

Datum  
2021-01-28

Vår beteckning  
2658/2020

## SÖKANDE

Sanofi AB  
Box 30052  
104 25 Stockholm

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med förändrad subventionsbegränsning och till oförändrat pris.

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

### Begränsningar

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.

### Villkor

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

## ANSÖKAN

Sanofi AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna men med ändrad subventionsbegränsning.

## UTREDNING I ÄRENDET

Praluent (alirokumab) ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention till patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l eller högre, patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre, samt patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med tillkommande kardiovaskulära riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller ateroskleros i flera kärlområden, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre.

Företaget har i aktuellt ärende ansökt om att Praluent ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med oförändrat AUP men med ändrad subventionsbegränsning. Den utökade subvention som företaget nu ansöker om omfattar 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, samt 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 således ansökt om att Praluent ska vara subventionerat vid lägre LDL-kolesterolnivåer än tidigare.

Företaget har anfört att Praluent har bättre effekt än placebo och Repatha (evolokumab) avseende minskning av risken för död oavsett orsak. Till stöd för detta har företaget kommit in med en randomiserad kontrollerad studie (ODYSSEY-OUTCOMES), två post-hoc analyser samt en metaanalys.

Av resultaten i ODYSSEY-OUTCOMES-studien framgår att färre patienter dog i gruppen som behandlades med alirokumab jämfört med i placebogruppen, men skillnaden i behandlingseffekt avseende totalmortalitet prövades inte på grund av en förbestämmd hierarkisk hypotestestning som inte tillät denna analys. Den ena post-hoc analysen kommer till slutsatsen att tillägg av alirokumab till intensiv statinbehandling efter akut koronart syndrom kan minska risken för dödsfall, särskilt om behandlingen fortsätter i minst tre år. Den andra post-hoc analysen använder så kallad Bayesiansk statistik för att kringgå den förbestämmda hierarkiska hypotestestningen och drar slutsatsen att det är stor sannolikhet att alirokumab ger en minskning i totalmortalitet. Metaanalysen av randomiserade kontrollerade studier utvärderar effekt och säkerhet hos alirokumab och evolokumab. Av resultaten framgår att alirokumab men inte evolokumab associeras med lägre risk för totalmortalitet i jämförelse med kontroll, men den uppmätta effekten av alirokumab på totalmortalitet försvinner när ODYSSEY-OUTCOMES-studien exkluderas från analysen.

Företaget har även anfört att det finns en skillnad i dokumentation avseende effekten på mortalitet mellan Praluent och Repatha till Praluents fördel och har kommit in med fyra expertutlåtanden. Experterna intygar att det föreligger en osäkerhet om huruvida alirokumab och evolokumab och deras doseringsregimer är medicinskt likvärdiga med avseende på effekt och säkerhet.

2658/2020

Företaget framhåller att behandlingseffekten av Praluent är mer uttalad i gruppen med utgångsvärden av LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre, vilket företaget menar är i linje med statinstudier. Till stöd för detta hänvisar företaget till en metaanalys av alirokumab-studier där författarna drar slutsatsen att en mer intensiv LDL-sänkning ger större kardiovaskulär riskreduktion och att en kardiovaskulär behandlingstvinst endast observeras i grupper med ett LDL-kolesterolvärde vid behandlingsstart på 2,6 mmol/l eller högre.

Företaget konstaterar att Repatha subventioneras för samma patientpopulation som den nu aktuella ansökan för Praluent och att läkemedlen är likvärdiga gällande handhavande och administrationssätt. Företaget har dock kommit in med en hälsoekonomisk analys där ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib utgör jämförelsealternativ. Detta med hänvisning till att TLV i tidigare subventionsbeslut bedömde att ingen tilläggsbehandling till ezetimib och statin var relevant jämförelsealternativ till Praluent (dnr 2373/2018 och 2998/2018).

I företagets tre grundscenarier, som baseras på ansökt AUP utan sidoöverenskommelse, är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 416 575 kronor för patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom utan polyvaskulär sjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre, 331 963 kr för patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom med polyvaskulär sjukdom och LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre respektive 487 740 kr för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre.

Företaget och regionerna kom i slutet av år 2020 överens om att förlänga befintlig sidoöverenskommelse för Praluent, men med nya villkor. Sidoöverenskommelsen med de nya villkoren omfattar all försäljning av Praluent inom läkemedelsförmånerna från och med den 1 januari 2021. Genom den förlängda sidoöverenskommelsen med de nya villkoren åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Praluent till regionerna. Detta resulterar i att kostnaden för användning av Praluent minskar jämfört med kostnaden till fastställt AUP. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

## **SKÅLEN FÖR BESLUTET**

### **Tillämpliga bestämmelser m.m.**

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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

2658/2020

avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

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

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### **TLV gör följande bedömning**

Praluent ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Företaget har nu ansökt om att Praluent ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med oförändrat pris men med ändrad subventionsbegränsning som omfattar patienter med ett lägre kvarstående LDL-kolesterol än i nu gällande subventionsbegränsning (3 mmol/l istället för 5 mmol/l och 2,5 mmol/l istället för 3 mmol/l för de respektive patientgrupperna).

Patienter med diagnosticerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer trots optimerad lipidsänkande behandling bedöms ha ett sjukdomstillstånd med medelhög till hög svårighetsgrad då risken för ytterligare kardiovaskulära händelser är mycket hög för denna grupp och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling är mycket högt.

Patienter med diagnostiserad familjär heterozygot hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer bedöms ha ett sjukdomstillstånd med medelhög svårighetsgrad då sjukdomen är livslång och medför en förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom i tidig ålder samt förkortad medellivslängd.

TLV bedömer att Repatha (evolokumab) är relevant jämförelsealternativ till Praluent eftersom båda läkemedlen tillhör samma läkemedelsklass och Repatha har bedömts ha en rimlig kostnad för den användning som omfattas av den nu aktuella ansökan.

Underlaget för klinisk effekt visar sammantaget att Praluent sannolikt minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo. TLV bedömer dock att företaget inte med tillräckligt hög säkerhet visat att det finns kliniskt relevanta effektskillnader mellan Praluent och Repatha. TLV utgår därför i sin hälsoekonomiska utvärdering från att läkemedlen har jämförbar effekt. Den kardiovaskulära riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning bedöms vara jämförbar med statinbehandling.

När två läkemedel bedöms ha jämförbar effekt består TLV:s hälsoekonomiska analys vanligen av pris- eller kostnadsjämförelser. Sådana direkta jämförelser är inte möjliga mellan

2658/2020

Praluent och Repatha eftersom det finns en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Repatha, med en återbäringsnivå som omfattas av sekretess. TLV gör därför en kostnadsjämförelse genom det gemensamma jämförelsealternativet statin och ezetimib.

I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende bedömdes som rimlig för Repatha (410 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom samt 390 000 kronor för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, dnr 2138/2018). I kostnadsjämförelsen har TLV beaktat gällande sidoöverenskommelser för såväl Praluent som för Repatha.

I TLV:s analyser för Praluent uppgår kostnaden per vunnet QALY, med hänsyn tagen till den förlängda sidoöverenskommelsen, till cirka 350 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (0,49 vunna kvalitetsjusterade levnadsår) i jämförelse med inget tillägg till statin och ezetimib samt till cirka 370 000 kronor (0,85 vunna levnadsår) för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi.

Med hänsyn tagen till denna sidoöverenskommelse är kostnaden per vunnet QALY för Praluent i nivå med den för Repatha för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (LDL-kolesterol  $\geq 2,5$  mmol/l) samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse (LDL-kolesterol  $\geq 3$  mmol/l). Kostnaden för Praluent bedöms därför vara rimlig för den användning som omfattas av den ansökta subventionsbegränsningen.

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 ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärffars samt överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av medicinske utredaren Martin Moberg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Andreas Pousette och juristen Elin Borg deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Martin Moberg

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.