dagligen.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Vid blodfettsrubbningar med förhöjt LDL finns tydliga behandlingsrekommendationer publicerade och patienter med mycket hög kardiovaskulär risk och etablerad kardiovaskulär sjukdom rekommenderas en sänkning av LDL med minst 50 procent från utgångsvärdet och ett målvärde på under 1,4 mmol/l. Behandlingen består i första hand av statiner. Vid otillräcklig effekt kan ezetimib läggas till. Hos patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots maximalt tolererbar dos av statin och ezetimib inte når LDL under 2,0 mmol/l är även PCSK9-hämmare subventionerade och rekommenderas.

För höga triglyceridnivåer och hög kardiovaskulär risk saknas uppdaterande nationella behandlingsriktlinjer från exempelvis Läkemedelsverket.

Texten nedan är hämtad ur läkemedelsbokens kapitel om Blodfettsrubbningar daterat 2016-03-30.

För triglycerider anges nivåer under 1,7 mmol/l som önskvärda utifrån epidemiologiska data. För att påverka triglyceridnivån bör i första hand icke-farmakologisk behandling tillämpas. Statiner sänker triglyceridnivån med 30–50 procent och är förstahandsval till patienter med hög risk. Fibrater har viss dokumentation med kliniska end-points och kan övervägas till patienter med mycket hög risk och måttligt förhöjda triglycerider [1].

Ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation avseende förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom från 2014 framkommer att statiner är förstahandsmedel vid kombinerad hyperlipidemi (högt LDL-kolesterol och höga triglycerider) för att minska risken för kardiovaskulär sjukdom (Rekommendationsgrad B[1]). Tillägg av fibrater kan övervägas hos patienter med kvarstående höga triglycerider och mycket hög risk (Rekommendationsgrad D). Vid hypertriglyceridemi är ändrad livsstil (till exempel motion och viktkontroll) och förbättrad glukoskontroll förstahandsåtgärder. Statiner har dokumenterad effekt även på triglycerider och kan övervägas till patienter med hög eller mycket hög risk (Rekommendationsgrad A). Vid triglyceridnivåer >10 mmol/L föreligger risk för pankreatit. Vid svår hypertriglyceridemi är fibrat förstahandsval (Rekommendationsgrad A) [2].

Enligt TLV:s anlitade kliniska expert behandlas måttligt förhöjda triglycerider (1,7–9,9 mmol/l) inte med läkemedel i primärpreventivt syfte men bör föranleda uteslutande av sekundär hypertriglyceridemi orsakad av exempelvis insulinresistens, diabetes mellitus, läkemedel, njursvikt, ökat intag av glukos eller alkohol, hypotyreos eller graviditet. Vid förekomst av sekundär hypertriglyceridemi åtgärdas i först hand den bakomliggande orsaken. Mycket höga faste-TG (>10 mmol/l) är ovanligt, men motiverar i första hand livsstilsåtgärder för att minska risken för pankreatit. Fibrater har dålig effekt men kan prövas. Vid etablerad kardiovaskulär sjukdom ges statiner som sekundärprevention (förebyggande av återfall) oberoende av lipidstatus. Vid mycket hög kardiovaskulär risk och intolerans mot statiner ges idag framför allt ezetimib och/eller PSCK9-hämmare, vilka har ersatt tidigare den användningen av fibrater vars plats i terapin numera är ifrågasatt. Sekundär hypertriglyceridemi är relativt vanligt hos patienter med ateriosklerotisk sjukdom, se ovan.

Europeiska kardiologföreningens riktlinjer för prevention av kardiovaskulär sjukdom publicerade 2021 anger att tillägg av ikosapentetyl kan övervägas till statinbehandlade patienter med

[1] Rekommendationsgrad enligt NHIS Research and development 1999

hög eller mycket hög risk för kardiovaskulär sjukdom och triglyceridnivåer över 1,5 mmol/l. Enligt samma riktlinje kan fibrat övervägas om triglyceridnivåerna överstiger 2,3 mmol/l trots att LDL ligger inom målnivå [3].

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har uppgett att relevant jämförelsealternativ för Vazkepa är inget tillägg till standardbehandling bestående av statiner med eller utan tillägg av ezetimib. Detta motiveras av att läkemedel för behandling av patienter med hög kardiovaskulär risk och förhöjda triglycerider saknas, då fibrater inte är allmänt rekommenderade enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård.

TLV:s diskussion

Hyperlipidemi behandlas utifrån kardiovaskulär risknivå. Målvärden anges framför allt för LDL, vilket återspeglar den totala nivån av cirkulerande aterogena lipidpartiklar väl (ESC 2021). Statiner är förstahandsval vid indikation för läkemedelsbehandling och vid sekundärprevention ges statiner oberoende av LDL-nivå.

Enligt TLV:s anlitade kliniska expert är läkemedelsbehandling av triglyceridnivåer under 10 mmol/l inte motiverat till patienter utan tidigare kardiovaskulär sjukdom, det vill säga i primärpreventivt syfte, men ska föranleda uteslutande av sekundär triglyceridemi. Hos patienter i sekundärprevention, det vill säga med redan etablerad hjärt-kärlsjukdom, föreligger mycket hög kardiovaskulär risk och statiner är förstahandsval, vilket ges oberoende av lipidstatus. Vid mycket hög risk och statinintolerans kan ezetimib och PSCK9-hämmare bli aktuella, men dessa har ingen plats i terapin vid isolerad hypertriglyceridemi utan LDL-värden över målnivå. PCSK9-hämmare subventioneras endast vid familjär hyperkolesterolemi eller till patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2 mmol/l (Repatha). Hos studiepopulationen i REDUCE-IT studien var LDL-värdena relativt konstanta under studietiden och effekten av Vazkepa oberoende av LDL-nivå vid baslinjen. Verkningsmekanismen för Vazkepa är delvis okänd och troligtvis multifaktoriell, men tolkas som skild från läkemedel med enbart LDL-sänkande egenskaper.

TLV:s 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.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Behandling med Vazkepa syftar till att minska kardiovaskulär risk hos statinbehandlade patienter med höga triglycerider och etablerad kardiovaskulär sjukdom. Utgångspunkten för bedömningen av svårighetsgraden för den ansökta patientpopulationen är en sammanvägning av svårighetsgraden för det initiala tillståndet, risken att drabbas av de hjärt-kärlhändelser som behandlingen ska förebygga och svårighetsgraden för dessa hjärt-kärlhändelser.

TLV:s diskussion

För de hjärt-kärlhändelser som Vazkepa är avsett att förebygga har TLV sedan tidigare gjort bedömningen att svårighetsgraden är medelhög till hög (dnr 2138/2018), och bland dessa bedömdes stroke, hjärtinfarkt (och dess följdsjukdom hjärtsvikt) ha hög svårighetsgrad, eftersom tillståndet kan leda till mycket allvarlig skada, betydande invaliditet, lång konvalescens men även förtidig död. Kärlkramp och fönstertittarsjuka bedömdes 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, varierar mellan olika patientgrupper och bedöms öka med ökad LDL-nivå.

TLV har i tidigare ärende för Repatha bedömt att patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över 2,5 mmol/l har hög svårighetsgrad om patienterna har tillkommande riskfaktorer som diabetes eller tidigare hjärtinfarkt och annars medelhög svårighetsgrad (dnr 2138/2018).

I den kliniska studie som utgör underlag för läkemedlets effekt i det aktuella ärendet behandlandes samtliga patienter med statin med eller utan tillägg av ezetimib, LDL var i median 1,9 mmol/l.

TLV:s bedömning: 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 be-handling på gruppnivå har medelhög svårighetsgrad. TLV finner inte skäl att frångå denna bedömning.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekten av ikosapentetyl har studerats i fas 3-studien REDUCE-IT som även ligger till grund för godkännandet av Vazkepa, se nedan tabell.

Tabell 1. Sammanställning av kliniska studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-Population	Utfall
REDUCE-IT[5]	Randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad fas 3-studie. Primärt utfallsmått: Kompositmått av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, revaskularisering och instabil angina	Inget tillägg till standardbehandling (placebo)	8179 patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom eller diabetes och minst en annan riskfaktor.	Det primära utfallsmåttet inträffade hos 17,2 % i behandlingsgruppen och 22 % i placebogruppen. Hazardkvot 0,75 (95% KI 0,68 – 0,83, p <0,001)

Metod

REDUCE-IT var en multicenter, dubbelblind, randomiserad (1:1), placebokontrollerad och händelsedriven fas 3-studie med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av ikosapentetyl som tillägg till standardbehandling. Beräknat antal händelser för tillräcklig statistisk styrka i studien var 1612 stycken och medianuppföljningstiden 4,9 år (0–6,2 år). Patienterna randomiserades mellan november 2011 och augusti 2016.

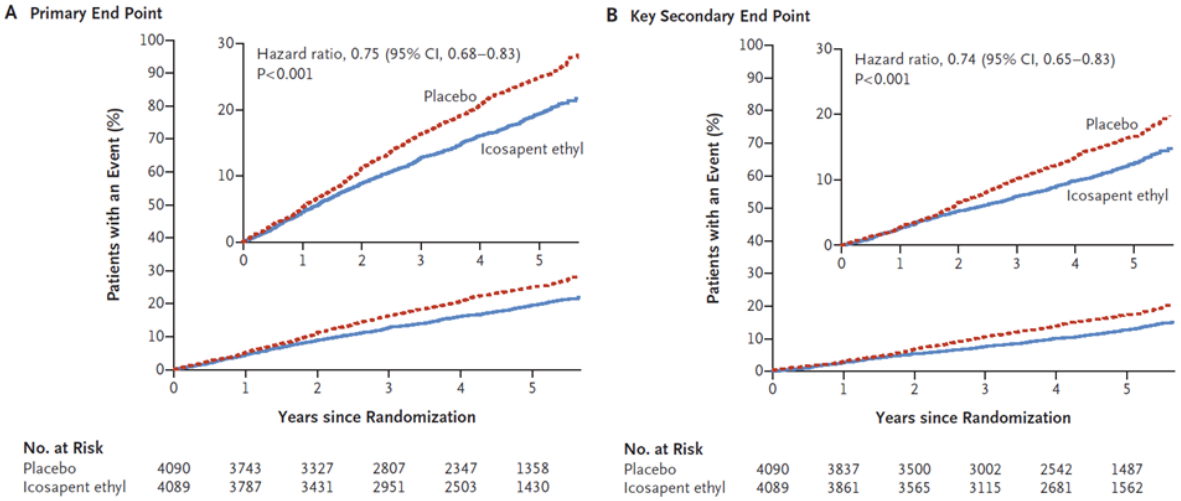
De inkluderade patienterna var 44–92 år och placerades i två olika riskkategorier. Riskkategori ett utgjordes av en sekundärpreventionsgrupp med patienter 45 år eller äldre med etablerad kardiovaskulär sjukdom (definierad som kranskärlssjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, sjukdom i karotisartär eller perifer arteriell sjukdom). Riskkategori två bestod av patienter 50 år eller äldre med diabetes och minst en annan riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom (hypertoni eller ett antihypertensivt läkemedel, ålder på minst 55 år för män eller minst 65 år för kvinnor, låga nivåer av HDL[2], rökning, förhöjda nivåer av högkänsligt C-reaktivt protein, nedsatt njurfunktion, mikro- eller makroalbuminuri, retinopati eller nedsatt ankel-brakialindex). Föredelningen mellan riskkategorierna var 70/30 procent. Studiedeltagarna randomiserades till att få fyra kapslar á 1 g dagligen av ikosapentetyl eller placebo i form av kapslar med mineralolja.

[2] HDL = high-density lipoprotein cholesterol

Det primära effektmåttet var ett kompositmått av tid till första förekomst av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, koronar revaskularisering eller sjukhusvistelse för instabil angina och primärt sekundärt effektmått ett kompositmått av tid till första förekomst av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke.

Resultat

Grupperna var väl matchade avseende baslinjedata, median LDL var vid baslinjen 1,9 mmol/l i behandlingsarmen och 2,0 mmol/l i placeboarmen. Det primära sammansatta effektmåttet inträffade hos 17,2 procent i behandlingsgruppen och 22 procent i placebogruppen vilket ger en hazardkvot på 0,75 (95% KI 0,68 – 0,83) samt en absolut riskskillnad på 4,8 procent (95 % KI 3,1–6,5). Det primära sekundära effektmåttet inträffade hos 11,2 procent hos patienterna i behandlingsgruppen och 14,8 procent i placebogruppen vilket ger en hazardkvot på 0,74 (95 % KI 0,65 – 0,83) samt en absolut riskskillnad på 3,6 procent (95 % KI 2,1–5,0), se nedan tabell och Figur 1. De individuella komponenterna i de sammansatta effektmåtten visar signifikant fördel för behandlingsarmen, se Tabell 2. Avseende total mortalitet förelåg igen signifikant skillnad mellan grupperna.



Figur 1. Kaplan-Meier kurvor för primärt och sekundärt effektmått.

Tabell 2. Utfallsmått i REDUCE-IT.

Utfallsmått	**Ikosapentetyl** Antal händelser (%)	**Placebo** Antal händelser (%)	**Hazardkvot (95% KI)**
Primärt utfallsmått	705 (17,2)	901 (22,0)	0,75 (0,68-0,83)
Primärt sekundärt utfallsmått	459 (11,2)	606 (14,8)	0,74 (0,65-0,83)
Kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt	392 (9,6)	507 (12,4)	0,75 (0,66-0,86)
Fatal eller icke-fatal hjärtinfarkt	250 (6,1)	355 (8,7)	0,69 (0,58-0,81)
Akut revaskularisering	216 (5,3)	321 (7,8)	0,65 (0,55-0,78)
Kardiovaskulär död	174 (4,3)	213 (5,2)	0,80 (0,66-0,98)
Sjukhusinläggning för instabil angina	108 (2,6)	157 (3,8)	0,68 (0,53-0,87)
Fatal eller icke-fatal stroke	98 (2,4)	134 (3,3)	0,72 (0,55-0,93)
Död oavsett orsak, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke	549 (13,4)	690 (16,9)	0,77 (0,69-0,86)
Död oavsett orsak	274 (6,7)	310 (7,6)	0,87 (0,74-1,02)

Subgruppsanalyser visar stabila resultat för de fördefinierade grupperna så som region, ezetimibanvändning, kön, högkänsligt CRP, eGFR, LDL-C, HDL-C, Apo-B, Non-HDL-C och triglyceridnivåer vid baslinjen. Hos sekundärpreventionsgruppen inträffade det primära sammansatta effektmåttet hos 12,5 procent i behandlingsgruppen och 16,9 procent i placebogruppen vilket ger en hazardkvot på 0,72 (95% KI 0,63 – 0,82).

Förspecificerade analyser visade ingen tydlig korrelation med triglycerid- och LDL-svaren hos studiedeltagarna och den kardiovaskulära riskminskningen. Post-hoc analyser av de primära och huvudsakliga sekundära effektmåtten tyder också på att lipoproteinförändringarna hade begränsad inverkan på kardiovaskulär riskreduktion, medan koncentrationerna av den aktiva metaboliten eikosapentaensyra (EPA) i serum under behandlingen såg ut att svara för merparten av den relativa riskreduktionen, detta kausala samband anses inte fullständigt klarlagt [6].

Biverkningar

Nedan listas de vanligaste rapporterade biverkningarna för Vazkepa enligt produktresumén.

Blödning (11,8 %) perifert ödem (7,8 %), förmaksflimmer (5,8 %), förstoppning (5,4 %), muskuloskeletal smärta (4,3 %), gikt (4,3 %) och utslag (3,0 %).

I REDUCE-IT studien skiljde sig inte antalet studieavbrott orsakade av biverkningar åt mellan behandlingsgruppen och placebogruppen. Förmaksflimmer och perifera ödem uppkom oftare i ikosapentetylgruppen än i placebogruppen. Förmaksflimmer som krävde sjukhusvistelse i 24 timmar eller längre förekom hos tre procent av försökspersonerna som behandlades med ikosapentetyl jämfört med två procent av försökspersonerna som fick placebo och var vanligare hos patienter med en tidigare anamnes på förmaksflimmer. Allvarliga blödningar inträffade hos 2,7 % i behandlingsgruppen och 2,1 % i placebogruppen (P=0,06). Ingen skillnad förelåg mellan grupperna avseende hemorragisk stroke.

TLV:s diskussion

REDUCE-IT studien syftade primärt till att undersöka ikosapentetyls effekter på kardiovaskulära händelser jämfört med placebo och visade en signifikant minskad risk för det primära kompositeffektmåttet bestående av tid till första förekomst av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, koronar revaskularisering eller sjukhusvistelse för instabil angina vid behandling med ikosapentetyl 4 g dagligen. Effekt av omega-3 fettsyror har inte kunnat visas i tidigare studier, vilket skulle kunna förklaras av att dessa inte gjorts på samma höggradigt rena och stabila EPA utan på en kombination av EPA och dokosahexaensyra (DHA), men fler studier av rent EPA vore önskvärt för validering av resultaten.

Det är inte helt klarlagt att mineralolja, som på grund av att färg och konsistens liknade den hos ikosapentetyl användes som placebo i studien, är helt overksamt. Till exempel tenderade värdena för triglycerider, HDL, LDL och CRP att försämras i placebogruppen. Medianvärdet för LDL steg från 2,0 mmol/l vid baslinjen till 2,2 mmol/l vid sista uppföljning medan motsvarande ökning för behandlingsgruppen var från 1,9 mmol/l till 2,0 mmol/l. Efter justering av placebovalets påverkan på resultaten har EMA bedömt att den kvarstående riskreduktionen för behandling med Vazkepa är minst 16,5 procent och detta under extremt konservativa antaganden.

Patientpopulationen i REDUCE-IT låg över målnivå avseende LDL enligt nya behandlingsrekommendationer, vilket innebär en högre baslinjerisk för hjärtkärlhändelse än hos en mer optimerad population. Enligt TLV:s anlitade expert förväntas 50 procent av hjärtinfarktpatienter i Sverige nå LDL-målet på 1,4 mmol/l vid behandling med en kombination av högpotent statin och ezetimib. Motsvarande siffra efter tillägg av PCSK9-hämmare uppskattas till 90 procent. I REDUCE-IT studien hade cirka [--] procent av patienterna LDL 1,4 mmol/l eller lägre och cirka [--] procent 1,7 mmol/l eller lägre. Studiepopulationen utgörs av patienter både med och utan

etablerad kardiovaskulär sjukdom, varför samtliga inte omfattas av det lägre målvärdet. Företaget menar, med hänvisning till en observationsstudie baserad på registerdata ur SWEDHEART, att svenska patienter med pågående statinbehandling ligger avsevärt högre i LDL-nivå än gällande målvärden. I den aktuella publikationen var det genomsnittliga LDL-värdet 2,2 mmol/l [7]. Patientdata har hämtats ur registret mellan 2006 och 2016, varför dessa data inte avspeglar en nivå baserad på gällande behandlingsrekommendationer för LDL.

Enligt SWEDHEARTS årsrapport 2020 nådde 41 procent av svenska hjärtinfarktpatienter LDL under 1,4 mmol/l och 77 procent LDL under 1,8 mmol/l [8]. Metaanalyser har visat att risken för hjärtkärlhändelse minskar med cirka 20 procent per 1 mmol/l som LDL sänks varför optimering av studiepopulationen avseende LDL skulle kunna medföra ett minskat antal händelser under studietiden [9, 10]. Under tiden studien pågick fanns inte heller PCSK9-hämmare tillgängliga och behandlingsgraden med ezetimib var relativt låg, varför effekten av dessa kombinationer inte fullt ut har studerats. Subgruppsanalys tyder inte på sämre effekt hos ezetimib-behandlade patienter är hos studiepopulationen som helhet.

TLV:s bedömning: Vazkepa har i en klinisk studie utvärderats som tilläggsbehandling till statin med eller utan ezetimib hos patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk och måttligt förhöjda triglycerider. TLV bedömer med stöd av EMA att Vazkepa har bättre effekt än placebo avseende att minska risken för kardiovaskulära händelser.

Vidare bedömer TLV med stöd av EMA att valet av mineralolja som placebo i studien kan ha överskattat den relativa riskreduktionen av Vazkepa.

TLV har identifierat att studiepopulationen har en högre LDL-nivå än gällande målvärden för en sekundärpreventiv population, vilket kan medföra att risken för hjärt-kärlhändelser var högre i studiepopulationen än vad den är i svensk klinisk praxis.

2 Hälsoekonomi

Företaget har ansökt om begränsad subvention för patienter i sekundärprevention (med etablerad kardiovaskulär sjukdom). Den analyserade patientpopulationen i den hälsoekonomiska analysen motsvarar sekundärpreventionspatienter i den kliniska studien REDUCE-IT [11]. Dessa är statinbehandlade patienter över 45 år med hög kardiovaskulär (CVD) risk med förhöjda triglycerider (≥1,7 mmol/l) och etablerad hjärt-kärlsjukdom.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Vazkepa i tillägg till standardbehandling i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling. Standardbehandling innefattar statiner, i monoterapi eller i kombination med andra blodfettssänkande läkemedel.

I modellen antas en genomsnittlig ålder på 64 år vid baslinjen i enlighet med REDUCE-IT-studien. I modellen antas en livstid tidshorisont (36 år), med antagandet att patienterna inte blir äldre än 100 år. Cykellängden i modellen är ett dygn. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

Modellen består av [---] hälsotillstånd, se Figur 2. De [-----], [-----] och [----------] hälsotillstånden utgörs av kardiovaskulära händelser för [-----] hälsotillstånd som pågår [---------]. [----------] och [----------] hälsotillstånden utgörs av händelser för [----------], det vill säga patienter kvarstår i dessa tillstånd fram tills att nästa kardiovaskulära händelse inträffar. Vidare finns ett tillstånd för död. Utöver modellens [--] hälsotillstånd, kan patienten vara fri från eventuella kardiovaskulära händelser (*event free*).

Kardiovaskulära händelser baseras på kompositmåttet 5-punkts MACE (förkortning av engelskans *Major Adverse Cardiovascular Event*), vilket är en sammansättning av kardiovaskulär (CV) död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, koronar revaskularisering och instabil angina.

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

Figur 2. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur.

TLV:s bedömning: Företagets hälsoekonomiska modell bedöms vara en rimlig representation av sjukdomen. Däremot anser TLV att cykellängden på en dag inte är nödvändig för att fånga variationer i sjukdomsförloppet.

Företaget har modellerat den kliniska effekten i form av ett sammanslaget kompositmått, i stället för att särredovisa enskilda hjärt-kärlhändelser. TLV anser att detta försvårar valideringen av den hälsoekonomiska modellen.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Det kliniska effektmåttet som driver modellen är ett kompositmått avseende risk för händelser av utfallsmåttet 5-punkts MACE. Kompositmåttet är en sammansättning av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, koronar revaskularisering och instabil angina. Risk för 5-punkts MACE utgör även det primära effektmåttet i den kliniska studien REDUCE-IT. Klinisk effektdata för både behandlings-och jämförelsearmen hämtades från studien.

I Tabell 3 presenteras fördelningen av kardiovaskulära händelser utefter första, andra och tredje (eller fler) händelse. Fördelningen av kardiovaskulära händelser representerar sannolikheten för en specifik typ av händelse vilken [----------].

Tabell 3. Fördelning av kardiovaskulära händelser för första, andra och tredje (eller fler) händelse.

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

Totalt inträffade 1 076 händelser i behandlingsarmen och 1 546 händelser i jämförelsearmen. Antal patienter med tre eller fler händelser uppgick till 72 patienter i behandlingsarmen respektive 142 patienter i jämförelsearmen.

Överlevnadsanalys (OS)

Individuella patientdata från REDUCE-IT användes för att extrapolera Kaplan-Meier (KM) överlevnadskurvor (OS-kurvor) efter studietidens slut (4,9 år). Data extrapolerades fram till den tidpunkt då tio procent av patienterna fortfarande stod på behandling. KM-data användes för att informera om antalet individer som upplever en första, andra och tredje (eller fler) kardiovaskulär händelse i varje modellcykel. Incidensen uttrycktes som den kumulativa incidensen av 5-punkts MACE. Om fler än en händelse inträffade under en dag, inkluderas endast den första händelsen som inträffade enligt en metodik i Bhatt *et al.* (2019) [5].

OS-kurvor för den första, andra och tredje kardiovaskulära-händelsen i Vazkepa (ljusblå linje) respektive jämförelsearmen (röd linje) presenteras i Figur 3 till Figur 5 nedan. Den extrapolerade kurvan för Vazkepa-armen utgår från att behandlingseffekten av Vazkepa är ihållande efter avslutad behandling.

Företaget väljer den exponentiella fördelningen för samtliga OS-kurvor för första, andra och tredje (eller fler) kardiovaskulära händelse för båda armarna. Företaget motiverar valet av en exponentiell fördelning med att den ger den bästa statistiska prediktionen av datat enligt AIC (Akaike Information Criterion) och BIC (Bayesian Information Criterion) och producerar kliniskt rimliga prediktioner.

Företaget redovisar även kurvor där baslinjerisken för kardiovaskulära händelser justerats ned med tio procent i både Vazkepa och jämförelsearmen (mörkblå respektive gul linje). Den streckade linjen, ”*Vazkepa-First event-Live*”, representerar ett scenario där behandlingseffekten av Vazkepa likställs med placeboeffekt fem år efter avslutad behandling.

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

Figur 3. OS-kurvor för en första kardiovaskulär händelse i Vazkepa-och jämförelsearmen.

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

Figur 4. OS-kurvor för en andra kardiovaskulärhändelse i Vazkepa- och jämförelsearmen.

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

Figur 5. OS-kurvor för en tredje (eller fler) kardiovaskulär händelse i Vazkepa-och jämförelsearmen.

Mortalitet

För att uppskatta mortalitetsrisken relaterad till andra orsaker än kardiovaskulär död tillämpas generella ålders- och könsspecifika mortalitetsrisker, motsvarande befolkningsdemografin i REDUCE-IT, baserade på SCB:s livslängdstabeller [12].

För patienter med tidigare kardiovaskulära händelser och/eller diabetes tillämpas en högre mortalitetsrisk jämfört med den allmänna befolkningen. Den generella mortalitetsrisken justeras med hazardkvoter (HR) hämtade från litteraturen, se Tabell 4.

Tabell 4. Hazardkvoter applicerade för patienter i sekundärprevention, baserade på Emerging Risk Factors Collaboration 2015 [13].

Orsak ökad dödlighet	Hazardkvoter (HR)
Diabetes	2,3
Hjärtinfarkt	1,5
Stroke	2,0
Hjärtinfarkt + Diabetes	3,5
Stroke + Diabetes	5,1
Stroke + Hjärtinfarkt	2,6
Stroke + Hjärtinfarkt + Diabetes	7,9

Patienter utan kardiovaskulär händelse (*event free*) utan diabetes antogs ha lika stor mortalitetsrisk som normalbefolkningen. För patienter med instabil angina eller revaskularisering antogs mortaliteten inte öka i samband med en händelse.

I den hälsoekonomiska modellen grupperas [-----] och [------] hälsotillstånd efter antal händelser en individ har upplevt snarare än typen av händelse. Ett viktat medelvärde av hasardkvoterna antas i modellen i enlighet med Tabell 5. Dessa togs fram genom att multiplicera HR för var och en av de fyra icke-fatala händelserna med fördelningen av typ av händelse (se Tabell 3) och diabetes-status i respektive behandlingsarm. Eftersom ITT-populationen består av både primär-och sekundärpreventionspatienter har HR för ITT populationen även viktats baserat på hur stor andel av ITT populationen som utgjorde sekundärpreventionspatienter.

I Tabell 5 presenteras HR för samtliga hälsotillstånd, viktade enligt fördelning för enskild kardiovaskulärhändelse och andel patienter i sekundärprevention.

Tabell 5. Viktade hasardkvoter för mortalitet efter hälsotillstånd.

Hälsotillstånd	HR Vazkepa	HR Standardbehandling
Ingen händelse	1,54	1,54
[----------]	2,08	2,09
[----------]	2,08	2,09
[----------]	2,21	2,41
[----------]	2,21	2,41
[----------]	2,49	2,54
[----------]	2,49	2,54

Följsamhet till behandling

I REDUCE-IT avbröt patienter behandlingen med Vazkepa av flera skäl (biverkningar, återkallande av samtycke, prövarens bedömning eller ofullständiga uppföljningsbesök). Avbrottsfrekvensen i Vazkepa-armen uppskattades genom att använda individuella patientdata från REDUCE-IT för extrapolering genom parametrisk överlevnadsanalys.

Modellpassning bedömdes genom grafisk observation och jämförelse av AIC och BIC-statistik. Företaget anger att samtliga fördelningar som användes gav bra statistiska prediktioner av datat men att det var svårt att bedöma rimligheten i extrapoleringarna eftersom ingen långtidsdata över behandlingsavbrott fanns tillgänglig. Baserat på Figur 6 nedan valde företaget den exponentiella fördelningen. I genomsnitt behandlas en sekundärpreventionspatient i 8,85 år med Vazkepa baserat på en exponentiell fördelning.

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

Figur 6. Extrapolering av andel behandlingsavbrott i Vazkepa-armen, ITT-population.

I REDUCE-IT var den genomsnittliga uppföljningstiden 4,9 år, detta oavsett om de fullföljt behandling med Vazkepa eller inte. I Figur 7 illustreras KM-kurvan för patienter som avslutat behandling i förtid med mediantid till behandlingsavbrott på 17,5 månader. Företaget anger att det i KM-kurvan framgår att effekten av Vazkepa-behandlingen kvarstår under observationstiden (2048 dagar). Företaget hänvisar även till en uppföljningsstudie av lipiders effekt [14] på den absoluta överlevnadsfördelen för statinbehandlade patienter i jämförelse med placebobehandlade patienter efter sex års behandling. Studien visar att överlevnadsfördelen kvarstår hos statinbehandlade patienter tio år efter behandlingsavslut. Enligt företaget tyder den sammanlagda evidensen på att det är klinisk osannolikt att den redan uppnådda nyttan av behandling med Vazkepa skulle försvinna samma dag som patienter avslutar behandlingen.

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

Figur 7. Kaplan Meier-kurva för patienter som avslutat behandling i förtid (median 17,5 månader), uppföljningstid 4,9 år.

I företagets grundscenario antas att effektkurvan för behandlingsarmen (streckad linje, se Figur 3 till Figur 5 ovan) konvergerar med effektkurvan för jämförelsearmen (röd linje i samma figurer) fem år efter behandlingsavbrott. Detta förutsätter att risken för en kardiovaskulär händelse efter denna tidpunkt är högre i behandlingsarmen än i jämförelsearmen fram till en tidpunkt då lika många händelser sker i båda armarna.

Företaget har möjliggjort scenarioanalyser där effektkurvorna konvergerar vid olika tidpunkter, eller inte konvergerar alls.

Inget behandlingsavbrott antas förekomma i jämförelsearmen. Företaget anger att det inte skulle vara realistiskt att anta att patienter som står på en stabil dos statiner skulle avbryta sin behandling.

TLV:s diskussion

TLV anser att det råder osäkerhet kring lämpligheten att inkludera instabil angina och koronar revaskularisering i kompositmåttet MACE i den hälsoekonomiska modellen. Det råder oklarheter huruvida utfallsmåtten instabil angina och revaskularisering är lika kliniskt relevanta som hjärtinfarkt, stroke och CV-död vilka utgör 3-punkts MACE. Företaget har visat på statistiskt signifikant effekt för varje enskild komponent i 5-punkts MACE vilket stärker argumentet för att inkludera samtliga fem utfallsmått i kompositmåttet.

Det finns även en potentiell risk för att kostnader och effekter associerade med instabil angina och revaskularisering sammanfaller med kostnader och effekter vid hjärtinfarkt och stroke, vilket leder till en dubbelräkning av negativa effekter och kostnader. Mot bakgrund av detta genomför TLV känslighetsanalyser där kostnader och effekter av instabil angina och revaskularisering exkluderas.

I TLV:s diskussion avseende kliniska studier, se stycke 1.4.1, konstateras att patientpopulationen i REDUCE-IT ligger högre än rekommenderad målnivå för LDL. LDL i den kliniska studien uppgår i median till 1,9 mmol/l för den totala studiepopulationen. LDL i jämförelsearmen uppgår till i median 2,2 mmol/l. Företaget har inte redovisat median LDL för patienter i sekundärprevention. TLV konstaterar att hela studiepopulationens median för LDL nivå ligger omkring 0,5 mmol/l högre än den målnivå på 1,4 mmol/l som aktuella behandlingsrekommendationer anger. TLV anser därför att baslinjerisken för hjärt-kärlhändelse i både Vazkepa- och jämförelsearmen kan vara överskattad. TLV genomför känslighetsanalyser genom att sänka antalet händelser i båda armarna med tio procent[3] för att mer efterlikna ett scenario där patientpopulationen uppnår 1,4 mmol/l i genomsnitt.

TLV konstaterar även att valet av mineralolja som placebobehandling kan ha påverkat utfallet i den kliniska studien till företagets fördel genom att bland annat höja LDL i placebogruppen. Av detta följer också att den kliniska effekten i den hälsoekonomiska analysen kan vara överskattad. Företaget anger att den potentiellt negativa effekten av mineralolja på kardiovaskulära händelser uppgår till mellan 0,3–3%. EMA bedömer att även om ett högre värde kan vara realistiskt så överstiger det inte tio procent. Detta skulle innebära en kvarstående riskreduktion på 16,5 procent under de mest konservativa antagandena.

TLV konstaterar att det är möjligt att justera för en potentiellt överskattad klinisk effekt på två sätt; genom att minska antalet händelser i respektive arm med 10 procent eller genom att enbart minska antalet händelser jämförelsearmen med mellan 0,3 och 10 procent. Det är även möjligt att göra en kombination av dessa två alternativ. Mot bakgrund av att TLV inte har kännedom om vilken LDL nivå som närmast avspeglar den sekundärpreventiva patientpopulationens i svensk klinisk verklighet, anser TLV att det inte är motiverat att sänka antalet

[3] Metaanalyser har visat att risken för hjärt-kärlhändelser minskar med cirka 20 procent per 1 mmol/l sänkning av LDL. Eftersom patientpopulationen ligger omkring 0,5 mmol/l över rekommenderad LDL nivå (1,4 mmol/l) är en rimlig uppskattning att risken för hjärt-kärlhändelse bör minska med 10 procent.

händelser i båda armarna med tio procent eftersom det skulle förutsätta att patienterna når median LDL nivå 1,4 mmol/l. Med stöd av EMA:s slutsats om att den relativa riskreduktionen som lägst uppgår till 16,5 procent under de mest konservativa förhållandena, justerar TLV ned antalet händelser i jämförelsearmen med sex procent. TLV tolkar EMA:s bedömning som att denna reduktion i antalet händelser representerar en relativ riskreduktion på omkring 20 procent.

Företaget har i sitt uppdaterade grundscenario modellerat att den kliniska nyttan av Vazkepa efter avslutad behandling återgår till placebo-nytta fem år efter behandlingsavslut, se streckade linjer i Figur 3 till Figur 5. Detta innebär att Vazkepa-behandlade patienter efter behandlingsavslut har större risk för kardiovaskulär händelse än placebo-behandlade patienter och således hinner i kapp antalet händelser i jämförelsearmen. TLV anser att det saknas klinisk evidens som talar för att utsättning av Vazkepa skulle leda till snabbare progression av sjukdomen hos den analyserade patientpopulationen.

TLV anser att det finns osäkerheter förknippade med de hazardkvoter som används i de olika hälsotillstånden associerad till ökad dödlighet av andra orsaker än CV-död, särskilt eftersom företaget antar att patienter har en förhöjd mortalitetsrisk efter varje 5-punkts MACE händelse som kvarstår under hela tidshorisonten och ökar med antalet händelser. Mortaliteten i de [-----] tillstånden antas dessutom vara desamma som i de [-----] hälsotillstånden. TLV:s kliniska expert anger att hasardkvoterna förefaller vara något överskattade eftersom de baseras på äldre litteratur och det finns betydligt bättre preventionsbehandling idag. Mot bakgrund av detta varierar TLV hasardkvoterna i sina känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det rimligt att modellen baseras på kompositmåttet 5-punkts MACE eftersom företaget har visat att effektskillnad föreligger i varje enskild ingående parameter. TLV utför dock känslighetsanalyser där 3-punkts MACE appliceras.

Mot bakgrund av att TLV bedömt 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.

TLV bedömer att det är rimligt att anta att behandling med Vazkepa medför en ihållande klinisk nytta även efter behandlingsavslut. Detta eftersom klinisk evidens talar emot snabbare progression av sjukdomen efter utsättning av Vazkepa. Däremot appliceras effektdata i 2048 dagar i den hälsoekonomiska modellen, varefter datat extrapoleras under en hel livstid (totalt 36 år), vilket medför osäkerheter i den hälsoekonomiska modellen. TLV varierar därför effektdurationen i en känslighetsanalys till att återgå till placebonytta tio år efter behandlingsavslut.

TLV bedömer, med stöd av klinisk expert, att det råder osäkerheter avseende hazardkvoterna företaget applicerat associerade till förhöjd mortalitet av annan orsak än CV-död. Hazardkvoterna förefaller vara överskattade och justeras därför ned i TLV:s känslighetsanalyser.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet samlades inte in i REDUCE-IT studien. Företaget har i stället genomfört en systematisk litteraturöversikt för att identifiera befintliga studier med uppgifter om hälsorelaterad livskvalitet vid behandling av vuxna patienter med risk för kardiovaskulära händelse på grund av förhöjda triglycerider.

Livskvalitetsvikter vid baslinjen hämtades från Stevanovic *et al.* (2016) [15]. Studien är en metaanalys av 40 studier där preferens-baserade livskvalitetsvikter efter akut hjärtinfarkt och vid stabil angina rapporterades. Företaget hävdar att studien är applicerbar på brittisk population eftersom tio studier hänvisade till Storbritannien och 53 procent av livskvalitetsvikterna baserades på den brittiska tariffen.

För att beräkna livskvalitetsvikter vid en första kardiovaskulär händelse och post-första kardiovaskulära händelse applicerades multiplikatorer på livskvalitetsvikten vid baslinje hämtade från NICE kliniska riktlinje CG181 för kardiovaskulära sjukdomar [16]. En livskvalitetsförlust i det [-----] hälsotillståndet appliceras i [-----], varefter en livskvalitetsförlust i det [---------] tillståndet appliceras under kvarvarande tid. I Tabell 6 presenteras multiplikatorer och livskvalitetsvikter för enskilda akuta respektive kroniska kardiovaskulära händelser.

Tabell 6. Multiplikatorer och livskvalitetsvikter för enskilda kardiovaskulära händelser (första CV-händelse).

Kardiovaskulär händelse	Multiplikator	Livskvalitetsvikt medelvärde (SD)	Referens
Baslinje sekundärprevention	-	0,77	Stevanovic *et al.* 2016 [15]
Akut icke-fatal hjärtinfarkt	0,76	0,58 (0,018)	NICE CG181 [16]
Akut icke-fatal stroke	0,63	0,48 (0,040)	NICE CG181 [16]
Akut koronar revaskularisering	0,81	0,62 (0,038)	NICE CG181 [16]
Akut instabil angina	0,77	0,59 (0,038)	NICE CG181 [16]
Post icke-fatal hjärtinfarkt	0,88	0,67 (0,018)	NICE CG181 [16]
Post icke-fatal stroke	0,63	0,48 (0,040)	NICE CG181 [16]
Post-koronar revaskularisering	0,88	0,67 (0,038)	NICE CG181 [16]
Post-instabil angina	0,88	0,67 (0,038)	NICE CG181 [16]
Död	0,00	-	Enligt definition

Företaget hävdar, i enlighet med företagets experter, att det är rimligt att anta att patienter som upplever fler hjärt-kärlhändelser har sämre livskvalitet än patienter som enbart upplever en hjärt-kärlhändelse. De hänvisar till en studie av [17] där företaget anför att resultaten visade på en signifikant skillnad i genomsnittlig livskvalitetsvikt för individer med enbart en tidigare hjärt-kärlhändelse i jämförelse med individer med fler än en tidigare hjärt-kärlhändelse.

För att beräkna livskvalitetsvikten vid andra kardiovaskulära händelse och post-andra kardiovaskulära händelse applicerades respektive multiplikator rapporterad i Tabell 6 ytterligare en gång på livskvalitetsvikten för post-första kardiovaskulära händelse. För att beräkna livskvalitetsvikten vid tredje kardiovaskulära händelse och post-tredje kardiovaskulära händelse appliceras respektive multiplikator två gånger på livskvalitetsvikten för post-första kardiovaskulära händelse.

I den hälsoekonomiska modellen grupperas [----] och [-------] hälsotillstånd efter antal händelser en individ har upplevt snarare än typ av händelse. Därför beräknas ett viktat medelvärde av livskvalitetsvikterna i Tabell 6 genom att multiplicera nyttan av var och en av de fyra icke-fatala händelserna med fördelningen av typ av händelse i respektive behandlingsarm.

I Tabell 7 presenteras livskvalitetsvikterna för samtliga hälsotillstånd, baserade på viktade medelvärden av fördelningen per typ av händelse.

Tabell 7. Livskvalitetsvikter per hälsotillstånd och behandlingsarm.

Hälsotillstånd	Vazkepa	Standardbehandling
Inget event	0,76	0,76
[----------]	0,58	0,58
[----------]	0,65	0,65
[----------]	0,52	0,51
[----------]	0,57	0,56
[----------]	0,43	0,43
[----------]	0,50	0,49

Företaget applicerar även livskvalitetsförluster till följd av biverkningar, se Tabell 8. Biverkningar är hämtade från REDUCE-IT studien och endast behandlingsrelaterade biverkningar med en statistiskt signifikant skillnad mellan Vazkepa-armen och jämförelsearmen inkluderades i modellen. I Tabell 9 presenteras sannolikheten för inträffad biverkning per behandlingsarm. Biverkningar rapporterades hos en lika stor andel av patienterna i båda armarna (81,8%

i Vazkepa-armen och 81,3% i jämförelsearmen). Allvarliga biverkningar förekom hos 30,6% av patienterna som behandlas med Vazkepa i jämförelse med 30,7% av patienterna i jämförelsearmen [11].

Tabell 8. Livskvalitetsförluster till följd av biverkningar, per år.

Biverkning	Livskvalitetsvikt medelvärde (SD)	Referens
Ödem	-0,005 (0,0008)	Sullivan *et al.* 2016 [18]
Förstoppning	-0,001 (0,0009)	Christensen *et al*. 2016 [19]
Förmaksflimmer	-0,032 (0,0071)	Steg *et al.* 2011 [20]
Allvarlig blödning	-0,104 (0,0260)	Tengs *et al.* 2000 [21]

Tabell 9. Sannolikheten för biverkning per behandlingsarm, hämtade från REDUCE-IT [11].

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

TLV:s diskussion

Företaget har i sitt grundscenario inte applicerat åldersjusterade livskvalitetsvikter, vilket innebär att livskvalitetsvikten i varje hälsotillstånd inte antas minska med stigande ålder. TLV anser att åldersjusterade livskvalitetsvikter bör appliceras för att återspegla den generellt lägre livskvaliteten i en åldrande befolkning.

TLV anser att det är oklart hur patienters livskvalitet förändras med varje enskild upprepad kardiovaskulär händelse som förekommer i kompositmåttet 5-punkt MACE. Det beror exempelvis på vilken kardiovaskulär händelse som inträffar och storleken på livskvalitetspåverkan av den första inträffade händelsen. Det är osäkert huruvida samtliga kardiovaskulära händelser i 5-punkts MACE innebär en försämrad livskvalitet och hur stor livskvalitetsförändring som sker vid upprepad kardiovaskulär händelse.

I tidigare diskussion avseende klinisk effekt konstaterar TLV att det råder osäkerhet huruvida instabil angina och koronar revaskularisering ska utgöra komponenter i effektmåttet 5-punkts MACE eftersom det finns en potentiell risk för att effekter associerade med dessa sammanfaller med effekter vid hjärtinfarkt och stroke. TLV anser att det är osäkerhet huruvida revaskularisering leder till nedsatt livskvalitet efter det akuta stadiet. Mot bakgrund av dessa osäkerheter genomför TLV:s känslighetsanalyser där livskvaliteten vid instabil angina och revaskularisering inte påverkas.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att åldersjusterade livskvalitetsvikter ska tillämpas.

Mot bakgrund av att TLV anser att det finns osäkerheter förknippade med företagets tillämpning av livskvalitetsmultiplikatorerna, bedömer TLV att livskvaliteten i akuta respektive kroniska hälsotillstånd inte ska försämras vid upprepad MACE-händelse i jämförelse med första MACE-händelse.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Vazkepa är 1 719 kronor AUP för en förpackning om 120 kapslar. Rekommenderad daglig dos är två kapslar två gånger dagligen (totalt fyra kapslar) vilket motsvarar en läkemedelskostnad per dag på 57,30 kronor. I nedan tabell presenteras läkemedelskostnad per dag och år. Vazkepa administreras oralt.

Tabell 10. Läkemedelskostnad för Vazkepa, (SEK).

Läkemedel	Pris per förpackning (AUP)	Förpackningsstorlek	Kostnad per dag	Kostnad per år
Vazkepa	1 719 kr	120 kapslar (998 mg)	57,30 kr (2 kapslar 2 ggr/dag)	20 914,50 kr

Patienter i båda armarna fick en stabil dos av statiner (och en viss andel patienter även ezetimib 10 mg) som standardbehandling. Fördelningen av andelen patienter stratifierade efter intensitet av statinbehandling är baserad på studien REDUCE-IT där 6,4 procent av patienterna fick statiner med låg intensitet, 62,5 procent med medel intensitet och 30,8 procent hög intensitet. 6,4 procent av patienterna behandlades också med ezetimib. Vanligt förekommande dosförskrivningar av statiner i klinisk praxis inkluderas även i analysen för att uppskatta kostnader för statiner.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vårdkostnader förknippade med kardiovaskulära händelser delas upp i akuta och kroniska händelser, se Tabell 11. I varje hälsotillstånd appliceras ett vägt genomsnitt av kostnader för varje kardiovaskulär händelse.

Vårdkostnader relaterade till en kardiovaskulär händelse består av vårdbesök, sjukhusinläggningar (dagar), kirurgiska ingrepp och läkemedelsanvändning och hämtades från Hallberg *et al.* (2016) [23].

Kostnaden för fatal stroke och hjärtinfarkt kostnadsberäknas separat baserat på 2021 års diagnosrelaterade grupper från Södra Sjukvårdsregionen [22].

Tabell 11. Vårdkostnader per kardiovaskulär händelse (SEK).

Kardiovaskulär händelse	Akut hälsotillstånd, per händelse (SEK)	Kroniskt hälsotillstånd, per år (SEK)	Referens
Icke-fatal hjärtinfarkt	80 702 kr	11 421 kr	Hallberg *et al.* (2016) [23]
Icke-fatal stroke	81 413 kr	10 859 kr	Hallberg *et al.* (2016) [23]
Koronar revaskularisering	75 925 kr	6 680 kr	Hallberg *et al.* (2016) [23]
Instabil angina	70 358 kr	4 522 kr	Hallberg *et al.* (2016) [23]
Kardiovaskulär död	39 976 kr	-	Beräknad
Fatal hjärtinfarkt (sjukhusinläggning utan medicinskt ingrepp)	24 199 kr	-	E42N Hjärtinfarkt död inom 3 d. Södra Sjukvårdsregion 2021 [22]
Fatal stroke (sjukhusinläggning utan medicinskt ingrepp)	55 752 kr	-	A46E Spec kärlsjd hjärna U; Övriga sjukhus; Södra Sjukvårdsregion 2021 [22]

Uppföljningskostnader

I företagets grundscenario inkluderas uppföljningskostnader för besök hos kardiologer och/eller endokrinologer. Under det första behandlingsåret antas uppföljning ske på en specialistmottagning inom öppenvården. Vid långtidsuppföljning (från år två i modellen) antas patienter följas upp inom primärvården. Uppföljningen innebär även en årlig mätning av blodlipider. Företaget antar att patienter i både Vazkepa-armen och jämförelsearmen behandlas med lipidsänkande läkemedel och därför är uppföljningen densamma i båda armarna. Enhetskostnader för uppföljning presenteras Tabell 12.

Tabell 12. Enhetskostnader för vårdbesök och laboratorietester (SEK).

Enhetskostnad för läkarbesök och laboratorietester	Enhetskostnad (SEK)	Referens
Besök kardiolog	1 737 kr	Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen. 2021. Hjärt-och lungmedicin. Läkarbesök [22]
Uppföljningsbesök kardiolog	2 103 kr	Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen. 2021. Hjärt-och lungmedicin. Läkarbesök [22]
Besök allmänläkare	1 737 kr	Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen. 2021. Primärvård/allmänmedicin inkl. BVC/MVC. Läkarbesök [22]
Fastande lipidpanel (totalkolesterol, triglycerider, HDL-C, LDL-C	205 kr	Prislista klinisk kemi. Labmedicin. 2021 (Pris 2021 – Region Skåne samt landstingen Blekinge, Södra Halland, Kronoberg) [24]

Kostnader för biverkningar

Kostnader för biverkningar presenteras i Tabell 13. Sannolikheten för respektive biverkning per behandlingsarm presenterades i Tabell 9 i avsnitt 2.1.2 ovan.

Tabell 13. Enhetskostnader för biverkningar (SEK).

Biverkning	Enhetskostnad (SEK)	Referens
Ödem	1 737 kr	Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen. 2021. Primärvård/allmänmedicin inkl BVC/MVC. Läkarbesök [24]
Förstoppning	1 737 kr	Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen. 2021. Primärvård/allmänmedicin inkl BVC/MVC. Läkarbesök [24]
Förmaksflimmer	22 879 kr	Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen. 2021. Primärvård/allmänmedicin inkl BVC/MVC. Läkarbesök [24]
Allvarlig blödning	46 264 kr	Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen. 2021. Primärvård/allmänmedicin inkl BVC/MVC. Läkarbesök [24]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns osäkerheter förknippade med kostnader applicerade vid instabil angina och koronar revaskularisering eftersom det finns risk för att dessa sammanfaller med kostnader vid hjärtinfarkt och stroke. TLV varierar därför kostnaden associerad med instabil angina och revaskularisering i en känslighetsanalys. I övrigt förefaller kostnader i företagets grundscenario vara rimliga.

3 Resultat

Företaget har kommit in med kostnadsnyttoanalys där Vazkepa i tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling för patienter i sekundärprevention med etablerad kardiovaskulär sjukdom. Företaget hävdar att behandling med Vazkepa i tillägg till standardbehandling medför högre nytta till en högre kostnad i jämförelse med enbart standardbehandling. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 305 000 kronor. Företagets känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY inte överstiger 380 000 kronor.

Enligt TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till 430 000 kronor för patienter i sekundärprevention. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan 280 000 kronor och 600 000 kronor samt att majoriteten av känslighetsanalyserna understiger en kostnad per vunnet QALY på 500 000 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario är följande:

- Livstids tidshorisont (36 år) med genomsnittlig patientålder 64 år.
- Akuta hälsotillstånd antas pågå i [---------].
- Vazkepa medför en relativ riskreduktion avseende kardiovaskulära händelser på cirka 25 procent i jämförelse med standardbehandling.
- Hälsorelaterad livskvalitet i [-------] och [----------] tillstånd antas försämras med varje inträffad 5-punkts MACE-händelse genom tillämpning av multiplikatorer hämtade från NICE [CG181].
- Behandlingsnyttan av Vazkepa återgår till placebo-nytta fem år efter behandlingsavslut, vilket innebär att Vazkepa-behandlade patienter snabbare progredierar i sin sjukdom än placebo-behandlade patienter.
- En förhöjd mortalitetsrisk till följd av andra orsaker än kardiovaskulär (CV) död appliceras efter varje kardiovaskulär händelse som kvarstår under hela tidshorisonten och ökar med antalet händelser.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario jämförs Vazkepa i tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till 305 000 kronor. Resultaten redovisas i följande tabell.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario.

	Vazkepa som tillägg till standardbehandling	Standardbehandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	*142 251 kr*	*3 511 kr*	*138 740 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*113 446 kr*	*135 421 kr*	*- 21 974 kr*
Kostnader för biverkningar	*5 547 kr*	*4 545 kr*	*1 002 kr*
Kostnader, totalt	261 244 kr	143 476 kr	117 768 kr
Levnadsår (LY)	11,58	11,29	0,29

QALYs	8,37	7,98	0,39
Kostnad per vunnet levnadsår för Vazkepa som tillägg till standardbehandling			398 329 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vazkepa som tillägg till standardbehandling			**305 079 kr**

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört deterministiska känslighetsanalyser av antagandet om ihållande behandlingsnytta efter avslutad behandling hos Vazkepa-behandlade patienter. Företaget har även utfört en känslighetsanalys där antalet händelser reduceras med tio procent i båda armarna för att representera ett scenario där patienter i den kliniska studien är mer välbehandlade avseende LDL-nivå och därmed har en lägre risk för kardiovaskulär händelse vid baslinje. Slutligen gör företaget en kombinerad känslighetsanalys av båda antaganden, se Tabell 15.

Tabell 15. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		**+/- Kostnader**	**+/- QALYs**	**Kostnad/QALY**
Reduktion i antal händelser i båda armarna	10% reduktion	121 016 kr	0,35	343 033 kr
Behandlingsnytta efter avslutad behandling med Vazkepa	Ihållande behandlingsnytta i tre år, därefter placebo-nytta	119 555 kr	0,35	337 654 kr
Reduktion i antal händelser i båda armarna och behandlingsnytta efter avslutad behandling med Vazkepa	10% reduktion i antal händelser och ihållande behandlingsnytta i tre år, därefter placebo-nytta	122 638 kr	0,32	378 927 kr

3.2 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario jämförs Vazkepa i tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Enligt TLV:s analys uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 430 000 kronor.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

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

- En reduktion på sex procent av antalet kardiovaskulära händelser antas i jämförelsearmen vilket representerar en relativ riskreduktion på omkring 20 procent.
- Behandlingsnyttan av Vazkepa återgår antas vara ihållande efter behandlingsavslut under hela modellens tidshorisont.
- Nyttovikter är åldersjusterade.
- Ingen ytterligare försämring i hälsorelaterad livskvalitet antas efter andra och tredje 5-punkts MACE händelse (akuta och kroniska hälsotillstånd).

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario jämförs Vazkepa i tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till 430 000 kronor. Resultaten redovisas i följande tabell.

Tabell 16. Resultat i TLV:s grundscenario.

	Vazkepa som tillägg till standardbehandling	**Standardbehandling**	**Ökning/minskning**
Läkemedelskostnad	*142 866 kr*	*3 548 kr*	*139 318 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*105 141 kr*	*129 431 kr*	*- 24 290 kr*
Kostnader för biverkningar	*5 604 kr*	*4 592 kr*	*1 012 kr*
Kostnader, totalt	*253 611 kr*	137 571 kr	116 040 kr

Levnadsår (LY)	11,71	11,41	0,30
QALYs	8,52	8,25	0,27
Kostnad per vunnet levnadsår för Vazkepa som tillägg till standardbehandling			375 839 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vazkepa som tillägg till standardbehandling			**430 286 kr**

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser utfördes genom att variera en parameter i taget om inget annat uppges i Tabell 17.

Enligt TLV:s känslighetsanalyser har förändringar i antagandet om effektduration och reduktion av MACE-händelser vid baslinje störst påverkan på resultatet. Även analysen där hazardkvoten i jämförelsearmen likställs med hazardkvoter i Vazkepa armen påverkar resultaten nämnvärt. Där utförs känslighetsanalysen genom att ändra hazardkvoten i samtliga hälsotillstånd i jämförelsearmen.

Vidare har även val av källa för applicerade nyttovikter stor påverkan på resultaten. Nyttovikter baserade på Matza *et al.* [25] innebär att revaskularisering inte påverkar livskvaliteten alls och att livskvaliteten inte försämras i kroniskt tillstånd vid instabil angina och hjärtinfarkt. Däremot försämras nyttovikten mer i akut och kroniskt tillstånd vid stroke än försämringen som antas i TLV:s grundscenario.

Sammantaget visar majoriteten av TLV:s känslighetsanalyser att kostnaden per vunnet QALY inte överstiger 500 000 kronor.

Tabell 17. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		**+/- Kostnader**	**+/- QALYs**	**Kostnad/QALY**
Startålder för behandling	70 år	104 109 kr	0,21	493 133 kr
Kostnad (AUP) för Vazkepa	10% ökning	129 966 kr	0,27	481 924 kr
	10% minskning	102 114 kr	0,27	378 648 kr
Total läkemedelskostnad Vazkepa	Behandlingskostnader för ytterligare två år adderas (år 9 och 10)	148 712 kr	0,27	551 436 kr
Nyttovikt vid baslinje	0,82	116 040 kr	0,29	404 048 kr
Nyttovikt för instabil angina och koronar revaskularisering	Multiplikator 1,0 i kroniska tillstånd	116 040 kr	0,23	496 976 kr
Referens nyttovikter	Matza *et al.* (2015)	116 040 kr	0,23	509 666 kr
Effektduration	10 år	119 782 kr	0,22	545 129 kr
Reduktion av MACE-händelser vid baslinje (6% i jämförelsearmen i grundscenariot)	Ingen reduktion i respektive arm	110 134 kr	0,38	292 726 kr
	10% reduktion i respektive arm	113 933 kr	0,34	330 508 kr
	10% i placebo-arm	120 015 kr	0,20	606 183 kr
Applicering av 3-punkts MACE	Högre riskreduktion samt borttagning av kostnader och effekter för instabil angina och revaskularisering	128 785 kr	0,27	482 296 kr
Kostnader för instabil angina och revaskularisering	50% reduktion av kostnader	124 185 kr	0,27	460 489 kr
Hazardkvoter (HR) för dödlighet av annan orsak än CV-död	10% minskning i HR	116 211 kr	0,26	453 457 kr
	HR i placeboarm likställs med HR i Vazkepa i samtliga hälsotillstånd	115 259 kr	0,23	498 246 kr
Diskontering	0% Kostnader 3% Effekter	138 275 kr	0,27	512 735 kr

	3% Kostnader 0% Effekter	116 040 kr	0,41	282 992 kr
	0% Kostnader 0% Effekter	138 275 kr	0,41	337 218 kr

TLV redovisar även en känslighetsanalys där viktade kostnader och effekter summeras till en kostnad per vunnet QALY för primär-och sekundärpreventionspatienter. Detta görs för att illustrera resultatet av en subventionsglidning till primärpreventionspatienter. Resultatet för primärpreventionspatienter är beräknat av företaget, vilket TLV inte gjort några justeringar i eftersom företaget under utredningens gång ändrat sin ansökan till att enbart avse sekundärpreventionspatienter. Känslighetsanalysen visar att om det sker en subventionsglidning på 26 procent eller mer till primärpreventionspatienter uppgår kostnaden per vunnet QALY till över 500 000 kronor.

Tabell 18. TLV:s känslighetsanalyser: Subventionsglidning.

Scenarier	+/- Kostnader	+/- QALYs	Andel av viktad ICER	Viktat resultat
Primärpreventionspatienter (företagets beräkning)	118 250 kr	0,13	25%	**497 663 kr**
Sekundärpreventionspatienter (TLV:s grundscenario)	116 040 kr	0,27	75%	

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV har lyft flertal osäkerheter i den hälsoekonomiska modellen. Framför allt ser TLV att den största osäkerheten ligger i antagandet om kvarstående effekt efter behandlingens slut samt i det faktum att den kliniska effekten förefaller vara överskattad, se diskussionsavsnitt under stycke 2.1.1.

TLV har varierat ovan antaganden i känslighetsanalyser som visar att i det fall antalet kardiovaskulära händelser i jämförelsearmen har överskattats med tio procent, överstiger kostnaden per vunnet QALY en nivå som TLV bedömer som rimlig. Denna känslighetsanalys representerar ett ”*worst-case*” scenario i enlighet med EMA:s bedömning och förefaller inte vara ett troligt scenario. I övriga känslighetsanalyser bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY är rimlig.

TLV har justerat för en potentiellt överskattad klinisk effekt som inte bygger på real world data (RWD), vilket medför osäkerheter i analysen. En mer korrekt hantering vore att studiepopulationen var optimalt behandlad avseende LDL-nivå i enlighet med dagens behandlingsrekommendationer, att effektdata var baserad på enbart sekundärpreventionspatienter och att placebovalet inte överskattade antalet händelser i jämförelsearmen. Sammantaget bedömer TLV därför att osäkerheten i resultaten är medelhög.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger förväntad fullskalig försäljning till [----------] SEK (AIP).

Företaget anger att 540 000 patienter uppskattas ha en historia av ischemisk hjärtsjukdom, ischemisk cerebrovaskulär sjukdom eller ateroskleros/perifer artärsjukdom, i enlighet med TLV:s tidigare underlag för beslut Praluent (dnr 2481/2017 och 2788/2017). Av dessa stod totalt 450 000 patienter (83%) på LDL-sänkande behandling.

Företaget hänvisar till data från EUROASPIRE där 21,9 procent av svenska patienter (med diabetes eller ASCVD) som behandlades med statiner hade ett triglyceridvärde (TG) på ≥1,7 mmol/l (150 mg/dl). Baserat på dessa siffror anger företaget att den totala förväntade patientpopulationen med etablerad kardiovaskulär sjukdom, som behandlas med statiner och har TG ≥1,7 mmol/l, i Sverige uppgår till cirka 99 000 patienter.

Vidare anger företaget att enbart en liten andel av den totala patientpopulationen kommer att vara aktuella för behandling med Vazkepa. Detta baseras på historiskt upptag av andra marknadsförda produkter inom förmånerna på hjärt-kärlområdet (exempelvis ezetimib) samt att Vazkepa representerar en ny behandlingsmetod där förhöjda triglycerider används som en riskmarkör och trigger för behandling.

Tabell 19. Förväntat antal patienter som kommer att behandlas med Vazkepa.

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

TLV:s diskussion

TLV stödjer företagets resonemang om att triglycerider inte är en etablerad riskfaktor i svensk klinisk praxis och att Vazkepa kommer därför kommer att representera en ny behandlingsmetod. Detta och att ezetimib och PCSK9-hämmare hade en långsam introduktion till den svenska marknaden stödjer företagets argument om att inte hela patientpopulationen (99 000 patienter) kommer att behandlas med Vazkepa inom de närmsta fem åren. TLV anser att [----] patienter är en mycket låg skattning med stora osäkerheter.

TLV:s bedömning: Företaget skattar den totala patientpopulationen i sekundärprevention till 99 000 patienter men anger att enbart [-----] patienter kommer att behandlas med Vazkepa om fem år.

TLV bedömer att företagets uppskattning av den potentiella patientpopulationen (99 000 patienter) förefaller vara rimlig men att uppskattat antal patienter som kommer att behandlas med Vazkepa har underskattats. Av detta följer även att företagets förväntade försäljning har underskattats. Vazkepa förväntas utgöra ny marknad.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Resultatet i TLV:s analyser visar att Vazkepa i tillägg till standardbehandling har bättre effekt till en högre kostnad i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling för patienter i sekundärprevention. Osäkerheten i resultaten är medelhög. Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Vazkepa för sekundärpreventionspatienter är rimlig i relation till nyttan.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

The Canadian Drug Expert Committee (CADTH) rekommenderar att Vazkepa subventioneras för att minska risken för kardiovaskulära händelser hos statinbehandlade patienter med förhöjda triglycerider om följande villkor är uppfyllda:

1. Patienten är över 45 år med etablerad hjärt-kärlsjukdom (sekundärpreventionspatient).
2. Patienten har en stabil triglyceridnivå på mellan 1,7 mmol/l och 5,6 mmol/l vid baslinje, uppmätt under de föregående tre månaderna innan behandling med ikosapentetyl påbörjas.
3. Patienten har LDL mellan 1,0 och 2,6 mmol/l vid baslinje och behandlas med maximalt tolererbar dos statin, inriktad på att uppnå LDL lägre än 2,0 mmol/l, i minst fyra veckor.

Vazkepa subventioneras således i Kanada med förskrivningsvillkoret att endast används i kombination med statinbehandling.

4.2 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, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolymer, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

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

Tabell 20. Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.

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

5 Regler

5.1 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.

5.2 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.

6 Sammanvägning

Vazkepa innehåller den aktiva substansen ikosapentetyl, som är en höggradigt renad omega-3-fettsyra. Verkningsmekanismerna som bidrar till minskningen av kardiovaskulära händelser är inte fullständigt klarlagda och troligtvis multifaktoriella och inkluderar förbättrad lipoproteinprofil med minskning av triglyceridrika lipoproteiner, antiinflammatoriska och antioxiderande effekter, minskning av makrofagackumulering, förbättring av endotelfunktion, tjockare och stabilare bindvävskapsel och trombocythämmande effekter.

Vazkepa är indicerat för att minska den kardiovaskulära risken hos vuxna statinbehandlade patienter med hög kardiovaskulär risk, triglycerider över 1,7 mml/l och etablerad kardiovaskulär sjukdom eller diabetes och åtminstone ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor. Vazkepa tas i form av två kapslar ikosapentetyl á 998 mg två gånger dagligen.

Företaget har ansökt om subvention för en begränsad grupp inom den godkända indikationen. Denna grupp omfattar patienter med hög kardiovaskulär risk och etablerad kardiovaskulär sjukdom som trots statinbehandling har triglyceridnivåer över 1,7 mmol/l. För denna grupp bedömer TLV att svårighetsgraden är medelhög.

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.

Effekten av Vazkepa har studerats i REDUCE-IT studien där Vazkepa jämfördes mot inget tillägg till standardbehandling med statiner med eller utan tillägg av ezetimib. Resultaten visar att behandling med Vazkepa leder till en minskad risk för kardiovaskulära händelser jämfört med ingen tilläggsbehandling.

EMA bedömer att valet av mineralolja som 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. TLV instämmer i EMA:s bedömning.

TLV noterar även att studiepopulationen hade en högre LDL-nivå än gällande målvärden för en sekundärpreventiv population vilket kan medföra att risken för hjärt-kärlhändelser var högre i studiepopulationen än vad den är i svensk klinisk praxis.

Ansökt pris för Vazkepa är 1 719 kronor (AUP) för en förpackning om 120 kapslar, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 57,30 kronor. Den årliga läkemedelskostnaden för Vazkepa uppgår till cirka 21 000 kronor.

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 sekundärpreventionspatienter.

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

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.

Företaget har i sitt grundscenario modellerat att den kliniska nyttan av Vazkepa efter återgår till placebo-nytta fem år efter avslutad behandling. 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.

I TLV:s grundscenario justerar TLV för en potentiellt överskattad klinisk effekt genom att sänka antalet hjärt-kärlhändelser vid baslinje i jämförelsearmen. Vidare justerar TLV för att livskvaliteten i akuta respektive kroniska hälsotillstånd inte ska försämras vid upprepad hjärt-kärlhändelse i jämförelse med första hjärt-kärlhändelse.

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

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

Osäkerheten i TLV:s grundscenario bedöms vara medelhög och beror främst på att placebovalet potentiellt kan ha överskattat resultaten i den kliniska studien. TLV:s känslighetsanalyser resulterar i en kostnad per vunnet QALY på mellan 283 000 kronor – 606 000 kronor. Den övre delen av spannet representerar EMA:s mest konservativa scenario.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning: Subventioneras endast för behandling av statinbehandlade patienter med och förhöjda triglycerider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) och etablerad kardiovaskulär sjukdom.

7 Referenser

[1] O. Wiklund and J. Håkansson, "Blodfettsrubbningar," *Läkemedelsboken, Läkemedelsverket,* 2016-06-30 2016.

[2] Läkemedelsverket, "Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation " *https://www.lakemedelsverket.se/48ceb6/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-att-forebygga-aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom-med--lakemedel.pdf,* 2014.

[3] F. L. J. Visseren *et al.*, "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice," (in eng), *Eur Heart J,* vol. 42, no. 34, pp. 3227-3337, Sep 7 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

[4] F. Mach *et al.*, "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk," (in eng), *Eur Heart J,* vol. 41, no. 1, pp. 111-188, Jan 1 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

[5] D. L. Bhatt *et al.*, "Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia," (in eng), *N Engl J Med,* vol. 380, no. 1, pp. 11-22, Jan 3 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1812792.

[6] "European Medicines Agency "Assesment report Vazkepa," https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf," 2021.

[7] J. Schubert *et al.*, "Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study," (in eng), *Eur Heart J,* vol. 42, no. 3, pp. 243-252, Jan 20 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.

[8] "SWEDHEART årsrapport 2020."

[9] N. Wang *et al.*, "Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants," (in eng), *Lancet Diabetes Endocrinol,* vol. 8, no. 1, pp. 36-49, Jan 2020, doi: 10.1016/s2213-8587(19)30388-2.

[10] B. Mihaylova *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," (in eng), *Lancet,* vol. 380, no. 9841, pp. 581-90, Aug 11 2012, doi: 10.1016/s0140-6736(12)60367-5.

[11] "Amarin Pharma Inc, 'Clinical Study Report: REDUCE-IT'. Feb. 27, 2019."

[12] "Statistics Sweden, 'Swedish 1 year life-table 2019. Table BE0101AW'. Accessed: Nov. 12, 2020. [Online]. Available: Statistikbanken.se."

[13] E. Di Angelantonio *et al.*, "Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality," (in eng), *Jama,* vol. 314, no. 1, pp. 52-60, Jul 7 2015, doi: 10.1001/jama.2015.7008.

[14] W. E. Hague *et al.*, "Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study," (in eng), *Circulation,* vol. 133, no. 19, pp. 1851-60, May 10 2016, doi: 10.1161/circulationaha.115.018580.

[15] J. Stevanović, P. Pechlivanoglou, M. A. Kampinga, P. F. Krabbe, and M. J. Postma, "Multivariate Meta-Analysis of Preference-Based Quality of Life Values in Coronary Heart Disease," (in eng), *PLoS One,* vol. 11, no. 3, p. e0152030, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0152030.

[16] "NICE, 'Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification', Cardiovasc. Dis., p. 40, 2014."

[17] R. Ara and J. Brazier, "Health related quality of life by age, gender and history of cardiovascular disease: results from the Health Survey for England," *ResearchGate,* 2009.

[18] P. W. Sullivan and V. H. Ghushchyan, "EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities," (in eng), *Value Health,* vol. 19, no. 8, pp. 1002-1008, Dec 2016, doi: 10.1016/j.jval.2016.05.018.
[19] H. N. Christensen, U. Olsson, J. From, and H. Breivik, "Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life," (in eng), *Scand J Pain,* vol. 11, pp. 104-110, Apr 2016, doi: 10.1016/j.sjpain.2015.12.007.
[20] P. G. Steg *et al.*, "Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry," (in eng), *Heart,* vol. 98, no. 3, pp. 195-201, Feb 2012, doi: 10.1136/heartjnl-2011-300550.
[21] T. O. Tengs and A. Wallace, "One thousand health-related quality-of-life estimates," (in eng), *Med Care,* vol. 38, no. 6, pp. 583-637, Jun 2000, doi: 10.1097/00005650-200006000-00004.
[22] "Södra Sjukvårdsregion, 'Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen. 2021.', Södra regionvårdsnämnden, Dec. 2020.."
[23] S. Hallberg *et al.*, "Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data," (in eng), *Eur J Health Econ,* vol. 17, no. 5, pp. 591-601, Jun 2016, doi: 10.1007/s10198-015-0702-0.
[24] "Region Skåne, 'Pris 2021 - Region Skåne samt landstingen Blekinge, Södra Halland, Kronoberg. V2', Medicinsk service.."
[25] L. S. Matza *et al.*, "Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities," (in eng), *BMC Health Serv Res,* vol. 15, p. 173, Apr 22 2015, doi: 10.1186/s12913-015-0772-9.

Bilagor

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

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

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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