

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Repatha (evolokumab)

Utvärderad indikation

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på mellan 2,0–2,5 millimol per liter.

Patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6–3,0 millimol per liter.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Repatha
Aktiv substans	evolokumab
ATC-kod	C10AX13
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Amgen AB
Typ av ansökan	Nyansökan (ansökan om utökad subvention)
Sista beslutsdag	2021-12-21
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Prevention av aterosklerotiska hjärt-kärlhändelser hos patienter med maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib och: <ul style="list-style-type: none">• aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med LDL-kolesterol på 2,0–2,5 mmol/l, eller• heterozygot familjär hyperkolesterolemi med LDL-kolesterol på 2,6–3,0 mmol/l.
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till statin och ezetimib
Antal patienter i Sverige	Företagets skattning: ytterligare [-----] patienter.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	494 miljoner kronor år 2020 ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Repatha	140 mg	6 st	10 986,00	11 251,97
Repatha	140 mg	2 st	3 662,00	3 781,49
Repatha	140 mg	1 st	1 831,00	1 913,87

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (medicinsk utredare), Anderas Pousette (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

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

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

Diarienummer: 1965/2021

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

¹ Avser total försäljning exklusive moms för ATC koderna: C10AA, C10AX, C10BA under år 2020. Uppgifterna är hämtade från E-hälsomyndighetens databas Concise (2021-12-03)

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall**

Begränsningstext

Subventioneras för patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi. Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre. Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller högre.

Villkorstext

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

- Repatha (evolokumab) är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket medför att LDL-kolesterolnivån i blodet sjunker. Repatha injiceras subkutant (under huden) genom förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka eller en gång i månaden. Behandlingen förmodas vara livslång.
- Läkemedlet är avsett att behandla patienter med hyperkolesterolemi (høgt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettsububningar) som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.
- Företaget har ansökt om subvention för delar av läkemedlets användningsområde som omfattar en patientgrupp med lägre LDL-kolesterol jämfört med nuvarande subventionsbegränsning.
- Europeiska specialistföreningarna ESC och EAS utfärdade år 2019 nya rekommendationer med lägre målnivåer för LDL-kolesterolsänkande behandling. För patienter med mycket hög risk för allvarliga kardiovaskulära händelser rekommenderas minst en 50-procentig reduktion av LDL-kolesterol och en sänkning till under 1,4 mmol/l oavsett initial LDL-nivå. För patienter med hög kardiovaskulär risk är det rekommenderade behandlingsmålet minst en 50-procentig reduktion av LDL-nivån och en sänkning till under 1,8 mmol/l. I nuläget finns det inga motsvarande nationella behandlingsriktlinjer i Sverige, men implementeringen av dessa nya behandlingsmål pågår på regional nivå.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib eftersom det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ som används för den ansökta patientpopulationen.
- TLV bedömer att diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med kvarvarande LDL-kolesterol över 2,0–2,5 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling har medelhög svårighetsgrad. Vidare bedöms heterozygot familjär hyperkolesterolemi med kvarvarande LDL-kolesterol över 2,6–3,0 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling ha medelhög svårighetsgrad.
- Studier har visat att LDL-sänkning under 1,8 mmol/l kan ha positiv effekt på aterosklerotisk plackuppbyggnad och risk för allvarliga kardiovaskulära händelser. TLV finner ingen anledning att frånga den tidigare bedömningen (dnr 2138/2018) att storleken på riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare i förhållande till LDL-sänkning är jämförbar med statinbehandling. Det bedöms därför rimligt att utgå från CTTC-studiens riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser även vid behandling av patienter med lägre LDL-nivåer än de som tidigare omfattats av subvention.

- Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (sekundärprevention) och ett LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l samt för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (primärprevention) och ett LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l. I enlighet med tidigare ärenden (dnr 2138/2018, 1276/2017 och 4214/2015) för Repatha baseras analysen på en exakt angiven LDL-gräns i stället för ett genomsnittligt värde på LDL-nivå för de ansökta patientgrupperna (2,0–2,5 mmol/l och 2,6–3,0 mmol/l).
- Den centrala skillnaden i företagets analys jämfört med tidigare ärende (dnr 2138/2018) är att den sammanlagda modellerade risken för kardiovaskulära händelser är något högre. Till stöd för den uppdaterade hälsoekonomiska analysen har företaget gett in en ny studie (Danese m.fl.) som skattar riskvoter för återkommande kardiovaskulära händelser.
- TLV bedömer att det är osäkert om den uppdaterade hälsoekonomiska analysen för Repatha återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än de risker för kardiovaskulära händelser som användes i tidigare ärende för Repatha (Wilson m.fl. 2012).
- Mot bakgrund av detta redovisar TLV två scenarier för de utvärderade patientgrupperna, ett scenario som utgår från riskkvoterna av Danese m.fl. och ett scenario som baseras på riskkvoterna av Wilson m.fl.
- Regionerna och företaget har förhandlat fram en ny sidoöverenskommelse för Repatha med nya villkor. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Repatha inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Repatha till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- I TLV:s analyser, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 449 000 kronor eller lägre för de utvärderade patientgrupperna. När känslighetsanalyser beaktas är kostnaden per vunnet QALY i ett spann mellan 378 000 och 520 000 kronor.
- Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för Repatha är rimlig för de analyserade patientgrupperna. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras för patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi. Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre. Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller högre.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Hyperlipidemi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	11
3.1	Effektått	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	16
4	Resultat	18
4.1	Företagets grundscenario.....	18
4.2	TLV:s analyser	19
4.3	Budgetpåverkan.....	21
4.4	Samlad bedömning av resultaten	22
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	24
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	24
6	Regler och praxis.....	25
6.1	Den etiska plattformen	25
6.2	Författningstext m.m.	25
6.3	Praxis.....	25
7	Sammanvägning.....	25
8	Referenser.....	1
	Bilagor	3
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	3
	Bilaga 2 – Företagets känslighetsanalyser	4

1 Bakgrund

Repatha ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention till tre grupper:

- 1) patienter med diagnosticerad homozygot familjär hyperkolesterolemi,
- 2) patienter med diagnosticerad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på minst 3,0 mmol/l, samt
- 3) patienter med diagnosticerad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på minst 2,5 mmol/l.

En sidoöverenskommelse som innebär att företaget åtar sig att betala en del av kostnaden för användningen av Repatha till regionerna har utgjort del av beslutsunderlaget för nu gällande beslut.

Företaget ansöker nu om utökad subvention för *lägre LDL-intervall* i patientgrupperna 2) heterozygot familjär hyperkolesterolemi respektive 3) aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom ovan.

2 Medicinskt underlag

2.1 Hyperlipidemi

En viktig riskfaktor för hjärt-kärlhändelse är förhöjda nivåer av blodfetter inklusive förhöjda nivåer av kolesterol, framför allt förhöjt LDL- (lågdensitets lipoprotein) kolesterol, så kallat hyperkolesterolemi. Den vanligaste formen av hyperlipidemi är dock så kallad blandad dyslipidemi som innebär samtidigt höga värden för LDL-kolesterol och triglycerider, med en förekomst på cirka en procent [4]. Hyperlipidemi kan orsakas av livsstilsfaktorer eller ärftliga faktorer eller en kombination av dessa. Hyperkolesterolemi kan delas upp i familjär (ärftlig) och icke-familjär hyperkolesterolemi.

Förhöjd nivå av LDL-kolesterol är kopplat till förhöjd risk för kardiovaskulär sjukdom. För patienter som inte har etablerad hjärt-kärlsjukdom (primärpreventionspatienter) används detta förhållande för att direkt skatta tioårsrisken för död i hjärtinfarkt med hjälp av verktyget SCORE [4, 5]. Enligt SCORE är en specifik nivå av totalkolesterol direkt kopplad till en viss risk utifrån övriga riskfaktorer (kön, ålder, rökning och blodtryck) som också vägs in. För patienter med diabetes, vilka allmänt har ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, används en annan metod att skatta femårsrisken för kardiovaskulär sjukdom [4, 6].

För patienter som har etablerad hjärt-kärlsjukdom (sekundärpreventionspatienter) är skattningen av kardiovaskulär risk mer komplex och fler individuella riskfaktorer måste beaktas för att kunna göra en sammanvägd riskbedömning (SCORE är inte tillämpligt för dessa patienter). Tydligt är dock att dessa patienter har allmänt högre risk och att högre LDL-nivå är kopplat till ökad risk. Vidare anses LDL-kolesterol utgöra en risk vid lägre nivå vid sekundär prevention jämfört med primärprevention. Detta speglas i att primärpreventionspatienter har ett högre målvärde för LDL-kolesterol än vid sekundärprevention enligt europeiska och svenska rekommendationer (se avsnitt 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer).

Det finns riskfaktorer som vid höga LDL-kolesterolnivåer medför särskilt hög risk att drabbas av hjärt-kärlhändelser. Exempel på sådana riskfaktorer är diabetes, återkommande hjärt-kärlhändelser och ateroskleros i flera kärlområden, vilket även framhålls av de experter som anlätts i tidigare utredningar av Repatha.

2.2 Läkemedlet

Repatha erhöj marknadsgodkännande den 27 juli 2015 via den centrala proceduren.

2.2.1 Indikation

Repathas indikation omfattar tre patientgrupper:

Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

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

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar, hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-C med den maximalt tolererade dosen av en statin eller,
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Repatha är avsett för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Repatha är avsett för behandling av vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt, stroke eller perifer artärsjukdom) för att sänka kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-C, som tillägg till korrigering av andra riskfaktorer:

- i kombination med den högsta tolererade dosen av en statin med eller utan andra blodfettssänkande behandlingar, eller
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Repatha är evolokumab som är en human monoklonal antikropp. Evolokumab binder till proteaset PCSK9. Detta minskar PCSK9-medierad nedbrytning av LDL-receptorer, vilket medför att leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet ökar med en lägre LDL-kolesterolnivå i blodet som följd. Repatha hör till klassen PCSK9-hämmare.

2.2.3 Dosering/administrering

Repatha tillhandahålls som förfyllda injektionspennor (140 mg/spruta) och ges under huden (subkutant) i låret, överarmen eller buken. Efter lämplig utbildning kan Repatha administreras av patienten själv. Rekommenderad dos för behandling av primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi hos vuxna är 140 mg varannan vecka alternativt 420 mg en gång i månaden. Doserna är kliniskt ekvivalenta.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Europeiska rekommendationer

År 2016 utfärdade de europeiska specialistföreningarna ESC/EAS² behandlingsmål för LDL-kolesterol med utgångspunkt från om den aterosklerotisk kardiovaskulära risken kategoriseras som "låg", "måttlig", "hög" eller "mycket hög" enligt tabell nedan [1].

² ESC = European Society of Cardiology, EAS = European Atherosclerosis Society

Tabell 1 Behandlingsmål för LDL-kolesterol i 2016 års ESC/EAS rekommendationer

Kardiovaskulär risk	Patientgrupper	Behandlingsmål för LDL-kolesterol	Rekommendationens klass* och evidensnivå**
Mycket hög	<ul style="list-style-type: none"> Dokumenterad kardiovaskulär sjukdom, Diabetes mellitus med organskada eller annan riskfaktor, Avancerad njursvikt, eller SCORE-resultat ≥ 10 %. 	<1,8 mmol/l och sänkning med ≥ 50 % om baslinjevärdet är 1,8–3,5 mmol/l	I/B
Hög	<ul style="list-style-type: none"> Markant förhöjd enskild riskfaktor, särskilt kolesterol > 8 mmol/l eller blodtryck $\geq 180/110$ mmHg, De flesta med diabetes mellitus, Måttligt nedsatt njurfunktion, SCORE-resultat 5–10 % 	<1,8 mmol/l och sänkning med ≥ 50 % om baslinjevärdet är 2,6–5,2 mmol/l	I/B
Måttlig	<ul style="list-style-type: none"> SCORE-resultat 1–5 % 	<3,0 mmol/l ska övervägas	IIa/C
Låg	<ul style="list-style-type: none"> SCORE-resultat <1 % 		

* Rekommendationsklasser: I = rekommenderas, IIa = bör övervägas, IIb = kan övervägas, III = rekommenderas inte.

** Evidensnivåer: A = data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser, B = data från enskild randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier, C = konsensus bland experter och/eller data från små studier, retrospektiva studier eller register.

För patienter med familjär hyperkolesterolemi angav ESC/EAS-riktlinjerna från 2016 målvärdet för LDL-kolesterol till 2,6 mmol/l eller, för de patienter som dessutom har kardiovaskulär sjukdom, 1,8 mmol/l.

År 2019 reviderade ESC/EAS behandlingsrekommendationerna [2]. Uppdateringen inkluderar en omdefinition av riskklasserna samt sänkta behandlingsmål för LDL-kolesterol enligt tabell nedan. I rekommendationerna hänvisar författarna till de stora metaanalyser på området där resultaten bekräftar ett dosberoende minskning av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom för LDL-sänkande läkemedel samt att det inte identifierats någon lägre gräns under vilken LDL-sänkning inte längre har nytta eller är skadlig. Rekommendationerna är ett försök att bättre anpassa målnivåerna utefter riskkategori. Man menar att det finns evidens som indikerar att sänkning av LDL under målnivåerna från 2016 ger ytterligare nytta samt att det är lämpligt att sänka LDL så mycket som möjligt åtminstone hos personer med mycket hög kardiovaskulär risk.

Tabell 2 Behandlingsmål för LDL-kolesterol i 2019 års ESC/EAS rekommendationer

Kardiovaskulär risk	Patientgrupper	Behandlingsmål för LDL-kolesterol	Rekommendationens klass och evidensnivå
Mycket hög	<ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskulär sjukdom (klinisk diagnos eller bilddiagnostik), SCORE-resultat ≥ 10 %, FH med ASCVD eller annan riskfaktor, Avancerad njursvikt, Diabetes mellitus med organskada, ≥ 3 riskfaktorer eller tidigt debuterande T1DM med lång duration (> 20 år). 	<1,4 mmol/l och sänkning med ≥ 50 %*	I/A för sekundär prevention I/C för primärprevention utan FH IIa/C för primärprevention vid FH
Hög	<ul style="list-style-type: none"> Markant förhöjd enskild riskfaktor, särskilt kolesterol > 8 mmol/l eller blodtryck $\geq 180/110$ mmHg, 	<1,8 mmol/l och sänkning med ≥ 50 %	I/A

	<ul style="list-style-type: none"> • De flesta med diabetes mellitus, • Måttligt nedsatt njurfunktion, • SCORE-resultat 5–10 % • Diabetes mellitus med/utan organskada och DM-duration >10 år. 		
Måttlig	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE-resultat 1–5 % • Unga patienter med diabetes mellitus med DM-duration <10 år 	<2,6 mmol/l	IIa/A
Låg	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE-resultat <1 % 	<3,0 mmol/l	IIb/A

*<1,0 mmol/l kan övervägas för patienter som får en andra hjärtinfarkt inom två år efter den första under behandling med maximal statindos.

Förkortningar: FH = familjär hyperkolesterolemi, ASCVD = aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, DM = diabetes mellitus, T1DM = typ 1-diabetes mellitus.

Svenska rekommendationer

I nuläget finns det inga motsvarande nationella behandlingsriktlinjer i Sverige, men implementeringen av dessa nya behandlingsmål pågår på regional nivå.

NT-rådet har publicerat rekommendationer för användning av PCSK9-hämmare där den senaste uppdateringen gjordes 28 oktober 2021. Rekommendationerna anger att PCSK9-hämmarna kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningen i TLV:s förmånsbeslut. NT-rådet bedömer Praluent och Repatha som medicinskt likvärdiga. Med nuvarande avtal är behandlingens kostnaden för de båda preparaten likvärdig. NT-rådet rekommenderar också att behandlingen ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin.

Från och med den 1 januari 2021 använder SWEDEHEART det skärpta målvärdet för LDL-kolesterol <1,4 mmol/l för beräkningar av kvalitetsindex och måluppfyllelse och rekommenderar att målvärdet redan nu implementeras i klinisk praxis. För att uppnå det nya målvärdet menar SWEDEHEART att fler patienter kommer att behöva behandlas med maximala doser av en högintensiv statin (atorvastatin och rosuvastatin) med tillägg av ezetimib. Vidare anges att till patienter som uppfyller subventionsvillkoren för användandet av PCSK9-hämmande läkemedel kan dessa preparat övervägas.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget använder inget tillägg till behandling med statin och ezetimib som jämförelsealternativ i sin hälsoekonomiska analys.

TLV:s diskussion

Eftersom inga andra PCSK9-hämmare ingår i läkemedelsförmånerna för den användning som denna ansökan avser och statiner och ezetimib bedöms ligga före PCSK9-hämmare i behandlingstrappan bedömer TLV liksom företaget att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till behandling med statin och ezetimib.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib eftersom det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ som används för den ansökta patientpopulationen.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Behandling med Repatha syftar till att minska risken för att drabbas av olika hjärt-kärlhändelser som har varierande svårighetsgrad. En sammanvägning av svårighetsgraden för det initiala tillståndet, risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse och svårighetsgraden för dessa händelser är utgångspunkten för bedömning av svårighetsgraden i respektive patientgrupp.

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

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

I samma ärende bedömdes heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över 3,0 mmol/l ha medelhög svårighetsgrad.

TLV:s diskussion

I detta ärende har företaget ansökt om utökad subvention till ovan nämnda tillstånd men för ett lägre LDL-kolesterolintervall. Den genomsnittliga LDL-kolesterolnivån innan insättning av Repatha vid nuvarande subventionsbegränsning är 3,7 mmol/l för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom respektive 5,0 mmol/l för patienter med familjär hyperkolesterolemi enligt uppgift från företagets uppföljningsrapport för Repatha sett till perioden 1 januari 2019 till 31 maj 2020. Detta ska jämföras med de intervall företaget som nu ansöker om subvention för: intervallet 2,0–2,5 mmol/l och 2,6–3,0 mmol/l för motsvarande patientgrupper. Eftersom LDL-kolesterolnivå är en vedertagen kausal riskfaktor för kardiovaskulära händelser är det av intresse att rimligt anta att patienterna inom dessa nya lägre LDL-intervall på gruppnivå har en lägre kardiovaskulär risk jämfört med de patienter med högre LDL-nivåer som redan omfattas av Repathas subvention.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med kvarvarande LDL-kolesterol över 2,0–2,5 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling har medelhög svårighetsgrad på gruppnivå. Vidare bedöms heterozygot familjär hyperkolesterolemi med kvarvarande LDL-kolesterol över 2,6–3,0 mmol/l som trots optimerad lipidsänkande behandling ha medelhög svårighetsgrad på gruppnivå.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Företaget har hänvisat till nya prospektiva studier och flera post-hoc analyser av data från FOURIER-studien (den pivotala fas-3 studien som jämförde evolokumab mot placebo) som ytterligare stöd för effekt och säkerhet vid behandling med evolokumab eller som stöd för att det är motiverat med användning av läkemedlet i en bredare grupp än vad subventionen i Sveriges medger. Dessa studier finns sammanfattade i avsnitt 2.4.1 nedan.

Företaget anför i sin ansökan att ESC/EAS i sin rekommendation, förutom att bekräfta att en lägre LDL-nivå generellt är bättre, rekommenderar intensiv LDL-sänkande behandling av patienter med mycket hög kardiovaskulär risk. Företaget menar, med hänvisning till kohortstudien av Schubert m.fl. (2021), att tidig LDL-reduktion med en mer intensiv statinbehandling efter hjärtinfarkt i svensk klinisk praxis har visats minska risken för kardiovaskulära händelser och död, oavsett orsak. Företaget anger att det linjära sambandet mellan kardiovaskulära händelser och uppnådd LDL-nivå är väletablerat och har visats i upprepade kliniska prövningar inklusive senare studier med evolokumab. Företaget hänvisar till resultaten med statiner i CTTC-studien som visar att en sänkning av 1 mmol/l medförde en riskreduktion för allvarliga hjärt-kärlhändelser (MACE) på 22 procent oavsett baslinjevärde för LDL vilket stöds av post-hoc analyser av FOURIER som indikerar att riskreduktionen är oberoende av om baslinjevärdet för LDL-kolesterol är över eller under 1,8 mmol/l [3]. Företaget menar att detta innebär att den relativa riskreduktionen beror på den absoluta LDL-reduktionen snarare än baslinjevärdet för LDL-kolesterol. Vidare hänvisar företaget till det linjära sambandet mellan LDL-nivå och kardiovaskulära händelser oberoende av baslinjevärde samt den minskning av

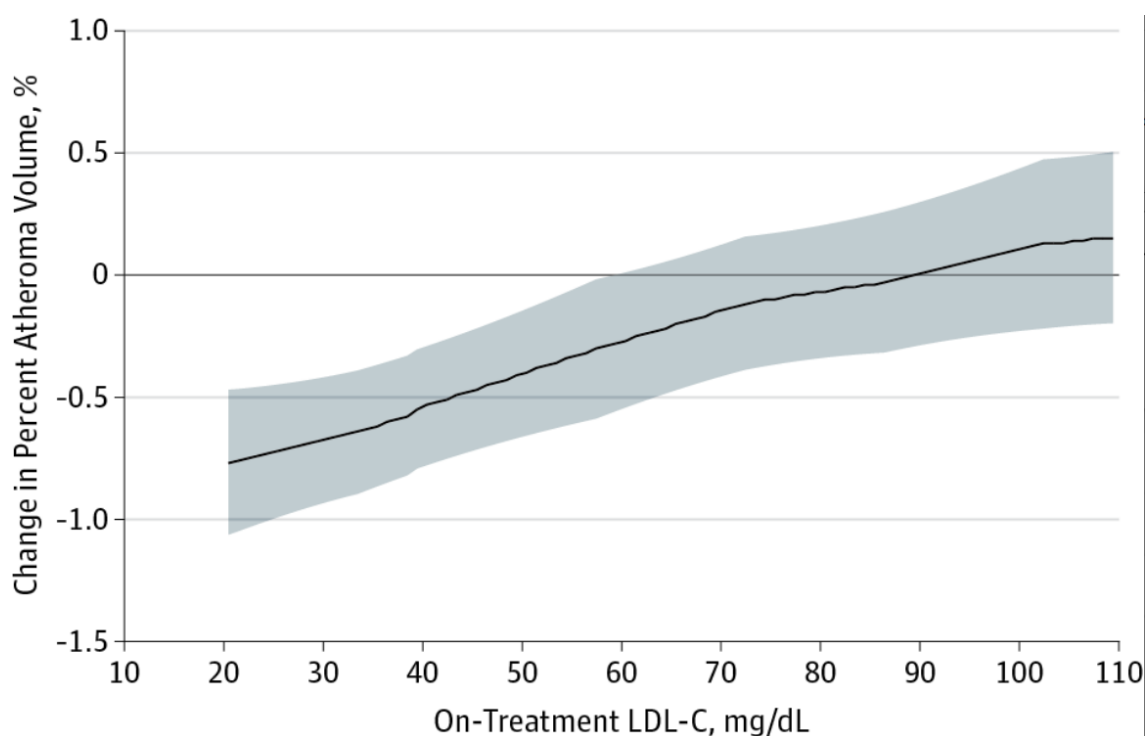
ateromvolym som uppmättes hos patienter med låga LDL-värden i GLAGOV-studien med evolokumab [4], vilket företaget menar stödjer de lägre målnivåerna i ESC/EAS rekommendationer från 2019.

Företaget menar att en stor andel av patienter med mycket hög kardiovaskulär risk i nuläget inte når målnivåerna och att det därför finns ett medicinskt behov av säkra och mer effektiva behandlingar. Detta bygger företaget bland annat på resultat från SEPHIA-registret³ som visar att 77 procent av patienterna når målvärdet 1,8 mmol/l medan 41 procent når 1,4 mmol/l.

2.4.1 Kliniska studier

- Gencer m.fl. (2020) är en post-hoc-analys av data från FOURIER-studien. Analysen visar att evolokumab-behandling minskade MACE-risken med 25 procent hos patienter med hjärtinfarkt under det senaste året respektive 15 procent hos patienter med hjärtinfarkt för mer än ett år sedan [5].
- Sabatine m.fl. (2018) är en post-hoc-analys av FOURIER-studien som visar en ökad kardiovaskulär risk hos patienter närhet i tid till tidigare kardiovaskulär händelse, flera tidigare hjärtinfarkter eller kranskärlssjukdom i flera kärl och att behandlingsvinsten med evolokumab är relativt stor varför författarna menar dessa patienter bör prioriteras [6].
- Bonaca m.fl. (2017) är en post-hoc-analys av FOURIER-studien med fokus på utfall i gruppen med perifer artärsjukdom [7]. Analysen visar en hög kardiovaskulär risk i gruppen och en högre absolut riskreduktion jämfört med patienter utan perifer artärsjukdom.
- Koskinas m.fl. (2019) är en prövarsponsrad, dubbelblind parallellgruppsstudie utförd i Schweiz med namnet "EVOPACS" där 308 patienter randomiserades till behandling med evolokumab eller placebo under åtta veckor [8]. Efter åtta veckors behandling hade 96 procent av patienterna i evolokumab-armen sänkt LDL-kolesterolnivån till under 1,8 mmol/l medan 38 procent uppnådde motsvarande sänkning i placeboarmen.
- Resultat från förlängningsstudien OSLER-1 visar att den LDL-sänkande effekten av evolokumab bibehålls under upp till fem års behandling [9].
- En europeisk observationsstudie av Ray m.fl. (2018) har studerat resultatet av behandling med evolokumab i enlighet med ESC/EAS rekommendationer från 2016 i en patientgrupp med ett genomsnittligt baslinjevärde för LDL-kolesterol på 4,2 mmol/l där andelen med en historik av hjärt-kärlhändelser på 89 procent [10]. Median uppföljningstid var tolv månader. Behandlingen ledde till en median reduktion av LDL-kolesterol med 2,0 mmol/l, vilket företaget menar förvisso borde ge en avsevärd nytta i denna högriskpopulation, men mellan 59 och 80 procent av patienterna med mycket hög risk når inte LDL-nivåerna på 1,8 respektive 1,4 mmol/l med nuvarande behandlingar.
- Schubert m.fl. (2021) är en svensk kohortstudie av patienter under 75 år, inlagda för hjärtinfarkt mellan 2006 och 2016 [11]. Resultatet visar att ju högre LDL-sänkning desto lägre kardiovaskulär risk.
- GLAGOV-studien är en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten av evolokumab på aterosklerosutveckling hos statinbehandlade patienter [4]. Studiens uppföljningslängd var 18 månader och 968 patienter ingick. Företaget lyfter fram att resultaten i en post-hoc-analys av 144 patienter med en LDL-nivå vid baslinje, på 1,8 mmol/l (motsvarande 70 mg/dl) indikerar att den procentuella ateromvolymen minskar vid en LDL-sänkning även under denna nivå. (se bild 1 nedan).

³ Svenskt kvalitetsregister för vård av patienter med hjärtinfarkt.



Figur 1 Samband mellan uppnådd LDL-kolesterolnivå (x-axeln) och förändring i ateromvolymen (y-axeln). (70 mg/dl=1,8 mmol/l; 1,4 mmol/l=54 mg/dl)

- TLV har, utöver de studier företaget kommit in med, tillfört en ny och stor metaanalys av Wang m.fl. (2020) som analyserar LDL-kolesterolsänkning under de rekommenderade målnivåerna för att förebygga allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) [12]. Analysen bygger på 52 studier med sammanlagt 327 037 patienter i studien och de LDL-sänkande behandlingarna omfattar utöver statiner även ezetimib, alirokumab (Praluent) och evolokumab. Analysen visar en sammantagen riskreduktion för MACE på 19 procent för varje 1 mmol/l som LDL-kolesterolnivån sänks, respektive 17 procent sett till patienter med under 2,07 mmol/l. Resultaten visar att riskreduktionen per sänkt LDL-enhet är oberoende av LDL-kolesterolvärdet vid behandlingsstart och att behandlingseffekt även kan uppnås vid låga kolesterolnivåer. Vidare visar analysen att minskningen av MACE är oberoende av läkemedelsklass vilket författarna menar antyder att nytta av statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare sannolikt härrör från den kolesterolsänkande effekten hos dessa läkemedel.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att företagets resonemang om en nytta med att behandla patienter som har lägre LDL-kolesterol än vad Repathas nuvarande subventionsbegränsning medger ligger i linje med vad ESC/EAS framför i sina rekommendationer. Där framförs att de nya målnivåerna inte testats i kliniska prövningar men att det samlade kunskapsläget baserat på litteraturen ändå motiverar införandet av lägre målnivåer för LDL-kolesterol.

TLV har tidigare bedömt att riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare är jämförbar med statinbehandling för varje enhets sänkning av LDL som åstadkoms. TLV utgick därför från riskreduktionen för enskilda kardiovaskulära händelser från den stora CTTC-studien (dnr 2138/2018) som studerar statiner. En ny metaanalys av Wang m.fl. (2020) har sedan dess visat att reduktionen av kardiovaskulär risk är oberoende av läkemedelsklass vilket stärker TLV:s bedömning. Samma metaanalys visar dessutom att resultaten även att riskreduktionen är oberoende av baslinjevärde för LDL-kolesterol och i samma storleksordning för patienter med lägre LDL-värde vid baslinjen vilket kan ses som ett stöd för införandet av lägre målnivåer.

TLV:s bedömning: Studier har visat att LDL-sänkning under 1,8 mmol/l kan ha positiv effekt på aterosklerotisk plackuppbyggnad och risk för allvarliga kardiovaskulära händelser.

TLV finner ingen anledning att frångå den tidigare bedömningen att storleken på riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare i förhållande till LDL-sänkning är jämförbar med statinbehandling. Det bedöms därför rimligt att även vid behandling av patienter med lägre LDL-nivå än de gränsvärden som tidigare omfattats av subvention utgå från CTTC-studiens riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser även i detta ärende.

2.4.2 Studier med prediktionsmodeller för kardiovaskulär risk

Företaget har tidigare använt en studie av Wilson m.fl. (2012) [13] för att i sin hälsoekonomiska modell modifiera risken efter kardiovaskulär sjukdomsburda (dnr 2138/2018). I denna ansökan har företaget applicerat delvis andra riskkvoter baserat på en studie av Danese m.fl. (2020) [14] (se avsnitt 3.1.1 nedan). TLV redovisar nedan de två studiernas upplägg och utvalda resultat i syfte att möjliggöra en bedömning av överförbarheten till en svensk kontext.

Wilson m.fl. (2012)

Detta är en prospektiv kohortstudie inom ramen för det internationella så kallade REACH-registret i syfte att ta fram en prediktionsmodell för risken för ischemiska händelser och kardiovaskulär död hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom. Totalt 49 689 patienter rekryterades med enrolling år 2003 till 2004 och följdes i cirka två år. Patienterna skulle vara minst 45 år och ha kranskärls-, cerebrovaskulär- eller perifer artärsjukdom (se tabell nedan för en sammanställning av patientkaraktäristika). Prediktionsmodellen, kallad REACH-modellen, beaktar förutom traditionella riskfaktorer som kön, ålder, rökning och diabetes även mått på kardiovaskulär sjukdomsburda i form av antal drabbade kärlbäddar, kardiovaskulär händelse inom senaste året, akut hjärtsvikt och hjärtflimmer.

Danese m.fl. (2020)

Författarna till denna studie menar att prediktionsmodellen framtagen av Wilson m.fl. från REACH-registret har styrkor i form av den internationella och stora studiepopulationen samt de validerade resultaten. Svagheter med REACH, menar författarna, är att denna modell inte är gjord för att skatta risken för upprepade aterosklerotiska hjärt-kärlhändelser i en och samma patient och då cirka 70 procent hade statinbehandling är den inte optimal för att skatta risken hos patienter som inte når sänker LDL-optimalt trots statinbehandling. I syfte att utveckla en prediktionsmodell som är mer lämplig för dessa grupper utfördes en retrospektiv registerstudie där patientdata gällande åren 2005 och 2011 hämtades från det brittiska CPRD-registret⁴. Patienterna skulle ha aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, behandlas med statin och ha data i registret år 2005. Sammanlagt 60 838 patienter inkluderades i studien (se tabell för patientkaraktäristika). [-----]
-----]

⁴ CPRD = Clinical Research Practice Datalink

	Wilson et al. (2012) "REACH" (prospektiv kohortstudie)	Danese et al. (2020) (retrospektiv registerstudie)
Länder	Nordamerika (36 %), Lat.am. (3 %), Västeuropa (17 %), Östeuropa (10 %), Mellanöst. (1 %), Asien (9 %). Austral. (5 %), Japan (8 %)	Storbritannien (100%)
Uppföljningsperiod	2003–2007 (två års uppföljning per patient)	2005–2011
Definition ASCVD	Ej angiven	MI, IS eller "other ASCVD" (dvs. stabil angina/kardiell ischemi, instabil angina, revaskularisering)
Urvalskriterier	<ul style="list-style-type: none"> Minst 45 år Etablerad kranskärls-, cerebrovaskulär- eller perifer artärsjukdom. 	<ul style="list-style-type: none"> Minst 40 år Minst en dos statin inom året före indexhändelse (medel/högdos)
Patientantal	33 000	60 838
Uppföljningslängd	19 månader (medelvärde)	5,25 år (medelvärde)
Patientkaraktäristika		
Ålder vid baslinjen	68 år	70 år
Andel män	67 %	60 %
BMI	28	28
BMI<20	3,8 %	2,4 %
Rökning	15 %	15 %
Diabetes	37 %	20 %
Antitrombotika	72 % (ASA)	89 %
Kolesterol	4,9	4,6
LDL-kolesterol	-	2,5 (Stdavv 0,97)
Blodtryck	137	139
Blodtrycksmedicin	91 %	88 %
Högt blodtryck	-	90 %
Händelser per 1000 patientår totalt		
MACE	ca 45	ca 33 (95%KI 32,8–34,0)
CV-död	ca 19	Ingen uppgift

TLV:s diskussion

[-----

-----]. För att överförbarheten till en svensk kontext ska vara god är det viktigt att den underliggande patientpopulationen är tillräckligt lik den svenska avseende till exempel kardiovaskulära riskfaktorer och sjukvård. Vad gäller kardiovaskulär risk var patienterna i Danese-studien något äldre än i Wilson-studien, medan diabetes var nästan dubbelt så vanligt i Wilson-studien. I den senare studien var andelen på statinbehandling dessutom lägre. Sett till inträffade kardiovaskulära händelser per 1 000 patientår inträffade nästan 50 procent fler i Wilson-studien vilket kan indikera en högre kardiovaskulär risk i denna population. En ytterligare skillnad mellan studierna var den geografiska täckningen där Wilson-studien var internationell medan Danese enkom inkluderade patienter från Storbritannien. Vad gäller överförbarheten till svenska förhållanden kan det vara rimligt att anta att brittiska hjärtsjukvården är mer lik svenska förhållanden än den internationella population som Wilson-studien innefattar vilken sannolikt har större variation i kardiovaskulär risk och vårdförlopp vid kardiovaskulär sjukdom. Tidsaspekten av när studiedata är insamlad kan även ha inverkan på överförbarheten till svensk klinisk praxis av idag. Ett exempel på en sådan tidsfaktor som ingen av de studierna troligtvis lyckas fånga är de framsteg man gjort inom strokevården på senare tid, men eftersom Wilson och Danese båda är utförda på 00-talet bedöms de vara lika ur denna aspekt.

En nyligen publicerad svensk retrospektiv studie [15] mellan åren 2006 och 2014 av 45 895 patienter med tidigare hjärtinfarkt eller stroke som behandlades med statin visade att medelåldern i den svenska populationen var drygt 70 år och sålunda mer lik den i Danese-studien. Vidare var andelen diabetiker cirka 40 procent i den svenska populationen och därför mer lik populationen i Wilson-studien. Vad gäller kardiovaskulära risken rapporteras detta som antalet MACE-händelser per 100 patientår. Resultatet var 11,9 händelser per 100 patientår hos patienter med en historik av hjärtinfarkt respektive 6,2 händelser per 100 patientår hos patienter utan tidigare hjärtinfarkt. Detta indikerar att fler händelser uppmätts i denna svenska population än i både Wilson- och Danese-studierna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att patientpopulationen i Danese-studien är något mer representativ för aktuella svenska förhållanden givet att data härrör från ett europeiskt land, att genomsnittsåldern ligger närmre en svensk population och att samtliga patienter stod på statinbehandling.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (sekundärprevention) och en LDL-kolesterolnivå på 2,0 mmol/l samt för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (primärprevention) och en LDL-kolesterolnivå på 2,6 mmol/l. I enlighet med tidigare ärenden för Repatha baseras företagets analys på ett exakt angivet lägsta gränsvärde för LDL-kolesterol i stället för ett genomsnittligt värde på LDL-nivå för den ansökta patientgruppen. Syftet med detta är att illustrera den högsta kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för gruppen. Företaget jämför Repatha i tillägg till statin och ezetimib med ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib för båda patientgrupperna.

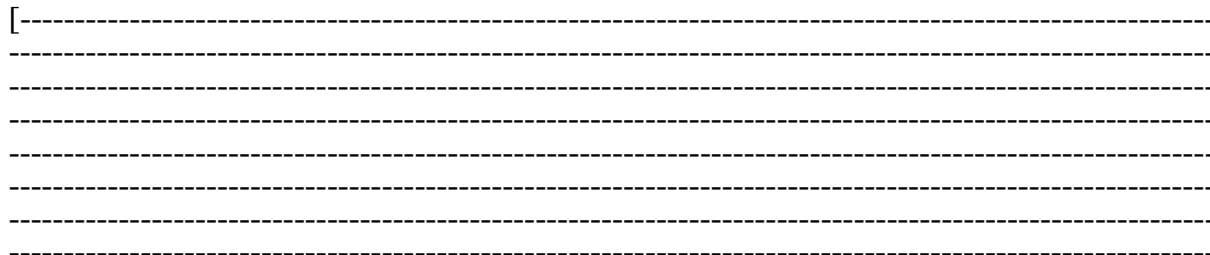
Den centrala skillnaden i företagets analys jämfört med tidigare ärende (dnr 2138/2018) är att den sammanlagda modellerande risken för kardiovaskulära händelser är något högre. Till stöd för den uppdaterade hälsoekonomiska analysen har företaget gett in en ny studie (Danese m.fl.) som skattar riskvoter för återkommande kardiovaskulära händelser. Detta resulterar i att behandlingens vinst med Repatha är större och således kostnaden per vunnet QALY något lägre för patienter i sekundärprevention jämfört med tidigare ärenden. En mer utförlig beskrivning av de nya riskerna för kardiovaskulära händelser redovisas i avsnitt 3.1.1. nedan.

Modellbeskrivning

Den hälsoekonomiska analysen bygger på en modellstruktur som liknar den markovmodell som använts i tidigare subventionsansökningar för Repatha (dnr 2138/2018 och dnr 1276/2017), Figur 2. Patienten kan drabbas av en hjärtinfarkt (MI) eller ischemisk stroke (IS) upprepade gånger och dö, antingen på grund av kardiovaskulär sjukdom (CV-death) eller andra bakomliggande orsaker (non-CV death). Företaget modellerar en risk för kardiovaskulära (CV) händelser över tid som beror på bland annat ålder, LDL-nivån vid baslinjen, LDL-sänkning med Repatha samt tidigare historik av CV-händelser. Repathas nytta illustreras genom att förebygga risken för CV-händelser och således CV-dödsfall. Behandlingen antas vara livslång och tidshorisonten i analysen är således ett livstidsperspektiv.

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

Figur 2. Den hälsoekonomiska modellstrukturen



-----]
 -----]

Patientkaraktäristika för de ansökta patientgrupperna redovisas i Tabell 3 nedan och är i enlighet med tidigare ärende för Repatha. Av patienter i sekundärprevention har [---] procent en tidigare historik av en hjärtinfarkt, [---] procent historik av en ischemisk stroke, och [---] procent historik av en tidigare mindre allvarlig kardiovaskulär händelse (other ASCVD).

Tabell 3. Patientkaraktäristika

	Aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom 2 mmol	Heterozygot familjär hyperkolesterolemi 2,6 mmol
Ålder	71 år	49 år
Historik av en hjärtinfarkt (post-MI)	[---]	[---]
Historik av en ischemisk stroke (post-IS)	[---]	[---]
Historik av en mindre allvarlig kardiovaskulära händelse (other ASCVD) ¹	[---]	[---]
Ingen tidigare kardiovaskulär händelse (no ASCVD)	[---]	[---]

¹ Ett hälsotillstånd som fångar en historik av antingen perifer artärsjukdom, kärlkramp, revaskularisering, transitorisk ischemisk attack, karotisstenos.

För patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (ASCVD) hämtas baslinjekaraktäristika från en kohortstudie publicerad av Lindh m.fl. (2018) som använt svenska registerdata på totalt 330 000 patienter som följts upp mellan år 2006 och år 2015 [16]. Patienterna hade i studien liknande inklusionskriterier som i FOURIER-studien, det vill säga patienter med tidigare historik av hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller perifer artärsjukdom och som samtidigt har en eller flera riskfaktorer som kranskärlsjukdom, diabetes eller metabolt syndrom. Baslinjekaraktäristika för gruppen med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) hämtas från en RUTHERFORD-2 studien [17].

TLV:s bedömning: De patientkaraktäristika som i tidigare ärende bedömts vara rimliga är även representativa för patienterna i nuvarande ansökan med en något lägre LDL-nivå.

I likhet med tidigare ärenden för Repatha baserar TLV beräkningarna på ett lägsta LDL-gränsvärde, vilket gör att den modellerade patienten avseende LDL-kolesterol utgör en så kallad gränspatient snarare än genomsnitt för den tilltänkta patientgruppen. Detta för att utreda om kostnaden för Repatha är rimlig för samtliga patienter med en LDL-kolesterolnivå över gränsvärdet.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska analysen tillskrivs Repatha en LDL-sänkande effekt som antas vara förknippad med en minskad risk för icke-dödliga och dödliga kardiovaskulära händelser jämfört med patienter som endast behandlas med statin och ezetimib. Storleken av den förebyggande effekten med Repatha påverkas av den LDL-nivå som kvarstår efter maximal behandling med statin och ezetimib samt den bakomliggande risk som antas för ytterligare kardiovaskulära händelser för dessa patienter.

Sänkning av LDL-nivå

För båda patientgrupperna (ASCVD och HeFH) används effektdata från FOURIER som visade en medelsänkning av LDL-kolesterol på 59 procent jämfört med placebo efter 48 veckor. I företagens grundscenari antas effekten vara konstant över hela tidshorisonten. Företaget

har i tidigare ärenden hänvisat till studien OSLER-1 som stöd till detta antagande då resultaten i studien visade en bibehållen effekt av Repatha jämfört med placebo under hela studietiden på fyra år [18].

För patienter utan tillägg till statin och ezetimib appliceras ingen ytterligare LDL-sänkning i analysen.

I likhet med tidigare ärenden för Repatha översätts LDL-sänkning till en relativ riskreduktion av kardiovaskulära händelser genom CTTC-studien, Tabell 4.

Tabell 4. Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser per mmol/l sänkning i LDL

	Hasardkvot
Hjärtinfarkt (icke-dödlig)	0,73
Stroke (icke-dödlig)	0,77 ¹
CV-dödsfall	0,86
Revaskularisering	0,75

¹ I tidigare ärende för Repatha användes en hasardkvot på 0,79 vilket även inkluderade stroke med dödligt utfall. Denna ändring till 0,77 har en marginell påverkan på resultatet.

I analysen antas förhållandet mellan LDL-sänkning och relativ riskreduktion vara oberoende av initial LDL-nivå, om patienten är i primärprevention (HeFH) eller sekundärprevention (ASCVD) [-----]

I tidigare ärende för Repatha (dnr 2138/2018) skickade företaget in, efter förfrågan från TLV, en analys där resultatet från CTTC har viktats med resultatet från FOURIER och ODYSSEY OUTCOMES för att ta fram hasardkvoter för relativ riskreduktion per mmol/l sänkning i LDL, Tabell 5. TLV har tillfört dessa hasardkvoter till nuvarande ärende.

Tabell 5. Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser per mmol/l sänkning i LDL, baserat på viktad analys från tidigare ärende (2138/2018)

	Hasardkvot
Hjärtinfarkt (icke-dödlig)	[---]
Stroke (icke-dödlig)	[---]
CV-dödsfall	[---]
Revaskularisering	[---]

Företaget anser att CTTC-studien är mer tillförlitlig att använda mot bakgrund av att studien har en längre uppföljningstid och att det finns en konsensus på området att PCSK9-hämmare ger samma riskreduktion per mmol sänkning i LDL-kolesterol som statiner. I ett utlåtande från "European Atherosclerosis Society" år 2017 anges att evidensen för PCSK9-hämmare starkt indikerar att den riskreducerande effekten är jämförbar med statiner utifrån varje enhets sänkning i LDL [19].

Bakomliggande risker för kardiovaskulära händelser

Metoden som används för att uppskatta risker att drabbas av en ny kardiovaskulär händelse för patienter i kontrollarmen (utan tillägg till statin och ezetimib) är densamma som i tidigare ärende för Repatha och redovisas i korthet nedan:

1. En frekvens (rate) tas fram över antalet CV-händelser (antingen hjärtinfarkt, stroke eller CV-död) som inträffar per år. För patienter med ASCVD används en frekvens av CV-händelser på 6,29 per 100 patientår vilket baseras på svensk registerdata Lindh m.fl. (2018) [16], motsvarande 4,54 per 100 patientår för patienter med HeFH i primärprevention

som hämtas från en studie av Robinson m.fl. (2016) [20] (i enlighet med tidigare ärende för Repatha).

2. Frekvensen justeras utifrån ålder, initial LDL-nivå och tidigare historik av CV-händelser för att motsvara de analyserade patientgrupperna (ASCVD och HeFH).
3. [-----
-----]

För att ta hänsyn till tidigare historik av CV-händelser vid behandlingsstart och den historik av CV-händelser som patienten övertid förknippas med i analysen hämtas justeringsfaktorer från en studie av Danese m.fl. (2020) [14]. Studien använder registerdata från Storbritannien (se avsnitt 2.4.2) för att skapa en prediktionsmodell över hur olika faktorer påverkar risken för nästa CV-händelse. I Tabell 6 redovisas vilka riskkvoter som företaget har använt från Danese m.fl.

Tabell 6. Justeringsfaktorer baserat på studien av Danese m.fl.

	Ökad risk för nästa CV-händelse (Hasardkvot, HR)
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]
[---]	[---]

¹[-----]

I tidigare ärende för Repatha användes justeringsfaktorer från en studie av Wilson m.fl. (2012) för att justera upp risken för nästa CV-händelse över tid i den hälsoekonomiska analysen [13]. En jämförelse av registerdatat och upplägget i Danese m.fl. och Wilson m.fl. redovisas i avsnitt 2.4.2.

Tabell 7. Justeringsfaktorer baserat på studien av Wilson m.fl. som användes i tidigare ärende (2138/2018)

	Hasardkvot för nästa CV-händelse
Ålder	1,03
CV-händelse förra året	1,46
Antal kärlebäddar som är drabbade	
1	1,00
2	1,35
3	1,83

[-----

-----]

Konsekvensen av att använda justeringsfaktorerna från Danese m.fl. är att det inträffar något fler CV-händelser för patienter i sekundärprevention jämfört med när justeringsfaktorerna från Wilson m.fl. används. Detta kan urskiljas i Tabell 8 nedan. För patienter med ASCVD inträffar det cirka [---] fler CV-händelser per patient över hela tidshorisonten ([---] jämfört med tidigare [---]) där den 10-åriga risken för CV-dödsfall ökar från [---] till [---] procent.

Tabell 8. Jämförelse av antalet CV-händelser för en genomsnittlig patient med ASCVD och 10-årig risk

	Nuvarande modell patientgruppen "ASCVD" LDL 2 mmol/l	
	Riskkvoter Danese m.fl.	Riskkvoter från Wilson m.fl.
Totala antalet CV-händelser	[---]	[---]
Hjärtinfarkt	[---]	[---]
Stroke	[---]	[---]
CV-dödsfall	[---]	[---]
10-årig risk för CV-händelse	[---]	[---]
10-årig risk för CV-dödsfall	[---]	[---]

Företaget har på TLV:s förfrågan kommit in med en jämförelse av antalet CV-händelser som inträffar i analysen med svenska registerdata. Jämförelsen inkluderar en studie av Hagströms m.fl. (2021) som är en svensk retrospektiv studie mellan åren 2006 och 2014 och som omfattade 45 895 patienter med tidigare hjärtinfarkt eller stroke som behandlades med statin [15]. I denna studie var den 10-åriga risken för en första händelse för patienter med en tidigare historik av en hjärtinfarkt 46 procent (i jämförelse med [---] procent i företagets analys).

Mortalitet utan kardiovaskulär orsak

För att återspegla normalförloppet av patienter som inte dör till följd av en CV-händelse inkluderas årliga mortalitetsrisker utan CV-orsak i den hälsoekonomiska analysen. Detta är i enlighet med tidigare ärenden för Repatha och har tagits fram genom att använda mortalitetsdata för normalbefolkningen från Statistiska centralbyrån. I nuvarande ärende används data från år 2018 i företagets grundscenario. Företaget har (på TLV:s förfrågan) kommit in med mortalitetsdata utan CV-orsak för år 2017 till och med år 2020.

TLV:s diskussion

I tidigare ärende för Repatha bedömde TLV att det fanns osäkerheter gällande den riskreducerande effekten på CV-händelser. TLV anser att dessa osäkerheter kvarstår även i nuvarande ärende för Repatha. TLV ser heller ingen anledning att frångå tidigare bedömningar att basera förhållandet mellan LDL-sänkning och relativ riskreduktion på CTTC-studien. För att illustrera hur resultatet påverkas när den relativa riskreduktionen varierar genomför TLV känslighetsanalyser.

TLV bedömer att det är osäkert om den uppdaterade hälsoekonomiska analysen för Repatha återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än de risker för kardiovaskulära händelser som användes i tidigare ärende för Repatha (Wilson m.fl. 2012).

TLV redovisar scenarier för patientgrupperna ASCVD och HeFH; den ena utgår från riskkvoterna från Danese m.fl. och den andra från Wilson m.fl.

Vidare konstaterar TLV att data på mortalitet utan CV-orsak varierar årsvis vilket har betydelse för resultatet. För att hantera detta utgår TLV från ett genomsnitt av mortalitet utan CV-orsak för år 2017 till och med år 2020 i grundscenariot.

TLV:s bedömning: Det är relevant att redovisa scenarier som återspeglar både de nya och de tidigare bakomliggande riskkvoterna för kardiovaskulära händelser.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna som används är desamma som ingick i tidigare ärende för Repatha. Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med ASCVD hämtas från en studie från Storbritannien. I studien fick 200 personer värdera hälsostadier genom Time Trade Off (TTO) [21]. Dessa redovisas i tabellen nedan. Livskvalitetsvikten för patienter med en historik av en tidigare mindre

kardiovaskulär händelse antas vara detsamma som efterföljande år efter en hjärtinfarkt, det vill säga 0,824.

Patienter utan en historik av CV-händelse tillskrivs en hälsorelaterad livskvalitet som är justerad för ålder och diabetes i enlighet med tidigare ärenden för Repatha.

Tabell 9. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	År 1	Efterföljande år
Hjärtinfarkt	0,672	0,824
Stroke	0,327	0,524

För patienter som har drabbats av en hjärtinfarkt och en stroke, antas livskvaliteten efterföljande år vara 0,524 om en av händelserna varit en stroke.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att livskvalitetsvikterna är desamma som i tidigare ärenden för Repatha och bedöms fortsatt vara representativa för den utvärderade patientpopulationen.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Det ansöka priset för Repatha är detsamma som redan tidigare fastställt AUP.

I tabellen nedan presenteras det ansökta priset för Repatha per förpackning samt läkemedelskostnad per dag respektive år (AUP). Motsvarande pris samt kostnad presenteras för ezetimib samt statiner. Läkemedelskostnaden för Repatha i analysen baseras på antagandet att Repatha injiceras med dosen 140 mg varannan vecka. Det motsvarar en kostnad på 134 kronor per dag när förpackningen med sex injektionspennor används.

Tabell 10. Pris per förpackning samt läkemedelskostnad per injektion, dag och år

Produktnamn	Antal	AUP	Kostnad per injektion	Kostnad per år	Kostnad per dag
Repatha	1 st	1 914 kr	1 914 kr	49 933 kr	137 kr
Repatha	2 st	3 781 kr	1 891 kr	49 330 kr	135 kr
Repatha	6 st	11 252 kr	1 875 kr	48 927 kr	134 kr
Ezetimib ¹			-	251 kr	0,7 kr
Statiner (atorvastatin) ¹			-	218 kr	0,6 kr

¹ Ezetimib och atorvastatin finns som generika och ingår i periodens vara systemet (PV-systemet). Läkemedelskostnaden har beräknats utifrån ett genomsnittligt pris för PV under de senaste tre månaderna (oktober, november och december)

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjandet som förknippas med nya och tidigare CV-händelser antas vara desamma som i tidigare ärenden för Repatha (dnr 2138/2018, dnr 1276/2017). Företaget använder en retrospektiv kohortstudie i Sverige som utifrån registerdata har uppskattat vårdkostnader för det första året och efterföljande efter olika CV-händelser [22]. Vårdrelaterade kostnader har enbart justerats för inflation till år 2020.

Tabell 11. Vårdkostnader för CV-händelser det första året och efterföljande år

	Totala kostnader	
	Det första året	Efterföljande år
Historik av en mindre allvarlig CV-händelser ¹	[---]	[---]
Hjärtinfarkt	[---]	[---]
Stroke	[---]	[---]
CV-död	[---]	[---]

¹ historik av antingen perifer artärsjukdom, kärlkramp, revaskularisering, transitorisk ischemisk attack, karotisstenos.

3.2.3 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario inkluderas inte indirekta kostnader.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att antaganden om vårdkostnader är desamma som i tidigare ärende för Repatha. De bedöms fortsatt vara rimliga.

4 Resultat

Regionerna och företaget har förhandlat fram en ny sidoöverenskommelse för Repatha med nya villkor. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Repatha inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Repatha till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med hänsyn tagen till den nya sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Repatha avseende patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol ≥ 2 mmol/l) samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse (LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/l) är rimlig.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan följer viktiga antaganden som företaget gör i sina analyser:

- LDL-sänkning baseras på det primära effektmåttet i FOURIER (59 procent).
- Förhållandet mellan LDL-sänkning och riskreduktion hämtas från CTTC-studien.
- Risken för kardiovaskulära händelser minskar direkt efter att behandlingen påbörjats.
- Kostnaden per vunnet QALY utgår från beräkningar på ett lägsta LDL-gränsvärde för de ansökta patientgrupperna.
- Riskkvoter för bakomliggande kardiovaskulära händelser baseras på studien av Danese m.fl.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 370 000 kronor.

Tabell 12. Resultat: Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol

	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	176 677 kr
Levnadsår	10,04	9,45	0,59
QALYs	7,36	6,89	0,48
Kostnad per vunnet QALY			370 170 kr

I företagets grundscenario för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 417 000 kronor.

Tabell 13. Resultat: heterozygot familjär hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol

	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad
Läkemedelskostnader	[---]	[---]	[---]

Kostnader, totalt	[---]	[---]	307 275 kr
Levnadsår	18,88	18,04	0,85
QALYs	15,11	14,37	0,74
Kostnad per vunnet QALY			416 908 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets scenarioanalyser och känslighetsanalyser redovisas i bilaga 2.

4.2 TLV:s analyser

TLV bedömer att det är osäkert om den uppdaterade hälsoekonomiska analysen för Repatha återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än de risker för kardiovaskulära händelser som användes i tidigare ärende för Repatha (Wilson m.fl. 2012). Mot bakgrund av detta redovisar TLV två scenarier för patientgrupperna; ett scenario som utgår från riskkvoterna av Danese m.fl. och ett scenario som utgår från riskkvoterna av Wilson m.fl.

Utifrån varje scenario redovisas en känslighetsanalys där den riskreducerande effekten i stället utgår från den viktade analysen mellan CTTC, FOURIER och ODYSSEY OUTCOMES, Tabell 5. Samtliga av TLV:s analyser beaktar villkoren i den nya sidoöverenskommelsen som har förhandlats fram.

När känslighetsanalyserna inte beaktas är kostnaden per vunnet QALY cirka 449 000 kronor eller lägre i samtliga scenarier och patientgrupper (ASCVD och HeFH). När båda scenarierna och känslighetsanalyserna beaktas är kostnaden per vunnet QALY i ett spann mellan 378 000 och 520 000 kronor.

4.2.1 Scenario 1: Resultat baserat på riskkvoterna från Wilson m.fl. (2012)

När riskkvoterna är desamma som i tidigare ärende för Repatha uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 449 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol. För patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 410 000 kronor.

Tabell 14. Resultat: Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol

	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	188 776 kr
Levnadsår	10,77	10,27	0,50
QALYs	7,92	7,50	0,42
Kostnad per vunnet QALY			449 339 kr

Tabell 15. Resultat: heterozygot familjär Hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol

	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	309 030 kr
Levnadsår	19,16	18,30	0,85

QALYs	15,30	14,55	0,75
Kostnad per vunnet QALY			409 575 kr

4.2.2 Känslighetsanalyser på scenario 1

Tabell 16. Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol

Antagande	Variation	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		188 776 kr	0,42	449 339 kr
Förhållande mellan LDL-sänkning och riskreduktion från CTTC-studien	Viktat utfallsmått baserat på FOURIER, ODYSSEY och CTTC-studien	187 337 kr	0,36	519 922 kr

Tabell 17. Patienter med heterozygot familjär Hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol

Antagande	Variation	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		309 030 kr	0,75	409 575 kr
Förhållande mellan LDL-sänkning och riskreduktion från CTTC-studien	Viktat utfallsmått baserat på FOURIER, ODYSSEY och CTTC-studien	309 961 kr	0,65	473 860 kr

4.2.3 Scenario 2: Resultat baserat på riskkvoterna från Danese m.fl. (2020)

När riskkvoterna baseras på studien av Danese m.fl. är kostnaden per vunnet QALY lägre jämfört med Scenario 1 ovan för patienter i sekundärprevention. För patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol/l uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 378 000 kronor. För patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol/l, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 421 000 kronor.

Skillnaden i kostnaden per vunnet QALY mellan scenario 1 ovan och scenario 2 illustrerar hur resultatet påverkas när riskkvoterna varierar.

Tabell 18. Resultat: Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol/l

	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	174 223 kr
Levnadsår	9,92	9,35	0,56
QALYs	7,28	6,82	0,46
Kostnad per vunnet QALY			377 533 kr

Tabell 19. Resultat: heterozygot familjär hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol/l

	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	306 397 kr
Levnadsår	18,84	18,00	0,83
QALYs	15,08	14,35	0,73

Kostnad per vunnet QALY	420 737 kr
-------------------------	------------

4.2.4 TLV:s känslighetsanalyser på scenario 2

Tabell 20. Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, LDL 2 mmol/l

Antagande	Variation	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		174 223 kr	0,46	377 533 kr
Förhållande mellan LDL-sänkning och riskreduktion från CTTC-studien	Viktat utfallsmått baserat på FOURIER, ODYSSEY och CTTC-studien	357 049 kr	0,39	436 716 kr

Tabell 21. Heterozygot familjär hyperkolesterolemi, LDL 2,6 mmol/l

Antagande	Variation	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		306 397 kr	0,73	420 737 kr
Förhållande mellan LDL-sänkning och riskreduktion från CTTC-studien	Viktat utfallsmått baserat på FOURIER, ODYSSEY och CTTC-studien	307 027 kr	0,63	487 998 kr

4.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV anser i enlighet med tidigare ärende för Repatha att det statistiskt mest säkerställda underlaget för relationen mellan LDL-sänkning och riskreduktion på individuella utfallsmått kommer från CTTC. I enlighet med tidigare ärenden har TLV bedömt att resultaten i ODYSSEY OUTCOMES stärker antagandet att Repatha har effekt på kardiovaskulär död som är det mest drivande effektmåttet i analysen. TLV bedömer att det i enlighet med tidigare ärende för Repatha, fortfarande råder osäkerheter i läkemedlets effekt på riskreduktion av kardiovaskulära händelser.

Det är rimligt att kostnaden per vunnet QALY är något lägre för patientgruppen ASCVD när riskkvoterna från Danese m.fl. används i stället för de tidigare från Wilson m.fl. (cirka 378 000 kronor jämfört med cirka 449 000 kronor). Detta eftersom antalet CV-händelser förebyggsmet Repatha ökar om de bakomliggande riskerna för nya CV-händelser är fler jämfört med tidigare.

För patientgruppen HeFH är resultatet det motsatta, det vill säga, kostnaden per vunnet QALY ökar något när de nya riskkvoterna används (cirka 421 000 kronor jämfört med cirka 410 000 kronor). Företaget har förklarat detta med att [-----

-----]

4.3 Budgetpåverkan

Företaget anger att totalt [----] patienter har behandlats med Repatha år 2020 och hänvisar till Socialstyrelsens databas för läkemedelsstatistik. Företaget har år 2020 skickat in en uppföljningsrapport för Repatha vilket motsvarande tidsperioden från den 1 januari till och 28 augusti år 2020. I denna rapport var cirka [---] procent av patienterna som behandlats med Repatha

patienter med etablerad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (ASCVD) och cirka [---] procent patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH).

Med den utökade subventionsbegränsningen för Repatha antar företaget att antalet patienter kommer öka med cirka [-----] procent från patientantalet år 2020 och anger samtidigt att dessa uppskattningar är osäkra. Företaget antar att cirka [-----] patienter ytterligare med ASCVD kommer att behandlas med Repatha och cirka [-----] patienter med HeFH. Baserat på detta har företaget uppskattat en total årlig försäljning på cirka [-----] kronor (AIP) år [-----], av detta motsvarar cirka [-----] kronor patienterna inom den utökade subventionsbegränsningen.

TLV:s diskussion

Det är osäkert hur många fler patienter som årligen kommer att behandlas med Repatha givet den utökade subventionsbegränsningen. I nuläget utgår behandlingsrekommendationer ofta från den gällande subventionsbegränsningen för PCSK9-hämmare varför utökad subvention sannolikt kan leda till att fler patienter blir aktuella för behandling.

TLV:s bedömning:

Det är rimligt att den utökade subventionen för Repatha kommer att innebära nya marknadsandelar.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer, utifrån studier som visar att den riskreducerande effekten per mmol/l sänkning i LDL är oberoende av den initiala LDL-nivån uppdaterade samt nya europeiska behandlingsrekommendationer, att det finns stöd för en klinisk relevant nytta med att sänka LDL-kolesterolet ytterligare jämfört med tidigare målnivåer för de utvärderade patientgrupperna. TLV har i tidigare ärende för Repatha baserat den riskreducerande effekten på CTTC-studien och samtidigt angett att antagandet är förknippat med osäkerheter. TLV ser ingen anledning att i nuvarande ärende frånga dessa bedömningar.

Utöver att ansökan omfattar en utökad patientgrupp är den centrala skillnaden jämfört med tidigare ärende för Repatha (dnr 2138/2018) att bakomliggande riskkvoter för kardiovaskulära händelser har uppdaterats. Totalt inträffar det cirka [---] fler kardiovaskulära händelser för en genomsnittlig patient i sekundärprevention utan tillägg till statin och ezetimib när riskkvoterna från Danese m.fl. används jämfört med riskkvoterna från Wilson m.fl. Detta resulterar i sin tur i ett genomsnitt på [---] fler vunna levnadsår med Repatha i sekundärprevention. Det finns fördelar med registerdatat som används i studien av Danese m.fl. för att ta fram riskkvoterna. Att ersätta riskkvoterna från Wilson m.fl. med de som redovisas i studien av Danese m.fl. medför en något ökad modellerad nytta för Repatha för patienter i sekundär prevention. Detta eftersom när den bakomliggande risken för CV-händelser ökar förebyggs något fler händelser samtidigt med Repatha.

TLV bedömer att det är osäkert om den uppdaterade hälsoekonomiska analysen för Repatha återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än de risker för kardiovaskulära händelser som användes i tidigare ärende för Repatha (Wilson m.fl. 2012).

Regionerna och företaget har förhandlat fram en ny sidoöverenskommelse för Repatha med nya villkor. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Repatha inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Repatha till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med hänsyn tagen till den nya sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Repatha såvitt avser patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol ≥ 2 mmol/l)

samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse (LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/l) är rimlig utifrån tillståndets svårighetsgrad.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE i Storbritannien rekommenderade Repatha år 2016	NICE Final Guidance published 22.06.2016 and revised 08.2019 Evolocumab is recommended as an option for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, only if: <ul style="list-style-type: none">• the dosage is 140 mg every 2 weeks• Low-density lipoprotein concentrations are persistently above the thresholds specified despite maximal tolerated lipid-lowering therapy. That is, either the maximum dose has been reached, or further titration is limited by intolerance (as defined in NICE's guideline on familial hypercholesterolaemia).• The company provides evolocumab with the discount agreed in the patient access scheme.
CADTH i Kanada rekommenderade Repatha år 2017	Criterion: <ul style="list-style-type: none">• Patients meet the inclusion criteria for the FOURIER trial:• Established cardiovascular disease and are at high risk for future events,• LDL-C\geq1.8 mmol/L or non-HDL-C\geq2.6 mmol/L, and• Taking maximally tolerated dose of statins. Price reduction of at least 90%

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

6.3 Praxis

TLV beslutade den 23 november 2018 (dnr 2138/2018) att Repatha skulle kvarstå inom läkemedelsförmånerna med nya subventionsbegränsningar.

Som skäl för beslut angavs bland annat följande. TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tillägsbehandling till statin och ezetimib. För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (FH) bedömdes även behandling med LDL-afäres utgöra ett relevant jämförelsealternativ. Repathas behandlingseffekt bedömdes vara jämförbar med Praluent och statiner avseende kardiovaskulär riskreduktion per mmol/l LDL-sänkning. Utifrån detta bedömde TLV att det är rimligt att använda enskilda riskreduktionsparametrar från CTTC-studien i den hälsoekonomiska analysen. Sammantaget bedömde TLV att företagets hälsoekonomiska antaganden är rimliga., men TLV ansåg att det kvarstod osäkerheter gällande läkemedlets effekt, främst gällande kardiovaskulär död. Antaganden gällande riskreducerande effekt på kardiovaskulär död hade en stor inverkan på de hälsoekonomiska beräkningarna. De aktuella sjukdomstillstånden bedömdes ha medelhög svårighetsgrad med undantag för homozygot FH som bedömdes ha mycket hög svårighetsgrad. Med beaktande av innehållet i den aktuella sidoöverenskommelsen för Repatha uppgick kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 410 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, samt till 390 000 kronor för patienter med heterozygot FH och LDL-kolesterolnivå på 3,0 mmol/l. TLV bedömde att kostnaderna inte överstiger den kostnad som är rimlig för behandling av tillstånd med en medelhög svårighetsgrad. För patienter med homozygot FH bedömde TLV att behandling med Repatha ger en hälsovinst till en lägre kostnad för patienter som annars skulle ha behandlats med LDL-afäres varför kostnaden för denna patientgrupp bedömdes vara rimlig.

7 Sammanvägning

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

Repatha är avsett för att behandla patienter med hyperkolesterolemi (högt LDL-kolesterol) och blandad dyslipidemi (blodfettsubstanser) som trots behandling med maximalt tolererad

dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.

Repatha ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med följande begränsade subvention:

- Subventioneras för patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi.
- Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3 mmol/l eller högre.
- Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre.

Företaget har ansökt om subvention för delar av läkemedlets användningsområde som omfattar en patientgrupp med lägre LDL-kolesterol jämfört med nuvarande subventionsbegränsning.

Europeiska specialistföreningarna ESC och EAS utfärdade år 2019 nya och lägre målnivåer för LDL-kolesterolsänkande behandling. För patienter med mycket hög risk för allvarliga kardiovaskulära händelser rekommenderas minst en 50-procentig reduktion av LDL-kolesterol och en sänkning till under 1,4 mmol/l oavsett initial LDL-nivå. För patienter med hög kardiovaskulär risk är det rekommenderade behandlingsmålet minst en 50-procentig reduktion av LDL-nivån och en sänkning till under 1,8 mmol/l. I nuläget finns det inga motsvarande nationella behandlingsriktlinjer, men implementeringen av dessa nya behandlingsmål pågår på regional nivå.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till grundbehandling med statin och ezetimib eftersom det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ som används för den ansökta patientpopulationen.

TLV bedömer att diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med kvarvarande LDL-kolesterol över 2,0 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling har medelhög svårighetsgrad. Vidare bedöms heterozygot familjär hyperkolesterolemi med kvarvarande LDL-kolesterol över 2,6 mmol/l som trots optimerad lipidsänkande behandling ha medelhög svårighetsgrad.

Studier har visat att LDL-sänkning under 1,8 mmol/l kan ha positiv effekt på aterosklerotisk plackupbyggnad och risk för allvarliga kardiovaskulära händelser. Det finns även evidens för att riskreduktion per sänkt mmol/l LDL-kolesterolnivå är oberoende av den initiala LDL-nivån och jämförbar mellan PCSK9-hämmare, statiner och ezetimib. TLV har i tidigare ärende för Repatha baserat den riskreducerande effekten på CTTC-studien och samtidigt angett att antagandet är förknippat med osäkerheter. TLV ser ingen anledning att i nuvarande ärende för Repatha frånga dessa bedömningar.

TLV bedömer att det utifrån uppdaterade europeiska och regionala behandlingsriktlinjer samt övrig litteratur på området finns stöd för en klinisk relevant nytta med att sänka LDL-kolesterolet ytterligare (<1,4 mmol/l och sänkning med ≥ 50 procent) jämfört med tidigare målnivåer för den utvärderade patientgruppen.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (sekundärprevention) och en LDL-kolesterolnivå på 2,0 mmol/l samt för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (primärprevention) och en LDL-kolesterolnivå på 2,6 mmol/l. I enlighet med tidigare ärenden för Repatha baseras analysen på ett exakt angivet lägsta gränsvärde för LDL-kolesterol i stället för ett genomsnittligt värde på LDL-nivå för den ansökta patientgruppen.

Den centrala skillnaden i företagets analys jämfört med tidigare ärende (dnr 2138/2018) är att den sammanlagda modellerande risken för kardiovaskulära händelser är något högre. Till stöd för den uppdaterade hälsoekonomiska analysen har företaget gett in en ny studie (Danese m.fl.) som skattar riskvoter för återkommande kardiovaskulära händelser. Detta resulterar i att behandlingsvinsten med Repatha är något större och således kostnaden per vunnet QALY något lägre för patienter i sekundärprevention jämfört med när de tidigare riskkvoterna från studien av Wilson m.fl. används.

TLV bedömer att patientpopulationen i studien av Danese m.fl. är något mer representativ för aktuella svenska förhållanden givet att data härrör från ett europeiskt land, att genomsnittsalderen ligger närmre en svensk population och att samtliga patienter stod på statinbehandling.

TLV bedömer att det är osäkert om den uppdaterade hälsoekonomiska analysen för Repatha återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än de risker för kardiovaskulära händelser som användes i tidigare ärende för Repatha (Wilson m.fl. 2012). TLV redovisar två olika scenarier för de ansökta patientgrupperna, den ena utgår från riskkvoterna från Danese m.fl. och den andra från Wilson m.fl.

Regionerna och företaget har förhandlat fram en ny sidoöverenskommelse för Repatha med nya villkor. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Repatha inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2022. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Repatha till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

I TLV:s analyser, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 449 000 kronor eller lägre för de utvärderade patientgrupperna. När känslighetsanalyser beaktas är kostnaden per vunnet QALY i ett spann mellan 378 000 och 520 000 kronor.

Mot bakgrund av detta bedömer TLV att kostnaden för Repatha är rimlig för de analyserade patientgrupperna. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras för patienter med diagnostiserad:

- homozygot familjär hyperkolesterolemi,
- heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6, eller
- aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller högre.

8 Referenser

- [1] A. L. Catapano *et al.*, "2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias," *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, vol. 70, no. 2, p. 115, Feb 2017, doi: 10.1016/j.rec.2017.01.002. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.
- [2] F. Mach *et al.*, "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk," (in eng), *European heart journal*, vol. 41, no. 1, pp. 111-188, Jan 1 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [3] R. P. Giugliano *et al.*, "Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial," *JAMA Cardiol*, vol. 2, no. 12, pp. 1385-1391, Dec 1 2017, doi: 10.1001/jamacardio.2017.3944.
- [4] S. J. Nicholls *et al.*, "Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial," (in eng), *Jama*, vol. 316, no. 22, pp. 2373-2384, Dec 13 2016, doi: 10.1001/jama.2016.16951.
- [5] B. Gencer *et al.*, "Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial," (in eng), *JAMA Cardiol*, vol. 5, no. 8, pp. 952-957, Aug 1 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882.
- [6] M. S. Sabatine *et al.*, "Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER," (in eng), *Circulation*, vol. 138, no. 8, pp. 756-766, Aug 21 2018, doi: 10.1161/circulationaha.118.034309.
- [7] M. P. Bonaca *et al.*, "Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)," (in eng), *Circulation*, vol. 137, no. 4, pp. 338-350, Jan 23 2018, doi: 10.1161/circulationaha.117.032235.
- [8] K. C. Koskinas *et al.*, "Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS)," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 74, no. 20, pp. 2452-2462, Nov 19 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.
- [9] M. J. Koren *et al.*, "Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 74, no. 17, pp. 2132-2146, Oct 29 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1024.
- [10] K. Ray, E. Bruckert, L. Annemans, B. Van Hout, M. Schoonen, and I. Bridges, "Characteristics of patients prescribed evolocumab in Europe – does clinical use match clinical guidelines?," presented at the European Society of Cardiology Congress, Munich, Germany, 25-29 August 2018., 2018.
- [11] J. Schubert *et al.*, "Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study," *European Heart Journal*, vol. 42, no. 3, pp. 243-252, 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.
- [12] N. Wang *et al.*, "Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants," (in eng), *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 8, no. 1, pp. 36-49, Jan 2020, doi: 10.1016/s2213-8587(19)30388-2.
- [13] P. W. Wilson *et al.*, "An international model to predict recurrent cardiovascular disease," (in eng), *Am J Med*, vol. 125, no. 7, pp. 695-703.e1, Jul 2012, doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.014.

- [14] M. D. Danese, P. Pemberton-Ross, D. Catterick, and G. Villa, "Estimation of the increased risk associated with recurrent events or polyvascular atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom," (in eng), *Eur J Prev Cardiol*, p. 2047487319899212, Jan 21 2020, doi: 10.1177/2047487319899212.
- [15] E. Hagström, F. Sorio Vilela, M. K. Svensson, S. Hallberg, E. Söreskog, and G. Villa, "Cardiovascular Event Rates After Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Additional Risk Factors: A Retrospective Population-Based Cohort Study," (in eng), *Adv Ther*, vol. 38, no. 9, pp. 4695-4708, Sep 2021, doi: 10.1007/s12325-021-01852-1.
- [16] M. Lindh *et al.*, "RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENT RATES IN HIGH-RISK ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE PATIENTS: ESTIMATES FROM SWEDISH POPULATION-BASED REGISTER DATA," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 71, 2018.
- [17] F. J. Raal *et al.*, "PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," (in eng), *Lancet (London, England)*, vol. 385, no. 9965, pp. 331-40, Jan 24 2015, doi: 10.1016/s0140-6736(14)61399-4.
- [18] M. J. Koren *et al.*, "Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study," (in eng), *JAMA Cardiol*, vol. 2, no. 6, pp. 598-607, Jun 1 2017, doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
- [19] B. A. Ference *et al.*, "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 38, no. 32, pp. 2459-2472, Aug 21 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [20] J. G. Robinson, R. Huijgen, K. Ray, J. Persons, J. J. Kastelein, and M. J. Pencina, "Determining When to Add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no. 22, pp. 2412-2421, Dec 6 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.928.
- [21] L. S. Matza *et al.*, "Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities," (in eng), *BMC Health Serv Res*, vol. 15, p. 173, Apr 22 2015, doi: 10.1186/s12913-015-0772-9.
- [22] 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), *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, vol. 17, no. 5, pp. 591-601, Jun 2016, doi: 10.1007/s10198-015-0702-0.

Bilagor

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

8 § första stycket

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

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

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

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

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

Bilaga 2 – Företagets känslighetsanalyser

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

Scenario	Δ Costs (SEK)	Δ QALYs	ICER (SEK/QALY)
Patients with clinically-evident ASCVD and baseline LDL-C of 2.0 mmol/L			
Base-case	176,677	0.48	370,170
Discount rate (0.0%)	229,596	0.73	314,351
Discount rate (5.0%)	151,667	0.37	411,252
Discount rate (costs: 3.0% / outcomes: 0.0%)	176,677	0.73	241,897
Reduction in CV outcomesa	187,047	0.56	331,752
HeFH patients with baseline LDL-C of 2.6 mmol/L (without a previous CV event)			
Base-case	307,275	0.74	416,908
Discount rate (0.0%)	493,513	1.74	283,656
Discount rate (5.0%)	238,746	0.45	536,169
Discount rate (costs: 3.0% / outcomes: 0.0%)	307,275	1.74	176,613
Reduction in CV outcomesa	322,145	0.84	381,377