

Hälsoekonomisk bedömning  
Klinikläkemedel

# Evkeeza (evinakumab)

## **Utvärderad indikation**

Evkeeza är avsett som ett komplement till diet och andra behandlingar för sänkning av kolesterol av typen lågdensitetslipoproteiner (LDL-C) hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 5 år och äldre med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).

<b>GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER</b>	
<b>Företag</b>	Ultragenyx
<b>Produkt</b>	Evkeeza (evinakumab), koncentrat till infusionsvätska, C10AX17
<b>Utvärderad patientgrupp</b>	Evkeeza är avsett för vuxna och pediatrika patienter i åldern 5 år och äldre med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH), som ett komplement till diet och andra behandlingar för sänkning av kolesterol av typen lågdensitetslipoproteiner (LDL-kolesterol).
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Baserat på att [-----] patienter förväntas använda Evkeeza, uppskattas den årliga försäljningen till [-----].
<b>Datum för beslut om expediering av underlag</b>	2024-10-23

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Per Claesson (jurist)

Klinisk expert: Paul Hjemdahl, överläkare, Institutionen för Medicin Klinisk epidemiologi/klinisk farmakologi i Solna vid Karolinska Universitetssjukhuset. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
 Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm  
 Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	<p>För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) bedömer TLV att LDL-afäres, i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare), är relevant jämförelsealternativ till Evkeeza. Detta eftersom LDL-afäres används i svensk klinisk praxis och Evkeeza skulle ersätta dagens behandling med LDL-afäres.</p> <p>LDL-afäres ger dock upphov till höga behandlingskostnader per patient och år och det råder osäkerheter kring huruvida LDL-afäres kan antas vara kostnadseffektivt. Mot denna bakgrund kompletterar TLV den hälsoekonomiska analysen med ett ytterligare jämförelsealternativ, avseende samma patientpopulation; inget tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare).</p>
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna, att evinakumab i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare) har signifikant bättre effekt än inget tillägg till optimal farmakologisk behandling, avseende procentuell förändring av LDL-kolesterol, och att denna effekt varade över tid för patienter med HoFH.</p> <p>TLV bedömer, med stöd av kliniska studier, att evinakumab i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare) förefaller ha numerärt bättre effekt än behandling med LDL-afäres med avseende på procentuell förändring av LDL-kolesterol för patienter med HoFH. Denna bedömning är, i avsaknad av en indirekt jämförelse, förknippad med mycket hög osäkerhet.</p> <p>TLV konstaterar att det föreligger ett samband mellan LDL-nivå och risk för hjärt-kärlhändelser samt att det är rimligt att anta att en sänkning i LDL ger nytta oavsett med vilken farmakologisk behandling/intervention som sänkningen uppnås. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är rimligt att utgå från de förhållanden mellan riskreduktion för hjärt-kärlhändelser och LDL-sänkning som visats gälla för statinbehandling i CTT Collaboration:s metaanalys.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	<p>Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter med HoFH som behandlas med Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling med LDL-afäres som tillägg till optimal farmakologisk behandling. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) under ett livstidsperspektiv.</p> <p>TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd associerade med HoFH. Däremot är det osäkert huruvida antaganden om ålder, optimal farmakologisk behandling och tidigare kardiovaskulär sjukdom i den hälsoekonomiska analysen återspeglar svenska patienter som kommer vara aktuella för behandling med Evkeeza.</p>
<b>Modellering av klinisk Effekt</b>	<p>I den hälsoekonomiska analysen antas att Evkeeza och LDL-afäres har en LDL-kolesterolsänkande effekt som är förknippad med en minskad risk för icke-dödliga och dödliga hjärt-kärlhändelser. Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är sänkning av LDL-kolesterol vilket översätts till en relativ riskreduktion av hjärt-kärlhändelser.</p> <p>Den relativa risken för hjärt-kärlhändelser som används i den hälsoekonomiska modellen vid olika risknivåer hämtades från metaanalysen CTT Collaboration vilket är i linje med tidigare ärenden inom terapiområdet.</p>
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>	<p>Efter en hjärt-kärlhändelse förflyttar sig patienter till ett försämrat hälsotillstånd som är förknippad med en lägre livskvalitet. Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med HoFH hämtas från olika källor, men är i linje med andra ärenden inom samma terapiområde. I den hälsoekonomiska modellen inkluderas även livskvalitetsavdrag i samband med LDL-afäres infusion, vilket har stor påverkan på resultatet.</p>
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	<p>Läkemedelskostnader för Evkeeza uppgår till 3,6 miljoner kronor per patient och år. Läkemedelskostnaden för jämförelsealternativet upp går till 1,2 miljoner kronor per patient och år. Andra centrala kostnader är kopplade till hjärt-kärlhändelser.</p>
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen</b>	<p>TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i de parametrar som går in i modellen för att skatta HoFH patienters kardiovaskulära risk och de utfallsmått som den hälsoekonomiska analysen resulterar i. Detta framförallt på grund av att det</p>

	<p>inte finns en jämförande studie mellan Evkeeza och LDL-afäres relativa effekt samt att de studier som används för att skatta risken att drabbas av hjärt-kärlhändelser i den hälsoekonomiska analysen inte baseras på patienter med HoFH.</p>
<p><b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b></p>	<p>Mot bakgrund av att effektstorleken av Evkeeza relativt jämförelsealternativen är förknippad med mycket hög osäkerhet redovisar TLV inte något eget grundscenario. I stället presenterar TLV en scenarioanalys för jämförelsealternativet där Evkeeza antas ha bättre effekt än LDL-afäres avseende LDL-kolesterolsänkning.</p> <p>Resultatet i TLV:s scenarioanalys 1 visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till 49,2 miljoner kronor.</p> <p>Vidare redovisar TLV ytterligare en scenarioanalys där Evkeeza jämförs mot inget tillägg till optimal farmakologisk behandling.</p> <p>Resultatet i TLV:s scenarioanalys 2 visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till 49,5 miljoner kronor.</p>

# Innehåll

---

<b>Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).....</b>	<b>6</b>
<b>1 Läkemedlet.....</b>	<b>6</b>
1.1 Indikation.....	7
1.2 Verkningsmekanism.....	7
1.3 Dosering/administrering .....	7
<b>2 Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>7</b>
<b>3 Jämförelsealternativ .....</b>	<b>8</b>
<b>4 Relativ klinisk effekt och säkerhet.....</b>	<b>9</b>
4.1 Kliniska studier .....	9
4.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt.....	13
<b>5 Hälsoekonomi .....</b>	<b>18</b>
5.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	18
5.2 Effektmått.....	20
5.3 Kostnader.....	24
<b>6 Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>26</b>
6.2 TLV:s analyser .....	27
6.3 Samlad bedömning av resultaten .....	31
<b>7 Referenser.....</b>	<b>33</b>

## Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

---

Med lipidrubbningar, dyslipidemi, avses förhöjda plasmahalter av total kolesterol, LDL-kolesterol (Low Density Lipoprotein, LDL-C) eller triglycerider eller sänkt halt av det skyddande lipoproteinet HDL (High Density Lipoprotein). Dyslipidemi är vanligt i populationer med en västerländsk livsstil. Rubbningen kan vara genetiskt betingad primär dyslipidemi eller sekundär till livsstilsfaktorer (till exempel kost, alkohol), andra sjukdomar (till exempel diabetes, hypotyreos, nefrotiskt syndrom) eller vara en kombination av flera orsaker som till exempel diabetes vilket kan försvåra indelningen i primär och sekundär sjukdom [1].

Förhöjd nivå av LDL-kolesterol är förknippad med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. För patienter som inte har etablerad kardiovaskulär sjukdom (primärpreventionspatienter) används förhållandet för att skatta en tioårsrisk för död i kardiovaskulär händelse med hjälp av verktyget SCORE2. Enligt SCORE2 är en specifik nivå av total kolesterol direkt kopplad till en viss risk utifrån övriga riskfaktorer (kön, ålder, rökning och blodtryck) som också vägs in [2] [3] [4]. För patienter som har etablerad kardiovaskulär sjukdom (sekundärpreventionspatienter) är skattningen av kardiovaskulär risk mer komplex och fler individuella riskfaktorer måste beaktas för att kunna göra en sammanvägd riskbedömning (SCORE2 är inte tillämpligt för dessa patienter). LDL-kolesterol utgör en risk redan vid en lägre nivå vid sekundär prevention jämfört med primärprevention, vilket speglas i att sekundärpreventionspatienter har ett lägre målvärde för LDL-kolesterol än vid primärprevention enligt europeiska och svenska rekommendationer (se avsnitt 3).

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är en genetisk sjukdom som kännetecknas av kraftigt förhöjda värden av LDL-kolesterol. Sjukdomen diagnostiseras vid födseln, består livet ut och kan leda till tidig utveckling av arterosklerotisk kardiovaskulär hjärtkärlsjukdom (ASCVD<sup>1</sup>). FH delas in i två olika genetiska former; en heterozygot form (HeFH), med en nedsatt LDL-receptor (LDLR)-aktivitet och som drabbar ungefär 1/300 samt en mera sällsynt homozygot form (homozygot familjär hyperkolesterolemi, HoFH) med praktiskt taget ingen LDLR-aktivitet och som drabbar 1/300 000-1/1 000 000. De som har partiell LDL-receptoraktivitet (HeFH) har en bättre prognos, även om de flesta utvecklar ASCVD vid 30 års ålder om HoFH lämnas obehandlad [5].

Sjukdomen HoFH är associerad med två bakomliggande genetiska mutationer, none/null (med 2-25 procent LDL-receptoraktivitet) respektive null/null (< 2 procent LDL-receptoraktivitet), vilka ger upphov till nedsatt respektive så gott som avsaknad av LDLR-aktivitet [6]. Den innebär en signifikant ökad risk för tidiga kardiovaskulära händelser såsom hjärtinfarkt (MI), stroke och hjärtsvikt och om en patient lämnas obehandlad, finns även en risk för plötslig död redan efter det första eller andra årtiondet [7]. Även, med idag tillgängliga lipidsänkande terapier når många patienter fortfarande inte sitt målvärde för LDL-kolesterol och löper följaktligen då fortfarande hög risk för att drabbas av en kardiovaskulär händelse [5].

Det övergripande målet med terapi för behandling av HoFH är att sänka LDL-kolesterol och därmed minska risken för hjärt-kärlhändelser och kardiovaskulär död [8].

### 1 Läkemedlet

---

Evkeeza innehåller den aktiva substansen evinakumab, vilket är en monoklonal antikropp. Läkemedlet godkändes 22 april 2021 vid ett centraliserat förfarande.

---

<sup>1</sup> Aterosklerotisk kardiovaskulär hjärt-kärlsjukdom, även känd som ASCVD, orsakas av plackupbyggnad i artärväggarna och hänvisar till tillstånd som inkluderar: kranskärlssjukdom (CHD), såsom hjärtinfarkt, angina och kranskärlsstenos (Ref: American Heart Association, <https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/ascvd>, 2023).

## 1.1 Indikation

Evkeeza är avsett som ett komplement till diet och andra behandlingar för sänkning av kolesterol av typen lågdensitetslipoproteiner (LDL-kolesterol) hos vuxna och ungdomar i åldern 5 år och äldre med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).

## 1.2 Verkningsmekanism

Evinakumab är en rekombinant human monoklonal antikropp som specifikt binder till och hämmar proteinet angiopoetin like 3 (ANGPTL3). Genom att hämma detta protein som uttrycks i levern, minskar plasmanivåer av triglycerider, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol [9].

## 1.3 Dosering/administrering

Innan behandlingen med evinakumab påbörjas ska patienten vara insatt på optimal behandling för sänkning av LDL-kolesterol.

Behandling med evinakumab bör initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av lipidsjukdomar.

### Dosering

Den rekommenderade dosen är 15 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 60 minuter, en gång i månaden (var fjärde vecka).

### Administrering

Om lösningen förvarats i kylskåp ska lösningen nå rumstemperatur (upp till 25 °C) före administrering.

## 2 Aktuella behandlingsrekommendationer

*År 2016 utfärdade de europeiska specialistföreningarna European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) behandlingsmål för LDL-kolesterol med utgångspunkt från om den aterosklerotisk kardiovaskulära risken kategoriseras som "låg", "måttlig", "hög" eller "mycket hög". Målen reviderades år 2019 och behandlingsrekommendationerna nedan utgår, när annat inte anges, ifrån ESC:s senaste uppdaterade behandlingsriktlinjer vid HoFH (2023) [10].*

Det finns ingen allmän definition på "avancerade lipidrubbingar", i vilka HoFH ingår, men dessa brukar definieras som LDL-kolesterol  $\geq 5$  mmol/l. HoFH utmärks av LDL-kolesterol  $> 13$  mmol/l hos vuxna,  $> 11$  mmol/l hos barn och ungdomar [11]. Målet med behandlingen vid HoFH syftar till att reducera de höga kolesterolnivåerna, med målnivån för LDL-kolesterol  $\leq 2.0$  mmol/l [12] [11]. ESC/EAS rekommenderar LDL-kolesterolvärden under 1,4 mmol/l och minst 50 procent minskning av LDL vid mycket hög risk för kardiovaskulära händelser. Vid hög risk rekommenderas LDL under 1,8 mmol/l och minst 50 procent minskning av LDL-kolesterol.

Vid diagnos eller när mycket höga kolesterolvärden dokumenterats, oberoende av eventuella aterosklerotiska manifestationer, utgörs första linjens behandling av förändring av livsstilsfaktorer (kost och motion) samt en kolesterolsänkande läkemedelsbehandling bestående av en kombination av högintensiv statinbehandling (atorvastatin, rosuvastatin) med tillägg av ezetimib, som förstärker statinernas effekt. För en majoritet av patienter med mycket höga kolesterolvärden (HoFH-patienter) uppnås inte målvärdet med enbart statiner och ezetimib. I andra linjens behandling adderas då PCSK9-hämmare såsom Repatha (evolokumab) och Praluent (alirokumab), vilket i tillägg till statiner bör halvera LDL-kolesterolnivåerna, monoklonala antikroppar som verkar genom att bromsa nedbrytningen av LDL-receptorer i levern, eller nytillkommet Leqvio (inklisiran). Preparaten ges subkutant varannan (eller var fjärde) vecka och säkerhetsprofilen är mycket god.

Vid FH bör läkemedelsbehandling starta i 10-årsåldern och målet med behandlingen är LDL-kolesterolvärden  $<3,5$  mmol/l [11] [13]. Vid LDL-kolesterol  $\geq 8$  mmol/l anger ESC att LDL-afères, en dialysliknande kolesterolsänkande behandling som utgör tredje linjens behandling, ska erbjudas vuxna patienter och barn så tidigt som möjligt, gärna i samband med diagnos, samtidigt som maximal tolererbar farmakologisk terapi ska bibehållas. Det vill säga då farmakologisk behandling inte har tillräcklig effekt, eller då PCSK9-hämmare eller andra nyare terapier (såsom lomitapide, ANGPTL-3-hämmaren evinakumab inte finns tillgängliga. Möjligheten att utföra LDL-afères begränsas i praktiken utav en hög kostnad, tillgänglighet och att denna behandling är en tidskrävande procedur som påverkar patientens livskvalité [10].

Det övergripande målet med terapi för behandling av HoFH är att sänka LDL-kolesterol och därmed minska risken för hjärt-kärlhändelser och kardiovaskulär död [8]. I svåra fall och vid hastig allvarlig sjukdomsprogression, vilket berör en mindre grupp patienter, kan lever-/hjärttransplantation komma att utgöra ett behandlingsalternativ.

### 3 Jämförelsealternativ

Företaget anger att LDL-afères, i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner och ezetimib, PCSK9-hämmare exkluderad), utgör relevant jämförelsealternativ till Evkeeza. Detta utifrån att existerande farmakologiska behandlingar har begränsad effekt avseende sänkning av LDL-kolesterolnivåer och att det sammantaget finns ett behov av nya behandlingsalternativ, speciellt för de mest drabbade genotyperna (patienter med null/null-mutationen). Vidare anger företaget att bristfällig dokumentation på PCSK9-hämmares effekt, liksom utifrån deras kommunikation med tillfrågade experter, är förklaringen till att PCSK9-hämmare inte ska ingå i standardbehandlingen.

Företaget anger att samtida användning av olika läkemedel (polyfarmaci), på grund av potentiella läkemedelsinteraktioner, kan begränsa användningen av ett eller flera preparat. Vid behandling med statiner, det vanligast förekommande lipidsänkande läkemedlet, anger företaget att sådana oönskade interaktioner är vanliga. Företaget anger att statiner och PCSK9-hämmare (som evolocumab) har visat endast begränsad effekt hos patienter med HoFH. Specifikt för evolocumab, liksom för ezetimib, är att effekten är beroende av patientens genotyp och förekomst av LDL-receptorer. Företaget anger att LDL-afères är ett behandlingsalternativ för de svårast drabbade patienterna, men att det samtidigt är en komplex och tidskrävande behandling.

Sammanfattningsvis anger företaget att HoFH-patienter svarar otillräckligt på tillgängliga farmakologiska behandlingar. Därför rekommenderas dessutom LDL-afères, en till två gånger i veckan, för att uppnå och bibehålla låga LDL-kolesterolnivåer. Enligt företaget skulle därför Evkeeza, med stöd av de key opinion leaders som företaget har konsulterat, vara en tredje linjens behandling och då ersätta användningen av LDL-afères hos HoFH-patienter.

#### TLV:s diskussion

Behandlingsriktlinjerna anger att om en önskvärd LDL-kolesterolnivåsänkning inte uppnås med statiner och ezetimib (första linjens behandling), sker tillägg av PCSK9-hämmare (andra linjens behandling). Då patienter inte når målnivåerna för LDL-kolesterol med enbart optimal farmakologisk behandling anger riktlinjerna liksom standardpraxis en kombination av första och andra linjens farmakologiska behandling tillsammans med LDL-afères (tredje linjens behandling), med avsikt att sänka LDL-kolesterolnivån [14]. Samtidigt som maximal tolererbar farmakologisk terapi ska bibehållas.

TLV konstaterar att behandlingsriktlinjerna, liksom av TLV tillfrågad klinisk expert, anger att PCSK9-hämmare ingår i standardbehandlingen. Detta trots att effekten av PCSK9-hämmare varierar, främst utifrån LDL-receptorfunktion, med sämst eller ingen effekt hos de värst



drabbade patienterna (det vill säga patienter med null/null-mutation). Noterbart är även att genotypen dock inte definitivt kan förutsäga behandlingsvar hos en enskild patient och att denna patientgrupp utgör en begränsad del av den patientpopulation som avses [10].

TLV konstaterar, med stöd av klinisk expert, att LDL-afäres används i svensk klinisk praxis och då främst när effekten av läkemedel är otillräcklig. Experten anger, i likhet med Kanadas utvärderingsmyndighet (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) utvärdering, att användning av Evkeeza kan bli aktuell efter optimerad farmakologisk behandling och främst för behandlingsresistenta patienter, med eller utan samtidig afäresbehandling [15].

Enligt TLV:s allmänna råd och ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

LDL-afäres ger upphov till höga behandlingskostnader per patient och år. I södra sjukvårdsregionen prislista för 2024 framgår det att LDL-afäres kostar cirka 22 000 kronor per tillfälle och beroende på frekvens uppgår behandlingskostnaden mellan 750 000 till 1 800 000 kronor per patient och år. Mot bakgrund av de höga behandlingskostnaderna för LDL-afäres anser TLV att det råder osäkerhet kring huruvida LDL-afäres kan antas vara kostnadseffektivt.

**TLV:s bedömning:** För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) bedömer TLV att LDL-afäres, i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare), är relevant jämförelsealternativ till Evkeeza i tillägg till optimal farmakologisk behandling. Detta eftersom LDL-afäres används i svensk klinisk praxis och Evkeeza skulle ersätta dagens behandling med LDL-afäres.

LDL-afäres ger dock upphov till höga behandlingskostnader per patient och år och det råder osäkerheter kring huruvida LDL-afäres kan antas vara kostnadseffektivt. Mot denna bakgrund kompletterar TLV den hälsoekonomiska analysen med ett ytterligare jämförelsealternativ, avseende samma patientpopulation; inget tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare).

## 4 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 4.1 Kliniska studier

ELIPSE-HoFH var en multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie vars syfte var att utvärdera effekten och säkerheten av evinakumab, jämfört med placebo, hos patienter med HoFH efter 24 veckors behandling, följt av en 24 veckors öppen behandlingsperiod. Det primära effektmåttet var procentuell förändring av LDL-kolesterol från baslinjen till vecka 24 (den dubbelblinda behandlingsperioden) [6].

ELIPSE-OLE var en nyligen avslutad öppen fas III förlängningsstudie, med upp till 192 veckors uppföljning, för att på lång sikt utvärdera säkerhet och effekt av evinakumab hos patienter med HoFH. Det primära effektmåttet var incidens och svårighetsgrad av biverkningar uppkomna under behandling med evinakumab (treatment-emerged adverse event, TEAE<sup>2</sup>) och genomsnittlig absolut och procentuell förändring av LDL-kolesterol från baslinjen över tid [16].

<sup>2</sup> Treatment emerged adverse event (TEAE) är en adverse event som inträffar efter första doseringstillfället (Källa: NDA Clinical Review and Evaluation, <https://www.fda.gov/media/133418/download>).

R1500-CL-17100 är en pågående tredelad, fas 1b/3 enarmad öppen studie som utvärderar effekt, säkerhet och farmakokinetik för evinakumab hos totalt 20 pediatrika patienter med HoFH i åldern  $\geq 5$  till  $< 12$  år. Syftet med studien är att, efter att ha säkerställt lämplig dos för den pediatrika populationen, utvärdera effekt och säkerhet hos dessa HoFH-patienter. Det primära effektmåttet är procentuell förändring av LDL-kolesterol från baslinjen till sex månader [17].

Se Tabell 1 för en översikt.

Tabell 1: Sammanfattning av de kliniska studierna

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ELIPSE-HoFH [6]	En fas III, 24 veckors multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie. Följt av en 24 veckors öppen behandlingsperiod.	Placebo	N=65 Vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre med HoFH.	Vid vecka 24 var skillnaden mellan behandlingen för evinakumab och placebo i procentuell förändring av LDL-C från baslinjen -49 % (95 % KI: -65,0 % till -33,1 %; $p < 0,0001$ ). Vid vecka 48 varierade den procentuella förändringen från -42,7% till -55,8%.
ELIPSE-OLE [16]	En fas III, upp till 192 veckors förlängningsstudie (effekt och säkerhetsstudie).	Ingen förändring av pågående lipidsänkande terapi (statiner, ezetimib, PCSK9-hämmare, lomitapid och LDL-aferes)	N=116 Vuxna och ungdomar 12 år och äldre med HoFH.	Vid 24 veckors behandling var medelvärdet av LDL-C-reduktionen 43,6 %. Med bibehållen effekt vid vecka 48 (43,9 procent).  Evinakumab tolererades, i likhet med ELIPSE-HoFH-studien, väl bland både vuxna och ungdomar.
R1500-CL-17100 [17]	En pågående öppen enkelarmad fas 1b-studie i tre delar: farmakokinetik/dynamik, primär effekt och säkerhet följt av 48 veckors behandlingsperiod följt av 24 veckors uppföljningsperiod.	-	N=20 Patienter med HoFH i åldrarna 5 till 11 år.	Vid 6 månaders behandling var skillnaden mellan behandlingen för evinakumab i genomsnittlig procentuell förändring av LDL-C från baslinjen -48,3 % (95% KI: -27,8 % till -68,9 %).

## Metod

### ELIPSE-HoFH

I studien screenades totalt 75 patienter och de som inte hade en klinisk eller genetisk diagnos för HoFH uteslöts, varefter 65 patienter över 12 års ålder med HoFH och en pågående stabil lipidsänkande behandling med maximal tolererad dos randomiserades.

Diagnosen av HoFH bestämdes genom genetisk testning eller genom närvaron av följande kliniska kriterier: historik av en obehandlad total kolesterolnivå (TC)  $> 500$  mg/dl (13 mmol/l), tillsammans med antingen xantomatos<sup>3</sup> eller dokumenterad TC  $> 250$  mg/dl (6,47 mmol/l) hos båda föräldrarna. Patienter oavsett mutationsstatus inkluderades i studien där 35 procent (15 av 43 patienter) hade  $< 15$  procent receptoraktivitet (här definierade som null-null) i evinakumabarmen respektive 27 procent (sex av 22 patienter) i placebogruppen. [6].

Vid baslinjen behandlades 94 procent av patienterna med statiner, 75 procent fick ezetimib, 77 procent fick PCSK9-hämmare, 22 procent fick lomitapid och 34 procent fick LDL-aferes.

<sup>3</sup> En leversjukdom som innebär stor kolesterolsamling orsakad av bristande gallsyrasyntes i kroppen före 10 års ålder (Läkartidningen 39/2018).

Medelåldern vid baslinjen var 42 år (intervall 12–75 år) med 12 procent  $\geq$  65 år; 54 procent kvinnor, 74 procent vita, 15 procent asiatiska, 3 procent svarta och 8 procent övriga, eller inte rapporterade [6, 18].

Under den dubbelblinda behandlingsperioden randomiserades 43 patienter för att få intravenöst evinakumab 15 mg/kg var fjärde vecka och 22 patienter fick placebo. Efter den dubbelblinda behandlingsperioden fick 64 av de 65 randomiserade patienterna som gick in i den öppna behandlingsperioden evinakumab.

### *ELIPSE-OLE*

I studien inkluderades totalt 116 HoFH-patienter i åldrarna 12 år och äldre, obehandlade eller som tidigare hade behandlats med evinakumab (inklusive deltagare ifrån ELIPSE-studien). Samtliga patienter erhöll evinakumab (15 mg/kg kroppsvikt intravenöst) var fjärde vecka, utan förändring i lipidsänkande terapi (statiner, ezetimib, PCSK9-hämmare och LDL-afäres) under deltagande i studien. Patienter oavsett mutationsstatus, inklusive patienter med null/null-mutationen, inkluderades i studien. Effektdata analyserades för samtliga patienter som hade erhållit minst en dos av evinakumab.

### *R1500-CL-17100 (pedriatisk population)*

Studien består av 3 delar: farmakokinetik/-dynamik (enkeldos, del A), primär effekt och säkerhet (dos var fjärde vecka i 24 veckor, del B) och 48 veckors behandlingsperiod med 24 veckors uppföljningsperiod, del C).

Efter avslutad del A utvärderades PK, LDL-kolesterol och säkerhetsdata för att fastställa den dos som ska användas i delarna B och C. Dosen i efterföljande delar fastställdes till 15 mg/kg (intravenöst var fjärde vecka, iv Q4W), samma dos som är godkänd för patienter  $\geq$ 12 år.

## **Resultat**

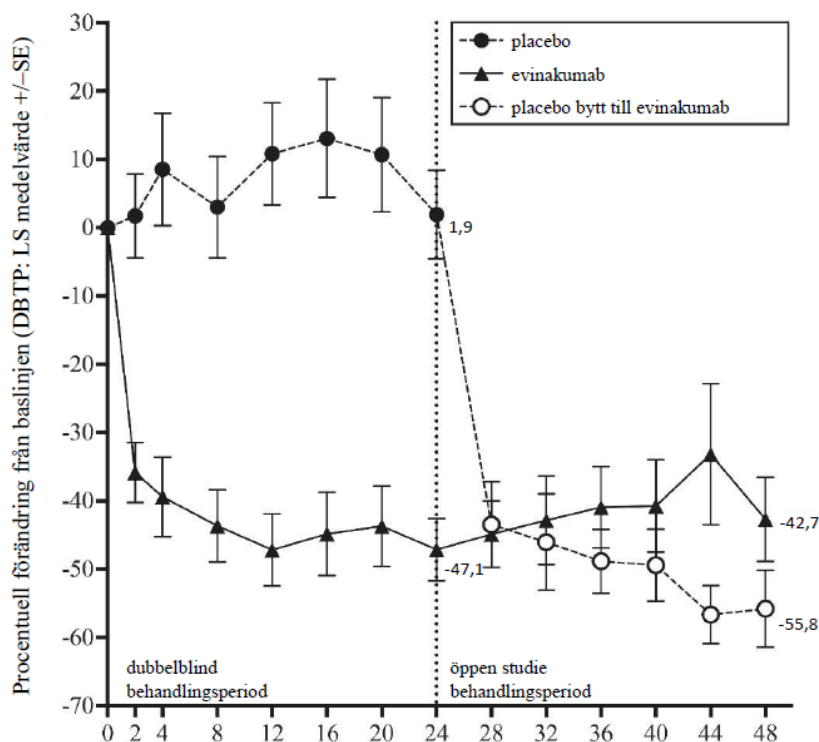
### *ELIPSE-HoFH*

Vid vecka 24 var medelvärdet för skillnaden mellan behandlingen för evinakumab och placebo i genomsnittlig procentuell förändring av LDL-kolesterol från baslinjen -49,0 procent (95 % KI: -65,0 % till -33,1 %;  $p < 0,0001$ ). För effektresultat se Tabell 2 [18].

Tabell 2: Effekten av evinakumab på LDL-kolesterol hos patienter med HoFH.

	Baslinje (medelvärde), mmol/l (N = 65)	Procentuell förändring för medelvärde eller förändring från baslinjen vid vecka 24		Skillnad från placebo (95 % KI)	p-värde
		Evinakumab (N = 43)	Placebo (N = 22)		
LDL-C (procentuell förändring)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 %	<0,0001
LDL-C (absolut förändring) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 till -2,3)	<0,0001

Den genomsnittliga procentuella förändringen i LDL-kolesterol från baslinje till vecka 48 varierade från -42,7 procent till -55,8 procent. Figur 1 visar den genomsnittliga procentuella förändringen för LDL-kolesterol från baslinjen för den dubbelblinda och observerade genomsnittliga procentuella förändringen för de öppna behandlingsperioderna för patienter som fick evinakumab eller placebo under den dubbelblinda behandlingsperioden [18].

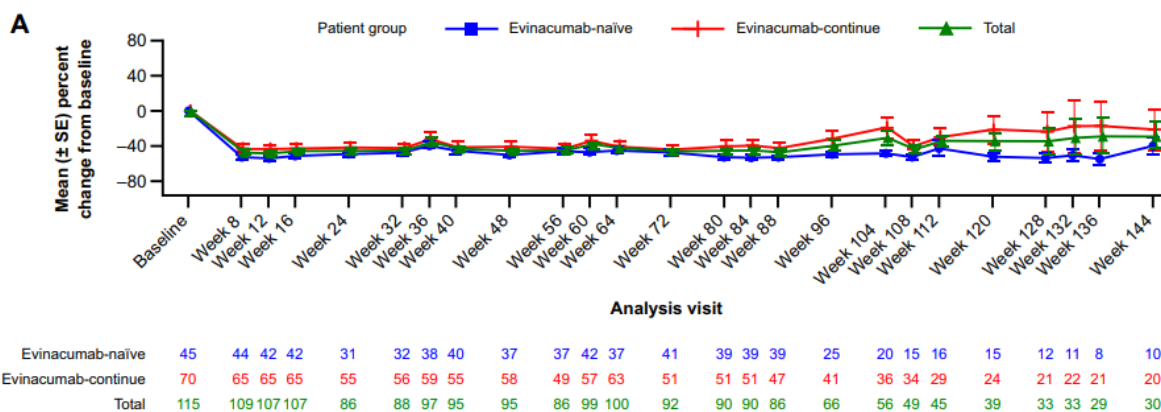


Figur 1: Genomsnittlig procentuell förändring för LDL-kolesterol från baslinjen över tid till vecka 24, och observerad genomsnittlig procentuell förändring från vecka 28 till vecka 48 i ELIPSE-HoFH-studien.

Den procentuella förändringen i LDL-kolesterolnivåer från studiestart till vecka 24 var konsekvent över alla bakgrundsterapier, inklusive statiner, ezetimib, lomitapid, PCSK9-hämmare och aferes.

#### ELIPSE-OLE

Innan behandling med evinakumab påbörjades erhöll patienterna statiner (92 procent av studiedeltagarna varav 80 procent högintensiva statiner), ezetimib (80 procent), PCSK9-hämmare (62 procent), lomitapid (20 procent) respektive LDL-aferes (39 procent). Medelvärdet av reduktionen av LDL-kolesterolnivåerna från baslinjen till vecka 24 var 43,6 procent i den sammanslagna patientpopulationen (evinakumab-naiva respektive tidigare evinakumabmedicerade patienter). Medelvärdet bibehölls och vid vecka 48 var reduktionen 43,9 procent (se Figur 2 för detaljer).



Figur 2: Procentuell förändring i LDL-C från baslinjen till vecka 144 efter behandling med evinacumab. Evinacumabnaïva patienter är tidigare obehandlade, medans tidigare behandlade patienter, tillika tidigare studiedeltagare, benämns "evinacumab-continue" ovan.

Sammanfattningsvis tolererades evinacumab väl av både vuxna och ungdomar med HoFH, vilket även observerades i ELIPSE-HoFH-studien. De flesta biverkningar uppkomna under behandling med evinacumab (TEAE) hade mild eller måttlig svårighetsgrad och inga kliniskt signifikanta förändringar identifierades under de första 24 veckorna av den öppna behandlingsperioden. Säkerhetsprofilen för evinacumab överensstämde med den i den pivotala ELIPSE-HoFH-studien, då incidensen av TEAE var cirka 66 procent och de vanligaste TEAE var nasofaryngit, influensaliknande sjukdom och huvudvärk [16].

#### R1500-CL-17100

I CL-17100-studien var den procentuella ändringen från baslinjen i LDL-kolesterol för patienter som hade eller inte hade fått tidigare LDL-afäres, förenlig med resultaten från både dubbelblinda och öppna behandlingsperioder i ELIPSE-studien.

I den primära effektanalysen (juni 2022) resulterade behandling med evinacumab i en minskning av det primära effektmåttet genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen i LDL-kolesterol vid vecka 24 på -48,3 procent (95 % KI 68,8 till 27,8) i del B. Vilket motsvarar en absolut medelförändring av LDL-kolesterol på cirka -3,4 mmol/l, vilket betraktas som kliniskt relevant. Minskningen av LDL-kolesterol med evinacumab observerades så tidigt som vecka 1 och ihållande över 24 veckor i del B [17].

#### Biverkningar

Produktresumén för Evkeeza anger att de oftast förekommande biverkningarna är vanlig förkylning (nasofaryngit, 14 procent), influensaliknande sjukdom (8 procent), yrsel (6 procent), ryggsmärtor (5 procent) och illamående (5 procent). Den allvarligaste biverkningen är överkänslighetsreaktioner (anafylaxi, 1 procent) [18].

## 4.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

#### Klinisk effekt avseende minskning av LDL-kolesterol jämfört med LDL-afäres

Företaget uppger att det saknas direkt jämförande studier mellan evinacumab (Evkeeza) och LDL-afäres. Vidare uppger företaget att det inte är möjligt att utföra en indirekt jämförelse, på grund av skillnader i studiedesign, baslinjeegenskaper hos olika populationer respektive olika inklusions- och exklusionskriterier vilket bidrar till en låg validitet.

I stället för att utföra en indirekt jämförelse har företaget, utifrån en systematisk litteratursöknings (SLR) eller riktad litteratursökning, sammanställt [----] olika observationsstudier som visar den långsiktiga LDL-kolesterolreduktionen för patienter med HoFH (över tid). Resultatet från denna sammanställning visar att LDL-afäres ger en reduktion av LDL-kolesterol på [-----] procent och företaget anger den genomsnittliga procentuella minskningen av LDL-

kolesterol för långtidseffekt av aferes till [--] procent. Den intermediära effekten av LDL-aferes anges till intervallet 60 procent till 75 procent. Med intermediär avses den initiala effekten av LDL-aferes, vilken antas minska över tid till nästkommande LDL-aferesbehandling. Vilket medför att den genomsnittliga procentuella minskningen av LDL-aferes är lägre än den intermediära.

#### *Risk för hjärt-kärlhändelser och kardiovaskulär död*

För att korrelera LDL-kolesterolnivåer med risk för kardiovaskulära händelser utgår företaget ifrån att det är epidemiologiskt och genetiskt fastställt att lägre LDL-kolesterolnivåer minskar risken för hjärt-kärlhändelser och kardiovaskulär död (CV-död) [8].

#### **The Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (2015)**

“The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration” är ett projekt som syftar till att genomföra periodiska metaanalyser av stora långtidsstudier av lipidsänkande behandling, inkluderande 27 randomiserade kliniska prövningar med drygt 170 000 deltagare. Flera olika metaanalyser har publicerats, vilka samtliga ger stöd för att LDL-sänkning med statiner ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom. Dessa analyser visar att risken för hjärt-kärlhändelser och vaskulär död minskar med cirka en femtedel (det vill säga cirka 20 procent) för varje 1 mmol/l som LDL-kolesterol sänks, hos både kvinnor och män, och att ytterligare nytta uppnås med mer intensiv statinbehandling [8].

#### **Navarese et al. (2015)**

För att ge stöd för att LDL-sänkning ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom har företaget inkommit med en metaanalys från Navarese et al. (2015). Denna metaanalys, inkluderande 24 studier med 10 159 patienter, visade vid behandling med PCSK9-hämmare i tillägg till statiner, en signifikant reduktion på 47 procent av LDL-kolesterol (jämfört med inget tillägg av PCSK9-hämmare). PCSK9-hämmare reducerade dödlighet av alla orsaker (oddsratio 0,45, konfidensintervall 0,23 till 0,86,  $p = 0,015$ ) liksom kardiovaskulär död (CV-död, oddsratio 0,50, konfidensintervall 0,23 till 1,10,  $p = 0,084$ ) [19].

#### **Navarese et al. (2018)**

För att ge ytterligare stöd för att LDL-sänkning ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom, har företaget även inkommit med ytterligare en metaanalys från Navarese et al. (2018). En minskning av LDL-kolesterol om 1 mmol/l skattas minska risken för instabil angina och icke dödlig hjärtinfarkt med 15 procent, icke dödlig stroke med 1 procent och CV-död med 11 procent.

Denna metaanalys, inkluderande 34 randomiserade kliniska prövningar med drygt 270 000 deltagare, visade att mer intensiv LDL-kolesterolsänkande behandling var associerad med en större minskning av total mortalitet, med ett liknande förhållande avseende CV-död, i studier med högre LDL-kolesterolnivåer vid baslinjen. Men varierade utifrån baslinjenivån av LDL-kolesterol och endast då baslinjenivån var 100 mg/dl (2,6 mmol/l) eller högre.

I 26 studier fick patienterna statinbehandling (monoterapi), i tre studier statiner och ezetimib och i 5 studier statiner och PCSK9-hämmare. Studier med baslinjenivåer av LDL-kolesterol på 160 mg/dl (4,1 mmol/l) eller mer hade den största minskningen av dödlighet av alla orsaker. Baslinje-LDL-kolesterolnivåer varierade från 92 mg/dl (2,4 mmol/l) till 192 mg/dl (5,0 mmol/l) och ett av inklusionskriterierna var att patienten använde statiner, icke-statiner eller statiner i kombination med PCSK9-inhiberande läkemedel [20].

#### **Thompson et al. (2015)**

I företagets grundscenari skattas risken för framtida hjärt-kärlhändelser vid baslinjen med hjälp av data från Thompson et al. (2015). Med utgångspunkt ifrån 44 HoFH-patienters lipidstatus utvärderade denna studie under en 50-årsperiod, år 1964 till och med år 2014 vid en sjukvårdsmottagning i Storbritannien, patienternas risk för att drabbas av CV-död.

I denna retrospektiva kohort fick 89 procent (n=39/44) av patienterna statiner och 59 procent (n=26/44) behandlades med aferes. Lägre (total) kolesterolnivåer under behandling och färre kardiovaskulära biverkningar hos de HoFH-patienter som fortfarande lever, återspeglar framsteg inom aferes och läkemedelsbehandling sedan 1990-talet [21].

#### **Ward et al. (2007)**

För att skatta förhållandet mellan dödlig och icke-dödlig hjärt-kärlhändelse använder företaget denna metaanalys, som tyder på att statinterapi är förknippat med en statistiskt signifikant minskning av risken för primär och sekundär hjärt-kärlhändelse.

Denna metaanalys, inkluderande 31 randomiserade studier, jämförde en statin med placebo eller med en annan statin. Den kliniska effektiviteten (även kostnadseffektiviteten) av statiner för primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser (såsom kranskärlshändelser) i vuxna med, eller som riskerar att drabbas av, kranskärlsjukdom utvärderades [22].

#### **Smolina et al. (2012)**

För att ta hänsyn till hur patienters tidigare historik av kardiovaskulära händelser, påverkar risk för framtida hjärt-kärlhändelser, hämtas riskkvoter från Smolina et al. (2012). Patienter med en tidigare akut hjärtinfarkt förväntas ha en högre risk för framtida hjärt-kärlhändelser, jämfört med de som inte tidigare haft en akut hjärtinfarkt (hjärt-kärlhändelsenaiva patienter). Baserat på ett urval av 387 000 hjärtinfarktpatienter, som hade haft och överlevt denna i minst 30 dagar, uppskattades att risken för att dö i en ny hjärtinfarkt var 1,5 gånger högre hos än för de som inte haft en tidigare första hjärtinfarkt [23].

### **TLV:s diskussion**

#### *Relativ effekt (jämfört med LDL-afares)*

Det saknas såväl en direkt som indirekt jämförelse av evinakumab jämfört med LDL-afares, i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare). Företaget har därför lämnat in en systematisk litteraturöversikt bestående av sex olika observationsstudier, som stöd för sin bedömning av den relativa effekten mellan behandling med evinakumab respektive LDL-afares. Baserat endast på denna översikt anger företaget att LDL-afares sänker LDL-kolesterolnivåerna med [--] procent.

TLV:s kliniska expert anger att behandling med LDL-afares en gång i veckan enligt International Atherosclerosis Society initialt reducerar LDL-kolesterolnivåerna med 64-76 procent. Varefter sänkningen avtar och över tid återgår nivåerna till den innan påbörjad behandling. För att bibehålla önskad nivå av LDL-kolesterol, är det därför nödvändigt att genomföra aferesbehandling varje eller varannan vecka. Det är utifrån denna fluktuation inte möjligt att vid behandling med LDL-afares, fastställa en fast procentsats för LDL-kolesterolreduktionen. TLV noterar att företagets uppskattade LDL-kolesterolreduktionen med [--] procent med LDL-afaresbehandling är i samma storleksordning som den av CADTH i sin rapport angivna (cirka 27 procent) [15]. TLV anser därför att denna uppskattning är rimligt. Och vidare att skattningen är förknippad med mycket hög osäkerhet eftersom slutsatsen baseras på en sammanställning av observationsstudier och i avsaknad av både direkt och indirekt jämförande studier.

#### *Relativ effekt (jämfört med inget tillägg till optimal farmakologisk behandling, statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare)*

ELIPSE-HoFH visade att evinakumab (efter 24 veckor) sänker LDL-kolesterolnivåerna med 49 procent i jämförelse med placebo (i tillägg till bästa understödande behandling). Subgruppsanalyser visar att Evkeeza sänker LDL-kolesterolnivån med 52 procent för patienter som behandlades med statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare. Post hoc-analyser från ELIPSE-studien visar även att evinakumab har liknande effekt oavsett vilken behandling



patienterna hade vid baslinjen, varför TLV anser att det är rimligt att utgå från att evina-kumab sänker LDL-kolesterolnivå med 49 procent [6].

I ELIPSE-HoFH-studien behandlades 94 procent av patienterna med statiner, 75 procent med ezetimib, 77 procent med PCSK9-hämmare och 34 procent med LDL-aferes. Kombinationen statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare förekom hos 49 procent av deltagarna [6]. I ELIPSE-OLE behandlades patienterna vid studiestart med statiner (92 procent), ezetimib (80 procent), PCSK9-hämmare (62 procent), lomitapib (20 procent) respektive LDL-aferes (39 procent) [16]. Vilket även, konfirmerat av TLV:s expert, utgör optimal farmakologisk behandling för den svenska patientpopulationen (lomitapib exkluderad, på grund av biverkningar och negativ leverpåverkan).

TLV:s expert anger att åldern för diagnos har en stor spännvidd, att den svenska population med avseende på ålder och genetisk disposition är heterogen och till antalet liten. Vilket även gäller för patientgruppen i ELIPSE-HoFH-studien (medelålder 44 år, åldrar 12- >65 år). Med avseende på receptoraktivitet var 35 procent i den aktiva behandlingsgruppen respektive 27 procent i placebogruppen null/null-mutanter. Det förekommer enligt TLV:s kliniska expert null/null-patienter även i den svenska populationen, men dess antal är inte fastslaget.

Sammantaget och med stöd av klinisk expert anser TLV att studiepopulationen i studierna ELIPSE-HoFH respektive ELIPSE-OLE väl speglar den svenska patientpopulationen.

#### *Risk för kardiovaskulära händelser och död*

Både CTT Collaboration-studien och Navarese et al.-studierna (2015 och 2018) är två omfattande väl genomförda metaanalyser. Det som skiljer studierna åt är att patientpopulationen i Navarese et al. (2018) har en något förhöjd LDL-kolesterolnivå vid baslinjen, i jämförelse med CTT Collaboration-populationen. Navarese et al. (2018) visar en riskreduktion för hjärt-kärlhändelser och död för patienter som behandlas med statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare. CTT Collaboration-projektet redovisar även den en reduktion, av risk för hjärt-kärlhändelser och död, samtidigt som behandlingen här är begränsad till patienter som endast behandlas med statiner.

TLV har i tidigare ärende Repatha (dnr 1276/2017) konstaterat att det föreligger ett allmänt samband mellan LDL-nivå och kardiovaskulär risk och att detta har stöd i flera olika studier, till exempel genetiska, epidemiologiska och kliniska studier, vilket i sin tur ger stöd för antagandet att en sänkning av LDL-kolesterol ger nytta oavsett med vilken farmakologisk behandling som sänkningen uppnås. I detta ärende, liksom Leqvio (dnr 3870/2020), bedömde TLV att det var rimligt att utgå från CTT Collaboration-studien avseende riskreduktionen av hjärt-kärlhändelser. TLV anser att det även i detta ärende är rimligt att utgå från de förhållanden mellan LDL-sänkning och riskreduktion för hjärt-kärlhändelser som visats gälla för statinbehandling i CTT Collaboration:s metaanalys.

Metaanalysen ifrån Navarese et al. (2015) är utförd på ett begränsat antal patienter där endast en mindre andel är HoFH-patienter. Behandling med PCSK9-hämmare sker i tillägg till statiner. Metaanalysen Navarese et al. (2018) är utförd senare i tiden (än CTT Collaboration liksom Navarese et al. 2015) och denna patientpopulation har haft möjlighet att erhålla en behandling som tidigare inte fanns tillgänglig. I Navarese et al. (2018) behandlades patienterna med statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare.

Sammanfattningsvis anser TLV att CTT Collaboration liksom Navarese et al. (2015 och 2018)-metaanalyserna visar att det finns ett samband mellan LDL-kolesterolnivå och risk för hjärt-kärlhändelser. Storleken på riskreduktionen skiljer sig mellan de olika studierna där Navarese et al. (2015) har en högre och Navarese et al. (2018) har en lägre riskreduktion, utifrån den reduktion som CTT Collaboration-analysen redogör för. TLV anser att storleken på riskreduktionen, i relation till sänkning av LDL-kolesterolnivå, är förknippad med osäkerhet.



Studien av Thompson et al. (2011) baserades på 44 patienter med HoFH som utvärderades mellan 1964-2014 och där 89 procent av patienterna behandlades med statiner och 59 procent behandlades med aferes. Enligt TLV:s kliniska expert behandlas patienter i svensk klinisk praxis i enlighet med Europeiska riktlinjer med optimal farmakologisk behandling innefattande statiner, ezetimib, PCSK9-hämmare och/eller aferes

Studierna av Smolina et al. (2012) och Ward et al. (2007) är i sig relevanta studier för att skatta risk för hjärt-kärlhändelser och även en förhöjd risk för hjärt-kärlhändelser hos patienter med en tidigare historik av kardiovaskulära händelser. En brist i båda studierna är att de inte är utförda på patienter med HoFH, vilket medför en osäkerhet vad det gäller riskbedömning hos den patientpopulation för vilken Evkeeza är aktuell. Vidare kan tidsaspekten av när studiedata är insamlad ha inverkan på överförbarheten till svensk klinisk praxis av idag. Ingen av studierna lyckas troligtvis fånga är de framsteg som gjorts inom strokevården på senare tid, med tillägg av PCSK9-hämmare och ezetimib vilka sänker LDL-nivåerna ytterligare.

Samtidigt som överlevnaden hos HoFH-patienter är relaterad till LDL-kolesterolnivåer är den troligen inte, enligt TLV:s kliniska expert, enkelt relaterad till minskning av denna riskfaktor. TLV:s kliniska expert uppger att många patienter i Sverige kan anses välbehandlade även om vissa skulle ha nytta av ytterligare kolesterolsänkning. Vidare uppger TLV:s kliniska expert att det är svårt att jämföra Evkeeza och LDL-aferes effekt på hjärt-kärlhändelser, eftersom behandlingarna verkar på olika sätt (LDL-aferes minskar även Lp(a) och andra aterogena faktorer av betydelse för kardiovaskulär sjukdom och eventuella skillnader i kardiovaskulär riskreduktion går inte att uttala sig om utan direkta jämförelser av behandlingarna). Mot bakgrund av detta anser TLV att den relativa riskreduktionen på hjärt-kärlhändelser mellan Evkeeza och LDL-aferes är förknippad med mycket hög osäkerhet.

Sammanfattningsvis med avseende på bedömning av relativ effekt konstaterar TLV att det inkomna kliniska underlaget har stora brister och därmed är förknippat med mycket hög osäkerhet.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna, att evinakumab i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare) har signifikant bättre effekt än inget tillägg till optimal farmakologisk behandling, avseende procentuell förändring av LDL-kolesterol, och att denna effekt varade över tid för patienter med HoFH.

TLV bedömer, med stöd av kliniska studier, att evinakumab i tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib samt PCSK9-hämmare) förefaller ha numerärt bättre effekt än behandling med LDL-aferes med avseende på procentuell förändring av LDL-kolesterol för patienter med HoFH. Denna bedömning är, i avsaknad av en indirekt jämförelse, förknippad med mycket hög osäkerhet.

TLV konstaterar att det föreligger ett samband mellan LDL-nivå och risk för hjärt-kärlhändelser samt att det är rimligt att anta att en sänkning i LDL ger nytta oavsett med vilken farmakologisk behandling/intervention som sänkningen uppnås. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är rimligt att utgå från de förhållanden mellan riskreduktion för hjärt-kärlhändelser och LDL-sänkning som visats gälla för statinbehandling i CTT Colaboration:s metaanalys.

## 5 Hälsoekonomi

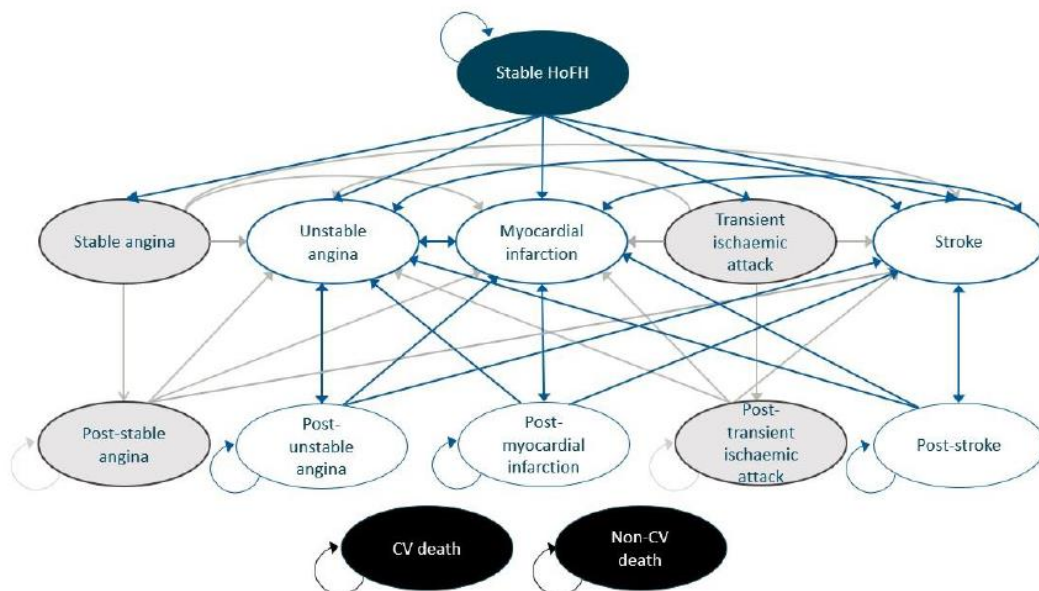
### 5.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell. I analysen jämförs Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling (statiner och ezetimib) med LDL-aferes som tillägg till optimal farmakologisk behandling. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) för Evkeeza över ett livstidsperspektiv.

Enligt företaget antas behandling med Evkeeza leda till högre kostnader, men en större LDL-kolesterolsänkning som i sin tur antas leda till minskad risk för hjärt-kärlhändelser och därmed ett ökat antal kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) i jämförelse med LDL-aferes.

Den hälsoekonomiska modellen består av 13 hälsotillstånd (se Figur 3).

- Stabil HoFH
- Event + postevent (hjärt-kärlhändelser)
  - Stabil angina
  - Instabil angina
  - Transitorisk ischemisk stroke (TIA)
  - Icke dödlig hjärtinfarkt (MI)
  - Icke dödlig stroke (IS)
- Kardiovaskulär död (CV-död)
- Ingen CV-död



Figur 3: Den hälsoekonomiska modellstrukturen

De fem akuta icke dödliga hälsotillstånden (stabil angina, instabil angina, hjärtinfarkt, TIA eller stroke) representerar det första året en patient drabbas av hjärt-kärlhändelse och är förknippade med en lägre livskvalitet och ökade kostnader. Motsvarande "post event"

hälsotillstånden representerar åren efter en hjärt-kärlhändelse och de långsiktiga effekterna av denna.

Samtliga patienter antas starta i hälsotillståndet ”stabil HoFH” och antas stanna i hälsotillståndet tills de får sin första hjärt-kärlhändelse. I modellen antas att en patient kan dö på grund av en hjärt-kärlhändelse (CV-död) eller annan orsak (ingen CV-död). Vid en hjärt-kärlhändelse kan patienten förflyttas till något av de fem akuta hälsotillstånden första året, och året efter kan patienten förflyttas till motsvarande ”post event” hälsotillstånd (till exempel från MI till post-MI) eller drabbas av ytterligare en hjärt-kärlhändelse. Patienterna kan drabbas av flera hjärt-kärlhändelser under modellens tidshorisont och flyttar då tillbaka till något av de akuta hälsotillstånden. Patienterna antas enbart få en hjärt-kärlhändelse eller dö per cykel (en cykel motsvarar ett år i modellen).

Vidare modellerar företaget en risk för hjärt-kärlhändelser över tid som beror på ålder, LDL-kolesterolnivå vid baslinjen, LDL-kolesterolsänkning med Evkeeza respektive LDL-aferes samt tidigare historik av hjärt-kärlhändelser. Patienter med tidigare historik av hjärt-kärlhändelse antas ha en förhöjd risk att drabbas av återkommande hjärt-kärlhändelser.

I modellen används ett livstidsperspektiv där alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

Patientkaraktäristika vid baslinjen presenteras i Tabell 3. Dessa är hämtade från ELIPSE-HoFH samt Thompson et al. (2015).

Tabell 3: Patientkaraktäristika vid baslinjen

Patientkaraktäristika	HoFH	Referens
Ålder	42 år	ELIPSE-HoFH [6]
Andel kvinnor	54 %	ELIPSE-HoFH [6]
LDL-kolesterol vid baslinjen	[--]	Thompson [21]
Andel med null/null mutation	32 %	ELIPSE-HoFH [6]

### TLV:s diskussion

Patienter med HoFH har en ökad risk att drabbas av hjärt-kärlhändelse och tidigt utveckla ASCVD jämfört med normalbefolkningen på grund av höga LDL-kolesterolnivåer. Det är viktigt att fördröja tiden till ASCVD, eftersom det är ett tillstånd förknippad med ökad risk för kranskärlsjukdom såsom MI och stroke. TLV:s kliniska expert uppger att medianåldern vid första hjärt-kärlhändelse var 37 år, med en stor spridning, i ett stort epidemiologiskt material. TLV noterar därmed att en andel svenska patienter som skulle påbörja behandling med Evkeeza kan ha en förhöjd risk att drabbas av hjärt-kärlhändelse vid baslinjen än vad som modelleras i den hälsoekonomiska analysen.

Enligt europeiska behandlingsrekommendationer består optimal farmakologisk behandling av statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare, se avsnitt 2. Detta stöds även av TLV:s kliniska expert och i ELIPSE-HoFH behandlades 44,1 procent av studiedeltagarna med en kombination av statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare<sup>4</sup> vid baslinjen. Mot bakgrund av detta konstaterar TLV att optimal farmakologisk behandling hos svenska patienter består av statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare. För patienter med null/null mutation (med utslagen LDL-receptorfunktion) är statiner och PCSK9-hämmare ineffektiva. TLV:s kliniska expert uppger att dessa enbart behandlas med ezetimib (lomitapib i undantagsfall) och aferes.

Optimal farmakologisk behandling hos svenska patienter består av statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare, vilket innebär att de bör ha en lägre LDL-kolesterolnivå vid baslinjen än i företagets grundscenario. TLV justerar LDL-kolesterolnivå till 6,6 mmol/l vid baslinjen i

<sup>4</sup> 77 procent av patienterna i ELIPSE-HoFH behandlades med PCSK9-hämmare vid baslinjen

enlighet med ELIPSE-studien. Detta eftersom TLV lägger till PCSK9-hämmare i optimal farmakologisk behandling som ger en ytterligare LDL-kolesterolsänkning. TLV:s kliniska expert uppger även att patienter som behandlas med LDL-afäres som tillägg till optimal farmakologisk behandling brukar pendla mellan LDL-kolesterolnivåer på 5,0-6,0 mmol/l ned till 1,5-2,0 mmol/l vid behandling varannan vecka. TLV noterar dock att det är osäkert vilken LDL-kolesterolnivå patienter har vid baslinjen, eftersom patienter med HoFH är en heterogen grupp med olika genotyper med individanpassad behandling. Mot bakgrund av detta gör TLV även känslighetsanalyser där LDL-kolesterolnivån vid baslinjen justeras.

För att kunna skatta alla kostnader och effekter associerade med behandling med Evkeeza anser TLV att det vore mer rimligt att utgå från den ålder när patienter antas påbörja behandling med Evkeeza (Evkeeza är godkänt för barn från fem år). Eftersom de studier som används för att skatta risker och effekter för hjärt-kärlhändelser i den hälsoekonomiska modellen baseras på vuxna patienter utgår TLV från samma startålder (42 år) som företaget, i känslighetsanalyser utforskar TLV hur resultatet påverkas när man antar en ålder på fem år och 25 år.

**TLV:s bedömning:** Företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd som är förknippad med HoFH och fångar sjukdomsprogressionen för dessa patienter.

Däremot är det osäkert huruvida företagets antaganden om ålder, optimal farmakologisk behandling och LDL-kolesterolnivå vid baslinjen återspeglar svenska patienter som kommer vara aktuella för behandling med Evkeeza.

Med stöd av europeiska behandlingsrekommendationer och TLV:s kliniska expert bedöms PCSK9-hämmare ingå i optimal farmakologisk behandling. TLV justerar LDL-kolesterolnivån vid baslinjen till 6,6 mmol/l, baserat på ELIPSE-HoFH, eftersom PCSK9-hämmare inkluderas i optimal farmakologisk behandling som ger en ytterligare LDL-kolesterolsänkning.

LDL-afäres ger även upphov till höga behandlingskostnader per patient och år och TLV bedömer att det är osäkert huruvida LDL-afäres är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Mot bakgrund av detta presenterar TLV ytterligare en scenarioanalys där Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling jämfört mot inget tillägg till optimal farmakologisk behandling.

## 5.2 Effektmått

I den hälsoekonomiska analysen tillskrivs Evkeeza och LDL-afäres en LDL-kolesterolsänkande effekt som antas vara förknippad med en minskad risk för icke-dödliga och dödliga hjärt-kärlhändelser. Storleken av den förebyggande effekten med Evkeeza och LDL-afäres påverkas av den LDL-kolesterolnivå som kvarstår efter optimal farmakologisk behandling med statin, ezetimib och PCSK9-hämmare samt den bakomliggande risken för hjärt-kärlhändelser för dessa patienter.

### 5.2.1 Klinisk effekt

#### *Sänkning av LDL-kolesterol med Evkeeza*

Det effektmått (reduktion av LDL-kolesterolnivå) som används i den hälsoekonomiska modellen baseras på resultatet från ELIPSE-HoFH. Utfallsmåttet utgörs av en procentuell förändring av LDL-kolesterolnivå vid 24 veckor. För patienter med HoFH används en procentuell sänkning av LDL-kolesterolnivå på 49 procent för patienter som behandlas med Evkeeza. Pediatriska patienter i ålder  $\geq 5$  till  $< 12$  år visade även en liknande procentuell sänkning av LDL-kolesterolnivå som vuxna patienter, se avsnitt 4.1. Effekten antas vara ihållande över modellens tidshorisont.

#### *Sänkning av LDL-kolesterol med LDL-afäres*

Företaget har sammanställt ett mindre antal observationsstudier för att skatta reduktion av LDL-kolesterolnivå vid behandling med LDL-aferes. Resultatet från denna sammanställning visar en LDL-kolesterolsänkning från 20 procent till 37 procent i genomsnitt. Den genomsnittliga procentuella sänkningen av LDL-kolesterol antas vara [---] procent i den hälsoekonomiska modellen. Effekten antas vara ihållande över modellens tidshorisont.

#### *Modellerad risk för hjärt-kärlhändelser efter behandling med Evkeeza och LDL-aferes*

Sambandet mellan LDL-kolesterolnivå och riskreduktion av hjärt-kärlhändelser som används i den hälsoekonomiska modellen hämtades från metaanalysen Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (2015) [8]. Denna innebär att för varje reduktion av LDL-kolesterolnivå om 1 mmol/l minskar risken för instabil angina och icke dödlig hjärtinfarkt med 24 procent, icke dödlig stroke med 15 procent och CV-död med 12 procent. LDL-kolesterolnivå antas inte ha någon minskad risk för stabil angina och TIA.

*Tabell 4: Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser per 1 mmol/l sänkning i LDL-kolesterol*

Hjärt-kärlhändelse	RR per 1 mmol/l reduktion
Stabil angina	1,00
Instabil angina	0,76
Icke-dödlig hjärtinfarkt (MI)	0,76
Ischemisk stroke (TIA)	1,00
Icke dödlig stroke	0,85
CV-död	0,88

Företaget har även kommit in ytterligare två studier som stöd för sambandet mellan LDL-kolesterol och riskreduktion av hjärt-kärlhändelser som baseras på Navarese et al. (2015) och Navarese et al. (2018). Navarese et al. (2015) visar att en större riskreduktion per 1 mmol/l sänkning i LDL-kolesterol medan Navarese et al. (2018) visar en lägre riskreduktion per 1 mmol/l sänkning i LDL-kolesterol jämfört med CTT Collaboration-studien.

*Tabell 5: Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser per 1 mmol/l sänkning i LDL-kolesterol*

Hjärt-kärlhändelse	RR per 1 mmol/l reduktion (Navarese et al. (2015) [19])	RR per 1 mmol/l reduktion (Navarese et al. (2018) [20])
Stabil angina	1,00	1,00
Instabil angina	0,64	0,85
Icke-dödlig hjärtinfarkt (MI)	0,64	0,85
Ischemisk stroke (TIA)	1,00	1,00
Icke dödlig stroke	0,64	0,99
CV-död	0,64	0,89

#### *Risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser och mortalitet vid baslinjen*

Patienter med HoFH antas ha en högre risk att drabbas av hjärt-kärlhändelse i jämförelse med normalbefolkningen. I företagens grundscenari skattas risken för icke dödlig hjärt-kärlhändelse och CV-död vid baslinje med hjälp av data från studien Thompson et al. (2015) [21] och Ward et al. (2007). Företaget skattar en överlevnadskurva, baserat på studiedata från Thompson et al. (2015), som justeras utifrån skillnaden i LDL-kolesterol innan och efter behandling med Evkeeza eller LDL-aferes. Företaget extrapolerar överlevnadskurvan med Gompertfördelningen, eftersom den visar bra visuell och statistisk passform till KM-estimat. Detta bildar tillsammans risken för CV-död över tid.

Risken för icke dödlig hjärt-kärlhändelse är sammankopplad med risken för CV-död över tid där förhållandet hämtas från studien av Ward et al. (2007). Vidare hämtas frekvensen och fördelningen av icke dödliga hjärt-kärlhändelse över tid från Ward et al. (2017) och justeras utifrån ålder. Eftersom det saknas data på tid till första hjärt-kärlhändelse för patienter med HoFH antar företaget att data från den allmänna befolkningen kan tillämpas på HoFH patienter. Patienter antas ha en ökad frekvens av hjärt-kärlhändelser med stigande ålder.

Slutligen hämtas mortalitetsrisk för icke-kardiovaskulär från SCB livslängdstabell för hela riket efter kön och ålder.



### Risk att drabbas av återkommande hjärt-kärlhändelser

Patienter med HoFH har en ökad risk att tidigt utveckla ASCVD, vilket är ett tillstånd med ökad risk för hjärt-kärlhändelser och CV-död. Efter att patienter i modellen fått sin första hjärt-kärlhändelse tillskrivs dem en förhöjd risk att drabbas av återkommande hjärt-kärlhändelser och CV-död med riskkvoter hämtade från [-----].

Tabell 6: Riskkvoter från [-----]

Ökad risk för återkommande kardiovaskulära händelse	Relativ risk
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]

[-----]

### TLV:s diskussion

Patienter som behandlas med LDL-afäres fluktuerar mellan höga och låga LDL-kolesterolnivåer före och efter behandling. Det är utifrån denna fluktuation svårt att fastställa en fast procentuell sänkning i LDL-kolesterolnivå för patienter som behandlas med LDL-afäres. TLV:s hälsoekonomiska analys utgår från antagandet att Evkeeza har numerärt bättre effekt än LDL-afäres avseende LDL-kolesterolnivå. I TLV:s scenarionanalys antas LDL-afäres sänka LDL-kolesterolnivå med [--] procent, men TLV gör känslighetsanalyser där antagande om LDL-afäres effekt justeras. Antagande om LDL-afäres LDL-kolesterolnivå sänkande effekt har stor inverkan på resultatet. Vidare konstaterar TLV, med stöd av klinisk expert, att den relativa riskreduktionen avseende hjärt-kärlhändelser mellan Evkeeza och LDL-afäres är förknippad med osäkerhet, eftersom Evkeeza och LDL-afäres verkar på olika sätt, se avsnitt 4.2

TLV anser att det är rimligt att det finns ett samband mellan LDL-kolesterolnivå och kardiovaskulär sjukdom. TLV konstaterar att CTT Collaboration-studien inte är gjord på HoFH patienter, vilket gör att det finns diskrepanser mellan patienterna i studien och den utvärderade patientpopulationen avseende sjukdomstillstånd, LDL-kolesterolnivå vid baslinjen och bakgrundbehandling. Mot bakgrund av detta anser TLV att det är osäkert om storleken på den relativa riskreduktionen som skattas i CTT Collaboration-metaanalysen är överförbar till patienter med HoFH. I tidigare ärenden inom terapiområdet (dnr 2335/2023) har TLV accepterat CTT Collaboration-metaanalysen för att fastställa storleken på riskreduktionen per 1 mmol/l sänkning i LDL-kolesterolnivå och ser ingen anledning att frångå tidigare bedömning. TLV presenterar känslighetsanalyser där den riskreducerande effekten på hjärt-kärlhändelser utgår från Navarese et al. 2015 respektive 2018. Storleken på den riskreducerande effekten har stor påverkan på resultatet

I företagets grundscenario skattas medianöverlevnaden till [--] år med hjälp av Gompertzfördelning. TLV anser att en medianöverlevnad på [--] år kan vara underskattat, eftersom svenska patienter idag kan anses vara välbehandlade samt att det tillkommit fler behandlingsalternativ (ezetimib och PCSK9-hämmare). Risken att dö i samband med en hjärt-kärlhändelse är även lägre, eftersom det har skett utveckling inom strokeområdet sedan studieperioden i Thompson et al. (2015). TLV:s kliniska expert hänvisar till en artikel som har skattat medianöverlevnaden för patienter med HoFH med två olika Markovmodeller. Resultaten från studien skattar att patienter som behandlas med optimal farmakologisk behandling (statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare) med tillägg av Evkeeza har en medianöverlevnad på 77 år alternativt 64 år. Skattningarna anses vara mycket osäkra. Mot bakgrund av detta anser TLV att modellen skattar rimligare medianöverlevnad med Weibullfördelningen (67 år). Weibullfördelning visar även bra visuell och statistisk passform till KM-estimat. Weibullfördelning ökar kostnaden per vunnet QALY i TLV:s resultat, detta framförallt på grund av att patienterna behandlas med Evkeeza under en längre tidsperiod.

Företaget använder studien av Ward et al. (2007) som baseras på den allmänna befolkningen för att skatta förhållandet mellan CV-död och icke-dödlig hjärt-kärlhändelse. TLV konstaterar att det finns stora skillnader mellan studierna Thompson et al. (2015) och Ward et al. (2007), inte minst att ena baseras på patienter med HoFH och den andra på den allmänna befolkningen.

TLV anser att företagets antagande att Evkeeza har ihållande effekt genom hela tidshorisonten ([--] år) är förenad med mycket hög osäkerhet. Detta mot bakgrund av att ELIPSE enbart pågick i 24 veckor och totalt 48 veckor med uppföljningsstudien.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att Evkeeza sänker LDL-kolesterolnivå med 49 procent, vilket baseras på det primära effektmåttet i den pivotala kliniska studien. Vidare bedömer TLV att det är rimligt att utgå från antagandet att LDL-aferes sänker LDL-kolesterolnivå med [--] procent, vilket baseras på sex observationsstudier.

TLV bedömer att en medianöverlevnad på [--] år som skattas i företagets modell med Gompertzfördelningen kan vara underskattad, eftersom det tillkommit fler behandlingsalternativ (ezetimib och PCSK9-hämmare) sedan studieperioden i Thompson et al. (2015). TLV anser att ett rimligare utfallsmått i modellen skattas med stöd av en Weibullfördelningen där medianöverlevnaden är 67 år.

TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i de parametrar som går in i modellen för att skatta HoFH patienters kardiovaskulära risk och de utfallsmått som den hälsoekonomiska analysen resulterar i. TLV accepterar de antagande som företaget för att skatta HoFH patienters kardiovaskulära risk, eftersom det saknas välgjorda studier på denna patientgrupp.

## 5.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att ett försämrat hälsotillstånd efter en hjärt-kärlhändelse ger en lägre livskvalitet förutom för stabil angina och TIA. Vidare antar företaget att hälsorelaterad livskvalitet är lägre första året efter en hjärt-kärlhändelse. Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med HoFH hämtas från olika källor, men är enligt företaget i linje med livskvalitetsvikter som rapporterats av NICE [24]. Dessa redovisas i Tabell 7 nedan.

I företagets grundscenario antas patienter som behandlas med LDL-aferes få ett livskvalitetsavdrag på [---] per år. Detta eftersom LDL-aferes är en frekvent och tidskrävande behandling. Det finns inga studier som har skattat livskvalitet hos patienter som behandlas med LDL-aferes. Därför anser företaget att det är rimligt att utgå från studier på patienter som får hemodialys. Företaget antar att LDL-aferes tar [-----].

Tabell 7: Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsostadie	Hjärt-kärlhändelse	Efter hjärt-kärlhändelse
Stabil angina	[---]	[---]
Instabil angina	[---]	[---]
MI	[---]	[---]
Stroke	[---]	[---]
TIA	[---]	[---]

## TLV:s diskussion

TLV anser att företaget har överskattat livskvalitetsavdraget i samband med LDL-aferes. Detta eftersom företaget antar att en LDL-aferes pågår under [-----]. Behandlingsriktlinjer för LDL-aferes uppger att en infusion tar cirka två timmar. TLV:s kliniska expert uppger att en LDL-aferes tar mellan två och tre timmar och att patienterna enligt uppgift oftast får behandling varannan vecka. Detta skulle innebära ett livskvalitetsavdrag på [---] vid två timmar [--] vid tre timmar vid behandling [-----]. Vidare anser

TLV att det bidrar till en osäkerhet, eftersom livskvalitetsavdraget är kalkylerad och baseras på patienter som får hemodialys. Livskvalitetsavdraget kopplat till LDL-aferes har stor påverkan på resultatet eftersom QALY-vinsten för Evkeeza framförallt hämtas från denna parameter.

TLV anser att behandling med Evkeeza skulle underlätta för patienterna, eftersom det inte är en lika frekvent och tidskrävande behandling som LDL-aferes. Vanligtvis inkluderar inte TLV bekvämlighetsaspekter med avseende på skillnader i administreringsform i de grundscenarier som ligger till grund för beslutsunderlag. I TLV:s scenarioanalys antas ett livskvalitetsavdrag på [---] per år, men TLV gör känslighetsanalyser där antagande om livskvalitetsavdrag i samband med LDL-aferes justeras.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att ett försämrat hälsotillstånd efter en hjärt-kärlhändelse ger en lägre livskvalitet. TLV bedömer vidare att företagets antagande om att den hälsorelaterad livskvaliteten är lägre under det första året efter en hjärt-kärlhändelse som rimlig.

TLV bedömer att storleken på det livskvalitetsavdrag som företaget antar är förenad med hög osäkerhet, eftersom den baseras på patienter som får hemodialys, är kalkylerad och antas ta längre tid och ske mer frekvent än i klinisk praxis. I TLV:s scenarioanalys antas ett livskvalitetsavdrag på [---] per år.

## 5.3 Kostnader

### 5.3.1 Dosering/administrering

#### *Evkeeza*

Den rekommenderade dosen av Evkeeza är 15 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 60 minuter, en gång i månaden (var fjärde vecka). Innan behandlingen med Evkeeza påbörjas ska patienten vara insatt på optimal behandling för sänkning av LDL-kolesterol.

#### *LDL-aferes*

Vid LDL-aferes leds blodet ut ur kroppen. Blodet får passera ett filter som binder kolesterolet till sig. Det renade blodet går sedan tillbaka till patienten. Behandlingen tar två timmar och utförs en gång per vecka [25].

TLV:s kliniska expert uppger att patienter oftast behandlas varannan vecka med LDL-aferes, men vissa patienter kan behöva LDL-aferes veckovis eller till och med två gånger i veckan.

### 5.3.2 Läkemedelskostnader

Företagets pris för Evkeeza är 78 899,55 kronor för en vial innehållande 345 mg och 281 204,35 kronor för en vial innehållande 1 200 mg. Vialen är endast avsedd för engångsbruk enligt produktresumén. Företaget inkluderar kostnader för kassation av överblivet läkemedel och uppskattar att i genomsnitt kasseras 14,5 procent av läkemedel för patientpopulationen.

I företagets grundscenario kostar ett LDL-aferes besök [-----] kronor per patient och tillfälle och en patient antas få LDL-aferes [-----] till en total kostnad på cirka [-----] kronor per patient och år.



Tabell 8: Kostnader för läkemedel, SEK (AUP)

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förp.stl.	Rekommenderad dosering enligt SmPC	Total kostnad per patient och år
Evkeeza	78 899,55 kr	345 mg	1 vial	15 mg/kg kroppsvikt per månad	3 396 852 kr
	281 204,35 kr	1 200 mg	1 vial		
Atorvasrarin	91,49 kr	80 mg	100 tabletter	80 mg per dag	334,17 kr
Ezetimib	82,85 kr	10 mg	98 tabletter	10 mg per dag	308,79 kr
Repatha	11 251,97 kr	140 mg	2	420 mg varannan vecka	147 405 kr
LDL-aferes	[-----] kr	-	Per tillfälle	[-----]	[-----] kr

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att en rimlig utgångspunkt i den hälsoekonomiska analysen är att patienter får LDL-aferes en gång i veckan till en kostnad på cirka 1,2 miljoner kronor per patient och år baserat på riktlinjer från akademiska sjukhuset och TLV:s kliniska expert. TLV gör känslighetsanalyser där frekvensen av LDL-aferes justeras.

### 5.3.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget använder södra sjukvårdsregionens prislista från 2022 samt en retrospektiv kohortstudie i Sverige som utifrån registerdata har uppskattat vårdkostnader för hjärt-kärlhändelser. Vårdrelaterade kostnader hämtas från Hallberg et al. (2016) [26] och har justerats till 2022 års prisnivå.

Tabell 9: Kostnader för respektive hälsotillstånd

Hälsostadie	Kostnad	Referens
Stabil angina	5 010 kr	Södra sjukvårdsregionen, 2022
Post-stabil angina	2 160 kr	
Instabil angina	77 481 kr	Hallberg et al., 2016
Post-instabil angina	6 679 kr	
Hjärtinfarkt	95 304 kr	
Post hjärtinfarkt	12 696 kr	
Stroke	95 459 kr	
Post-stroke	10 292 kr	
TIA	40 232 kr	
Post TIA	6 637 kr	
CV-död	26 787 kr	Södra sjukvårdsregionen, 2022

### 5.3.4 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för uppföljning i form av vårdbesök och blodtester i modellen eftersom patienter som får effektivare behandling sannolikt lever längre. I modellen antas en årlig uppföljningskostnad skattas till 2 469 kronor per patient och år.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att vårdkostnaderna som används i den hälsoekonomiska modellen är rimliga och har tidigare accepterats av TLV i ärendet Repatha (dnr 2335/2023).

## 6 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en markovmodell som utvärderar patienter med homozygot familjär dyslipidemi (HoFH) som behandlas med Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling med statin och ezetimib jämfört med LDL-afäres som tillägg till optimal farmakologisk behandling med statin och ezetimib.

Enligt företaget uppskattas kostnaden per vunnet QALY till cirka [---] miljoner kronor för patienter med HoFH.

Mot bakgrund av att effektstorleken av Evkeeza relativt jämförelsealternativen är förknippad med mycket hög osäkerhet redovisar TLV inte något eget grundscenario. I stället presenterar TLV en scenarioanalys för där Evkeeza antas ha bättre effekt än LDL-afäres avseende LDL-kolesterolsänkning.

LDL-afäres ger även upphov till höga behandlingskostnader per patient och år och TLV bedömer att det är osäkert huruvida LDL-afäres är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Mot bakgrund av detta presenterar TLV ytterligare en scenarioanalys där Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling jämfört mot inget tillägg till optimal farmakologisk behandling.

I TLV:s scenarioanalys 1 där Evkeeza jämförs med LDL-afäres skattas kostnaden per vunnet QALY till 49,2 miljoner kronor. I TLV:s scenarioanalys 2 där Evkeeza jämförs mot inget tillägg till optimal farmakologisk behandling skattas kostnaden per vunnet QALY till 49,5 miljoner kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 6.1.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 6.1.3

TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 0 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 6.2.3.

### 6.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan följer viktiga antaganden som företaget gör i sina analyser:

- Patienterna har en LDL-kolesterolnivå på [-----] mmol/l vid baslinjen
- Optimal farmakologisk behandling består av statiner, ezetimib (PCSK9-hämmare exkluderad)
- Evkeeza sänker LDL-kolesterolnivån med 49 procent (ELIPSE-HoFH)
- LDL-afäres sänker LDL-kolesterolnivån med [--] procent.
- Förhållande mellan LDL-kolesterolsänkning och riskreduktion hämtas från CTT Collaboration-studien
- Riskkvoter för bakomliggande hjärt-och kärlhändelser baseras på studierna från Thompson et al. (2015), Ward et al. (2007) och Smolina et al. (2012).
- LDL-afäres ges [-----]

### 6.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppskattas behandling med Evkeeza kosta cirka [--] miljoner kronor mer än behandling med LDL-afäres och resultera i [--] kvalitetsjusterade levnadsår ([--] odiskonterade levnadsår) över modellens livstidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling i jämförelse mot LDL-afäres som tillägg till optimal farmakologisk behandling till cirka [--] miljoner kronor.

Tabell 10: Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Evkeeza	LDL-aferes	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	[---]
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	[---]	[---]	[---]
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			[-----]

### 6.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministisk envägs-känslighetsanalyser där en parameter i taget ändras i modellen och probabilistiska känslighetsanalyser. Företaget redovisar de parametrar som är mest känsliga för resultatet i ett tornadodiagram.

De parametrar som har störst påverkan på resultatet är antagande om LDL-aferes effekt på LDL-kolesterolsänkning, läkemedelskostnaden för Evkeeza samt Evkeezas effekt på LDL-kolesterolsänkning.

*Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).*

Figur 4: Företagets tornadodiagram

## 6.2 TLV:s analyser

Mot bakgrund av att effektstorleken av Evkeeza relativt jämförelsealternativen är förknippad med mycket hög osäkerhet redovisar TLV inte något eget grundscenario. I stället presenterar TLV scenarioanalys 1 där Evkeeza antas ha bättre effekt än LDL-aferes avseende LDL-kolesterolsänkning. TLV gör även känslighetsanalyser som undersöker hur antaganden om Evkeezas effektfördel, med avseende på LDL-kolesterolsänkning påverkar kostnaden per vunnet QALY.

### 6.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalys 1 Evkeeza i jämförelse med LDL-aferes:

- LDL-kolesterolnivån vid baslinjen är 6,6 mmol/l
- Optimal farmakologisk behandling består av statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare
- Patienter antas få LDL-aferes en gång i veckan och infusionen tar två timmar
- Livskvalitetsavdrag per år med LDL-aferes är [---]

### 6.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalys 1

I TLV:s scenarioanalys 1 uppskattas behandling med Evkeeza kostar drygt 35 miljoner kronor mer än behandling med relevant jämförelsealternativ resultera i 0,719 kvalitetsjusterade levnadsår (0,780 odiskonterade levnadsår) över modellens livstidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk i jämförelse mot LDL-aferes som tillägg till optimal farmakologisk till cirka 49,2 miljoner kronor.

Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Evkeeza	LDL-aferes	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	35 386 745 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	0,780
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	0,719
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>49 184 715 kr</b>

### 6.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Den största osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är antagande om effektstorleken avseende reduktion av LDL-kolesterol mellan Evkeeza och LDL-aferes. Detta eftersom den baseras på en naiv jämförelse mellan Evkeeza och LDL-aferes. Under antagandet att Evkeeza och LDL-aferes har jämförbar effekt skattats kostnaden per vunnet QALY till cirka 80 miljoner kronor med en QALY-vinst på 0,433. QALY-vinsten kommer enbart från att Evkeeza inte antas ha något livskvalitetsavdrag för infusion.

De parametrar som har störst inverkan på resultatet är antagandet om livskvalitetsavdrag med LDL-aferes och kostnaden för LDL-aferes.

Tabell 12 TLV:s känslighetsanalyser (scenario 1)

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		35 386 745 kr	0,719	<b>49 184 715 kr</b>
Ålder (42 år)	5 år	51 747 391 kr	0,930	55 667 318 kr
	25 år	42 666 334 kr	0,856	49 863 878 kr
LDL-kolesterol vid baslinjen (6,6 mmol/l)	[----]	36 288 018 kr	0,769	47 188 043 kr
	[----]	36 058 158 kr	0,758	48 635 048 kr
CTT Collaboration-analys	Navarese (2015)	38 192 099 kr	0,842	45 332 304 kr
	Navarese (2018)	33 410 935 kr	0,572	58 409 276 kr
LDL-aferes effekt ([----])	jämförbar effekt: 49%	34 607 189 kr	0,433	79 847 659 kr
	Sämre effekt: 20%	35 968 300 kr	0,939	38 324 895 kr
Livskvalitetsavdrag ([---])	0	35 386 745 kr	0,292	121 286 586 kr
Fördelning (weibull)	Log-logistisk	38 437 580 kr	0,740	51 910 835 kr
	Gompertz	29 788 874 kr	0,625	47 662 067 kr
	gamma	38 107 472 kr	0,737	51 686 640 kr

Kostnad LDL-aferes	Varannan vecka (650 000 kr)	44 148 884 kr	0,719	61 363 381 kr
	Två gånger var tredje vecka (1 800 000 kr)	26 624 605 kr	0,719	37 006 049 kr
Tidshorisont	10 år	17 070 137 kr	0,270	63 156 987 kr
	20 år	27 015 373 kr	0,481	56 196 881 kr
	30 år	32 228 280 kr	0,616	52 299 282 kr
Diskontering (3,3)	Kostnader 0%, effekter 3%	56 876 595 kr	0,719	79 052 473 kr
	Kostnader 3%, effekter 0%	35 351 984 kr	1,279	27 642 855 kr

### 6.2.4 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalys 2 (Evkeeza i jämförelse med inget tillägg till optimal farmakologisk behandling)

Mot bakgrund av att LDL-aferes ger upphov till höga behandlingskostnader per patient och år och det råder osäkerheter kring huruvida LDL-aferes kan antas vara kostnadseffektivt gör TLV ytterligare en scenarioanalys. TLV presenterar en scenarioanalys där Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling jämförs med inget tillägg till optimal farmakologisk behandling.

### 6.2.5 Resultatet i TLV:s scenarioanalys 2

I TLV:s scenarioanalys uppskattas behandling med Evkeeza kosta cirka 54,5 miljoner kronor mer än jämförelsealternativet och resulterar i 1,102 kvalitetsjusterade levnadsår (2,901 odiskonterade levnadsår) över modellens livstidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling i jämförelse mot inget tillägg till optimal farmakologisk behandling till cirka 49,5 miljoner kronor.

Tabell 13 Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Evkeeza	Optimal farmakologisk behandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	54 493 078 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	2,901
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[----]	[----]	1,102
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>49 462 193 kr</b>

### 6.2.6 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s andra känslighetsanalys inkluderas inte LDL-aferes, vilket innebär att saknas både kostnad och livskvalitetsavdrag i samband med LDL-aferes som påverkar resultatet.

I TLV:s scenarioanalys 2 är de parametrar med största inverkan på resultatet är storleken på den relativa riskreduktionen per 1 mmol/l sänkning i LDL-kolesterol, ålder vid baslinjen och tidshorisont. Storleken på den relativa riskreduktionen har stor inverkan på resultatet, eftersom den riskreducerande effekten av Evkeeza blir högre eller lägre beroende på storleken på sambandet.

Tabell 14 TLV:s känslighetsanalyser (scenario 2)

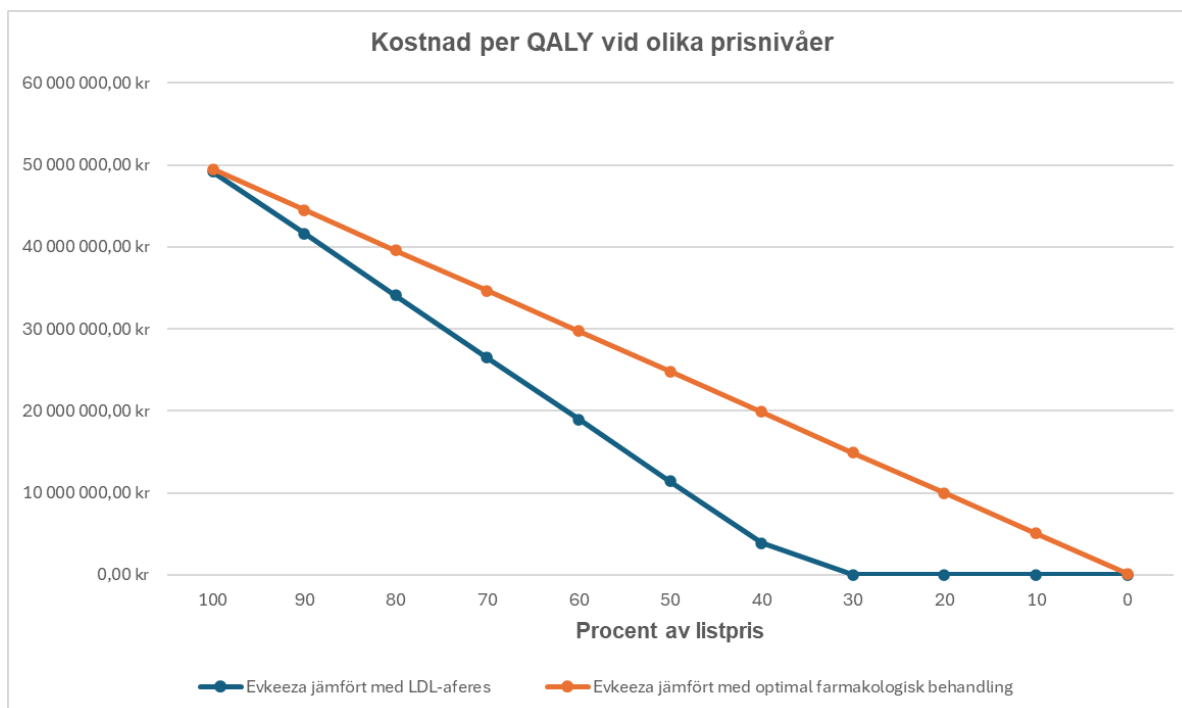
Känslighetsanalyser	Ålder (år)	Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		54 493 078 kr	1,102	<b>49 462 193 kr</b>
Ålder (42 år)	5 år	80 015 774 kr	1,147	69 752 894 kr

	25 år	65 770 598 kr	1,295	50 776 705 kr
LDL-kolesterol vid baslinjen (6,6 mmol/l)	[----]	55 827 078 kr	1,330	41 985 829 kr
	[----]	55 483 785 kr	1,272	43 611 546 kr
CTT Collaboration-analys	Navarese (2015)	58 728 591 kr	1,793	32 750 753 kr
	Navarese (2018)	51 675 492 kr	0,588	87 870 428 kr
Fördelning (weibull)	Log-logistisk	59 298 548 kr	1,052	56 359 448 kr
	Gompertz	45 828 373 kr	0,979	46 815 842 kr
	gamma	58 778 680 kr	1,053	55 815 227 kr
Tidshorisont	10 år	26 481 341 kr	0,235	112 864 512 kr
	20 år	41 796 734 kr	0,584	71 553 148 kr
	30 år	49 752 147 kr	0,862	57 733 543 kr
Diskontering (3,3)	Kostnader 0%, effekter 3%	87 063 570 kr	1,102	79 021 633 kr
	Kostnader 3%, effekter 0%	54 361 357 kr	2,223	24 450 376 kr

### 6.2.7 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer presenteras i Figur 5. Med varje steg neråt med 10 procent minskar kostnaden per QALY med 7,5 miljoner kronor när Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling jämförs med LDL-afäres som tillägg till optimal farmakologisk behandling. När Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling jämförs med inget tillägg till optimal farmakologisk behandling minskar kostnaden per vunnet QALY med 5 miljoner kronor med varje steg nedåt med 10 procent.

TLV noterar att om läkemedelskostnaden för Evkeeza understiger behandlingskostnaden för LDL-afäres kommer Evkeeza utgöra en dominant behandlingsstrategi. Med dominant behandlingsstrategi menas att behandling med Evkeeza genererar en större effekt till en lägre kostnad än LDL-afäres. Vidare noterar TLV att för att Evkeeza ska betraktas som kostnadseffektiv i jämförelse mot inget tillägg till optimal farmakologisk behandling behöver läkemedelskostnaden sänkas med 98 procent. Detta mot bakgrund av att patienter som behandlas med Evkeeza antas leva längre och ha höga behandlingskostnader under resterande år.



Figur 5: Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

### 6.2.8 Osäkerhet i resultaten

Trots att TLV justerar flera antagande i den hälsoekonomiska analysen, kvarstår osäkerheter avseende den effektstorleken mellan Evkeeza och LDL-aferes. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 80 miljoner kronor under antagandet att Evkeeza och LDL-aferes har jämförbar effekt. Vidare är även livskvalitetsavdraget kopplat till LDL-aferes förknippad med mycket hög osäkerhet, eftersom den baseras på en annan patientpopulation och är kalkylerad. Kostnaden per vunnet QALY skattas till 120 miljoner kronor om man inte inkluderar livskvalitetsavdrag för LDL-aferes.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Hög	TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd associerade med HoFH. Däremot är det osäkert huruvida de antagande om ålder, optimal farmakologisk behandling och LDL-kolesterolnivå vid baslinjen i företagets grundscenario återspeglar svenska patienter som kommer vara aktuella för behandling med Evkeeza.  TLV inkluderar PCSK9-hämmare i optimal farmakologisk behandling och som följd justerar ned LDL-kolesterolnivån vid baslinjen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) <i>Relativ effekt</i>	<i>Mycket hög</i>	Den minskade risken för hjärt-kärlhändelser och CV-död som skattas i den hälsoekonomiska analysen vilar på antagande om en effektfördel med Evkeeza som är förknippad med mycket hög osäkerhet. Detta eftersom företaget har gjort en naiv jämförelse mellan Evkeeza och LDL-aferes och storleken på den relativa riskreduktionen mellan LDL-kolesterolsänkning och hjärt-kärlhändelse skattas med CTT Collaboration-studien som baseras på en annan patientpopulation.
ii) <i>Livskvalitetsavdrag</i>	<i>Hög</i>	TLV bedömer livskvalitetsavdraget i samband med LDL-aferes är förknippad med mycket hög osäkerhet, eftersom storleken på livskvalitetsavdraget hämtas från studier på annan patientpopulation och är kalkylerad. TLV justerar antagande om livskvalitetsavdraget, vilket har en stor påverkan på resultatet.
iii) <i>Läkemedelskostnad för Evkeeza</i>	<i>Låg</i>	Evkeeza, till företagets pris, kostar cirka 3,4 miljoner kronor per patient och år, vilket är nästan tre gånger så mycket som LDL-aferes. Detta leder till att kostnaden per vunnet QALY blir väldigt högt sett till QALY-vinsten som skattas i TLV:s scenarionanalys.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Låg</i>	Precision i skattad kostnad per vunnet QALY bedöms som låg. Detta eftersom de parametrar som går in i modellen för att skatta HoFH patienter kardiovaskulära risk och utfallsmåtten i den hälsoekonomiska modellen är förknippade med mycket höga osäkerheter. Detta framförallt på grund av att effektfördel till förmån för Evkeeza baseras på en naiv jämförelse.

### 6.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utvärderat Evkeeza som tillägg till optimal farmakologisk behandling i jämförelse mot LDL-aferes som tillägg till optimal farmakologisk behandling för patienter med HoFH. TLV har även gjort en till scenarionanalys där Evkeeza jämförs mot inget tillägg till optimal farmakologisk behandling, eftersom TLV bedömer att det är osäkerhet huruvida LDL-aferes är en

kostnadseffektiv behandling eftersom behandlingskostnaden per år är mycket hög för LDL-afäres.

I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till 49,2 miljoner kronor respektive 49,5 miljoner kronor.

TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen är förknippad med mycket hög osäkerhet. Detta framför allt på grund av att effektfördel till förmån för Evkeeza baseras på en naiv jämförelse.

TLV har gjort känslighetsanalyser som visar vilka antaganden som driver resultatet. TLV:s känslighetsanalyser visar att antagande om LDL-afäres effekt, livskvalitetsavdrag i samband med LDL-afäres, storleken på den riskreducerande effekten och kostnader för behandlingar har störst påverkan på resultatet.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i den hälsoekonomiska analysen bedöms sammantaget vara mycket höga.



## 7 Referenser

---

- [1] Region Stockholm, Viss.nu, "Hyperlipidemi."  
<https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/hyperlipidemi#:~:text=Hyperlipidemi%20%C3%A4r%20en%20del%20av,k%C3%A4rlsjukdom%20och%20diabetes%20typ%202.>
- [2] "Läkemedel för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom – behandlingsrekommendation." (accessed 2014).
- [3] F. Mach *et al.*, "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 41, no. 1, pp. 111-188, Jan 1 2020.
- [4] F. L. J. Visseren *et al.*, "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 42, no. 34, pp. 3227-3337, Sep 7 2021.
- [5] A. Nohara *et al.*, "Homozygous Familial Hypercholesterolemia," (in eng), *J Atheroscler Thromb*, vol. 28, no. 7, pp. 665-678, Jul 1 2021.
- [6] F. J. Raal *et al.*, "Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 383, no. 8, pp. 711-720, Aug 20 2020.
- [7] Hjärt-Lungfonden. <https://www.hjart-lungfonden.se/halsa/riskfaktorer/hogt-kolesterol/familjar-hyperkolesterolemi--en-genetisk-sjukdom/>.
- [8] J. Fulcher *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," (in eng), *Lancet*, vol. 385, no. 9976, pp. 1397-405, Apr 11 2015, doi: 10.1016/s0140-6736(14)61368-4.
- [9] D. Gaudet *et al.*, "ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 377, no. 3, pp. 296-297, Jul 20 2017.
- [10] M. Cuchel *et al.*, "2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 44, no. 25, pp. 2277-2291, Jul 1 2023.
- [11] Janusinfo Region Stockholm. "Avancerade lipidrubbningar – utredning och behandlings-rekommendation."
- [12] National Institute for Health and Care (NICE), "Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (guidelines)," 2023.
- [13] L. Dalarna, "Vårdrutin, Familjär hyperkolesterolemi," 2020.
- [14] Drug Therapeutic Committee and the Health and Medical Care Administration of the Region Stockholm, "Advanced lipid disorders – investigation and treatment recommendation."
- [15] Canada's Drug and Health Technology Agency, "CADTH Reimbursement Review," 2024, vol. 4.
- [16] D. Gaudet *et al.*, "Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 45, no. 27, pp. 2422-2434, Jul 12 2024.
- [17] European Medicines Agency (EMA), "EPAR Public Assessment Report," 2023.
- [18] European Medicines Agency (EMA), "Produktresumén Evkeeza," 2021.
- [19] E. P. Navarese *et al.*, "Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis," (in eng), *Ann Intern Med*, vol. 163, no. 1, pp. 40-51, Jul 7 2015.
- [20] E. P. Navarese *et al.*, "Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis," (in eng), *Jama*, vol. 319, no. 15, pp. 1566-1579, Apr 17 2018.
- [21] G. R. Thompson *et al.*, "Improved cardiovascular outcomes following temporal advances in lipid-lowering therapy in a genetically-characterised cohort of familial hypercholesterolaemia homozygotes," (in eng), *Atherosclerosis*, vol. 243, no. 1, pp. 328-33, Nov 2015.

- [22] S. Ward *et al.*, "A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events," (in eng), *Health Technol Assess*, vol. 11, no. 14, pp. 1-160, iii-iv, Apr 2007.
- [23] K. Smolina, F. L. Wright, M. Rayner, and M. J. Goldacre, "Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010," (in eng), *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 5, no. 4, pp. 532-40, Jul 1 2012.
- [24] National Institute for Health and Care, "Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia," 2016. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385>
- [25] Akademiska sjukhuset. "LDL-aferes." <https://www.akademiska.se/for-patient-och-besokare/ditt-besok/undersokning/plasmabytesbehandlingar-afereser/>.
- [26] S. Hallberg *et al.*, "Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data," (in eng), *Eur J Health Econ*, vol. 17, no. 5, pp. 591-601, Jun 2016.