

Datum 2017-12-14
Vår beteckning 1276/2017
2787/2017

SÖKANDE

Amgen AB
Box 706
169 27 Solna

SAKEN

Uppföljning av beslut inom läkemedelsförmånerna.

Ansökan inom läkemedelsförmånerna.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, finner att Amgen AB har uppfyllt uppföljningsvillkoret för Repatha (dnr 4214/2015).

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	1 st	439237	1 831,00	1 913,87
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	2 st	582043	3 662,00	3 781,49
Repatha	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	6 st	553814	10 986,00	11 251,97

Begränsningar

Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller 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

Repatha 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 Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används.

1276/2017

2787/2017

UPPFÖLJNINGSVILLKORET

Enligt gällande subventionsbeslut (dnr 4214/2015) har Amgen AB (företaget) ålagt ett uppföljningsvillkor som innebär att företaget senast den 31 december 2017 ska redovisa ”uppgifter över de patienter som behandlats med Repatha. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har, LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Repatha som används”.

Företaget har redovisat statistik över uppföljningsvillkorets delvillkor. Redovisningen är baserad på samkörning av Socialstyrelsens läkemedelsregister och diagnosregistret för slutenvård och inkluderar [---] patienter under perioden 1 februari 2017 – 31 augusti 2017. På grund av att Repatha endast ingått i läkemedelsförmånerna under en begränsad tid och inte har haft någon omfattad förskrivning, är redovisningen baserad på ett relativt litet patientunderlag. Företaget har även initierat en observationsstudie för att beskriva klinisk karaktäristika hos patienter som får Repatha och en interimsanalys av denna studie redovisas. Av företagets redovisning framgår följande avseende respektive delvillkor.

Andel patienter som vid insättning av Repatha har haft hjärtinfarkt

[---] av [---] (71 procent) patienter har diagnostiserats med antingen hjärtinfarkt, instabil angina eller kronisk ischemisk hjärtsjukdom. Andelen patienter med hjärtinfarkt framgår inte.

Vilken annan blodfettssänkande behandling patienterna har haft

Av de [---] patienter som behandlades med Repatha stod [---] (42 procent) samtidigt på grundbehandling med statin. [---] (55 procent) hade tidigare haft statinbehandling, vilket innebär att 97 procent har eller hade haft statinbehandling. [---] (38 procent) av patienterna hade behandlats med ezetimib, och av dessa stod [--] patienter (13 procent) även på statinbehandling.

Vilken LDL-kolesterolnivå patienterna har haft vid insättning av Repatha

Av företagets observationsstudie framgår att fyra kliniker (Göteborg, Uppsala, Stockholm och Malmö) är inkluderade i studien och att redovisningen bygger på uppgifter för [--] patienter som fanns tillgängliga den 30 maj 2017. När behandling med Repatha inleddes var medelnivån av LDL-kolesterol för dessa patienter 5,0 mmol/l.

Vilken dosering av Repatha som har använts

Enligt företagets analys av den pågående observationsstudien hade [--] patienter fått Repatha i dosen 140 mg varannan vecka. För övriga [---] patienter saknas uppgift om detta.

ANSÖKAN

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

UTREDNING I ÄRENDET

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

1276/2017

2787/2017

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

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

Repatha har en tidsbegränsad subvention med begränsning och villkor (dnr 4214/2015) till och med den 31 december 2017. Repatha subventioneras idag 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".

TLV beslutade om tidsbegränsad subvention bland annat på grund av att det i tidigare ansökan saknades långtidsdata på Repathas förebyggande effekt på hjärt-kärlhändelser och död. I stället antog företaget att förhållandet mellan LDL och relativ riskreduktion som gäller för statiner även gäller för Repatha. Detta antagande var förknippat med stora osäkerheter eftersom Repatha 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 genom behandling med statiner ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom. Att det dessutom föreligger ett allmänt samband mellan LDL-nivå och kardiovaskulär risk stöds av flera olika studier, till exempel genetiska, epidemiologiska och kliniska studier. Detta ger ytterligare stöd för antagandet att LDL-sänkning ger nytta oavsett hur denna uppnås.

Till denna ansökan har företaget bifogat långtidsstudien FOURIER vilken publicerats efter att TLV fattade det nu gällande subventionsbeslutet. FOURIER-studien visar att Repatha signifikant minskar den totala förekomsten av olika hjärt-kärlhändelser jämfört med placebo, och att incidensen av hjärtinfarkt, stroke och koronar revaskularisering var lägre än för placebo. Ingen effekt på kardiovaskulär död belades i denna studie. Sammantaget var studieutfallet förväntat utifrån studiedesignen. FOURIER-studien visar vidare att effekten av Repatha avseende relativ riskreduktion av hjärt-kärlhändelser per mmol/l LDL-reduktion inte skiljer sig signifikant från effekten som fås med statinbehandling enligt den jämförelse som presenteras i FOURIER-studien.

Företaget har i sin ansökan [-----

-----]. Trots FOURIER har företaget baserat sin hälsoekonomiska analys på CTTC.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget angående osäkerheter kring de antaganden som finns i den hälsoekonomiska analysen relaterade till

1276/2017

2787/2017

Repathas förebyggande effekt samt antalet patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Repatha. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen kommit överens om att förlänga sidoöverenskommelsen som tecknades i samband med tidigare ansökan. Sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget. Sidoöverenskommelsen gäller i ett år.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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

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

I förmånslagen stadgas även följande

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

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

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

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

1276/2017

2787/2017

UPPFÖLJNINGSVILLKORET

TLV gör följande bedömning

Utifrån företagets redovisning enligt uppföljningsvillkoret framgår det inte hur stor andel av patienterna som behandlas med Repatha som har haft en hjärtinfarkt, men det totala antalet patienter med diagnos hjärtinfarkt, instabil angina eller kronisk ischemisk hjärtsjukdom uppges vara 71 procent av antalet patienter med Repatha. Utifrån Socialstyrelsens statistik över diagnoser i öppen- och slutenvården kan antalet hjärtinfarktpatienter skattas till cirka en tredjedel av detta, det vill säga knappt 25 procent. Andelen patienter som hade grundbehandling med statiner utgör drygt 40 procent och andelen som står på både statin och ezetimib är cirka 13 procent. Repatha används till övervägande del i den lägre doseringen 140 mg och förskrivs till patienter med en LDL-medelnivå på 5,0 mmol/l.

Sammantaget framstår efterlevnaden avseende LDL-nivå som god, men efterlevnad avseende sekundärprevention och optimerad bakgrundsbehandling med statin och ezetimib som låg. Vidare får patienter till övervägande del den lägre doseringen (140 mg varannan vecka) av Repatha, vilket är den dos som ger lägst behandlingskostnad.

Det begränsade patientunderlaget och den begränsade tiden som Repatha ingått i förmånerna gör det svårt att dra några definitiva slutsatser angående efterlevnaden av den beslutade subventionsbegränsningen. Utifrån företagets redovisningen 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. TLV bedömer därmed att företaget har uppfyllt uppföljningsvillkoret som ställdes i ärende dnr 4214/2015.

ANSÖKAN

TLV gör följande bedömning

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

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

Mot bakgrund av utfallet av FOURIER-studien bedömer TLV att det är rimligt att anta att den förebyggande effekten av Repatha på hjärt-kärlhändelser per mmol/l LDL-reduktion är jämförbar med statinbehandling. TLV bedömer därför att de specifika riskreduktionsnivåer som fås med statinbehandling, med bäring utifrån kopplingen mellan LDL-nivå och kardiovaskulär risk, även är applicerbara för PCSK9-hämmare och även då dessa används som tilläggsbehandling till grundbehandling med statiner.

1276/2017

2787/2017

I en hälsoekonomisk analys krävs det individuella utfallsmått för riskreduktionen av hjärt-kärlhändelser. Då dessa inte är entydigt belagda i FOURIER-studien har företaget valt att fortsatt basera sin analys på data från CTTC-studien för att beräkna relativ riskreduktion för Repatha, vilket TLV bedömer som rimligt. Eftersom CTTC-studien redovisar effekten av statinbehandling, och inte av PCSK9-hämmare, medför detta osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen avseende den faktiska effekten.

Trots publiceringen av FOURIER-studien kvarstår det framför allt osäkerheter kring Repathas förebyggande effekt avseende kardiovaskulär död. Eftersom FOURIER-studien visar att totalförekomsten av hjärt-kärlhändelser minskar med Repatha jämfört med placebo, framstår det som troligt att de färre rapporterade fallen av hjärtinfarkt och stroke hos patienter som behandlas med Repatha kan leda till en mortalitetsvinst på längre sikt. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen fortsatt är hög trots FOURIER-studien.

För majoriteten av patienterna inom den godkända indikationen bedöms kostnaden för behandling med Repatha inte vara rimlig i relation till den nytta behandlingen ger. Nyttan för patienten av att sänka LDL-kolesterol är större ju högre LDL-nivå och risk för hjärt-kärlhändelser som en patient har, faktorer som är kopplade till högre svårighetsgrad. Ett särskilt stort behov har patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, de som idag behandlas med LDL-afäres och de som redan har haft en hjärt-kärlhändelse, det vill säga patienter i sekundärprevention. Dessa patienter har ett stort behov av ytterligare behandlingsalternativ för att reducera risken att åter drabbas av hjärt-kärlhändelser.

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

I tidigare beslut (dnr 4214/2015) bedömde TLV, mot bakgrund av den höga osäkerheten kring vilken effekt behandling med Repatha har för att förebygga hjärt-kärlhändelser, att Repatha endast skulle subventioneras för de patienter som har störst risk, högst svårighetsgrad och en rimlig kostnad per kvalitetsjusterat år. Då osäkerheten kring Repathas 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 fortsatt tillgång till en behandling som sänker deras LDL-kolesterolnivåer. För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi och patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som har kvarstående LDL-kolesterol på $4,0$ mmol/l eller högre bedöms kostnaden för Repatha som rimlig i förhållande till den nytta som behandling med Repatha ger för dessa.

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

1276/2017

2787/2017

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

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

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

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

Se nedan hur man överklagar.

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

Staffan Bengtsson

Fredrik Tholander

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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