

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

# Praluent (alirokumab)

## Utvärderad indikation

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

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

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

## Förslag till beslut

Bifall tidsbegränsad subvention med begränsning och villkor

Företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret

Diarienummer: 2481/2017 och 2788/2017

Datum för nämndmöte: 2017-12-14

Punkt enligt föredragningslista: 12

## Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Praluent
Aktiv substans	Alirokumab
ATC-kod	C10AX14
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Sanofi AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2017-02-17
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av högt LDL-kolesterol, som tillägg till grundbehandling.
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande, beroende på risk för hjärt-kärlhändelser. Hög för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt.
Relevant jämförelsealternativ	Ingen tilläggsbehandling.
Antal patienter i Sverige	År 2016 behandlades cirka 910 000 patienter med statin och 38 000 patienter med ezetimib
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [-----] kronor (AUP) om [---] patienter behandlas i ett helår (antagande om [---] av alla patienter som förväntas behandlas med PCSK9-hämmare)
Terapiområdets omsättning per år	475 miljoner kronor (2015)

## Ansökta förpackningar

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Fredrik Tholander (medicinsk utredare), Ida Ahlberg (hälsoekonom), Lisa Wellander (hälsoekonom), Lisa Norberg (jurist) och Marlene Andersson (jurist).

Kliniska experter: Owe Johnson (docent och överläkare) och Bo Angelin (professor och överläkare). 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.

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

Diarienummer: 2481/2017  
Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

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

### **Begränsning:**

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

### **Villkor:**

Praluent ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 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.

- 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.
- Godkänd indikation är behandling av hyperkolesterolemi (høgt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettssrubningar) hos patienter som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.
- Höga blodfetter i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som høga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd. En stark riskfaktor är høg LDL-kolesterolnivå. Svårighetsgraden är høg för hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt, respektive medelhøg för kärlkramp och fönstertittarsjuka. Subventionen föreslås begränsas till patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt och svårighetsgraden bedöms vara høg för den aktuella patientgruppen.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Praluent är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib.
- 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 høgre".
- TLV beslutade om tidsbegränsad subvention bland annat på grund av att det i tidigare ansökan saknades långtidsdata för Praluments 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 (se exempelvis [1]). Detta ger ytterligare stöd för antagandet att LDL-sänkning ger nytta oavsett hur denna uppnås.
- Företaget har nu inkommit med en nyansökan som i stort är 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 studietutfallet förväntat utifrån studiedesignen. Det råder således osäkerhet avseende Repathas, och därmed även Praluents, förebyggande effekt på kardiovaskulär sjuklighet och 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.
- Eftersom inga specifika långtidsdata avseende kardiovaskulär sjuklighet och död finns för Praluent så kvarstår osäkerheter avseende Praluents behandlingseffekt. I väntan på specifika långtidsdata för Praluent bedömer TLV att det är relevant att i likhet med tidigare ärende utgå från de riskreduktionsnivåer som gäller för statinbehandling vid skattning av Praluents kostnadseffektivitet. Detta medför att det råder fortsatt hög osäkerhet huruvida behandling med Praluent är kostnadseffektiv.
- Företaget har i sin ansökan analyserat kostnadseffektiviteten vid olika LDL-nivåer för olika patientpopulationer: 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.
- För majoriteten av patienterna inom den godkända indikationen bedöms Praluent inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. De patienter som idag behandlas med LDL-aferes och de som redan har haft en hjärt-kärlhändelse, det vill säga patienter i sekundärprevention, har ett stort behov av ytterligare behandlingsalternativ för att reducera risken att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget angående osäkerheter kring de antagande 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. Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer att innebära att osäkerheterna i ärendet minskar och kan accepteras för en begränsad patientgrupp.

- Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt och kvarstående LDL-kolesterol  $\geq 4,0$  mmol/l och bedöms som rimlig givet svårighetsgraden för den begränsade patientgruppen.
- Företaget har redovisat data för uppföljningsvillkoret från tidigare subventionsbeslut (2097/2016). TLV bedömer att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Praluent ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas så att Praluent endast subventioneras som tilläggsbehandling för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.
- TLV föreslår att beslutet ska vara tidsbegränsat till och med 31 december 2018. Subventionsbeslutet bör också förenas med uppföljningsvillkor avseende rapportering av data över efterlevnad av subventionsbegränsningen.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>7</b>
2.1	Hyperlipidemi.....	7
2.2	Läkemedlet.....	8
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	9
2.4	Svårighetsgrad för tillståndet.....	11
2.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	12
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi.....</b>	<b>21</b>
3.1	Effektmått.....	22
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	24
<b>4</b>	<b>Resultat.....</b>	<b>26</b>
4.1	Företagets grundscenario.....	26
4.2	Resultat i företagets grundscenario.....	27
4.3	TLV:s analyser.....	29
4.4	Osäkerhet i resultaten.....	30
4.5	Budgetpåverkan.....	30
4.6	Samlad bedömning av resultaten.....	30
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>31</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	31
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	31
<b>6</b>	<b>Uppföljningsvillkor.....</b>	<b>33</b>
6.1	Företagets redovisning av uppföljningsvillkor.....	33
<b>7</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>35</b>
7.1	Den etiska plattformen.....	35
7.2	Författningstext m.m.....	35
7.3	Praxis.....	35
<b>8</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>38</b>
<b>9</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>40</b>
	<b>Bilagor.....</b>	<b>43</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	43

# 1 Bakgrund

---

Praluent har tidsbegränsad subvention till och med den 31 december 2017. I subventionsbeslutet ingick även ett uppföljningsvillkor där företaget skulle inkomma med data som redovisade vilka patienter som behandlas med Praluent (dnr 2097/2016). 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.

Den tidsbegränsade subventionen föranleddes bland annat av att det i tidigare ansökan saknades långtidsdata på Praluentens förebyggande effekt på hjärt-kärlhändelser och död. Företaget har nu inkommit med en nyansökan som i stort baseras på deras tidigare ansökan, men där den stora skillnaden mot tidigare är att företaget hänvisar till långtidsstudien FOURIER för PCSK9-hämmaren Repatha. Företaget anser att resultaten som presenteras i FOURIER-studien är relevanta även för Praluent. 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 kunde visas i studien. Vidare är det ansökta priset samma som det nu fastställda, vilket motsvarar en kostnad på cirka 136 kronor per dag.

Praluent är av NT-rådet (Rådet för nya terapier) utsett till nationellt införande på nivå 1, vilket innebär att en rekommendation till landstingen och ett införande- och uppföljningsprotokoll finns tillgängligt.

## 2 Medicinskt underlag

---

Hjärt-kärlsjukdomar utgör den främsta orsaken till död i Sverige. Årligen drabbas cirka 26 000 personer av akut hjärtinfarkt [2] och ungefär lika många personer drabbas av stroke [3, 4], cirka 25 procent av dessa händelser har dödlig utgång. Andelen som dör efter akut hjärtinfarkt har minskat kraftigt de senaste 20 åren, från 14 600 till 5 700 personer [2].

### 2.1 Hyperlipidemi

En viktig riskfaktor för hjärt-kärlhändelse är förhöjda nivåer av blodfetter inklusive förhöjda nivåer av kolesterol, framförallt förhöjt LDL- (lågdensitets lipoprotein) kolesterol, så kallat *hyperkolesterolemi*. Den vanligaste formen av hyperlipidemi är dock så kallad *blandad dyslipidemi* som innebär samtidigt höga värden för LDL-kolesterol och triglycerider (TG), med en förekomst på cirka 1 procent [5].

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

#### 2.1.1 Familjär hyperkolesterolemi

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

FH är en av de vanligaste genetiska hjärt-kärlsjukdomarna i Sverige. LDL-kolesterol är kraftigt förhöjt hos FH-patienter och de exponeras från tidig ålder för höga kolesterolnivåer. Förekomsten av HeFH är cirka 0,3 till 0,5 procent [6-8], vilket innebär 30 000 - 50 000 patienter i Sverige. Patientgruppen är heterogen med betydande variation i svårighetsgrad, framför allt

beroende på vilken mutation patienten har. Obehandlad leder sjukdomen till hjärt-kärlsjukdom i tidig ålder; hälften av männen får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder. Sjukdomen och den ökade risken är livslång och, om inte adekvat behandlad, progredierande.

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

### 2.1.2 Övriga patienter med hög risk

Det finns även andra patientgrupper som vid höga LDL-kolesterolnivåer har hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser. Exempel på sådana grupper är patienter med högt LDL-kolesterol i kombination med andra riskfaktorer såsom akut koronart syndrom (AKS, det vill säga hjärtinfarkt och/eller instabil angina), diabetespatienter, samt patienter med återkommande hjärt-kärlhändelser, vilket framhålls av experterna som anlitas i ärendet.

### 2.1.1 Antalet patienter i olika subpopulationer

Den indikation som Praluent är godkänd för omfattar potentiellt sett ett mycket stort antal patienter. Under 2016 fick cirka 900 000 personer i Sverige minst ett expedierat recept på statin. Hur stor andel av dessa som inte uppnår behandlingsmålet för LDL och därmed skulle kunna vara aktuella för behandling med Praluent är oklart men utgör potentiellt sett ett stort antal patienter.

En annan bedömning är att skatta antal patienter som enligt indikation kan vara aktuella för behandling med PCSK9-hämmare är utifrån andelen patienter som förskrivs ezetimib, vilket har en liknande indikation som PCSK9-hämmare. Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel visar att cirka 38 000 patienter fick ezetimib under 2016.

**TLV:s bedömning:** Enligt SWEDEHEARTs årsrapport 2017 [9] var andelen patienter år 2016 som efter hjärtinfarkt når målnivån för LDL-kolesterol ( $\leq 1,8$  mmol/l) cirka 60 procent (46 procent 2014 och 50 procent 2015); vilket innebär att cirka 8 000 överlevande hjärtinfarkts-patienter årligen inte når målnivån och därmed enligt indikationen skulle kunna bli aktuella för behandling med Praluent.

### Skattning av relevant patientgrupp inom befintlig subventionsbegränsning

I tidigare ärenden (2007/2016) skattades antalet patienter baserat på statistik över antalet hjärtinfarkter från Socialstyrelsen och på LDL-nivåer från SEPHIA-registret. Enligt denna skattning omfattas cirka 1600 personer av den föreslagna subventionsbegränsningen. Tidigare skattning bedöms fortfarande som aktuell. Statistik visar att fram till idag har PCSK9-hämmare förskrivits till cirka 400 patienter.

## 2.2 Läkemedlet

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

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

### 2.2.1 Indikation

Praluent är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, som tilläggsbehandling till kostomläggning:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-kolesterol med den maximalt tolererade dosen av en statin, eller
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som är intoleranta mot statiner, eller för vilka statiner är kontraindicerade.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

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

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

### 2.2.3 Dosering/administrering

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

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

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

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

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket kom 2014 ut med behandlingsrekommendationer [5] för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel. Rekommendationerna skrevs innan IMPROVE-IT studien hade publicerats [10]. Socialstyrelsen kom i oktober 2015 ut med nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [11]. Dessa båda behandlingsriktlinjer är skrivna innan Praluent introducerats på den svenska marknaden.

I behandlingsriktlinjerna framhålls bland annat att förhöjd nivå av LDL-kolesterol utgör en betydande riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och död, samt att ett primärt mål för hög-riskpatienter är att sänkanivån av LDL-kolesterol.

I NT-rådets yttrande 2017-02-01 [12] rekommenderas landstingen att använda Repatha eller Praluent i enlighet med subventionsbegränsningen och framhåller även att:

-Repatha ska doseras varannan vecka

-Behandling ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin

-Använda Repatha eller Praluent vid behandling av patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres och finansiera läkemedelsbehandlingen i enlighet med landstingets rutiner.

### 2.3.2 Utdrag ur Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer 2014

För att i tid identifiera de individer som har störst nytta av läkemedelsbehandling görs en riskskattning. Det innebär en samlad bedömning av den totala kardiovaskulära risken baserat på flera samverkande riskfaktorer:

- *anamnes*, till exempel rökning, låg fysisk aktivitet, social belastning och psykosocial stress, tidig menopaus, erektil dysfunktion, diabetes, njursjukdom, kronisk inflammatorisk sjukdom, psykosjukdom, obstruktiv sömnapné eller ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom eller diabetes,
- *statusfynd*, till exempel bukfetma och förhöjt blodtryck, eller
- *laboratoriefynd*, till exempel förhöjda lipidvärden, mikroalbuminuri eller förhöjda blodglukosvärden.

Patienter kan ha mycket hög risk, hög risk, måttlig risk och låg risk. Patienter som redan drabbats av kärlkramp, hjärtinfarkt, stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), perifer kärlsjukdom eller svår kronisk njursjukdom har en mycket hög kardiovaskulär risk.

Lipidsänkande behandling bör erbjudas som en del av riskreducerande åtgärder för patienter med hög eller mycket hög risk.

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

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

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

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

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

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

För patienter med allvarlig njursjukdom rekommenderas statinbehandling i moderat dos.

### 2.3.3 Utdrag ur Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015

Familjär hyperkolesterolemi är en av de vanligaste genetiska hjärt-kärlsjukdomarna i Sverige, men endast en liten andel bedöms vara diagnostiserade.

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

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

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

### 2.3.4 Jämförelsealternativ

Företaget anser att relevant jämförelsealternativ är ingen tillägsbehandling till optimerad lipidsänkande behandling med statin och ezetimib.

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

## 2.4 Svårighetsgrad för tillståndet

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

Socialstyrelsen bedömer att familjär hyperkolesterolemi har stor svårighetsgrad<sup>1</sup> samt att patienter som haft hjärtinfarkt eller genomgått PCI (Percutan Coronar Intervention, ballongvidgning) eller kranskärlskirurgi har måttlig till stor svårighetsgrad.

### TLV:s bedömning:

Hyperlipidemi i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till samt risken att drabbas av dessa tillstånd.

För de hjärt-kärlhändelser som Praluent är avsett att förebygga gör TLV bedömningen att stroke, hjärtinfarkt och dess följsjukdom hjärtsvikt har **hög svårighetsgrad** eftersom tillstånden kan leda till mycket allvarlig skada, betydande invaliditet, lång konvalescens, men även för tidig död. Kärlkramp och fönstertittarsjuka bedöms ha **medelhög svårighetsgrad** eftersom sannolikheten är stor för betydande olägenhet, försämrad livskvalitet och ökad sjuklighet.

Risken att drabbas av dessa allvarliga hjärt-kärlhändelser beror av flera faktorer och varierar mellan olika patientgrupper. Viktiga faktorer är kolesterolnivån i sig, rökning, högt blodtryck, kost och motionsvanor, ärftliga faktorer och/eller tidigare hjärt-kärlhändelser. Generellt sett

<sup>1</sup> Socialstyrelsen graderar svårighetsgraden i skalan liten, måttlig, stor och mycket stor.

är Sverige numera ett lågriskland för hjärt-kärlsjukdomar. Läkemedelsverket uppger att den förtida dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar i det närmaste har halverats sedan 1997. Detta beror till stor del på att riskfaktorbilden har ändrats de senare åren: färre personer röker, och blodtryck och lipidnivåer i befolkningen har förbättrats [13].

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

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

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

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

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

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

Den patientgrupp som inkluderas i befintlig subventionsbegränsning (sekundärprevention efter hjärtinfarkt), och som föreslås i nuvarande ärende, har alltså hög svårighetsgrad.

## 2.5 Klinisk effekt och säkerhet

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

Några studier som specifikt utvärderat Praluents effekt på sjuklighet och dödlighet finns ännu inte, men resultat från pågående studier förväntas publiceras under 2018, se avsnitt 2.5.6. Företaget hänvisar till långtidsstudien FOURIER, där PCSK9-hämmaren Repathas effekt på kardiovaskulär sjuklighet och död har studerats (se avsnitt 2.5.8).

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

Behandling med Praluent ger en signifikant minskning av LDL-kolesterol jämfört med placebo respektive ezetimib. Från de kliniska studierna framgår att med 75 mg Praluent varannan

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

Företaget har i tidigare ärende (2097/2016) redovisat data från ett antal publicerade studier för evolucumab (Repatha) som dom anser är relevanta vid en jämförelse med Praluent. Detta visar att behandling med 140 mg Repatha varannan vecka sänker LDL-kolesterol med 57,5-60,9 % relativt placebo efter 12 veckors behandling, och efter ett år rapporteras en sänkning med 57-58,4 % relativt placebo. Relativt ezetimib ger Repatha en sänkning med 38 % efter 12 veckor, och för en grupp med mycket högt LDL-kolesterol vid baslinjen (9 mmol/l) rapporteras en sänkning på 31 %.

### **2.5.1 Kombination med statin – placebokontrollerade**

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

**LONG TERM-studien** [14] är en 18 månader lång multicenterstudie som inkluderade 2341 patienter med primär hyperkolesterolemi med hög eller mycket hög kardio-vaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol vid baslinjen var 3,17 mmol/l. Patienterna fick högsta tolererbara statindos med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Alirokumab 150 mg varannan vecka jämfördes mot placebo. Studien inkluderade 17,7 % HeFH-patienter, 34,6 % med diabetes typ 2 och 68,6 % med tidigare hjärt-kärlsjukdom.

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

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

**COMBO I-studien** [15] är en 12 månader lång multicenterstudie som inkluderade 316 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som inte nått målvärdet för LDL-kolesterol trots behandling med högsta tolererade statindos med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Medelnivån av LDL-kolesterol vid baslinjen låg på 2,65 mmol/L. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med placebo. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL  $\geq$  1,81 mmol/L.

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

### 2.5.2 Kombination med statin – ezetimibkontrollerad

**COMBO-II-studien** [16] är en dubbelblind, randomiserad multicenterstudie som pågick i två år och inkluderade 720 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som inte nått målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes mot 10 mg ezetimib dagligen; båda behandlingarna gavs som tillägg till statiner. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL  $\geq$  1,81 mmol/L.

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

### 2.5.3 Kombination med statin hos HeFH-patienter – placebokontrollerade

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

**FH I- och FH II-studierna** [17] är två 18 månader långa multicenterstudier som inkluderade totalt 735 patienter med HeFH som fick högsta tolererbara statindos, med eller utan annan blodfettssänkande behandling. Patienternas medelnivå av LDL-kolesterol vid baslinjen var 3,75 mmol/L (FH I) respektive 3,48 mmol/L (FHII). Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med placebo. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL  $\geq$  1,81 mmol/l.

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

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

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

### 2.5.4 Monoterapi hos patienter med statinintolerans - ezetimibkontrollerade

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

**ALTERNATIVE-studien** [19] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 314 patienter med en medelnivå av LDL-kolesterol på 5,0 mmol/L. Patienterna hade tidigare provat men inte tolererat minst två statiner varav åtminstone en i lägsta dosering. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen eller atorvastatin 20 mg dagligen (återinsättningsarm). Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL  $\geq$  1,81 mmol/l.

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

**MONO-studien** [20] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 103 patienter med måttlig kardiovaskulär risk. Patienterna behandlades inte med statiner och hade ett utgångs-LDL mellan 2,59 och 4,91 mmol/l, med ett medelvärde av 3,6 mmol/L. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter som hade LDL  $\geq$  1,81 mmol/l.

Den relativa LDL-sänkningen av Praluent i förhållande till ezetimib var 31,6 %. Målet på LDL <1,81 mmol/l nåddes vid 24 veckor av 59,4 % av patienterna i alirokumabgruppen, jämfört med 2,4 % i ezetimibgruppen. Efter upptitrering (30,4% av patienterna) nåddes ytterligare 1,4 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

### 2.5.5 Tillägg till statinbehandling hos patienter som inte når målen

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

**OPTIONS-I-studien** [21] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 355 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol låg på 2,7 mmol/L. Patienterna behandlades med atorvastatin 20 eller 40 mg. Tillägg av alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes mot tillägg av ezetimib 10 mg dagligen, dubblad atorvastatin-dos, eller (för patienter som stod på atorvastatin 40 mg) byte till rosuvastatin 40 mg dagligen. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter (14%) som hade LDL  $\geq$  1,81 mmol/l.

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

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

Bland de Praluent-behandlade patienterna uppnåddes målet på LDL <1.8 mmol/L för 79,2 % av patienterna som stod på 20 mg atorvastatin som basbehandling och för 74,5 % av patienterna med 40 mg atorvastatin som basbehandling.

**OPTIONS-II-studien** [22] är en 24 veckor lång multicenterstudie som inkluderade 305 patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk. Medelnivån av LDL-kolesterol låg på 2,9 mmol/L. Patienterna behandlades med rosuvastatin 10 mg eller 20 mg. Alirokumab 75 mg varannan vecka jämfördes med ezetimib 10 mg dagligen eller dubbel dos rosuvastatin. Dosupptitrering till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter (18,5 %) som hade LDL  $\geq$  1,81 mmol/l.

LDL-sänkningen av Praluent som tillägg till 10 eller 20 mg rosuvastatin var 36,1 respektive 25,3 % högre än för ezetimib, samt 34,3 respektive 20,4 % högre relativt dubbling av rosuvastatin-doserna. Bland de Praluent-behandlade patienterna uppnåddes målet på LDL<1.8 mmol/L för 77,8 % för patienterna som hade 10 mg rosuvastatin som basbehandling, samt för 60,1 % för patienterna som hade 20 mg rosuvastatin som basbehandling.

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

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

OPTIONS I	Multicenter, dubbelblind, 24 veckor  75 mg varannan vecka dosstitrering till 150 mg varannan vecka	Ezetimib 10 mg/dag, dubbel dos atorvastatin eller byte till rosuvastatin 40 mg	Atorvastatin 20 mg eller 40 mg	Totalt 355 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk.
OPTIONS II	Multicenter, dubbelblind, 24 veckor  75 mg varannan vecka dosstitrering till 150 mg varannan vecka	Ezetimib 10 mg/dag eller dubbel dos rosuvastatin.	Rosuvastatin 10 mg eller 20 mg	Totalt 305 patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk.

### 2.5.6 Pågående studier

För att utvärdera effekten av Praluent jämfört med placebo på förekomsten av kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt, dödlig och icke-dödlig ischemisk stroke och instabil angina som kräver sjukhusvård) hos patienter som behandlas sekundärpreventivt har prövningen **ODYSSEY OUTCOMES**<sup>2</sup> initierats år 2012. Studien inkluderar cirka 18 000 patienter; uppföljningstiden på upp till 5 år [23]. Resultat väntas publiceras under 2018.

ODYSSEY OUTCOMES-studien är upplagd för att med statistisk power säkerställa effekt i sammansatta utfallsmått över olika hjärt-kärlhändelser, alltså ett liknande upplägg som FOURIER-studien [24].

### 2.5.7 Biverkningar

Data från nio placebo-kontrollerade fas II- och fas III-studier av Praluent som tillägg till studier hos patienter med hyperkolesterolemi (HeFH och ej HeFH) analyserades sammanslaget [25] för att värdera säkerhetsprofilen för Praluent. Totalt omfattades då 2476 patienter som behandlats med Praluent och 1276 patienter som fått placebo.

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

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

Eftersom långtidsstudier ännu inte publicerats finns begränsad kunskap om läkemedlets effekt för att förebygga hjärt-kärlsjukdom och förekomst av biverkningar på längre sikt. För Repatha finns FOURIER-studien som belägger att Repatha ger en generell minskning av olika hjärt-kärlhändelser utifrån att studien visar på signifikanta sammansatta utfallsmått för riskreduktion. Dock ger inte FOURIER-studien belägg som entydigt visar att PCSK9-hämmare ger en minskad risk för individuella hjärt-kärlhändelser. TLV bedömer att de resultat som visats gälla för Repatha i FOURIER-studien kan antas gälla även för Praluent. Se vidare under 2.5.8.

<sup>2</sup> ClinicalTrials.gov NCT 01663402

## 2.5.8 Andra relevanta studier

### CTTC-projektet [26]

“The Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration” är ett projekt som syftar till att genomföra periodiska metaanalyser av stora långtidsstudier av lipidsänkande behandling.

Flera olika metaanalyser har publicerats, exempelvis om allmän effekt och säkerhet vid kolesterolsänkande behandling (90 000 patienter från 14 studier) [27], av effekten av intensiv LDL-sänkning (170 000 patienter från 26 studier) [28], om effekt och säkerhet hos män jämfört med kvinnor (174 000 patienter från 27 studier) [29] och avseende effekt och säkerhet hos individer med låg kardiovaskulär risk (174 000 patienter från 27 studier) [30].

På CTTC-projektets hemsida [26] summeras resultatet av de olika metaanalyserna med att reduktion av LDL-kolesterol med statiner substantiellt reducerar risken för hjärt-kärlhändelser och vaskulär död med cirka 1 femtedel för varje 1 mmol/l som LDL-kolesterolnivån sänks, och att ytterligare nytta uppnås med mer intensiv statinbehandling.

### IMPROVE-IT-studien [10]

Studien syftade till att utvärdera effekten av behandling med ezetimib 10 mg som tillägg till basbehandling med simvastatin 40 mg avseende LDL-sänkning, hjärt-kärlhändelser och död. Sammanlagt studerades drygt 18 000 patienter (25 procent kvinnor) med akut koronart syndrom/hjärtinfarkt i stabilt skede i 39 länder.

Patienterna i IMPROVE-IT följdes i genomsnitt under 6,5 år. Patienternas medelålder var 64 år, 27 procent hade diabetes och 21 procent hade tidigare haft hjärtinfarkt. Studien visade en medelsänkning av LDL-kolesterol med 23 procent bland patienter som fått tilläggsbehandling med ezetimib. LDL-nivåerna var efter studien i genomsnitt 1,4 respektive 1,8 mmol/l.

Patienter som behandlades med ezetimib plus basbehandling drabbades av 2 572 primära händelser (32,7 procent) jämfört med 2 742 händelser i kontrollgruppen (34,7 procent).

Den sammanlagda sekundära utfallsvariabeln kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke drabbade också signifikant färre patienter i gruppen som behandlades med ezetimib plus basbehandling jämfört med kontrollgruppen (hazardratio 0,90; 95 procents KI: 0,84–0,97; P = 0,003).

Slutsatsen av IMPROVE-IT är att tillägg av ezetimib 10 mg till simvastatin 40 mg vid sekundärprevention efter akut koronart syndrom/hjärtinfarkt leder till signifikant minskad risk för ytterligare hjärt-kärlhändelser och död. Studien visar dock ingen signifikant skillnad i total dödlighet eller död i hjärt-kärlhändelser som separata utfallsmått.

### FOURIER-studien [24]

En randomiserad, dubbelblind studie som inkluderade totalt 27 564 sekundärpreventionspatienter randomiserade till Repatha (13 784 patienter) eller placebo (13 780 patienter). Syftet var att utvärdera effekten på hjärt-kärlhändelser av Repatha som tillägg till optimerad lipid-sänkande behandling (definierad som minst 20 mg atorvastatin (eller ekvivalent) dagligen, med eller utan ezetimib. Primärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp eller revaskularisering. Sekundärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke.

För att inkluderas i studien krävdes en LDL-kolesterolnivå  $\geq 1,8$  mmol/l (eller icke-HDL-kolesterol  $\geq 2,6$  mmol/l) samt att patienterna haft antingen hjärtinfarkt, hjärninfarkt eller etablerad perifer artärsjukdom. Patienterna fick själva välja dos; antingen 140 mg/vecka, eller 420 mg/månad.

Studien pågick i 2,2 år tills det prespecificerade antalet händelser (1630 stycken) var uppnått och studiens statistiska kriterier var uppfyllda (90% power att detektera en 15% riskreduktion för det sekundära utfallsmåttet). Studien var inte upplagd för att studera individuella utfallsmått. I jämförelse med placebo gav tillägg med Repatha 59 % sänkning av LDL-kolesterol, 15% riskreduktion av det primära utfallsmåttet och 20% riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet.

Analys av de individuella utfallen redovisas i studien trots att studieupplägget inte syftade till att fastställa effekten på dessa variabler med statistiskt signifikanta P-värden, dessa utfall bör därför betraktas som explorativa. Givet dessa förbehåll så bestämdes riskminskningen för hjärtinfarkt till 27%, för stroke till 21% och för revaskularisering till 22%, samtliga tre med signifikanta konfidensintervall enligt den explorativa analysen. Effekten på kardiovaskulär död var inte signifikant under dessa förutsättningar. Incidensen för hjärtinfarkt var 468 patienter med Repatha jämfört med 639 för placebo, för stroke 207 patienter med Repatha jämfört med 262 med placebo och för koronar revaskularisering 759 patienter jämfört med 965 med placebo. För kardiovaskulär död var incidensen 251 patienter med Repatha jämfört med 240 patienter med placebo, för dödlig hjärtinfarkt eller stroke var den sammanlagda incidensen 56 patienter jämfört med 63 för placebo. Incidensen för dödlig hjärtinfarkt (25 patienter för Repatha jämfört med 30 för placebo) ligger till grund för den riskreduktion som företaget använder för kardiovaskulär död i sin hälsoekonomiska analys.

I studien presenteras även en indirekt jämförelse av Repathas riskreduktionsnivåer för olika kardiovaskulära händelser per 1 mmol/l reduktion av LDL-kolesterol jämfört med de som fås med statinbehandling enligt CTTC-projektet [28]. Denna jämförelse visar att de riskreduktioner som fås med Repatha inte statistiskt avviker från de som fås med statiner. Vidare genomfördes subgruppsanalyser avseende till exempel grupper med och utan ezetimib i grundbehandlingen, grupper med olika LDL-nivå vid baslinjen och för grupper med olika intensitet i sin statinbehandling. Subgruppsanalysen visade att resultatet i stort är jämförbart mellan olika grupper.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att i brist på långtidsstudier för Praluent är ovan nämnda studier rimliga för att skatta effekten på kardiovaskulär sjukdom genom LDL-sänkningen med Praluent.

Långtidsstudien FOURIER visar att Repatha har en statistiskt signifikant förebyggande effekt på den totala förekomsten av hjärt-kärlhändelser (sammansatta utfallsmått), att antalet biverkningar är ovanliga även efter längre tids användning, samt att den LDL-sänkande effekten bibehålls över tid. Studieupplägget med sammansatta utfallsmått är vanligt förekommande i kliniska studier och accepteras av godkännande läkemedelsmyndigheter och TLV bedömer därför detta som ett tillförlitligt mått på effekten hos PCSK9-hämmare.

Studien var upplagd för att studera totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser, och riskreduktioner för enskilda hjärt-kärlhändelser kunde därför inte beläggas entydigt. Givet studiens upplägg är den uteblivna signifikansen för individuella utfallsmått förväntad.

Det reducerade antalet hjärtinfarkter, strokes och revaskulariseringar som de facto observerades i studien framstår som drivande faktorer i de sammansatta utfallsmåtten. Resultatet avseende riskreduktion per 1 mmol/l LDL-reduktion för olika hjärt-kärlhändelser framstår som jämförbar med effekten av statinbehandling, det vill säga i linje med CTTC-studien och antaganden den hälsoekonomiska analysen.

FOURIER-studien stärker alltså antaganden om att PCSK9-hämmare har en förebyggande effekt på hjärtkärlhändelser som är jämförbar med statiner, och alltså att minskad LDL-nivå ger

minskad risk för hjärt-kärlhändelser. Till skillnad mot tidigare ansökan finns nu alltså en studie som belägger att PCSK9-hämmare har en förebyggande effekt på olika kardiovaskulär sjukdom, men osäkerheter kvarstår beträffande effekten på enskilda hjärt-kärlhändelser.

Det finns flera olika metaanalyser publicerade från CTTC-projektet, vilka samtliga ger ett stöd för att LDL-sänkning med statiner ger en minskning i risk för kardiovaskulär sjukdom. Att det föreligger ett allmänt samband mellan LDL-nivå och kardiovaskulär risk har stöd av flera olika studier, till exempel genetiska, epidemiologiska och kliniska studier (se exempelvis [1]), vilket ger ytterligare stöd för antagandet att LDL-sänkning ger nytta oavsett hur denna uppnås.

Eftersom riskreduktionsparametrarna i FOURIER-studien inte avviker statistiskt från utfallet i CTTC-studien, och eftersom CTTC-studien har statistiskt signifikanta riskreduktionsfaktorer för enskilda hjärt-kärlhändelser, bedömer TLV att det i likhet med tidigare ärende är rimligt att utgå från CTTC-studien även i nuvarande utredning. Dock medför detta att osäkerheterna till viss del består eftersom den specifika riskreduktionen av enskilda hjärt-kärlhändelser även i denna ansökan baseras på behandling med statiner.

TLV bedömer att osäkerheterna om behandlingseffekten hos PCSK9-hämmare kommer att minska ytterligare i och med att långtidsstudien för Praluent förväntas publiceras under 2018. Även om denna studie är upplagd på ett liknande sätt som FOURIER-studien så kan den ytterligare stärka beläggen för att PCSK9-hämmare har en allmänt förebyggande effekt på hjärt-kärlhändelser.

Relevansen av studieresultatet för de specifika patienter som omfattas av föreslagen subventionsbegränsning är delvis osäker, även om studien i stort inte visar på statistiska skillnader i effekt i de olika ingående subgrupperna. Huruvida studiens resultat är relevant för svenska förhållanden och inom ramarna för svensk behandlingspraxis är också osäkert eftersom detta inte specifikt har undersökts i studien.

### 3 Hälsoekonomi

Företaget har skickat in en [-----] som från föregående ärende (dnr 2097/2016). Modellen skattar kostnadseffektiviteten för Praluent som tillägg till grundbehandling jämfört med endast grundbehandling. I företagets grundscenario används de riskreduktionsparametrar för individuella hjärtkärlländelser som fås med statinbehandling [26-31].

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

**Figur 1. Modellstruktur**

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

[-----]  
-----  
-----<sup>3</sup>-----].

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

I grundscenariot antas samtliga patienter påbörja behandlingen med 150 mg varannan vecka. I känslighetsanalyserna analyseras även behandlingsdosen 75 mg varannan vecka samt ett upptitreringsförfarande där patienter som inte når målvärdena för LDL<sup>4</sup> ( $\leq 1,8$  mmol/l respektive  $\leq 2,5$  mmol/l) med 75 mg titreras upp till 150 mg. Patienterna fortsätter därefter att stå på samma dosering under hela modelleringsförfarandet med antaganden kring full följsamhet samt bibehållen LDL-sänkning under hela modelleringen. Vidare antar modellen en livslång

<sup>3</sup> [-----].

<sup>4</sup> Målvärden för LDL som används i modellen följer svenska och europeiska kliniska riktlinjer.

tidshorisont där en cykel i modellen motsvarar ett år. Modellen är halvcykelkorrigerad och kostnader och effekter diskonterades med 3 procent.

I företagets grundscenario analyseras följande patientgrupper:

- 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
- 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.

Gruppen med extremt hög risk definieras som patienter efter hjärtinfarkt med:

- [-----]
- [-----]
- [-----]  
-----]
- [-----]  
-----]

### 3.1 Effektmått

#### 3.1.1 Klinisk effekt

##### Risk för hjärt-kärlhändelse

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

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

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

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

Steg 1 och 2 beskrivs nedan.

#### 1. Risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse i kontrollarmen

För att beräkna risken<sup>6</sup> att drabbas av hjärt-kärlhändelser för patienter som inte behandlas med Praluent (kontrollarmen) har företaget använt registerdata och publicerade studier. För patienter med AKS har data från de svenska nationella patient- och dödsorsaksregistren samt patientdata från UK THIN använts [32, 33].

När patienterna har drabbats av en händelse modelleras en ny risk att återinsjukna för dessa patienter. Risken att återinsjukna baseras på en svensk registerstudie [32].

<sup>5</sup> [-----].

<sup>6</sup> Företaget benämner denna risk som grundrisk.

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

Företaget har justerat risken enligt följande:

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

## 2. Risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse i behandlingsarmen

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

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

Företaget har, precis som i dnr 2097/2016, utgått från CTTC-publikationen för att beräkna relativ riskreduktion av Praluent i sitt grundscenario (se Tabell 2). Företaget hänvisar i sin ansökan till FOURIER som stöd i att antaganden i riskreduktionerna i CTTC går att applicera på PCSK9-hämmare. I dagsläget saknas långtidsstudier som visar på effekten på hjärt-kärlhändelse och död för Praluent. Långtidsstudien ODYSSEY-OUTCOMES som innefattar 18 000 patienter och studerar Praluents förebyggande effekt på hjärt-kärlsjukdom förväntas publiceras år 2018.

Tabell 2. Relativ riskreduktion per 1,0 mmol/l sänkning från CTTC

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

Företaget räknade från början med klinisk nytta av LDL-sänkning ner till 1 mmol/l.

### TLV:s bedömning:

#### Klinisk nytta av LDL-sänkning

TLV bedömer att det vetenskapliga stödet för att behandlingsvinster kan tillgodoräknas ned till 1,0 mmol/l är svagare än ned till 1,8 mmol/l. Det finns dock inget som talar för att den gynnsamma effekten av LDL-sänkning skulle försvinna under 1,8 mmol/l och därmed bedömer TLV att det är rimligt att räkna på nytta ned till 1,0 mmol/l, trots en viss osäkerhet.

### **Risk för hjärt-kärlhändelser i kontrollarmen**

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

### **Risk för hjärt-kärlhändelser i behandlingsarmen**

TLV bedömer att FOURIER-studien visar på att det finns ett samband mellan LDL och riskreduktion även för PCSK9-hämmare. FOURIER-studien visar att effekten av Repatha avseende relativ riskreduktion av hjärt-kärlhändelser inte skiljer sig signifikant från effekten med statinbehandling enligt den indirekta jämförelse som presenteras i FOURIER. Detta var ett grundläggande antagande i tidigare utredning, vilket TLV då bedömde som relevant i väntan på långtidsdata för hårda utfallsmått.

I väntan på att långtidsdata avseende Praluments effekt på kardiovaskulär sjuklighet och död blir tillgänglig under 2018, bedömer TLV att antagandet om en effekt jämförbar med statinbehandling är rimlig. Detta antagande har styrkts i och med publiceringen av FOURIER-studien.

När företagets långtidsstudie med hårda utfallsmått publiceras kan resultaten eventuellt möjliggöra mer tillförlitliga analyser av Praluments kostnadseffektivitet. Dock är det osäkert huruvida patienterna i ODYSSEY OUTCOMES motsvarar patienterna som kommer att behandlas med Praluent i Sverige. Vidare är studiedesignen i ODYSSEY OUTCOMES liknande den i FOURIER-studien, vilket kan innebära att riskreduktioner för enskilda hjärt-kärlhändelser inte med säkerhet kommer att beläggas.

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

### **3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet**

Företaget använder ålders- och könsjusterade nyttovikter från Burström et al [34]. För att justera för hjärt-kärlhändelser har företaget utgått från en studie av Ara et al Ara, 2009 #70}. Det är dessa nyttovikter som företaget använder i sitt grundscenario.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att valda nyttovikter är relevanta, och går i linje med hur TLV bedömde i dnr 2097/2016.

## **3.2 Kostnader och resursutnyttjande**

### **3.2.1 Kostnader för läkemedlet**

I tabellen nedan presenteras läkemedelskostnader (AUP) för Praluent. I företagets grundscenario utgår företaget från doseringen 150 mg, vilket skiljer från företagets tidigare ansökan. Vidare utgår företaget från det lägsta priset på 134 kronor per dag som baseras på förpackningsstorleken med sex injektionspennor.

**Tabell 3. Läkemedelskostnader (AUP) för lipidsänkande behandlingar (SEK)**

Läkemedel	Dos	Antal	AUP per förpackning	Kostnad per dag	Årlig kostnad
Alirokumab	75 mg	2 st	3 781	135	49 330
	150 mg	2 st	3 781	135	49 330
	75 mg	6 st	11 252	134	48 893
	150 mg	6 st	11 252	134	48 893

### 3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets grundscenario inkluderas enbart kostnader kopplade till hjärt-kärlhändelser inom tre år efter händelsen. Enligt företaget är detta antagande vanligt förekommande i publicerade modeller.

Tabell 4. Vårdkostnader för hjärt-kärlhändelser (SEK)

Kostnader	År 1	År 2	År 3	Referens
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

### 3.2.3 Indirekta kostnader

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

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att de kostnader som företaget uppger avseende vård och läkemedel är rimliga.

## 4 Resultat

I företagets hälsoekonomiska modell jämförs Praluent mot ingen tillägsbehandling. I företagets grundscenario analyseras följande patientgrupper:

- 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
- 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

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

När analysen baseras på medelvärde blir kostnaden per vunnet QALY mellan [-----] kronor.

När analysen istället baseras på gränsvärdet för LDL-kolesterol blir kostnaden per vunnet QALY cirka 340 000 kronor för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt med kvarstående LDL på 4,0 mmol/l eller högre. Beroende på vilken grupp med extrem hög risk som analyseras varierar kostnaden per vunnet QALY på mellan [-----] kronor.

TLV bedömer att det är rimligt att analysera kostnadseffektiviteten utifrån gränsvärdet för LDL. Vidare har TLV tidigare bedömt att kopplingen mellan höga LDL-kolesterolnivåer och olika hjärt-kärlhändelser är starkast för hjärtinfarkt. Eftersom TLV bedömer att flera av osäkerheterna kring Praluent förebyggande effekt på framförallt död kvarstår, finner TLV det rimligt att endast patienter med störst behov av ytterligare behandlingsalternativ får fortsatt tillgång till Praluent. För patienter som tidigare har haft en hjärtinfarkt med ett kvarstående LDL > 4,0 mmol/l blir kostnaden per vunnet QALY cirka 340 000 kronor. Med sidoöverenskommelse reduceras kostnaden per vunnet QALY till [-----] kronor.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets grundscenario baseras på följande antagande:

- Patienterna i sekundärprevention har ett LDL-medelvärde på [---] mmol/l, vilket enligt företaget innebär att samtliga patienter har ett LDL-värde på 4,0 mmol/l eller högre.
- Patienterna i sekundärprevention med extrem hög risk har ett LDL-medelvärde på [--] mmol/l, vilket enligt företaget innebär att samtliga patienter har ett LDL-värde på [--] mmol/l eller högre.
- Jämförelsealternativet är placebo, vilket innebär att grundbehandling i båda behandlingsarmarna är statiner och Ezetrol.
- Relativ riskreduktion av behandling med Praluent beräknas utifrån CTTC-metaanalysen för statiner.
- LDL-tröskelvärde för inkludering av klinisk nytta är satt till 1,0 mmol/l.

- Nyttovikter vid baslinjen baseras på ålders- och könsjusterade nyttovikter från Burström. Nyttovikterna justeras för att de inte ska baseras på individer som har haft en hjärt-kärlhändelse.
- Inga indirekta kostnader inkluderas.

## 4.2 Resultat i företagets grundscenario

Resultaten i företagets grundscenario presenteras nedan. Kostnaden per QALY för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt med LDL-kolesterol 4,0 mmol/l eller högre är cirka [--- ----] kronor. Patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt med extrem hög risk och LDL-kolesterol på [--] mmol/l eller högre är cirka [-----] kronor. För varje subgrupp av patienter inom gruppen med tidigare hjärtinfarkt med extremt hög risk [--] mmol/l varierar kostnaden per QALY mellan [-----] kronor.

Tabell 5. Resultat i företagets grundscenario för [-----]

	<b>Praluent</b>	<b>Grundbehandling</b>	<b>Differens</b>
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnad per vunnet levnadsår för Praluent			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Praluent</b>			<b>[-----] kr</b>

Tabell 6. Resultatet i företagets grundscenario för [-----]

	<b>Praluent</b>	<b>Grundbehandling</b>	<b>Differens</b>
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Praluent			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Praluent</b>			<b>[-----] kr</b>

Tabell 7. Resultatet i företagets grundscenario för [-----]

	<b>Praluent</b>	<b>Grundbehandling</b>	<b>Differens</b>
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Praluent			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Praluent</b>			<b>[-----] kr</b>

Tabell 8. Resultatet i företagets grundscenario för [-----]

	<b>Praluent</b>	<b>Grundbehandling</b>	<b>Differens</b>
<i>Läkemedelskostnad</i>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Praluent			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Praluent</b>			<b>[-----] kr</b>

Tabell 9. Resultatet i företagets grundscenario för [-----]

	<b>Praluent</b>	<b>Grundbehandling</b>	<b>Differens</b>
<i>Läkemedelskostnad</i>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<i>Övriga sjukvårdskostnader</i>	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår för Praluent			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Praluent</b>			<b>[-----] kr</b>

#### 4.2.1 Företagets känslighetsanalyser

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

I scenarioanalyserna har ett stort urval av parametrar varierats (se Tabell 10 Företagets scenarioanalyser för tidigare hjärtinfarkt med 4,0 mmol/l

Känslighetsanalyser	Grundvärde	Nytt värde	Kostnad/QALY (SEK)
<b>Grundscenario</b>			[-----]
Tidshorisont	Livstid	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
		[---]	[-----]
Dosering av Praluent	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
Jämförelsealternativ	Placebo	[-----]	[-----]
LDL-medelvärde i mmol/l (nedre LDL-gräns för intervallet)	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
Behandlingsavbrott (följsamhet)	[---]	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
Diskontering	3 % (kostnader)	3 %, 0 %	[-----]
	3 % (hälsoeffekter)	0 %, 0 %	[-----]
		5 %, 5 %	[-----]

Tabell 11 ). Scenarioanalyserna visar att resultaten är känsliga för:

- LDL-medelvärdet för hela patientgruppen som är beroende av den lägre gränsen för patienters LDL-värde vid start av simuleringen. Detta på grund av att den ursprungliga hjärt-kärlrisken baseras på utgångsvärdet för LDL.

Tabell 10 Företagets scenarionanalyser för tidigare hjärtinfarkt med 4,0 mmol/l

Känslighetsanalyser	Grundvärde	Nytt värde	Kostnad/QALY (SEK)
<b>Grundscenariot</b>			[-----]
Tidshorisont	Livstid	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
		[---]	[-----]
Dosering av Praluent	[-----]	[-----]	[-----]
Jämförelsealternativ	Placebo	[-----]	[-----]
LDL-medelvärde i mmol/l (nedre LDL-gräns för intervallet)	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
Behandlingsavbrott (följsamhet)	[---]	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
Diskontering	3 % (kostnader) 3 % (hälsoeffekter)	3 %, 0 %	[-----]
		0 %, 0 %	[-----]
		5 %, 5 %	[-----]

Tabell 11. Företagets scenarionanalyser för [-----]

Känslighetsanalyser	Grundvärde	Nytt värde	Kostnad/QALY (SEK)
<b>Grundscenariot</b>			[-----]
Tidshorisont	Livstid	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
		[---]	[-----]
Dosering av Praluent	[-----]	[-----]	[-----]
Jämförelsealternativ	Placebo	[-----]	[-----]
LDL-medelvärde i mmol/l (nedre LDL-gräns för intervallet)	[-----]	[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
		[-----]	[-----]
Behandlingsavbrott (följsamhet)	[---]	[---]	[-----]
		[---]	[-----]
Diskontering	3 % (kostnader) 3 % (hälsoeffekter)	3 %, 0 %	[-----]
		0 %, 0 %	[-----]
		5 %, 5 %	[-----]

I de deterministiska känslighetsanalyserna var det två parametrar som hade störst påverkan på resultaten: sambandet mellan LDL-reduktion och reduktion av hjärt-kärlhändelser samt hjärt-kärlrisker. Detta till följd av att det är dessa parametrar som driver utfallet av den hälsoekonomiska analysen.

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

### 4.3 TLV:s analyser

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

- TLV analyserar en patient utifrån gränsvärdet av LDL-kolesterol, vilket innebär att kostnaden per QALY redovisas för ett specifikt LDL-värde och inte för en patientgrupp med ett genomsnittligt LDL som är högre. Detta innebär även att patienter med högre LDL-kolesterol har en lägre kostnad per vunnet QALY.
- TLV inkluderar 24% diabetes i analysen, till skillnad från företagets grundscenariot som har 0%, för att analysera samma patientgrupp som i tidigare ärende (dnr 2097/2016).

TLV kommer nedan presentera kostnaden per vunnet QALY för patienter i sekundärprevention med ett kvarstående LDL på 4,0 mmol/l eller högre.

#### 4.3.1 Resultat utan sidoöverenskommelse

Utän sidoöverenskommelse blir kostnaden per vunnet QALY cirka 340 000 kronor för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt med kvarstående LDL på 4,0 mmol/l eller högre.

#### 4.3.2 Resultat med sidoöverenskommelse

Med sidoöverenskommelse blir kostnaden per vunnet QALY cirka [-----] kronor för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt med kvarstående LDL på 4,0 mmol/l eller högre.

### 4.4 Osäkerhet i resultaten

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

Det som skiljer nuvarande ansökan från den tidigare är att FOURIER-studien avseende en annan PCSK9-hämmars förebyggande effekt på hjärt-kärlhändelser har publicerats. Trots att denna studie ger stöd för att en annan PCSK9-hämmare minskar risken för hjärt- och kärlhändelser, bedömer TLV att osäkerheten fortfarande är hög. Beroende på resultatet i den kommande långtidsstudien ODYSSEY OUTCOMES kan osäkerheter eventuellt komma att minska när dessa publiceras.

### 4.5 Budgetpåverkan

Företaget har inkommit med uppföljningsdata gällande försäljning och antal patienter som förskrivits Praluent, enligt överenskommelse enligt föregående ärende (dnr 2096/2016). I nyansökan hänvisar företaget till att osäkerheterna kring ohanterlig budgetpåverkan och undanträngningseffekter uteblivit.

#### **TLV:s bedömning:**

I likhet med tidigare ärende (2097/2016) bedöms budgetpåverkan som liten, bland annat utifrån förekomst av en sidoöverenskommelse som reducerar kostnadspåverkan. Vidare har förskrivningen varit begränsad under Praluents tid inom förmånerna. Under perioden oktober 2016 - oktober 2017 har Praluent sålt för [-----] kronor.

### 4.6 Samlad bedömning av resultaten

I brist på långtidsdata avseende hårda utfallsmått för Praluent så bedömer TLV att det fortfarande är relevant att utgå från antagandet att Praluents förebyggande effekt på hjärt-kärlhändelser och död är jämförbar med statinbehandling, och att därmed utgå från CTTC i skattningen av kostnadseffektiviteten.

TLV bedömer att FOURIER sammantaget visar på ett samband mellan LDL och riskreduktion även för PCSK9-hämmare. Eftersom riskreduktionsparametrarna i FOURIER inte avviker statistiskt från utfallet i CTTC och att CTTC har statistiskt signifikanta riskreduktionsfaktorer för enskilda utfallsmått, är det relevant att fortsatt utgå från CTTC. Dock medför detta att osäkerheterna till stor del består då effekten fortsatt baseras på behandling med statiner.

TLV bedömer att Praluent inte är kostnadseffektivt för merparten av patienter inom den godkända indikationen. Svårighetsgraden hos hela populationen varierar stort och nyttan av att sänka LDL-kolesterol är större ju högre LDL-nivå och risk för hjärt-kärlhändelser som en patient har. Eftersom flera av osäkerheterna kring behandlingseffekten av Praluent kvarstår bedöms osäkerheten i kostnadseffektiviteten fortsatt vara hög. Mot bakgrund av detta bör

Praluent endast subventioneras till de patienter som har störst behov av ytterligare behandlingsalternativ.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget angående osäkerheter kring de antagande 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 av landstingen och företaget.

Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer att innebära att osäkerheterna i ärendet minskar och kan accepteras för en begränsad patientgrupp. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt och kvarstående LDL-kolesterol  $\geq 4,0$  mmol/l och bedöms som rimlig givet svårighetsgraden för den begränsade patientgruppen.

## **5 Subvention och prisnivåer i andra länder**

---

### **5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder**

Enligt de senaste europeiska kliniska riktlinjerna för PCSK9-hämmare framhålls att dessa ska övervägas för bland annat patienter med atersklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots optimerad behandling med statin och ezetimib har en LDL-nivå långt från målvärdet [40].

### **5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder**

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in (Tabell 12).

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

Företaget har även lämnat in en sammanställning av jämförbara länder som har ett publicerat listpris, se Tabell 12.



## 6 Uppföljningsvillkor

### 6.1 Företagets redovisning av uppföljningsvillkor

Enligt gällande subventionsbeslut (dnr 2097/2016) har 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.

**Delvillkor 1: 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.

**Delvillkor 2: Vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har haft**  
[--] av [--] patienter har haft grundbehandling med statin och ezetimib, av dessa hade [--] patienter statin i högdos.

**Delvillkor 3: 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.

**Delvillkor 4: 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.

**TLV:s 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 de båda registren inte är synkroniserad. Likaså var andelen patienter som hade grundbehandling med statiner och ezetimib drygt hälften (54 procent). Praluent används till knappt hälften av patienterna (45 procent) 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 med runt 50 procent. Vidare får patienter i ungefär lika stor uträkning 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 i förmånerna gör det svårt att dra några definitiva slutsatser angående efterlevnaden. Utifrån underlaget 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 svårigen har låtit sig göras. TLV bedömer att företaget i den mån det varit möjligt har uppfyllt uppföljningsvillkoret. Eftersom en entydig slutsats angående subventionsefterlevnad inte kan dras utifrån redovisade data bör ett nytt subventionsbeslut behäftas med motsvarande uppföljningsvillkor som i tidigare beslut.

## 7 Regler och praxis

---

### 7.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 7.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 7.3 Praxis

*RÅ 2008 ref. 85*

Regeringsrätten har i RÅ 2008 ref. 85 uttalat i huvudsak följande om subventionsbegränsningar inom läkemedelsförmånerna. Läkemedelsförmånssystemet är i huvudsak produktinriktat. Det har dock ansetts befogat att lämna utrymme för att i vissa fall avvika från huvudregeln att användningen av läkemedlet som sådant ska subventioneras. Om särskilda skäl föreligger kan därför subventionen begränsas till ett visst användningsområde. Som exempel nämns i förarbetena att om det finns flera användningsområden godkända för ett visst läkemedel och det finns stora skillnader mellan dessa i fråga om t.ex. kostnadseffektivitet kan ett sådant beslut komma att bli aktuellt (prop. 2001/02:63 s. 37 f. och 91). Beslutet kan även förenas med andra särskilda villkor som utformas på olika sätt med hänsyn till förhållandena i det enskilda fallet. I situationer där det finns vägande skäl för att koppla subventionen till en viss avgränsad patientgrupp kan detta utformas som ett sådant villkor (a. prop. s. 39 och 92). För att skäl för att avvika från huvudregeln om produktbaserad subvention ska föreligga bör dock, enligt Regeringsrättens mening, fordras att begränsningen inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig. Det förhållandet att vissa svårigheter kan uppstå torde emellertid inte vara tillräckligt för att utesluta en begränsad eller villkorad subvention.

*Repatha (evolocumab) (dnr 1735/2015 samt 4214/2015)*

TLV beslutade den 17 december 2015 att avslå ansökan om subvention för Repatha (dnr 1735/2015). Skälen för det var bland annat att det vid en sammanvägd bedömning ansågs föreligga hög osäkerhet i resultaten, främst beroende på två faktorer; (1) det fanns ännu inga effektdata på hjärt-kärlsjuklighet och död och (2) företagets modellerade risk för olika hjärt-kärlhändelser byggde på flera antaganden som var svåra att validera. Jämförelsealternativet till Repatha var då Ezetrol. TLV bedömde att kostnaden per vunnet QALY för Repatha var hög för samtliga patientgrupper, givet osäkerheten och svårighetsgraden. För majoriteten av patienterna bedömdes Repatha inte vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

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

TLV beslutade den 20 juni 2016 (4214/2015) att läkemedlet Repatha ska ingå i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 2017 med begränsning till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Som skäl för beslutet angavs bland annat följande. Inom ramen för förmånslagens möjlighet till överläggningar har en sidoöverenskommelse träffats mellan företaget och landstingen som bedömdes minska risken kring osäkerheter gällande kostnadseffektiviteten med avseende på patientantal och effekt. På grund av den höga osäkerheten kring vilken effekt behandling med Repatha har för att förebygga hjärt- och kärlhändelser subventioneras Repatha endast för de patienter som har störst risk, högst svårighetsgrad och en rimlig kostnad per QALY. Subventionen tidsbegränsades på grund av osäkerhet i effekt vid behandling med Repatha samt för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Repatha.

#### *Praluent (alirokumab) (dnr 2097/2016)*

TLV beslutade den 31 januari 2017 att läkemedlet Praluent ska ingå i läkemedelsförmånerna till och med den 31 december 2017 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. Som skäl för beslutet angavs bland annat följande. Praluent sänker nivån av LDL-kolesterol i blodet effektivt, men det finns ännu inga studier som visar vilken förebyggande effekt Praluent har på hjärt-kärlsjuklighet och död. TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i det underlag som företaget lämnat in. Förutom osäkerheten kring vilken effekt Praluent har på förekomsten av hjärt-kärlhändelser är det heller inte känt hur stor risken är för olika patientgrupper att drabbas av hjärt-kärlhändelser. Sedan juni 2016 ingår läkemedlet Repatha i högkostnadsskyddet med begränsning till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter som har haft hjärtinfarkt och trots optimal behandling med statin och ezetimib fortfarande har ett LDL-kolesterol från 4,0 mmol/l och över. Repatha och Praluent är båda så kallade PCSK9-hämmare och har samma verkningsmekanism. TLV anser att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent och jämfört med Repatha bedömer TLV att Praluent är kostnadsneutralt. Inom ramen för förmånslagen har TLV, landstingen och företaget som marknadsför Praluent, haft trepartsöverläggningar som resulterat i att landstingen och företaget har tecknat en sidoöverenskommelse för Praluent. Innehållet i sidoöverenskommelsen utgör en del av beslutsunderlaget. Sidoöverenskommelsen innebär att företaget och landstingen delar på de osäkerheter som rör effekten av Praluent samt antal patienter som kan förväntas få behandlingen. Subventionen av Praluent tidsbegränsades på grund av de stora osäkerheterna samt för att ha möjlighet att utvärdera vilka patienter som behandlas med Praluent.

#### *Ezetrol (ezetimib) (dnr 1701/2007 och 1978/2015)*

TLV gjorde senast år 2009 en genomgång av läkemedel mot blodfettrubbningar vilket medförde att vissa läkemedel fick begränsad subvention medan andra inte längre omfattades av läkemedelsförmånerna. Subventionen för Ezetrol (ezetimib) ändrades så att Ezetrol bara subventioneras för patienter som har provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner (dnr 1701/2007). TLV konstaterade att ezetimib i kombination med simvastatin kan vara kostnadseffektivt för vissa patienter med hög risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom, jämfört med enbart simvastatin. Det under förutsättning att

ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och inte bara sänker LDL-kolesterol, något som då ännu inte hade visats i någon studie. Beräkningarna baserades då på antagandet att ezetimib verkligen minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Företaget fick därför som villkor för subventionen att redovisa data avseende Ezetrols långtidseffekter på sjuklighet och död. Företaget inkom med data i april 2015 och TLV konstaterade i beslut i februari 2016 (dnr 1978/2015) att uppföljningsstudien styrker de antaganden som gjordes i den hälsoekonomiska analysen i subventionsansökan. TLV bedömde att nyttan av Ezetrol står i rimlig proportion till kostnaden för behandlingen och att det vid en sammanvägning av flera faktorer inte fanns skäl att i dagsläget ompröva subventionen av Ezetrol.

#### *Cholestagel (dnr 2455/2009)*

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

#### *Zostavax (kolesevelam) (dnr 1566/2013)*

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

#### *Praxis på diabetesområdet*

Det är vedertaget att en kontrollerad nivå av blodsocker under lång tid, vanligen mätt i HbA<sub>1c</sub>, minimerar följsjukdomar av diabetes. Inom diabetesområdet utgör HbA<sub>1c</sub> ett vedertaget surrogatmått för risk att drabbas av diabeteskomplikationer som används i standardiserade hälsoekonomiska modeller (t.ex. CORE-modellen), oberoende av läkemedelstyp. Se t.ex. Victoza (liraglutid) (dnr 1794/2009), Lantus (insulin glargin) (dnr 1356/2009) och Byetta (exenatid) (dnr 1396/2009).

## 8 Sammanvägning

---

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

Företaget hänvisar till långtidsstudien FOURIER i vilken det visas att PCSK9-hämmaren Repatha med statistisk säkerställd signifikans minskar den totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser jämfört med placebo. Vidare är incidensen av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering lägre jämfört med placebo i studien. Ingen effekt på kardiovaskulär död visades i denna studie. I studien visades att effekten av Repatha avseende relativ riskreduktion av hjärtkärlhändelser inte skiljer sig signifikant från effekten som fås med statinbehandling enligt den indirekta jämförelse som presenteras i FOURIER-studien.

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.

Det kvarstår dock osäkerheter avseende PCSK9-hämmares 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.

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 hjärtkärlhändelse, 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.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget angående osäkerheter kring de antagande 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 av företaget och landstingen.

Riskdelningen mellan företaget och landstingen kommer att innebära att osäkerheterna i ärendet minskar. Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen reduceras kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt 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.

Företaget har redovisat data för uppföljningsvillkoret från tidigare subventionsbeslut (2097/2016). TLV bedömer att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret.

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

Subventionsbeslutet bör tidsbegränsas till den 31 december 2018. Detta då de osäkerheter som finns kring vilken effekt behandling med Praluent har på förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och död delvis kvarstår.

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

För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis bör företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

Eftersom nu gällande subventionsbeslut för Praluent gäller till och med den 31 december 2017, ska detta beslut börja att gälla den 1 januari 2018.

## 9 Referenser

---

- [1] B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Graham, K. K. Ray, C. J. Packard, E. Bruckert, *et al.*, "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel," *Eur Heart J*, vol. 38, pp. 2459-2472, Aug 21 2017.
- [2] F. Lundgren. (2015, Hjärtinfarkter 1994–2014. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikefteramne/hjartinfarkter>
- [3] Socialstyrelsen. (2017, Statistik om hjärtinfarkter 2016. *Sveriges officiella statistik*.
- [4] Socialstyrelsen. (2017). *Statistik om stroke*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikefteramne/stroke>
- [5] Läkemedelsverket. (2014, Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. *Information från läkemedelsverket*. Available: [https://lakemedelsverket.se/aterosklerotisk\\_hjart-karlsjukdom](https://lakemedelsverket.se/aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom)
- [6] B. G. Nordestgaard, M. J. Chapman, S. E. Humphries, H. N. Ginsberg, L. Masana, O. S. Descamps, *et al.*, "Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society," *Eur Heart J*, vol. 34, pp. 3478-90a, Dec 2013.
- [7] M. Benn, G. F. Watts, A. Tybjaerg-Hansen, and B. G. Nordestgaard, "Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, pp. 3956-64, Nov 2012.
- [8] B. Sjouke, D. M. Kusters, I. Kindt, J. Besseling, J. C. Defesche, E. J. Sijbrands, *et al.*, "Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 560-5, Mar 01 2015.
- [9] Swedeheart. (2017, Swedeheart Årsrapport 2016. Available: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/arsrapport-2016>
- [10] C. P. Cannon, M. A. Blazing, R. P. Giugliano, A. McCagg, J. A. White, P. Theroux, *et al.*, "Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 2387-97, Jun 18 2015.
- [11] Socialstyrelsen. (2015, Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. (2015-10-4). Available: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19925/2015-10-4.pdf>
- [12] NT-rådet. (2017). *Rekommendationer av NT-rådet - Janusinfo*. Available: <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/>
- [13] Läkemedelsverket. (2014, Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. *Information från Läkemedelsverket 5:2014. Information från Läkemedelsverket 5:2014*. Available: [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att\\_forebygga\\_aterosklerotisk\\_hjart-karlsjukdom\\_med%20lakemedel\\_behandlingsrekommendation.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom_med%20lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf)
- [14] J. G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf, J. Bergeron, G. Luc, M. Averna, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events," *N Engl J Med*, vol. 372, pp. 1489-99, Apr 16 2015.
- [15] D. J. Kereiakes, J. G. Robinson, C. P. Cannon, C. Lorenzato, R. Pordy, U. Chaudhari, *et al.*, "Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study," *Am Heart J*, vol. 169, pp. 906-915 e13, Jun 2015.
- [16] C. P. Cannon, B. Cariou, D. Blom, J. M. McKenney, C. Lorenzato, R. Pordy, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of

- statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 1186-94, May 14 2015.
- [17] J. J. Kastelein, H. N. Ginsberg, G. Langslet, G. K. Hovingh, R. Ceska, R. Dufour, *et al.*, "ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia," *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 2996-3003, Nov 14 2015.
- [18] H. N. Ginsberg. (2014). *ODYSSEY HIGH FH: Efficacy and safety of Alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia*. Available: [http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469616.pdf](http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469616.pdf)
- [19] P. M. Moriarty, T. A. Jacobson, E. Bruckert, P. D. Thompson, J. R. Guyton, M. T. Baccara-Dinet, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial," *J Clin Lipidol*, vol. 8, pp. 554-61, Nov-Dec 2014.
- [20] E. M. Roth, M. R. Taskinen, H. N. Ginsberg, J. J. Kastelein, H. M. Colhoun, J. G. Robinson, *et al.*, "Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial," *Int J Cardiol*, vol. 176, pp. 55-61, Sep 2014.
- [21] H. Bays, D. Gaudet, R. Weiss, J. L. Ruiz, G. F. Watts, I. Gouni-Berthold, *et al.*, "Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, pp. 3140-8, Aug 2015.
- [22] "OPTIONS II. Inskickade data.," Sanofi, Ed., ed.
- [23] G. G. Schwartz, L. Bessac, L. G. Berdan, D. L. Bhatt, V. Bittner, R. Diaz, *et al.*, "Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial," *Am Heart J*, vol. 168, pp. 682-9, Nov 2014.
- [24] M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech, N. Honarpour, S. D. Wiviott, S. A. Murphy, *et al.*, "Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease," *N Engl J Med*, Mar 17 2017.
- [25] "Sammanslagna data inskickat av Sanofi AB.," Sanofi, Ed., ed.
- [26] (2017). *CTT Collaboration*. Available: <https://www.cttcollaboration.org/>
- [27] C. Cholesterol Treatment Trialists, C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck, *et al.*, "Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins," *Lancet*, vol. 366, pp. 1267-78, Oct 08 2005.
- [28] C. Cholesterol Treatment Trialists, C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson, L. E. Holland, C. Reith, *et al.*, "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials," *Lancet*, vol. 376, pp. 1670-81, Nov 13 2010.
- [29] C. Cholesterol Treatment Trialists, J. Fulcher, R. O'Connell, M. Voysey, J. Emberson, L. Blackwell, *et al.*, "Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials," *Lancet*, vol. 385, pp. 1397-405, Apr 11 2015.
- [30] C. Cholesterol Treatment Trialists, B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell, A. Keech, J. Simes, *et al.*, "The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials," *Lancet*, vol. 380, pp. 581-90, Aug 11 2012.
- [31] C. Cholesterol Treatment Trialists, "Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration," *Am J Cardiol*, vol. 75, pp. 1130-4, Jun 01 1995.
- [32] L. Friberg, "Lipid-lowering therapy patterns in patients at high cardiovascular risk," Appendix 6, Ansökan 3478/20152015-09-08.
- [33] Sanofi AB, "Analysis in UK THIN," Appendix 5, Ansökan 3478/20152015-10-19.

- [34] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, pp. 621-35, 2001.
- [35] B. Sigvant, M. Henriksson, F. Lundin, and E. Wahlberg, "Asymptomatic peripheral arterial disease: is pharmacological prevention of cardiovascular risk cost-effective?," *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 18, pp. 254-61, Apr 2011.
- [36] Statistiska centralbyrån. (2016, 2016-09-13). *Konsumentprisindex (KPI) för mars 2016*. Available: [http://www.scb.se/sv/\\_/Hitta-statistik/Statistik-efter-amne/Priser-och-konsumtion/Konsumentprisindex/Konsumentprisindex-KPI/33772/33779/Behallare-for-Press/402270/](http://www.scb.se/sv/_/Hitta-statistik/Statistik-efter-amne/Priser-och-konsumtion/Konsumentprisindex/Konsumentprisindex-KPI/33772/33779/Behallare-for-Press/402270/)
- [37] M. Aasa, M. Henriksson, M. Dellborg, L. Grip, J. Herlitz, L. A. Levin, *et al.*, "Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction-Results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial," *Am Heart J*, vol. 160, pp. 322-8, Aug 2010.
- [38] O. Ghatnekar, U. Persson, K. Asplund, and E. L. Glader, "Costs for stroke in Sweden 2009 and developments since 1997," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 30, pp. 203-9, Apr 2014.
- [39] Socialstyrelsen. (2016, August). *Viktlistor för NordDRG*. Available: <http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/norddrg/vikter>
- [40] U. Landmesser, M. J. Chapman, J. K. Stock, P. Amarenco, J. J. F. Belch, J. Boren, *et al.*, "2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia," *Eur Heart J*, Oct 16 2017.

## 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.

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

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

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

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

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 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.

**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 beslutas.