

SÖKANDE

Sanofi AB
Box 30052
104 25 Stockholm

SAKEN

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Sanofi AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Praluent (dnr 2097/2016).

TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2018-01-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	150 mg	2 st	535643	3 662,00	3 781,49
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	150 mg	6 st	084948	10 968,00	11 251,97
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	75 mg	6 st	400080	10 986,00	11 251,97
Praluent	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	75 mg	2 st	092545	3 662,00	3 781,49

Begränsningar

Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.

Villkor

Praluent ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 2018.

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

Företaget ska senast den 31 augusti 2018 redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används.

2481/2017

2788/2017

UPPFÖLJNINGSVILLKORET

Enligt gällande subventionsbeslut (dnr 2097/2016) har Sanofi AB (företaget) ålagts ett uppföljningsvillkor som innebär att företaget senast den 31 december 2017 ska redovisa ”uppgifter över de patienter som behandlats med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används”.

Företaget har redovisat statistik över uppföljningsvillkorets delvillkor. Redovisningen är baserad på statistik från Socialstyrelsens Patient- och läkemedelsregister, och inkluderar [--] (varav [--] inom läkemedelsförmånen) patienter under perioden februari 2017 – augusti 2017. Statistiken bygger på patienter som har hämtat ut [-----]. På grund av att Praluent ingått i läkemedelsförmåner under en begränsad tid och har haft en begränsad förskrivning, är redovisningen baserad på ett relativt litet patientunderlag. Av företagets redovisning framgår följande avseende respektive delvillkor.

Andel patienter som vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt

[--] av [--] patienter hade en historik av hjärtinfarkt, för övriga [--] var detta inte känt. Företaget har framfört att de [--] patienter som saknar rapporterad historik av hjärtinfarkt likväl kan ha haft hjärtinfarkt, vilket är möjligt på grund av att patientregistret uppdateras mindre frekvent än läkemedelsregistret.

Vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har haft

[--] av [--] patienter har haft grundbehandling med statin och ezetimib, av dessa hade [--] patienter statin i hög dos.

Vilken LDL-kolesterolnivå patienterna har vid insättning av Praluent

Företaget har inte redovisat någon data avseende detta delvillkor. Företaget har framfört att [-----]
[-----]
[-----], vilket TLV visat
förståelse för.

Vilken dosering av Praluent som har använts

Av de [--] patienter som hämtat ut [-----] har [--] fått Praluent i dosen 75 mg, och [--] i dosen 150 mg. Företaget framhåller att det är klinisk praxis att sätta in patienter på den lägre dosen av en lipidsänkande behandling, exempelvis med statiner.

ANSÖKAN

Företaget har ansökt om att läkemedlet Praluent, injektionsvätska, ska ingå i läkemedelsförmåner i enlighet med tabell på sida 1.

UTREDNING I ÄRENDET

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

2481/2017

2788/2017

Godkänd indikation är behandling av hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettsrubbingar) hos patienter som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.

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

Praluent har en tidsbegränsad subvention med begränsning och villkor (dnr 2097/2016) till och med den 31 december 2017. Praluent subventioneras idag med begränsning till ”patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre”.

TLV beslutade om tidsbegränsad subvention bland annat på grund av att det i tidigare ansökan saknades långtidsdata för Praluents förebyggande effekt på hjärt-kärlhändelser och död. Istället antog företaget att förhållandet mellan LDL och relativ riskreduktion som gäller för statiner (CTTC-studien) även gäller för Praluent. Detta antagande var förknippat med stora osäkerheter eftersom Praluent hade en ny verkningsmekanism och effekten på hjärt-kärlhändelser var okänd. Eftersom IMPROVE-IT-studien hade visat ett liknande samband mellan LDL och riskreduktion för behandling med ezetimib, vilket styrkte LDL-hypotesen, bedömde TLV att företagets antagande var rimligt i väntan på mer data.

Det finns flera olika metaanalyser publicerade från CTTC-projektet, vilka samtliga ger stöd för att LDL-sänkning med statiner ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom. Att det dessutom föreligger ett allmänt samband mellan LDL-nivå och kardiovaskulär risk har stöd av flera olika studier, till exempel genetiska, epidemiologiska och kliniska studier. Detta ger ytterligare stöd för antagandet att LDL-sänkning ger nytta oavsett hur denna uppnås.

Denna ansökan är i stort i linje med tidigare ansökan, dock hänvisar företaget till långtidsstudien FOURIER för PCSK9-hämmaren Repatha. FOURIER-studien visar att Repatha signifikant minskar den totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser relativt placebo, och att incidensen av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering var lägre än för placebo. Ingen effekt på kardiovaskulär död belades i denna studie. Sammantaget var studieutfallet förväntat utifrån studiedesignen.

Företaget ansöker om subvention för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre samt patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt med extremt hög risk som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på [--] mmol/l eller högre.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget angående osäkerheter kring de antaganden som finns i den hälsoekonomiska analysen relaterade till Praluents förebyggande effekt samt antalet patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Praluent. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om att förlänga sidoöverenskommelsen som tecknades i samband med tidigare ansökan. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget. Sidoöverenskommelsen gäller i ett år.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). 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.).

I förmånslagen stadgas även följande

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.

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

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

27 § Andra beslut än beslut om sanktionsavgift som Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket eller allmän förvaltningsdomstol meddelar enligt denna lag eller enligt en föreskrift som har meddelats med stöd av lagen ska gälla omedelbart, om inte annat beslutats.

UPPFÖLJNINGSVILLKORET

TLV gör följande bedömning

Utifrån företagets redovisning framgår att drygt hälften, 51 procent, av de patienter som behandlas med Praluent, har en rapporterad historik av hjärtinfarkt, men att den totala andelen kan vara högre eftersom registrering i patient- respektive läkemedelsregistren inte är synkroniserad. Likaså var andelen patienter som hade grundbehandling med statiner och ezetimib drygt hälften, 54 procent. Praluent används till knappt hälften, 45 procent, av

2481/2017

2788/2017

patienterna med den starkare dosen 150 mg, vilken har starkast effekt men samma pris som den lägre dosen 75 mg.

Sammantaget framstår efterlevnaden avseende hjärtinfarkt och grundbehandling som relativt god, runt 50 procent. Vidare får patienter i ungefär lika stor utsträckning Praluent i hög som låg dos, vilket har en trolig förklaring i den kliniska praxisen att starta behandling utifrån patientens behov.

Det begränsade patientunderlaget och den begränsade tiden som Praluent ingått i förmånerna gör det svårt att dra några definitiva slutsatser angående efterlevnaden av den beslutade subventionsbegränsningen. Utifrån företagets redovisning framgår inte heller om avvikelser från subventionsbegränsningen är medicinskt motiverade, till exempel på grund av statinintolerans.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att företaget har inkommit med de uppgifter som efterfrågades i uppföljningsvillkoret, med undantag för data om vilken LDL-kolesterolnivå patienterna har haft vid insättning av Praluent vilket enligt företaget svårligen låtit sig göras. TLV bedömer att företaget i den mån det varit möjligt har uppfyllt uppföljningsvillkoret som ställdes i ärende dnr 2097/2016.

TLV gör följande bedömning

Höga blodfetter i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd. En stark riskfaktor är hög LDL-kolesterolnivå. Svårighetsgraden är hög för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt, respektive medelhög för kärlkramp och fönstertittarsjuka. De patienter som tidigare har omfattats av subvention, det vill säga patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt, har alltså hög svårighetsgrad.

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

I långtidsstudien FOURIER visas med statistisk signifikans att PCSK9-hämmaren Repatha minskar den totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser jämfört med placebo. Incidensen av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering är lägre jämfört med placebo, dock visades ingen effekt på kardiovaskulär död. Vidare visades att effekten av Repatha avseende relativ riskreduktion av hjärtkärlhändelser per mmol/l LDL-reduktion inte skiljer sig signifikant från effekten som fås med statinbehandling enligt den jämförelse som presenteras i studien.

Det kvarstår dock osäkerheter avseende PCSK9-hämmarens förebyggande effekt avseende kardiovaskulär död. Eftersom förekomsten av potentiellt dödliga händelser (stroke och hjärtinfarkt) i FOURIER-studien var lägre för Repatha än för placebo bedöms det som rimligt att detta skulle kunna leda till en mortalitetsvinst för Repatha efter längre tids användning. Riskreduktionen av olika kardiovaskulära händelser kan antas vara jämförbara för behandling med Praluent och Repatha, men eftersom specifika utfallsdata för Praluent inte finns tillgängliga bedöms osäkerheten i kostnadseffektivitet som hög. Mot bakgrund av utfallet av FOURIER-studien bedömer TLV det rimligt att anta att den förebyggande effekten av PCSK9-hämmare på hjärt-kärlhändelser är jämförbar med statinbehandling, även vid tillägg till grundbehandling.

2481/2017

2788/2017

För majoriteten av patienterna inom den godkända indikationen bedöms Praluent inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Särskilt utsatta är patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, de som idag behandlas med LDL-aferes och de som redan haft en hjärt-kärlhändelse, det vill säga patienter i sekundärprevention efter hjärt-kärlhändelse. Dessa patienter har ett större behov av ytterligare behandlingsalternativ för att reducera risken att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser.

I och med att den tidigare sidoöverenskommelsen mellan företaget och landstingen förlängs innebär det att osäkerheterna i ärendet minskar. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor för patienter i sekundärprevention och kvarstående LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.

I tidigare beslut (dnr 2097/2016) bedömde TLV, mot bakgrund av den höga osäkerheten kring vilken effekt behandling med Praluent har för att förebygga hjärt-kärlhändelser, att Praluent endast skulle subventioneras för de patienter som har störst risk, högst svårighetsgrad och en rimlig kostnad per kvalitetsjusterat år. Då osäkerheten kring Praluents förebyggande effekt till stor del kvarstår finner TLV inte skäl att göra en annan bedömning. Eftersom kopplingen mellan höga LDL-kolesterolnivåer och olika hjärt-kärlhändelser är starkast för hjärtinfarkt finner TLV det rimligt att patienter som tidigare drabbats av hjärtinfarkt får tillgång till en ny behandling som sänker deras LDL-kolesterolnivåer. För patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som har kvarstående LDL-kolesterol på $4,0$ mmol/l eller högre bedöms kostnaden för Praluent som rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Praluent ger för dessa.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen, med stöd av 11 § förmånslagen, förenas med de begränsningar och villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med angivna begränsningar och villkor.

Med hänsyn till de osäkerheter som finns kring vilken effekt behandling med Praluent har på förekomsten av kardiovaskulär död ska subventionen tidsbegränsas till den 31 december 2018.

Eftersom en entydig slutsats angående subventionsefterlevnad inte kan dras utifrån redovisade data samt då data avseende vilken LDL-kolesterolnivå patienterna har haft vid insättning av Praluent saknas bör ett nytt subventionsbeslut behäftas med motsvarande uppföljningsvillkor som i tidigare beslut. Subventionsbeslutet ska därför förenas med ett uppföljningsvillkor enligt vilket företaget åläggs att, senast den 31 augusti 2018, redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Praluent. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Praluent har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används.

För att bidra till att begränsningarna får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningarna i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

2481/2017

2788/2017

Nu gällande beslut för Praluent gäller till och med den 31 december 2017, varför detta beslut ska börja gälla den 1 januari 2018.

Se nedan hur man överklagar.

Dessa beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Ellen Vinge och docenten Gerd Lärfars. Föredragande har varit medicinska utredaren Fredrik Tholander. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Ida Ahlberg, hälsoekonomen Lisa Wellander, juristen Lisa Norberg och juristen Marlene Andersson deltagit

Staffan Bengtsson

Fredrik Tholander

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Besluten kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.