

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

# Praluent (alirokumab)

### Utvärderad indikation

Patienter med diagnosticerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre.

Patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre.

### Förslag till beslut

Begränsning och villkor

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Praluent
Aktiv substans	Alirokumab
ATC-kod	C10AX14
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Sanofi AB
Typ av ansökan	Nyansökan (gällande ändrad subventionsbe- gränsning)
Sista beslutsdag	2020-03-16
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av högt LDL-kolesterol, som tillägg till grundbehandling.
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande, beroende på risk för hjärt-kärlhändelser.
Relevant jämförelsealternativ	Repatha (evolokumab)
Antal patienter i Sverige	Cirka [-----] (företagets uppskattning)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 78 miljoner kronor (avser endast PCSK9-hämmare) <sup>1</sup>

## Ansökta förpackningar

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (medicinsk utredare), Andreas 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: Owe Johnson (docent och överläkare). Experten 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: 2658/2020

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

<sup>1</sup> Avser total försäljning exklusive moms för ATC koderna: C10AX13 och C10AX14). Uppgifterna är hämtade från E-hälsomyndighetens databas Concise (2020-12-14)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AUP 1</b>	<b>AIP eller</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>		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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>		Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>		Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>		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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	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 med begränsning och villkor**

#### **Begränsningstext**

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.

#### **Villkorstext**

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

- Praluent är avsett att behandla patienter med primär 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.
- Praluent är även avsett för preventiv behandling av patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots behandling med maximalt tolererad dos av statin och/eller annan lipidsänkande behandling inte når målnivåerna för LDL-kolesterol.
- Praluent ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Denna ansökan gäller en ändring av subventionsbegränsningen till att även omfatta de två grupperna: (1) patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på  $\geq 2,5$  mmol/l, samt (2) patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på  $\geq 3,0$  mmol/l. Båda grupperna med maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib.
- Aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer trots optimerad lipidsänkande behandling bedöms ha medelhög svårighetsgrad. Detta eftersom risken för ytterligare kardiovaskulära händelser är mycket hög för denna grupp och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling är mycket högt.
- Familjär heterozygot hyperkolesterolemi med kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer trots optimerad lipidsänkande behandling bedöms ha medelhög svårighetsgrad. Detta eftersom sjukdomen är livslång och medför en förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom i tidig ålder samt förkortad medellivslängd.
- TLV bedömer att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent för de patientgrupper som den aktuella ansökan avser eftersom läkemedlen tillhör samma läkemedelsklass och TLV har tidigare bedömt att Repatha har en rimlig kostnad.
- Företaget har kommit in med ny dokumentation till stöd för att behandling med Praluent minskar risken för död, men har inte visat att det finns en effektskillnad gentemot Repatha. TLV utgår därför ifrån att Praluent och Repatha har jämförbar effekt avseende LDL-sänkning samt riskreduktion för kardiovaskulära händelser och död.

- Företaget som marknadsför Repatha har en sidoöverenskommelse med regionerna vars återbäringsnivå omfattas av sekretess. Mot bakgrund av detta gör TLV en kostnadsjämförelse mellan Praluent och Repatha med hjälp av företagets hälsoekonomiska analyser som utgår från ett gemensamtjämförelsealternativ.
- I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende bedömdes som rimlig för Repatha (dnr 2138/2018). Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha justeras antaganden i företagets hälsoekonomiska analys så att behandlingsvinsten är jämför med resultaten för Repatha (dnr2138/2018).
- Parallellt med detta ärende har regionerna och företaget beslutat att förlänga befintlig sidoöverenskommelse för Praluent, men med nya villkor [-----] Underlaget för sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.
- Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen 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).
- 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. 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.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag .....</b>	<b>1</b>
2.1	Hyperlipidemi .....	1
2.2	Antal patienter i olika subgrupper som omfattas av indikationen för Praluent....	2
2.3	Läkemedlet.....	3
2.4	Behandling och svårighetsgrad .....	3
2.5	Klinisk effekt och säkerhet .....	5
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>10</b>
3.1	TLV:s kostnadsjämförelse mellan Praluent och Repatha.....	10
3.2	Läkemedelskostnader för Praluent och Repatha .....	11
<b>4</b>	<b>Resultat.....</b>	<b>13</b>
4.1	TLV:s kostnadsjämförelse mellan Praluent och Repatha.....	13
4.2	Budgetpåverkan .....	14
4.3	Samlad bedömning av resultaten .....	15
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder .....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>Regler och praxis .....</b>	<b>17</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	17
6.2	Författningstext m.m.....	17
6.3	Praxis.....	17
<b>7</b>	<b>Sammanvägning .....</b>	<b>19</b>
<b>8</b>	<b>Referenser .....</b>	<b>21</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>22</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	22
	Bilaga 2 – Företagets grundscenario .....	23

# 1 Bakgrund

---

Praluent har idag begränsad subvention. Den gällande subventionsbegränsningen lyder:

*Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 5 mmol/l eller högre.*

*Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom 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-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.*

Praluents nu gällande subventionsbeslut baserades på kostnaden för läkemedlet efter återbäring, vilken avtalades i en sidoöverenskommelse med regionerna som gällde från och med den 1 januari 2019 till och med den 31 december 2020. Företaget och regionerna har informerat TLV om att de förlängt sidoöverenskommelsen för Praluent, [ ----- ]. Den förlängda sidoöverenskommelsen med ändrad återbäringsnivå började gälla den 1 januari 2021. Företaget har kommit in med en nyansökan där företaget ansöker om att TLV, med beaktande av den nya kostnaden efter återbäring för läkemedlet, ska förändra subventionsbegränsningen till:

*Patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre.*

*Patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre.*

Observera att den senare patientgruppen i den nya subventionsbegränsning som företaget ansöker om innefattar patienter med eller utan tillkommande riskfaktorer så den nya patientgruppen med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom som skulle tillkomma vid ett bifall av ansökan är de med ett LDL-kolesterol mellan 2,5 och 3 mmol/l utan tillkommande riskfaktorer.

## 2 Medicinskt underlag

---

Hjärt-kärlsjukdomar utgör den främsta orsaken till död i Sverige. Årligen drabbas cirka 25 000 personer av akut hjärtinfarkt [1] och ungefär lika många personer drabbas av stroke [2], cirka 25 procent av dessa händelser har dödlig utgång. Andelen som dör efter akut hjärtinfarkt har minskat kraftigt de senaste 20 åren, från 14 600 till 5 800 personer [1].

### 2.1 Hyperlipidemi

En viktig riskfaktor för hjärt-kärlhändelser är förhöjda nivåer av blodfetter inklusive förhöjda nivåer av kolesterol, framförallt förhöjt LDL- (lågdensitets lipoprotein) kolesterol, så kallad *hyperkolesterolemi*. Den vanligaste formen av hyperlipidemi är dock så kallad *blandad dyslipidemi* som innebär samtidigt höga värden för LDL-kolesterol och triglycerider. Hyperlipidemi kan orsakas av livsstilsfaktorer, 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 tio-årsrisken för död i hjärtinfarkt med hjälp av SCORE

[3, 4]. Enligt SCORE är en specifik nivå av total kolesterol direkt kopplad till en viss risk utifrån övriga riskfaktorer (kön, ålder, rökning och blodtryck) som också vägs in. För patienter med diabetes, vilka allmänt har ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, används en annan metod att skatta fem-årsrisken för kardiovaskulär sjukdom [3, 5].

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 hos sekundärpreventionspatienter jämfört med primärpreventionspatienter. Detta speglas i att primärpreventionspatienter har ett mål för LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, och sekundärpreventionspatienter ett mål på 1,8 mmol/l (alternativt 50 procents reduktion) enligt svenska rekommendationer [3].

Enligt Läke-medelsverkets behandlingsrekommendation ”Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel” [3], definieras patienter med dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom som en grupp med mycket hög kardiovaskulär risk.

Efter det senaste subventionsbeslutet för Praluent (dnr 2373/2018) har nya europeiska behandlingsriktlinjer utfärdats av specialistföreningarna *European Society of Cardiology* (ESC) och *European Atherosclerosis Society* (EAS) [4]. Riktlinjerna utkom 2019 och tar hänsyn till en starkt koppling mellan sänkning av LDL-kolesterol och minskning av kardiovaskulär risk. Riktlinjerna innehåller nya behandlingsmål för LDL-kolesterol och en uppdelning av rekommendationer för patienter med ”hög” respektive ”mycket hög” kardiovaskulär risk. Kardiovaskulär risk graderas med SCORE-instrumentet baserat på regional tillhörighet, total kolesterol, blodtryck och rökning samt med undantag från vissa definierade grupper som alltid anses ha hög risk såsom diabetiker, personer med dokumenterad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom eller kronisk njursjukdom. Detta betyder i stora drag att LDL-kolesterolnivån vid vilken läkemedelsbehandling rekommenderas varierar mellan 1,4 mmol/l och 3,0 mmol/l beroende på vilken riskkategori patienter tillhör.

## **2.2 Antal patienter i olika subgrupper som omfattas av indikationen för Praluent**

För patienter som, trots optimerad lipidsänkande behandling, har en kvarstående LDL-kolesterolnivå som överstiger den rekommenderade målnivån och som utvecklat aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom finns ett stort behov av ytterligare LDL-sänkande behandling. Dessa patienter anses ha mycket hög kardiovaskulär risk enligt Läke-medelsverkets behandlingsrekommendation, se [3]. Behovet kan även anses högre om patienten befinner sig långt över målnivåerna, har tillkommande riskfaktorer så som diabetes, ärftligt betingad förhöjning av LDL-nivån, återkommande hjärt- och kärlhändelser eller ateroskleros i flera kärlområden, beroende på typ av kardiovaskulär sjukdom, samt beroende på tidpunkten för tidigare händelser.

Patienter med familjär hyperkolesterolemi kan anses ha ett stort behov av ytterligare behandling om inte tidigare lipidsänkande behandling räcker för att uppnå rekommenderade målnivåer. Den förhöjda LDL-nivån är för dessa patienter livslång och detta leder ofta till kardiovaskulär sjukdom i unga år. Paralleller kan dras till exempelvis diabetespatienter som inte når målnivåer för HbA1c med enbart grundbehandling.

TLV skattade vid tidigare utredning av Praluent (dnr 2373/2018) antalet patienter i sekundärprevention med kvarstående LDL-nivå över rekommenderade målnivåer till ungefär 40 000 individer, och patienter med familjär hyperkolesterolemi i primärprevention som inte når målnivåerna till ungefär 5 000 individer.



## 2.3 Läkemedlet

Praluent godkändes i EU via den centrala proceduren den 23 september 2015. Den aktiva substansen i Praluent är alirokumab.

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

### 2.3.1 Indikation

#### *Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi*

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

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

#### *Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom*

Praluent är indicerat hos vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom för att reducera kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-kolesterol, i tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer:

- i kombination med maximalt tolererad statindos med eller utan annan lipidsänkande behandling, eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller där statinbehandling är kontraindicerad.

### 2.3.2 Verkningsmekanism

Det verksamma ämnet i Praluent, alirokumab, är en monoklonal antikropp som binder till cirkulerande proteas PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin typ 9). Antikroppsbindningen minskar PCSK9-medierad nedbrytning av LDL-receptorer på levercellernas yta, vilket ökar leverns LDL-upptag från blodet och ger en sänkning av blodkolesterolet. LDL-receptorerna binder också lipoproteinrester vilket innebär att alirokumab-behandling även kan minska nivån av dessa.

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

### 2.3.3 Dosering/administrering

Praluent administreras som subkutana injektioner. Den vanliga startdosen av alirokumab är 75 mg varannan vecka men för patienter som kräver större LDL-kolesterolsänkning (en sänkning av LDL-kolesterol med mer än 60 procent) så kan behandlingen påbörjas med 150 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka (en gång i månaden) administrerat subkutan.

## 2.4 Behandling och svårighetsgrad

### 2.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

NT-rådet utfärdade den 20 december 2018 rekommendationer för användandet av Praluent och Repatha för behandling av hyperkolesterolemi. Rekommendationerna är:

- att PCSK9-hämmare kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningen i TLV:s förmånsbeslut (hänvisning till dnr 2138/2018 och 2373/2018 – förmånsbeslut för Repatha och Praluent).

- att i valet mellan Repatha och Praluent i första hand välja Repatha som är det mest kostnadseffektiva alternativet av PCSK9-hämmarna. När det finns medicinska skäl att inte använda Repatha kan Praluent vara ettalternativ.
- att behandling med PCSK9-hämmare initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin.

#### 2.4.2 Jämförelsealternativ

Företaget skriver i sin subventionsansökan att Repatha är subventionerat för likvärdiga patientgrupper som de som företaget nu söker subvention för och att handhavande och administrationsätt är likvärdiga mellan Praluent och Repatha. Företaget har dock kommit in med en hälsoekonomisk analys där ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib utgör jämförelsealternativ eftersom detta möjliggör att skatta kostnad per vunnet kvalitetsjusterad levnadsår. Företaget hänvisar till att TLV i tidigare subventionsbeslut har bedömt att ingen tilläggsbehandling till ezetimib och statin är relevant jämförelsealternativ (dnr 2373/2018 och 2998/2018).

#### TLV:s diskussion

Vid det förra subventionsbeslutet för Praluent (dnr 2373/2018) bedömdes att relevant jämförelsealternativ utgjordes av ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib, men till skillnad från då ingår nu Repatha i läkemedelsförmånerna för behandling av de aktuella patientgrupperna som avses i den aktuella subventionsansökan för Praluent. Repatha tillhör liksom Praluent läkemedelsklassen PCSK9-hämmare.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent eftersom läkemedlen har samma verkningsmekanism och Repatha är subventionerat för den användning som avses i subventionsansökningen för Praluent.

#### 2.4.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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

Av de olika subgrupperna inom sekundärprevention är svårighetsgraden medelhög till hög enligt TLV:s tidigare bedömning, och bland dessa bedöms stroke, hjärtinfarkt (och dess följsjukdom hjärtsvikt) ha hög svårighetsgrad, eftersom tillståndet kan leda till mycket allvarlig skada, betydande invaliditet, lång konvalescens, men även för tidig död. Kärlkramp och fönstertittarsjuka bedöms ha medelhög svårighetsgrad eftersom sannolikheten är stor för betydande olägenhet, försämrad livskvalitet och ökad sjuklighet.

Generellt är tillkommande sjuklighet såsom diabetes, återkommande hjärt-kärlhändelser, ateroskleros i flera kärlområden, nyligen inträffade hjärt-kärlhändelser och familjär hyperkolesterolemi tillkommande riskfaktorer som ytterligare ökar den kardiovaskulära risken, och därmed även ökar svårighetsgraden. För diabetes och familjär hyperkolesterolemi ses exempelvis en fördubbling av mortalitetsrisken [3, 6], och antalet kardiovaskulära händelser ökar med mer än 60 procent för patienter med kardiovaskulär sjukdom i flera olika kärlområden jämfört med ett kärlområde [7]. Till detta bedöms risken öka med ökad LDL-nivå.

För heterozygot familjär hyperkolesterolemi leder obehandlad sjukdom till hjärt-kärlsjukdom i tidig ålder; hälften av männen får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder. Medelåldern vid kardiovaskulär död framstår som upp till 20 år lägre för gruppen med familjär hyperkolesterolemi jämfört med genomsnittspopulationen [6]. Sjukdomen och den ökade risken är livslång och, om inte adekvat behandlad, progredierande.

Socialstyrelsen bedömer att familjär hyperkolesterolemi har stor svårighetsgrad [8]. Läkemedelsverket framhåller att indikationen för statinbehandling vid familjär hyperkolesterolemi är stark och bör ges i hög dos och kombineras med andra preparat för att uppnå fullgod effekt avseende LDL-nivå ( $\leq 2,5$  mmol/l eller 50 procent reduktion för patienter med familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse) [3].

#### **TLV:s bedömning:**

Hyperlipidemi i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till, samt risken att drabbas av dessa tillstånd. Avseende LDL-nivån bedöms risken öka för patienter som befinner sig över rekommenderade målnivåer. Patienter som uppnått rekommenderade målnivåer bedöms generellt ha låg svårighetsgrad i detta avseende.

#### **Svårighetsgrad för subgrupper som är aktuella för subvention**

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer: Medelhög svårighetsgrad. Sekundärprevention efter diagnostiserad hjärt- och kärlsjukdom innefattar olika diagnoser med olika svårighetsgrad, från medelhög till hög. Risken för ytterligare kardiovaskulära händelser bedöms som hög eller mycket hög för denna grupp. För patienter som inte uppnår rekommenderad LDL-nivå bedöms svårighetsgraden som minst medelhög och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling som högt.

Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom och tillkommande riskfaktorer i form av diabetes eller tidigare hjärtinfarkt, och som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer: Hög svårighetsgrad. Denna grupp har tillkommande riskfaktorer som höjer risken för nya hjärt- och kärlhändelser jämfört med sekundärpreventionspatienter utan dessa tillkommande risker. Sammantaget bedöms risken för ytterligare kardiovaskulära händelser som mycket hög för denna grupp, och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling som mycket högt.

Patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över rekommenderade målnivåer: Medelhög svårighetsgrad. Sjukdomen är livslång och medför en förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom i tidig ålder samt förkortad medellivslängd. För patienter som inte uppnår rekommenderad LDL-nivå bedöms svårighetsgraden som minst medelhög och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling som högt.

## **2.5 Klinisk effekt och säkerhet**

Företaget menar att det finns skillnad i effekt mellan Praluent och Repatha. Företaget anger att det finns skillnader i dokumentationen av mortalitet mellan läkemedlen och att Praluentstudien ODYSSEY OUTCOMES visat högre relativ och absolut riskreduktion av kardiovaskulära händelser och mortalitet beroende på utgångsvärden av LDL-kolesterol, vilket inte är visat i Repatha-studien motsvarande utfallsstudie FOURIER. Företaget hänvisar även till expertutlåtanden som företaget kommit in med från professorn Anders G. Olsson (Linköping), docenten Emil Hagström (Uppsala), professorn Stefano Romeo (arbetsplats ej angiven) och Wolfgang Reinhardt (titel och arbetsplats ej angivna) som anger att dessa år 2019 tog del av då aktuella data och CHMP-utlåtanden och då bedömde att det föreligger en osäkerhet om

huruvida alirokumab och evolokumab och deras doseringsregimer är medicinskt likvärdiga med avseende på effekt och säkerhet.

Företaget hänvisar i sin subventionsansökan framför allt till studien ODYSSEY OUTCOMES som underlag för Praluent's kliniska effekt [9]. Studien publicerades 2018 och ingick i den förra subventionsansökan för Praluent och beskrevs detaljerat i underlaget för subventionsbeslut samma år (dnr 2373/2018).

### 2.5.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning av kliniska studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
ODYSSEY OUTCOMES [9]	<p>Utfallsdriven randomiserad dubbelblind parallellgruppsstudie.</p> <p>Praluent 75 mg eller 150 mg varannan vecka.</p> <p>Median uppföljningstid 2,8 år.</p> <p>Sammansatt primärt utfallsmått av koronar hjärtdöd, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil angina.</p>	Placebo	<p>N=18 924</p> <p>Patienter ≥40 år med akut koronart syndrom 1–12 månader före randomisering och LDL≥1,81 mmol/L trots optimerad lipidsänkande behandling.</p>	<p>I jämförelse med placebo gav tillägg med Praluent cirka 50% sänkning av LDL-kolesterol, 15% riskreduktion av det primära utfallsmåttet (absolut riskreduktion: 1,6%) och 12–14% riskreduktion av sekundära utfallsmått som bland annat rör kardiovaskulära händelser och kompositmått av död, hjärtinfarkt och stroke.</p> <p>Totalmortaliteten var 3,5% och 4,1% i Praluent- respektive placebogruppen men på grund av en förbestämd hierarkisk hypotestestning så prövades inte om Praluent är bättre än placebo avseende denna variabel.</p>

#### ODYSSEY OUTCOMES [9]

Detta var en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie som inkluderade totalt 18 924 patienter som allokerades 1:1 till Praluent eller placebo. Patienterna var över 39 år med akut koronart syndrom mellan en till tolv månader innan randomiseringen och ett LDL-kolesterol på minst 1,8 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling. Doseringen i studien anpassades individuellt (75 mg eller 150 mg varannan vecka) så att ett maximalt antal patienter uppnådde en LDL-nivå på 0,65–1,3 mmol/l.

Studiens syfte var att utvärdera Praluent's effekt på hjärt-kärlhändelser vid tillägg till optimerad lipidsänkande behandling, definierad som atorvastatin 40–80 mg per dag, rosuvastatin 20–40 mg per dag, eller maximalt tolererbar dos av dessa i minst två veckor. Det primära sammansatta utfallsmåttet omfattade koronar hjärtdöd, hjärtinfarkt, stroke eller sjukhusinläggning på grund av instabil angina. Sekundärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt samt sjukhusinläggning på grund av instabil angina eller revaskularisering. Studien var upplagd för att med 90 procents statistisk styrka kunna detektera 15 procents riskreduktion i det primära utfallsmåttet med en signifikansnivå på 2,5 procent, vilket innebar att 1 613 primära händelser beräknades krävas. Studien var inte upplagd för att studera individuella utfallsmått.

Studien pågick tills det prespecificerade antalet primära händelser var uppnått och överlevande patienter hade följts i minst två år. I jämförelse med placebo gav tillägg av Praluent cirka 50 procent sänkning av LDL-kolesterol, 15 procents riskreduktion av det primära utfallsmåttet och 12 procents riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet.

Analyser av de individuella utfallen som ingick i de primära och sekundära utfallsmåtten presenterades också. Detta visade att behandling med Praluent gav lägre förekomst av bland annat

totalmortalitet (15%), kardiovaskulär död (12%), hjärtinfarkt (14%), instabil angina (39%), stroke (27%) och revaskulariseringar (12%) jämfört med placebo. Resultaten pekar även på att riskreduktionen av primärt effektmått var störst för patienter med högst LDL-nivå vid baslinjen; 24 procents riskreduktion för patienter med LDL över 2,6 mmol/l jämfört med 15 procents riskreduktion för hela populationen.

### **TLV:s diskussion**

Företaget har inte kommit in med några nya kliniska studier för Praluent varför TLV inte har några nya kliniska data att basera en effektbedömning på jämfört med förra subventionsbeslutet för Praluent.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att studiens upplägg ger osäkerhet avseende individuella utfall vilka inte samtliga är strikt statistiskt signifikanta, så bör resultaten avseende dessa till viss del betraktas som explorativa. Givet denna reservation pekar resultaten (bortsett från kardiovaskulär död så omfattar ovan redovisade individuella utfall, under förutsättningarna, statistiskt signifikanta konfidensintervall) på en tydlig kardiovaskulär nytta med Praluent jämfört med optimerad behandling med statiner.

## **2.5.2 Systematiska översikter, metaanalyser, indirekta jämförelser och andra vetenskapliga publikationer**

### **Guedeney et al 2019 [10]**

Detta är en systematisk litteraturoversikt och metaanalys av randomiserade kontrollerade studier som utvärderar effekt och säkerhet hos alirokumab och evolokumab (Repatha). Analysen omfattar 39 studier med totalt 66 478 patienter av vilka 14 639 behandlades med alirokumab, 21 257 behandlades med evolokumab och 30 582 var kontroller. Kontrollbehandlingen var i de flesta (79%) studierna placebo. Det framgår inte hur stor andel av studierna hade jämförelsealternativet optimerad statinbehandling, men en känslighetsanalys visar att huvudresultatet inte påverkas när de studier med låg statinanvändning exkluderas (definierat som studier med färre än 20 procent av patienterna använde statiner). Uppföljningstiden var i viktat genomsnitt 2,3 år sett till samtliga patienter, 3,1 år för alirokumab och 1,7 år för evolokumab.

Enligt metaanalysens sammantagna resultat för både alirokumab och evolokumab ger PCSK9-hämning ingen signifikant minskning av totalmortalitet jämfört med kontroll (riskkvot 0,89; 95% KI 0,75–1,04;  $p=0,15$ ). Sett till de enskilda läkemedlen så ger metaanalysen att risken för dödsfall är signifikant lägre i alirokumab-gruppen jämfört med kontroller (riskkvot 0,83; 95% KI 0,72–0,95;  $p=0,008$ ) medan ingen skillnad i risk observeras i jämförelsen mellan evolokumab och kontroller (riskkvot 1,03; 95% KI 0,90–1,17;  $p=0,70$ ). Effekten av alirokumab på totalmortalitet är inte statistiskt signifikant när ODYSSEY OUTCOMES-studien exkluderas från analysen, men författarna noterar en ”trend mot lägre totalmortalitet” även då. I övrigt medför PCSK9-hämning enligt metaanalysen bättre effekt än kontroll avseende hjärtinfarkt, ischemisk stroke och koronar revaskularisering. Ingen skillnad mellan PCSK9-hämning och kontroll förelåg för sjukhusinläggning på grund av instabil angina eller hjärtsvikt.

Säkerhetsresultaten för PCSK9-hämning påvisade ingen förhöjd risk jämfört med kontrollerna avseende neurokognitiva händelser, förhöjda leverenzymmer, allergiska reaktioner, hemorragisk stroke, rhabdomyolys eller insjuknande i diabetes.

### **Labos et al 2019 [11]**

Artikelförfattarna menar att den hierarkiska teststrategin som tillämpades i ODYSSEY OUTCOMES-studien försvårar tolkningen av resultaten gällande totalmortalitet. För att komma runt problemet använde författarna en analysmetod kallad Bayesiansk interferens på data från ODYSSEY OUTCOMES-studien och data från andra studier (alirokumab-studien ODYSSEY LONG TERM och evolokumab-studien FOURIER) i syfte att skatta sannolikheten att alirokumab är bättre än placebo avseende totalmortalitet. Analysen skattar sannolikheten för att alirokumab-behandling ger en mortalitetsvinst jämfört med placebo till mellan 99,2 och



89,1 procent beroende på vilka data som inkluderas analysen. Författarna menar att analysmetoden gör det möjligt att skatta sannolikheten för att alirokumab minskar totalmortalitet utan att risk för multipeltest-problematik och typ 1-fel (falskt positiva resultat).

### Navarese et al 2018 [12]

Detta är en systematisk litteraturoversikt och metaanalys med fokus på randomiserade kliniska studier med statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare. Syftet var att utvärdera om LDL-nivå vid baslinjen har betydelse för minskning av total- och kardiovaskulär mortalitetsrisk. Sammanlagt 34 studier inkluderades där 136 299 patienter erhöll mer intensiv LDL-sänkande behandling och 133 989 erhöll mindre intensiv LDL-sänkande behandling. Resultatet indikerar att en mer intensiv LDL-sänkning ger en större riskreduktion och att LDL-nivå vid baslinjen har betydelse i så mening att riskreduktion endast erhöles för patienter med baslinje-LDL-nivå på över 2,6 mmol/l (100 mg/dl) och högst riskreduktion observerades vid baslinje-LDL över 4,1 mmol/l (160 mg/dl). Motsvarande mönster sågs för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och koronar revaskularisering.

### Steg et al 2019 [11]

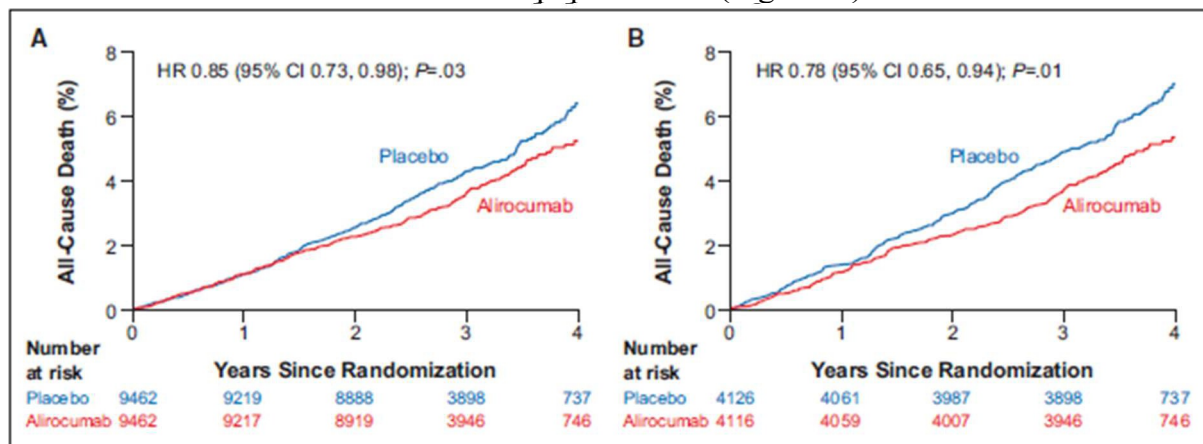
Publikationen inkluderar post-hoc analyser av ODYSSEY OUTCOMES i syfte att djupare analysera mortalitetsutfallen.

#### Resultat gällande tidsmässig aspekt av effekt på det primära utfallsmåttet

Det primära utfallsmåttet var sammansatt av koronar hjärtdöd, hjärtinfarkt, stroke eller inläggning på grund av instabil angina. Kaplan-Meierskattning för en fyraårsperiod ger en hasardkvot på 0,85 (95%KI 0,78–0,93). Effekten av alirokumab verkar vara lägre under det första året med en hasardkvot på 0,94 (95%KI 0,83–1,08) jämfört med perioden efter det första året 0,77 (95%KI 0,69–0,87).

#### Resultat gällande total mortalitet

För total mortalitet framgår det som att skillnaden mellan behandlingsgrupperna var större efter år ett (hasardkvot 0,79 [95%KI 0,66–0,94]) jämfört med under det första året (hasardkvot 1,01 [95%KI 0,77–1,32]). För att undersöka om en fördröjd nytta av lipidsänkning kan påverka resultatet analyserades de patienter som enrollerades tidigt i studien och därför hade möjlighet till minst tre års uppföljning (n=8242). I denna grupp (Figur 1B) sågs en tendens till en mer uttalad effekt än den i hela studiepopulationen (Figur 1A).



Figur 1 Subgruppsanalys av total mortalitet. A) hela patientpopulationen (A) jämförs med patienter med möjlighet till minst tre års uppföljning (B). (HR=hasardkvot, CI=konfidensintervall) [11]

#### Samband mellan icke-dödliga kardiovaskulära händelser och senare dödsfall

Författarnas analyser indikerar att patienter som råkade ut för en icke-dödlig kardiovaskulär händelse under studieuppföljningen hade högre mortalitet än övriga patienter. Vidare menar författarna att det finns ett samband mellan kardiovaskulära händelser och senare dödsfall

oavsett om orsaken är kardiovaskulär eller ej. Av detta följer, menar författarna, att man genom att minska risken för kardiovaskulära händelser minskar risken för att dö oavsett orsak vilket skulle förklara att Praluent bidrar till att minska risken för dödfall oavsett orsak och inte bara kardiovaskulär död. Författarna menar att merparten av skillnaden mellan behandlingsgrupperna icke-kardiovaskulär död förklaras av lungsjukdom.

### **TLV:s diskussion**

Företaget har kommit in med flera metaanalyser och post-hoc analyser för att, bland annat, visa att det föreligger en skillnad i effekt mellan Praluent och Repatha. Företaget menar att det finns en dokumenterad skillnad i mortalitet mellan studierna, samt att man i ODYSSEY OUTCOMES visat högre relativ och absolut riskreduktion av kardiovaskulära händelser och mortalitet beroende på utgångsvärden av LDL-kolesterol. Företaget menar att motsvarande samband inte förelåg i FOURIER, vilket är Repathas utfallsstudie.

Vid TLV:s senaste subventionsbeslut för Praluent (dnr 2373/2018) och Repatha (2138/2018) bedömdes att ODYSSEY OUTCOMES- och FOURIER-studierna sammantaget visar att behandling med PCSK9-hämmare minskar risken för kardiovaskulär sjukdom. Riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning bedömdes vara jämförbar med statinbehandling. I de hälsoekonomiska analyserna hämtade TLV därför förhållandet mellan LDL-sänkning och riskreduktion från resultat med statinbehandling i den så kallade CTTC-studien [13]. Även om studierna visar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så bedömdes detta inte belägga att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad kardiovaskulär risk och minskad LDL-nivå. Det minskade antalet hjärtinfarkter och strokes jämfört med placebo som ses i båda studierna leder rimligen till att behandling med PCSK9-hämmare ger en mortalitetsvinst, vilket även stöds av den minskade mortalitet som rapporteras från ODYSSEY OUTCOMES-studien.

TLV noterar att företaget inte kommit in med några nya kliniska effektdata jämfört med den tidigare ansökan (dnr 2373/2018) för att påvisa en effektskillnad mellan alirokumab och evolokumab utan de data som hänvisas till för totalmortalitet härrör framförallt från studierna ODYSSEY OUTCOMES och FOURIER. För att en indirekt jämförelse mellan läkemedlen med utgång från dessa studier ska bli rättvisande bör jämförelsen bland annat hantera skillnaden i studiernas patientpopulationer avseende grundsjukdom och skillnaden i studiernas uppföljningslängd. I ODYSSEY OUTCOMES behandlades patienterna i sekundärprevention efter akut koronart syndrom medan FOURIER inkluderade en bredare patientpopulation med manifest aterosklerotisk sjukdom i form av tidigare hjärtinfarkt eller icke hemorragisk stroke alternativt perifer artärsjukdom. Vad gäller uppföljningslängd var medianuppföljningen 2,2 år i FOURIER och 2,8 år i ODYSSEY OUTCOMES. Sammantaget tyder företagets underlag på att alirokumab har bättre effekt än placebo avseende totalmortalitet, men det är därmed inte fastställt att alirokumab har bättre effekt än evolokumab.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att underlaget från kliniska studier sammantaget visar att Praluent minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo men det är inte visat att det finns effektskillnader mellan Praluent och Repatha. TLV bedömer, liksom vid det senaste subventionsbeslutet för Praluent, att riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning är jämförbar med statinbehandling. Även om resultaten i de enskilda studierna uppvisar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så belägger inte detta att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad kardiovaskulär risk och minskad LDL-nivå. Det minskade antalet hjärtinfarkter och strokes jämfört med placebo som uppmätts leder rimligen till att behandling med PCSK9-hämmare ger en mortalitetsvinst, vilket även stöds av den minskade mortalitet som rapporteras från ODYSSEY OUTCOMES-studien. TLV bedömer därför att det i brist på tydliga jämförande data är rimligt att utgå ifrån att Praluent och Repatha har jämförbar effekt i en hälsoekonomisk analys.

## 3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-kolesterol på 3 mmol/l eller högre<sup>2</sup>. Fö- retaget jämför Praluent med ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib. Resultatet av fö- retagets analyser redovisas i bilaga 2.

### 3.1 TLV:s kostnadsjämförelse mellan Praluent och Repatha

Enligt TLV:s bedömning är det relevanta jämförelsealternativet Repatha. TLV utgår från att effekten är jämförbar mellan Praluent och Repatha. I samband med tidigare subventionsansökan för Repatha (dnr 2138/2018) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Repatha. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras detta ärende. TLV kan därför inte genomföra en jämförelse där behandlingens kostnad<sup>3</sup> för Praluent ställs mot den faktiska behandlingens kostnad för Repatha. TLV kan däremot göra en kostnadsjämförelse via resultaten i företagets hälsoekonomiska analyser, genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ. I denna 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 (dnr 2138/2018)<sup>4</sup>. Genom detta kan TLV göra en bedömning av Praluents kostnad i relation till nyttan, jämfört med Repatha som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet för Repatha.

TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt i flera utredningar, bland annat Emgality (dnr 1128/2020), Verzenios (dnr 503/2019), Ajovy (1362/2019) och Kisqali (dnr 1781/2017).

#### 3.1.1 Jämförelse av kostnad per vunnet QALY mot det gemensamma jämförelsealternativet

TLV:s tillvägagångssätt för att genomföra en kostnadsjämförelse mellan Praluent och Repatha är enligt följande:

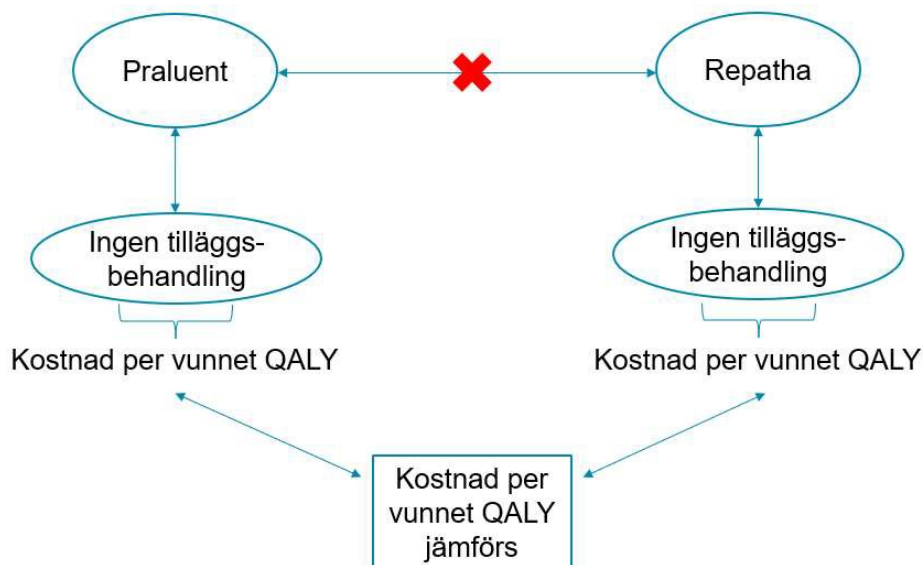
- Ett gemensamt jämförelsealternativ för Praluent och Repatha används; ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib. Detta jämförelsealternativ har använts i tidigare utredning av Praluent (dnr 2373/2018) och Repatha (dnr 2138/2018).
- Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha justeras antaganden i företagets hälsoekonomiska analys så att behandlingens vinst är jämförbar med resultaten för Repatha (dnr 2138/2018). En behandlingens vinst på 0,49 QALYs bedömdes då vara rimlig för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom ( $\geq 2,5$  mmol/l). Vidare bedömdes en behandlingens vinst på 0,85 QALYs vara rimlig för patienter med familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse ( $\geq$  LDL 3,0 mmol/l).
- Efter att dessa justeringar har genomförts kan kostnaden per vunnet QALY för Praluent jämföras med kostnaden per vunnet QALY för Repatha, Figur 2. Detta eftersom när behandlingens vinst är samma kommer skillnaden i kostnad per vunnet QALY huvudsakligen bero på skillnader i kostnader för respektive läkemedel.

<sup>2</sup> Företagets analyser inkluderar patienter med och utan riskindikatorer (diabetes och/eller akut kranskärlssjukdom samt perifer kärlsjukdom).

<sup>3</sup> Med behandlingens kostnad avses läkemedelskostnad och administreringskostnad

<sup>4</sup> Repatha har idag subvention för de patientgrupper som företaget bakom Praluent ansöker om subvention för.





Figur 2. TLV:s jämförelse mellan Praluent och Repatha genom det gemensamma jämförelsealternativet; ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib

### TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska analysen för Praluent

TLV utgått från följande antaganden för att analyserna ska vara i linje med de antaganden som TLV tidigare har använt för Praluent och Repatha:

- Beräkningarna baseras på ett lägsta gränsvärde för LDL-kolesterol, vilket innebär att kostnaden per vunnet QALY redovisas för ett specifikt LDL-värde och inte för en patientgrupp med ett genomsnittligt LDL (som är högre). Detta innebär att patienter med högre LDL-kolesterol än LDL-gränsvärdet har en lägre kostnad per vunnet QALY och patienter med ett lägre LDL-kolesterol än gränsvärdet har en högre kostnad per vunnet QALY.
- Förhållandet mellan LDL-sänkning och riskreduktion hämtas från CTTC-studien [13].

### 3.2 Läkemedelskostnader för Praluent och Repatha

Praluent tillhandahålls i två olika styrkor och förpackningsstorlekar. Båda styrkorna (75 mg och 150 mg) finns i förpackningar med två eller sex injektionspennor. Repatha tillhandahålls i en styrka på 140 mg och finns i tre olika förpackningsstorlekar; en, två eller sex injektionspennor. Doseringen av Praluent är i företagets grundscenario 150 mg varannan vecka. Eftersom kostnaden är densamma för 75 mg och 150 mg har val av dos ingen betydelse för beräkning av läkemedelskostnaderna.

En sammanställning av läkemedelskostnader för Praluent och Repatha redovisas i Tabell 2. I den hälsoekonomiska analysen för Praluent används förpackningsstorleken på sex injektionspennor, detta motsvarar en läkemedelskostnad per år på cirka 48 900 kronor AUP. Läkemedelskostnaden för Praluent, baserad på gällande AUP utan sidoöverenskommelse är i nivå med läkemedelskostnaden för Repatha (utansidoöverenskommelse).

**Tabell 2. Pris per förpackning och läkemedelskostnad per injektion, dag samt år utan sidoöverenskommelser**

Läkemedel	Antal	AUP (SEK)	Kostnad per injektion (SEK)	Kostnad per dag (SEK)	Kostnad per år (SEK)
Praluent (75 mg och 150 mg) <sup>1</sup>	2 st	3 781,49 kr	1 891 kr	135 kr	49 330 kr
	6 st	11 251,97 kr	1 875 kr	134 kr	48 893 kr
Repatha 140 mg	1 st	1 914 kr	1 914 kr	137 kr	49 933 kr
	2 st	3 781 kr	1 891 kr	135 kr	49 330 kr
	6 st	11 252 kr	1 875 kr	134 kr	48 927 kr

<sup>1</sup> Priset för Praluent är detsamma för styrkorna 75 mg och 150 mg.

## 4 Resultat

Regionerna och företaget har kommit överens om att förlänga befintlig sidoöverenskommelse för Praluent med nya villkor. [.....]. Underlag för sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Praluent är i nivå med den som bedömdes som rimlig för Repatha. Detta avser patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol  $\geq 2,5$  mmol/l) samt patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse (LDL-kolesterol  $\geq 3$  mmol/l).

### 4.1 TLV:s kostnadsjämförelse mellan Praluent och Repatha

I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende bedömdes som rimlig för Repatha (dnr 2138/2018). Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha justeras antaganden i företagens hälsoekonomiska analys så att behandlingsvinsten är jämförbar med resultaten för Repatha (dnr 2138/2018).

Efter TLV:s justeringar är antalet vunna QALYs 0,49 för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol  $\geq 2,5$  mmol/l) samt 0,85 för patienter med familjär hyperkolesterolemi utan tidigare kardiovaskulär händelse (LDL-kolesterol  $\geq 3$  mmol/l).

#### 4.1.1 Resultat: Patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som har ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre

I Tabell 3 redovisas kostnaden per vunnet QALY för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom. Efter TLV:s justeringar av den hälsoekonomiska analysen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 347 000 kronor.

Tabell 3. Resultat: Patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som har ett kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre

	Praluent	Ingen tilläggsbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----] kr <sup>1</sup>	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	0,49
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----] kr
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>347 277 kr</b>

<sup>1</sup> Inkluderar kostnaden för ezetimib och statin

I Tabell 4 redovisas kostnaden per vunnet QALY för Praluent och den som TLV tidigare bedömt som rimlig för Repatha för denna patientgrupp.

Tabell 4. Jämförelse av kostnaden per vunnet QALY mellan Praluent och Repatha

	Praluent (med sidoöverenskommelse)	Repatha (med sidoöverenskommelse)
Behandlingsvinst (antal vunna QALYs)	0,49	0,49
Kostnad per vunnet QALY	347 277 kr	407 115 kr



### **TLV:s diskussion**

Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel förskrevs Repatha till totalt 1 715 individer under år 2019. Under denna period subventionerades Repatha för samma patientpopulationer (bortsett från patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi) som nuvarande subventionsansökan för Praluent avser. Under samma tidsperiod förskrevs Praluent till totalt 579 patienter. TLV anser det som troligt att Praluent med en utökad subvention kommer att ta andelar från den befintliga marknaden från Repatha.

### **4.3 Samlad bedömning av resultaten**

TLV bedömer att Repatha är det relevanta jämförelsealternativet till Praluent. För både Praluent och Repatha finns sidoöverenskommelse mellan regionerna och marknadsförande företag. Innehållet i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess. TLV gör därför en kostnadsjämförelse genom att jämföra kostnaden per vunnet QALY mot ett gemensamt jämförelsealternativ. Eftersom TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha kommer skillnaden i kostnad per QALY huvudsakligen bero på skillnader i kostnader för dessa läkemedel.

I TLV:s kostnadsjämförelse tas hänsyn till den aktuella sidoöverenskommelsen för Praluent och även sidoöverenskommelsen för Repatha. TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY för Praluent till cirka 347 000 kronor för patienter med aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (LDL-kolesterol  $\geq 2,5$  mmol/l) och cirka 371 000 kronor för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol  $\geq 3$  mmol/l).

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna 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 som rimlig för den användning som omfattas av den subventionsbegränsning som företaget ansökt om.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

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

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

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

[.....  
.....  
.....  
.....  
.....]

## 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

#### Gemensamma jämförelsealternativ

*Mektovi (dnr 2739/2018) i kombination med Braftovi (dnr 2740/2018)*

TLV beslutade i mars 2019 att Mektovi i kombination med Braftovi skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av malignt melanom. Sjukdomens svårighetsgrad bedömdes som myckethög. TLV bedömde i likhet med företaget att relevant jämförelsealternativ var behandling med kombinationen Mekinist + Tafinlar. Det saknades effektdata från direkta jämförande studier mellan kombinationsbehandlingarna och indirekta jämförelser tydde inte på att det fanns någon skillnad i effekt mellan Mektovi + Braftovi och kombinationen Mekinist + Tafinlar. TLV antog därför att effekten var jämförbar. Under utredningen av ärendet Mekinist i kombination med Tafinlar (dnr 3948/2015) bedömde TLV att relevant jämförelsealternativ till Mekinist + Tafinlar var enbart Tafinlar. Inom ramen för den ansökan tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Eftersom återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen för Mekinist omfattades av sekretess kunde TLV inte genomföra en direkt kostnadsjämförelse och använda de faktiska kostnaderna för kombinationen Mekinist + Tafinlar. Företaget kom in med en hälsoekonomisk modell där kostnader och effekter av kombinationen Mektovi och Braftovi jämfördes med Zelboraf. TLV har i ett tidigare ärende bedömt att effekten av behandling med enbart Tafinlar eller enbart Zelboraf är jämförbara (dnr 2953/2014). Utifrån detta använde TLV det gemensamma jämförelsealternativet behandling med enbart Tafinlar för att uppskatta om kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Mektovi + Braftovi var rimliga i förhållande till motsvarande kostnad för kombinationen Mekinist + Tafinlar. I TLV:s tidigare bedömning av kombinationen Mekinist + Tafinlar jämfört med Tafinlar (dnr 3948/2015) uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760 000 – 960 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillförts det ärendet. Tre partsöverläggningar ägde rum i ärendena Mektovi och Braftovi och en sidoöverenskommelse tillfördes vardera ärende. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen bedömde TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för kombinationen Mektovi + Braftovi jämfört med Tafinlar uppgick till mellan 700 000 – 930 000 kronor. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Mektovi +

Braftovi låg i nivå med motsvarande kostnad för kombinationen Mekinist + Tafinlar. TLV bedömde därför att kostnaden var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

#### *Kisqali (dnr 1781/2017)*

I januari 2018 beslutade TLV att Kisqali skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av spridd bröstcancer. Sjukdomens svårighetsgrad bedömdes som mycket hög. Kisqali ges i kombination med en aromatashämmare (letrozol). Företaget kom in med en hälsoekonomisk modell där Kisqali+letrozol jämfördes mot enbart letrozol. TLV bedömde att det mest relevanta jämförelsealternativet till Kisqali+letrozol var Ibrance+letrozol. TLV bedömde att effekten av Kisqali+letrozol och Ibrance+letrozol var jämförbar. I utvärderingen av Ibrance (dnr 3686/2016) bedömde TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance+letrozol var enbart letrozol. En sidoöverenskommelse tillfördes det ärendet. Eftersom återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen är sekretessbelagd, kunde TLV inte genomföra en kostnadsjämförelse där kostnaderna för Kisqali+letrozol jämfördes med de faktiska kostnaderna för Ibrance + letrozol. TLV använde istället det gemensamma jämförelsealternativet letrozol vid utvärderingen av Kisqali. TLV kunde då uppskatta skillnaden i nytta mellan Kisqali (+letrozol) och Ibrance (+letrozol). I ärendet Ibrance uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Ibrance + letrozol jämfört mot letrozol till 890 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillförts det ärendet. I ärendet Kisqali ägde trepartsöverläggningar rum och en sidoöverenskommelse tillfördes ärendet. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen bedömde TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgick till cirka 880 000 kronor. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet letrozol låg i nivå med Ibrance. Sammantaget bedömde TLV att kostnaden var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

#### *Ajovy (dnr 1362/2019)*

Migrän karaktäriseras av en kraftig, ofta ensidig, pulserande huvudvärk, illamående, kräkningar, ljus- och ljudkänslighet. Läkemedlet Ajovy (fremanezumab), som innehåller den aktiva substansen fremanezumab, är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. TLV bedömde att svårighetsgraden för patientgruppen med episodisk migrän är låg till medelhög och att svårighetsgraden för patientgruppen med kronisk migrän är hög och att Aimovig (erenumab) var det kliniskt relevanta jämförelsealternativet till Ajovy vid behandling av patienter med migrän. Fremanezumab hade i kliniska studier visats ha en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän. Utifrån resultaten från en Bucheranalys bedömde TLV att behandlingseffekten av Ajovy och Aimovig var jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. Eftersom det fanns en sidoöverenskommelse, vars återbäringsnivå omfattas av sekretess, mellan regionerna och det företag som marknadsför Aimovig gjorde TLV en kostnadsjämförelse via företagets hälsoekonomiska modeller och ett gemensamt jämförelsealternativ. TLV:s kostnadsjämförelse gjordes enbart för patienter med kronisk migrän eftersom Aimovig subventionerades för denna patientgrupp. I utredningen av Ajovy ägde trepartsöverläggningar rum mellan TLV, regionerna och företaget, vilket resulterade i att regionerna och företaget enades om att teckna en sidoöverenskommelse som innebar att kostnaden för användning minskar. Underlaget till sidoöverenskommelsen tillfördes ärendet och utgjorde en del av beslutsunderlaget. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Ajovy uppgick kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s kostnadsjämförelse till cirka 505 000 kronor. I TLV:s utredning av Aimovig (dnr 2469/2019) uppgick motsvarande kostnad till cirka 557 000 kronor. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömde TLV att kostnaden för Ajovy var rimlig i förhållande till den nytta behandlingen medför för patienter med kronisk migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. Sammantaget bedömde TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen var uppfyllda för att Ajovy skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning.



## 7 Sammanvägning

---

Praluent (alirokumab) är avsett 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.

Praluents verksamma ämne, alirokumab, är en monoklonal antikropp som ökar leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet vilket sänker LDL-kolesterolnivån i blodet. Praluent injiceras subkutant (under huden) med förfyllda injektionspennor och administreras av patienten själv varannan vecka eller en gång i månaden. Behandlingen förmodas vara livslång.

Praluent ingår sedan tidigare in läkemedelsförmånerna med begränsad subvention till följande tre grupper med maximal tolererad behandling med statin och ezetimib samt:

1. heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-kolesterol  $\geq 5,0$  mmol/l,
2. aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och ett LDL-kolesterol  $\geq 3,0$  mmol/l, eller
3. aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med tillkommande kardiovaskulära riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller ateroskleros i flera kärlområden, och ett LDL-kolesterol  $\geq 2,5$  mmol/l.

Mot bakgrund av att företaget och regionerna har ändrat villkoren i sidoöverenskommelsen för Praluent har företaget nu ansökt om att TLV ska ändra subventionsbegränsningen till att omfatta följande grupper med maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib samt:

1. heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och LDL-kolesterol  $\geq 3,0$  mmol/l, eller
2. aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och LDL-kolesterol  $\geq 2,5$  mmol/l.

Hyperlipidemi i sig innebär inga symtom och svårighetsgraden bedöms därför utifrån de hjärt-kärlhändelser som höga blodfetter kan leda till, samt risken att drabbas av dessa tillstånd. Avseende LDL-nivån bedöms risken öka för patienter som befinner sig över rekommenderade målnivåer; patienter som uppnått rekommenderade målnivåer bedöms generellt ha låg svårighetsgrad i detta avseende.

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. Svårighetsgraden beror på om ytterligare riskfaktorer föreligger eller inte, eftersom risken för ytterligare kardiovaskulära händelser är mycket hög för denna grupp och behovet av ytterligare LDL-sänkande behandling är mycket stort.

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.

Relevant jämförelsealternativ för Praluent är Repatha (evolokumab) eftersom detta tillhör samma läkemedelsklass och har bedömts ha en rimlig kostnad för de patientgrupper som ansökan avser.

Underlaget från kliniska studier visar sammantaget att Praluent sannolikt minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo men det är inte visat att det finns effektskillnader

mellan Praluent och Repatha varför TLV bedömer att det är rimligt att utgå ifrån att läkemedlen har jämförbar effekt. Riskminskningens storlek i förhållande till LDL-sänkning bedöms jämförbar med statinbehandling.

Vid bedömning av jämförbar effekt består TLV:s hälsoekonomiska analys vanligen av pris- eller kostnadsjämförelser. Sådana direkta jämförelser är inte möjliga mellan 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 att jämföra kostnaden per vunnet QALY mot ett gemensamt jämförelsealternativ. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende bedömdes som rimlig för Repatha (407 115 kronor för med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom samt 394 036 kronor för patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, dnr 2138/2018). Eftersom TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha kommer skillnaden i kostnad per QALY huvudsakligen bero på skillnader i kostnader för dessa läkemedel.

Regionerna och företaget beslutade i slutet av 2020 att förlänga befintlig sidoöverenskommelse för Praluent men med nya villkor [-----]. De nya villkoren började gälla den 1 januari 2021. Sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelserna 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 bedömds därför som rimlig för den användning som omfattas av den subventionsbegränsning som företaget ansökt om.

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.

## 8 Referenser

---

- [1] Socialstyrelsen. (2020, 2020-12-08). *Statistik om hjärtinfarkter*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikammen/hjartinfarkter/>
- [2] Socialstyrelsen. (2020, 2020-12-08). *Statistik om stroke*. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikammen/stroke/>
- [3] Läkemedelsverket, "Läkemedel för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom – behandlingsrekommendation," ed, 2014.
- [4] F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano, K. C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, *et al.*, "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk," *Eur Heart J*, vol. 41, pp. 111-188, Jan 1 2020.
- [5] (2020). *Nationella Diabetesregistret - Riskmotor*. Available: <https://www.ndr.nu/#/risk>
- [6] L. Mundal, M. Sarancic, L. Ose, P. O. Iversen, J. K. Borgan, M. B. Veierød, *et al.*, "Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010," *J Am Heart Assoc*, vol. 3, p. e001236, Dec 2 2014.
- [7] C. Suárez, U. Zeymer, T. Limbourg, I. Baumgartner, P. Cacoub, D. Poldermans, *et al.*, "Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry," *Vasc Med*, vol. 15, pp. 259-65, Aug 2010.
- [8] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård," ed, 2018.
- [9] G. G. Schwartz, P. G. Steg, M. Szarek, D. L. Bhatt, V. A. Bittner, R. Diaz, *et al.*, "Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome," *N Engl J Med*, vol. 379, pp. 2097-2107, Nov 29 2018.
- [10] P. Guedeney, G. Giustino, S. Sorrentino, B. E. Claessen, A. Camaj, D. N. Kalkman, *et al.*, "Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Eur Heart J*, Jul 3 2019.
- [11] P. G. Steg, M. Szarek, D. L. Bhatt, V. A. Bittner, M. F. Brégeault, A. J. Dalby, *et al.*, "Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes," *Circulation*, vol. 140, pp. 103-112, Jul 9 2019.
- [12] E. P. Navarese, J. G. Robinson, M. Kowalewski, M. Kolodziejczak, F. Andreotti, K. Bliden, *et al.*, "Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis," *Jama*, vol. 319, pp. 1566-1579, Apr 17 2018.
- [13] B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell, A. Keech, J. Simes, E. H. Barnes, *et al.*, "The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials," *Lancet*, vol. 380, pp. 581-90, Aug 11 2012.

## 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 grundscenari

I Tabell 7, Tabell 8 och Tabell 9 redovisas företagets grundscenari utan hänsyn till nuvarande sidoöverenskommelse. I samtliga av analyserna har kostnaden per vunnet QALY beräknats utifrån ett medelvärde av LDL-kolesterol för patientpopulationen.

**Tabell 7. Resultat: Patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom utan polyvaskulär sjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5mmol/l eller högre**

	<b>Praluent</b>	<b>Ingen tilläggsbehandling</b>	<b>Skillnad</b>
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan sidoöverenskommelse			416 575 kr

**Tabell 8. Resultat: Patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom med polyvaskulär sjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5mmol/l eller högre**

	<b>Praluent</b>	<b>Ingen tilläggsbehandling</b>	<b>Skillnad</b>
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan sidoöverenskommelse			331 963 kr

**Tabell 9. Resultat för HeFH-patienter i primärprevention som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre**

	<b>Praluent</b>	<b>Ingen tilläggsbehandling</b>	<b>Skillnad</b>
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (LY)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan sidoöverenskommelse			487 740 kr