

## Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

# Praluent (alirokumab)

### Utvärderad indikation

Diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre.

### FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

#### Förslag till begränsning

Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre.

#### Förslag till villkor

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

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Praluent (alirokumab), injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna, ATC-kod: C10AX14.
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Företaget uppskattar att under [----] patienter tillkommer med utökad subvention för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med LDL-kolesterol mellan 1,8 och 2,0 mmol/L. Förväntad försäljning är cirka [---] miljoner kronor per år (AIP).
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej. Nuvarande sidöverenskommelse löper ut 2023-12-31 med möjlighet till förlängning 2024-12-31.
<b>Sista beslutsdag</b>	2024-03-10

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Praluent	Förfylld injektionspenna, 150 mg	2 st	3 662,00	3 781,49
Praluent	Förfylld injektionspenna, 150 mg	6 st	10 986,00	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
Praluent	Förfylld injektionspenna, 300 mg	3 st	10 986,00	11 251,97

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Katharina Schellhaus (medicinsk utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Per Claesson (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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	TLV bedömer att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent. Detta eftersom läkemedlet har samma verkningsmekanism, är bedömt kostnadseffektivt och är subventionerat för den användning som företaget ansöker om subvention för.
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>TLV bedömer, i brist på tydliga jämförande data, att det är rimligt att utgå ifrån att Praluent och Repatha har jämförbar effekt.</p> <p>Kliniska studier visar sammantaget att alirokumab (Praluent) minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo men det är inte visat att det finns effektskillnader mellan alirokumab och evolokumab (Repatha). Även om resultaten i studierna uppvisar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så visar inte detta att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad LDL-kolesterolnivå och kardiovaskulär riskreduktion. Det är därför rimligt att anta att olika PCSK9-hämmare inte har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad kardiovaskulär risk och minskad LDL-kolesterolnivå.</p> <p>TLV har vid tidigare subventionsbeslut för Praluent bedömt att riskreduktionens storlek i förhållande till LDL-kolesterolsänkning är jämförbar med statinbehandling. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning i detta ärende. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå från CTTC-projektets riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser även vid behandling av patienter med lägre LDL-kolesterolnivåer (1,8-2,0 mmol/L).</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	Kostnaden per vunnet QALY för Praluent jämförs med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende för Repatha bedömdes som rimlig (dnr 2335/2023). 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 2335/2023). Detta genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ (statin och ezetimib).
<b>Modellering av klinisk effekt</b>	Effektmaß i den hälsoekonomiska analysen är sänkning av LDL-kolesterol vilket översätts till en relativ riskreduktion av hjärt-kärlhändelser.
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>	Hälsorelaterad livskvalitet för patienter som drabbas av hjärt-kärlhändelser hämtas från ODYSSEY-studien. Första året efter en hjärt-kärlhändelse tillskrivs patienter ett försämrat hälsotillstånd och en lägre livskvalitet.
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	Läkemedelskostnaden för Praluent uppgår till cirka [-----] kronor per patient och år med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Hjärt-kärlhändelser förknippas med vårdkostnader och resursutnyttjande i som längst tre år. Vårdkostnader har en mindre betydelse för resultatet eftersom de endast inkluderas i samband med en kardiovaskulär händelse.
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</b>	TLV bedömer att det finns en medelhög osäkerhet i antaganden om storleken på Praluents riskreducerande effekt på kardiovaskulär död (CV-död) samt de bakomliggande risker för hjärt-kärlhändelser.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	För patienter med aterosklerotisk kardiovaskulärsjukdom (ASCVD) och LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 430 800 kronor. Detta ska jämföras med en kostnad per vunnet QALY på cirka 501 600 kronor (Repatha dnr 2335/2023).
<b>Sammanvägd bedömning</b>	Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Praluent är rimlig.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Hyperlipidemi .....</b>	<b>1</b>
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet .....	1
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>1</b>
3.1	Indikation.....	1
3.2	Verkningsmekanism .....	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>3</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>4</b>
6.1	Kliniska studier .....	4
6.2	Andra relevanta studier .....	7
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>9</b>
7.1	Beskrivning av den hälsoekonomiska analysen .....	9
7.2	TLV:s ICER mot ICER jämförelse: Kostnad per QALY mot ett gemensamt jämförelsealternativ.....	9
7.3	Effektmått .....	10
7.3.1	Klinisk effekt .....	10
7.4	Hälsorelaterad livskvalitet.....	11
7.5	Kostnader .....	11
7.5.1	Kostnader för läkemedlet .....	11
7.5.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande .....	12
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>13</b>
8.1	TLV:s ICER mot ICER jämförelse mellan Praluent och Repatha .....	13
8.1.1	Osäkerhet i resultaten .....	13
8.2	Samlad bedömning av resultaten .....	14
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>15</b>
9.1	Den etiska plattformen .....	15
9.2	Författningstext m.m. ....	15
9.3	Praxis.....	15
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>16</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>17</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	17

# 1 Företagets ansökan

---

Praluent ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention till två patientgrupper:

- 1) patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på minst 2,6 mmol/L, samt
- 2) patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom (ASCVD) som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på minst 2,0 mmol/L.

En sidoöverenskommelse, som innebär att företaget åtar sig att betala en del av kostnaden för användningen av Praluent till regionerna, utgör en del av beslutsunderlaget för nu gällande beslut.

Företaget ansöker om utökad subvention för *lägre LDL-intervall (1,8-2,0 mmol/L)* för patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom i enlighet med ovan.

## 2 Hyperlipidemi

---

Dyslipidemi eller hyperlipidemi som det även kallas är blodfettsubstanser där nivån av blodfetter (exempelvis lågdensitets lipoprotein (LDL)-kolesterol, triglycerider eller högdensitets lipoprotein (HDL)-kolesterol) är förhöjd. Blodfettsubstanser kan orsakas av livsstilsfaktorer, ärftliga faktorer eller en kombination av dessa. Hyperkolesterolemi föreligger när kolesterolnivån i plasman är för hög och beror oftast på högt LDL-kolesterol. Hyperkolesterolemi kan delas upp i familjär (ärftlig) och icke-familjär hyperkolesterolemi.

Förhöjd nivå av LDL-kolesterol är förknippat med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. För patienter som har etablerad hjärt-kärlsjukdom (sekundärpreventionspatienter) är skattningen av kardiovaskulär risk komplex och flera individuella riskfaktorer måste beaktas för att kunna göra en sammanvägd riskbedömning. Tydligt är dock att patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom har allmänt högre risk och att högre LDL-kolesterolnivå är kopplat till förhöjd risk för kardiovaskulär sjukdom.

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.

### 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Praluent och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en jämförelse av kostnader och effekter för behandling med Praluent och relevant jämförelsealternativ, Repatha. Detta görs med utgångspunkt från det gemensamma jämförelsealternativet (inget tillägg till statin och ezetimib) i företagets hälsoekonomiska modeller. Svårighetsgraden har därmed inte betydelse för beslutet. I tidigare ärende Repatha (dnr 2335/2023) som avsåg samma patientgrupp bedömde TLV svårighetsgraden som medelhög.

## 3 Läkemedlet

---

Den aktiva substansen i Praluent är alirokumb. Läkemedlet fick marknadsgodkännande den 23 september 2015 via den centrala proceduren.

### 3.1 Indikation

Praluents indikation omfattar två patientgrupper:

### 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 korrigering 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.

## **3.2 Verkningsmekanism**

Praluent hör till klassen PCSK9 (proprotein konvertas subtilisin/kexin typ 9)-hämmare. Alirokumab är en human, monoklonal antikropp som binder till enzymet PCSK9 och förhindrar det från att binda och bryta ned LDL-receptorer på levercellernas yta. Detta leder till att leverns upptag av LDL-kolesterol från blodet ökar med en lägre LDL-kolesterolnivå i blodet som följd.

Alirokumab sänker även nivån av lipoprotein (a) (Lp(a)), vilket är en form av LDL-kolesterol som har visat sig vara en oberoende riskfaktor för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. Mekanismen för denna sänkning är dock inte fullständigt klarlagd. LDL-kolesterolreceptorerna binder också lipoproteinrester vilket innebär att alirokumab-behandling även kan minska nivån av dessa.

## **3.3 Dosering/administrering**

Praluent administreras som subkutana injektioner i låret, buken eller överarmen. Den vanliga startdosen av alirokumab är 75 mg varannan vecka men för patienter som kräver större LDL-kolesterol-sänkning (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). Varje förfylld penna eller spruta är endast avsedd för engångsbruk. Patienten själv, eller en vårdgivare, kan injicera alirokumab efter att ha inhämtat råd från sjukvårdspersonal rörande lämplig injektionsteknik för subkutan injektion.

## **4 Aktuella behandlingsrekommendationer**

---

### *Europeiska rekommendationer*

De europeiska specialistföreningarna European Society of Cardiology (ESC) och European Atherosclerosis Society (EAS) kategoriserar den aterosklerotiska kardiovaskulära risken hos patienter som "låg", "måttlig", "hög" eller "mycket hög". Beroende på risknivå rekommenderas olika målnivåer för LDL-kolesterol. Sedan 2019 rekommenderas, för patienter med mycket hög risk, ett behandlingsmål med minst 50 procent reduktion av LDL-kolesterol från baslinjen samt en LDL-kolesterolnivå på högst 1,4 mmol/L (55 mg/dL). Patienterna som omfattas av företagets ansökan, det vill säga patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, har en mycket hög kardiovaskulär risk enligt ESC/EAS [1]. För dessa patienter rekommenderas att nå behandlingsmålet i två steg: i steg ett är behandlingsmålet att sänka patienternas LDL-kolesterol med 50 procent samt att uppnå ett LDL-kolesterol mindre än 1,8 mmol/L, i steg två är

målet att sänka LDL-kolesterol ytterligare till 1,4 mmol/L. Beslut om att intensifiera behandling ska baseras bland annat på risken för ytterligare kardiovaskulära händelser samt förekomsten av andra sjukdomar hos patienten [2].

I rekommendationerna från 2019 hänvisar författarna till metaanalyser på området där resultaten bekräftar en dosberoende minskning av aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom vid användning av LDL-kolesterolsänkande läkemedel samt att det inte identifierats någon lägre gräns under vilken LDL-kolesterolsänkning 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-kolesterol under målnivåerna från 2016, när de var högre, ger ytterligare nytta samt att det är lämpligt att sänka LDL-kolesterol så mycket som möjligt åtminstone hos personer med mycket hög kardiovaskulär risk.

#### *Svenska rekommendationer*

Enligt bland annat Kloka listan används i första hand statiner så som atorvastatin för att sänka LDL-kolesterolnivån. Kolesterolabsorptionshämmaren ezetimib ges som tilläggsbehandling till statin för patienter som inte når önskvärda LDL-kolesterolnivåer eller som monoterapi vid statinintolerans. PCSK9-hämmare kan övervägas till patienter med mycket hög kardiovaskulär risk som tillägg till maximal tolererad behandling med statin och ezetimib [3].

Från och med den 1 januari 2021 använder SWEDEHEART<sup>1</sup> det skärpta målvärdet för LDL-kolesterol <1,4 mmol/L för beräkningar av kvalitetsindex och måluppfyllelse och rekommenderar att målvärdet 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 eller rosuvastatin) med tillägg av ezetimib. Vidare anges att till patienter som uppfyller subventionsvillkoren för användandet av PCSK9-hämmande läkemedel kan dessa preparat övervägas [4].

## 5 Jämförelsealternativ

---

Företaget uppger att inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib utgör relevant jämförelsealternativ.

Vid tidpunkten för denna ansökan var Repatha subventionerad, för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, begränsad till patienter som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 mmol/L eller högre. Sedan den 18 november 2023 subventioneras Repatha även för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk kardiovaskulärsjukdom och lägre LDL-kolesterolintervall, det vill säga patienter som har trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre. TLV har informerat företaget om att myndigheten bedömer att Repatha utgör relevant jämförelsealternativ till Praluent. Företaget har inga invändningar mot TLV:s val av jämförelsealternativ.

#### **TLV:s diskussion**

Enligt TLV:s allmänna råd och ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet.

Eftersom Repatha är den enda PCSK9-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med diagnostiserad ASCVD som trots maximal tolererbar behandling

---

<sup>1</sup> Ett nationellt kvalitetsregister med det primära syftet att stödja evidensbaserad terapiutveckling vid akut och kronisk kranskärlsjukdom och vid kateterburen eller kirurgisk klaffintervention genom att ge kontinuerlig information om vårdbehov, undersökningar, behandlingar och behandlingsresultat.

med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8-2,0 mmol/L, och då statiner och ezetimib bedöms ligga före PCSK9-hämmare i behandlingstrappan bedömer TLV att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent.

Detta är i enlighet med det förra subventionsbeslutet för Praluent (dnr 3852/2021) som avsåg patienter med diagnostiserad ASCVD som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 till 2,5 mmol/L, och där TLV bedömde att Repatha var relevant jämförelsealternativ till Praluent eftersom läkemedlen har samma verkningsmekanism och Repatha var subventionerat för den användning som avsågs i subventionsansökan för Praluent. TLV kvarstår vid denna bedömning.

TLV konstaterar att klinikläkemedlet Leqvio kan vara ett kliniskt relevant jämförelsealternativ, eftersom Leqvio verkar mot samma målprotein (PCSK9). TLV har dock inte utvärderat kostnadseffektiviteten av Leqvio för den patientpopulation som avses i denna ansökan, varför det inte kan utgöra relevant jämförelsealternativ (TLVAR 2017:1).

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Repatha är relevant jämförelsealternativ till Praluent. Detta eftersom läkemedlet har samma verkningsmekanism, är bedömt kostnadseffektivt och är subventionerat för den användning som företaget ansöker om subvention för.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

I fas III-studien ODYSSEY OUTCOMES utvärderades effekten av alirokumab på kardiovaskulärt utfall i patienter som tidigare fått akut koronart syndrom jämfört med placebo. I studien PACMAN-AMI utvärderades effekten av alirokumab på ateroskleros hos patienter med hjärtinfarkt. En sammanfattning över de relevanta studierna presenteras i Tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning över relevanta studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ODYSSEY OUTCOMES [5]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. Median uppföljningstid 2,8 år. 75 mg alirokumab varannan vecka, justerad under studiens förlopp beroende på LDL-kolesterolvärde.	Placebo	N=18 924 patienter minst 40 år med akut koronart syndrom 1–12 månader före randomisering och LDL-kolesterol på minst 1,8 mmol/L trots optimerad lipidsänkande behandling.	Sammansatt primärt utfallsmått bestående av koronar hjärtdöd, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil angina. I jämförelse med placebo gav tillägg med alirokumab cirka 59% sänkning av LDL-kolesterol och 15% riskreduktion av det sammansatta primära utfallsmåttet. Totalmortaliteten var 3,5% och 4,1% i alirokumab- respektive placebogruppen men på grund av en förbestämd hierarkisk hypotestning så prövades inte om alirokumab är signifikant bättre än placebo avseende denna variabel.
PACMAN-AMI [6]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. 150 mg alirokumab varannan vecka.	Placebo	N=300 patienter med hjärtinfarkt.	Vid vecka 52 hade volymen aterosklerotiska plack minskat med 2,13% i alirokumab- och med 0,92% i kontrollgruppen. Lipid core burden index minskade med 79,42% och 37,6% i alirokumab- respektive kontrollgruppen. Tjockleken på fibrous cap ökade med 62,67 µm och 33,19 µm i alirokumab- respektive kontrollgruppen.



## Metod

### ODYSSEY OUTCOMES [5]

ODYSSEY OUTCOMES studiens syfte var att utvärdera alirokumabs 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, icke-dödlig 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 0,05, vilket innebar att 1 613 primära händelser beräknades krävas.

Patienter som var över 39 år med akut koronart syndrom mellan en till tolv månader innan randomiseringen och ett LDL-kolesterolvärde på minst 1,8 mmol/L, ett HDL-kolesterolvärde på minst 100 mg/dL eller ett apolipoprotein B värde på minst 80 mg/dL trots optimerad lipidsänkande behandling inkluderades i studien. Patienter i alirokumab gruppen behandlades i början av studien med 75 mg alirokumab varannan vecka. Doseringen i studien anpassades sedan individuellt i alirokumab gruppen (75 mg, 150 mg eller placebo varannan vecka) så att ett maximalt antal patienter uppnådde en LDL-kolesterolnivå på 0,6–1,3 mmol/L.

### PACMAN-AMI [6]

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med syfte att jämföra effekten av alirokumab på ateroskleros hos patienter med hjärtinfarkt. Det primära effektmåttet var förändring av volymen ateromatösa plack i procent från studiestart till vecka 52 och det sekundära effektmåttet var förändringar i lipid core burden index samt fibrous cap tjocklek. Behandling med antingen 150 mg alirokumab eller placebo varannan vecka initierades mindre än 24 timmer efter perkutan kranskärlsintervention. Plackmorfologi i två icke infarktrelaterade men aterosklerosdrabbade kranskärl studerades med intravaskulärt ultraljud för plackvolym, nära infraröd spektroskopi (NIRS) för lipidinnehåll samt optisk koherenstomografi (OCT) för kapseltjocklek vid studiestart och efter 52 veckor.

## Resultat

### ODYSSEY OUTCOMES

Studien inkluderade totalt 18 924 patienter, varav 7 164 patienter som hade ett LDL-kolesterolvärde under 80 mg/dL (2,07 mmol/L), som allokerades 1:1 till alirokumab eller placebo. Studien pågick tills det prespecifierade antalet primära händelser var uppnått och överlevande patienter hade följts i minst två år. Median uppföljningstid var 2,8 år och medelåldern 59 år. I jämförelse med placebo gav tillägg av alirokumab 62,7 procent sänkning av LDL-kolesterol vid månad fyra, respektive 61 procent och 54,7 procent vid månad tolv och 48,9 procent i alirokumab gruppen och 11,1 procent i placebogrupperna uppnådde en händelse som inkluderades i det primära utfallsmåttet, det vill säga i jämförelse med placebo gav tillägg med alirokumab 15 procent riskreduktion av det sammansatta primära utfallsmåttet [HR 0,85; 95 % KI 0,78 till 0,93; p<0,001]. 3,5 procent av patienter i alirokumab gruppen och 4,1 procent i placebogrupperna dog [HR 0,85; 95 % KI 0,73 till 0,98]. För att förhindra en primär händelse behövde 49 patienter behandlas över fyra år.

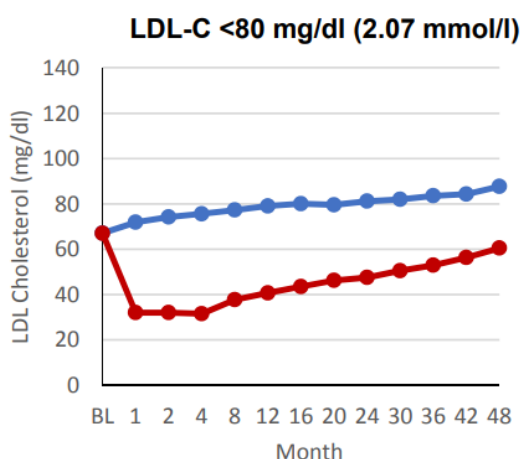
Analys av de individuella utfallen som ingick i de primära och sekundära utfallsmåtten presenterades också och visas i Tabell 2.

Tabell 2: Resultat av de individuella utfallen

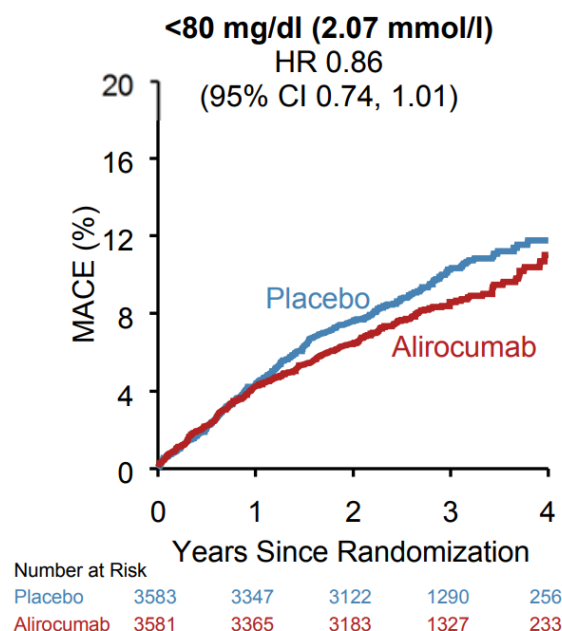
	Alirokumabgruppen	Placebogrupperna
<b>Totalmortalitet</b>	3,5 %	4,1 %
<b>Kardiovaskulär död</b>	2,5 %	2,9 %
<b>Icke-dödlig hjärtinfarkt</b>	6,6 %	7,6 %
<b>Instabil angina</b>	0,4 %	0,6 %
<b>Stroke</b>	1,2 %	1,6 %

Revaskulariseringar	7,7 %	8,8 %
---------------------	-------	-------

Resultaten tyder på att riskreduktionen av det sammansatta primära effektmåttet var störst för patienter med högst LDL-kolesterolvärde vid baslinjen; 24 procents riskreduktion för patienter med LDL-kolesterol över 2,6 mmol/L jämfört med 15 procents riskreduktion för hela populationen. Riskreduktion för patienter med ett LDL-kolesterolvärde under 80 mg/dL (2,07 mmol/L) var i nivå med riskreduktionen för hela populationen (14%). I figur 1 och 2 visas alirokumabs effekten på patienter med ett LDL-kolesterolvärde under 80 mg/dL (2,07 mmol/L) vid baslinjen avseende sänkning av LDL-kolesterol (Figur 1) och MACE (major adverse cardiovascular event) (Figur 2).



Figur 1: LDL-kolesterolvärde av patienter med LDL-kolesterol mindre än 80 mg/dL (2,07 mmol/L) vid baslinjen i ODYSSEY OUTCOME studien. Blå: placebogrupper, röd: alirokumabgruppen [5].



Figur 2: MACE händelse av patienter med LDL-kolesterol mindre än 80 mg/dL (2,07 mmol/L) vid baslinjen i ODYSSEY OUTCOME studien [5].

I en post-hoc analys av en fördefinierad subgrupp av patienter som följdes tre till fyra år (6651 patienter) och fyra till fem år (1574 patienter) (medianuppföljningstid på 3,3 år) visades att effekten är ihållande över en längre tid. Jämfört med placebo visade alirokumabgruppen en MACE-reduktion på 17 procent [HR 0,83; 95 % KI 0,74 till 0,94; p=0,003] [7].

## **PACMAN-AMI**

300 patienter med en medelålder på 58,4 år och en genomsnittlig LDL-kolesterolnivå på 152,8 mg/dL (4 mmol/L) ingick i studien. Vid tidpunkten av randomisering behandlades 12,3 procent av patienterna med statin. 90,6 procent behandlades med rosuvastatin 20 mg vid vecka 52. 265 studiedeltagare hade ett utvärderbart intravaskulärt ultraljud. LDL-kolesterolnivån minskade från fyra till 0,6 mmol/L i alirokumabgruppen och från 3,9 till 1,9 mmol/L i placebogrupper. Vid vecka 52 hade volymen ateromatösa plack minskat med 2,13 procent i alirokumabgruppen och med 0,92 procent i kontrollgruppen, en skillnad på 1,21 procent [95 % KI -1,78 till -0,65;  $p < 0,001$ ]. Lipid core burden index minskade med 79,42 och 37,60 i alirokumab- respektive kontrollgrupp, en skillnad på 41,24 [95 % KI -70,71 till -11,77;  $p = 0,006$ ]. Tjockleken på fibrous cap ökade med 62,67  $\mu\text{m}$  och 33,19  $\mu\text{m}$  i alirokumab- respektive kontrollgruppen, en skillnad på 29,65  $\mu\text{m}$  [95 % KI 11,75-47,55;  $p = 0,001$ ]. Dessa morfologiska resultat speglar en stabilisering av placken med minskad plackvolym, minskat lipidinnehåll samt ökad kapseltjocklek och därmed en sammanlagd minskad risk för plackruptur och hjärtinfarkt.

## **Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var lokala reaktioner vid injektionsstället, tecken och symtom på övre luftvägsinfektion och klåda.

## **6.2 Andra relevanta studier**

### **CTTC-projektet [8]**

Relationen mellan LDL-kolesterolsänkning och reduktion av kardiovaskulär risk hämtas från "The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration" (CTTC), vilket är ett projekt som syftar till att genomföra periodiska metaanalyser av stora långtidsstudier av lipidsänkande behandling. Flera olika metaanalyser har publicerats, vilka samtliga ger stöd för att LDL-kolesterolsänkning med statiner ger en minskad risk för kardiovaskulär sjukdom. Enligt CTTC-projektets sammanställning av publicerade metaanalyser gällande reduktion av LDL-kolesterol med statiner reduceras risken för hjärt-kärlhändelser och vaskulär död med cirka en femtedel för varje 1 mmol/L som LDL-kolesterolnivån sänks oavsett baslinjevärde för LDL-kolesterol, och att ytterligare nytta uppnås med mer intensiv statinbehandling.

### **Wilson m.fl. (2012)[9]**

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

### **TLV:s diskussion**

TLV konstaterar att företagens resonemang om en nytta med att behandla patienter som har lägre LDL-kolesterolnivåer än vad Praluent's nuvarande subventionsbegränsning omfattar ligger i linje med vad ESC/EAS framför i sina rekommendationer. I rekommendationerna framgår det att de nya målnivåerna inte har testats i kliniska prövningar men att det samlade kunskapsläget baserat på litteraturen ändå motiverar införandet av lägre målnivåer för LDL-kolesterol.

Vid tidigare subventionsbeslut för Praluent (dnr 2373/2018, 3852/2021, 93/2022) och Repatha (dnr 2138/2018, 2007/2023, 2335/2023) bedömde TLV att ODYSSEY OUTCOMES- och FOURIER-studierna sammantaget visar att behandling med PCSK9-hämmare minskar risken för kardiovaskulär sjukdom. Riskminskningens storlek i förhållande till LDL-koleste-

rolsänkning bedömdes vara jämförbar med statinbehandling. I de hälsoekonomiska analyserna hämtade TLV därför förhållandet mellan LDL-kolesterolsänkning och riskreduktion från resultat med statinbehandling i metaanalyser från CTTC.

En metaanalys av Wang m.fl. (2020) har visat att reduktionen av kardiovaskulär risk är oberoende av läkemedelsklass vid behandling vilket stärker TLV:s bedömning. Samma metaanalys visar dessutom att riskreduktionen är oberoende av baslinjevärde för LDL-kolesterol och i samma storleksordning för patienter med lägre LDL-kolesterolvärde vid baslinjen vilket kan ses som ett stöd för införandet av lägre målnivåer [10].

Även om ODYSSEY OUTCOMES- och FOURIER-studierna visar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så visar inte detta att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad kardiovaskulär risk och minskad LDL-kolesterolnivå. Det minskade antalet hjärtinfarkter och strokes jämfört med placebo som ses i båda studierna gör det rimligt att anta att behandling med PCSK9-hämmare ger en mortalitetsvinst, vilket även stöds av den nominellt minskade mortalitet som rapporterades i ODYSSEY OUTCOMES-studien.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i brist på tydliga jämförande data, att det är rimligt att utgå ifrån att Praluent och Repatha har jämförbar effekt.

Kliniska studier visar sammantaget att alirokumab (Praluent) minskar risken för kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo men det är inte visat att det finns effektskillnader mellan alirokumab och evolokumab (Repatha). Även om resultaten i studierna uppvisar vissa skillnader i enskilda utfallsmått så visar inte detta att olika PCSK9-hämmare har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad LDL-kolesterolnivå och kardiovaskulär riskreduktion. Det är därför rimligt att anta att olika PCSK9-hämmare inte har olika effekt avseende förhållandet mellan minskad kardiovaskulär risk och minskad LDL-kolesterolnivå.

TLV har vid tidigare subventionsbeslut för Praluent bedömt att riskreduktionens storlek i förhållande till LDL-kolesterolsänkning är jämförbar med statinbehandling. TLV finner ingen anledning att frångå denna bedömning i detta ärende. Det är därför rimligt att utgå från CTTC-projektets riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser även vid behandling av patienter med lägre LDL-kolesterolnivåer (1,8 – 2,0 mmol/L).

## 7 Hälsoekonomi

---

### 7.1 Beskrivning av den hälsoekonomiska analysen

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter diagnostiserade med aterosklerotisk kardiovaskulärsjukdom (ASCVD) (sekundärprevention) och en LDL-kolesterolnivå på 1,8 mmol/L eller högre. I analysen jämförs behandling med Praluent, som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib, med inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) för Praluent.

Företaget modellerar risker för hjärt-kärlhändelser över tid som beror på ålder, LDL-kolesterolnivå vid baslinjen, LDL-kolesterolsänkning med Praluent samt tidigare historik av kardiovaskulära händelser. I modellen antas en livstidshorisont och alla kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent.

I enlighet med tidigare ärenden för Praluent (dnr 3852/2021, 93/2022) baseras företagets analys på ett exakt angivet lägsta gränsvärde för LDL-kolesterol i stället för ett genomsnittligt värde på LDL-nivå för den ansökta patientpopulationen.

Företagets modell är i huvudsak densamma som i tidigare ärenden (dnr 3852/2021, 93/2021), men i detta ärende har företaget uppdaterat kostnaderna för jämförelsealternativet, inflationsjusterat de direkta kostnaderna för hjärt-kärlhändelser samt uppdaterat mortalitetsrisker för befolkningen.

#### TLV:s diskussion

Enligt TLV:s bedömning utgör Repatha relevant jämförelsealternativ till Praluent för patienter med ASCVD och LDL-kolesterolnivå på 1,8 mmol/L eller högre och effekten av Praluent och Repatha bedöms vara jämförbar.

Regionerna och företaget som marknadsför Repatha tecknade i januari 2022 en sidoöverenskommelse. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras detta ärende. TLV kan därför inte genomföra en jämförelse där läkemedelskostnaden för Praluent ställs mot den faktiska läkemedelskostnaden för Repatha.

Istället gör TLV en så kallad ICER mot ICER-jämförelse baserat på resultaten i företagets respektive hälsoekonomiska analyser. Genom att använda gemensamt jämförelsealternativ kan kostnader från de hälsoekonomiska analyserna av Praluent och Repatha jämföras mot varandra. På så sätt kan TLV tillämpa resultaten från den hälsoekonomiska analysen för Repatha avseende patienter med ASCVD och LDL-kolesterolnivå på 1,8 mmol/L eller högre (dnr 2335/2023) för att göra en kostnadsbedömning som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet för Repatha.

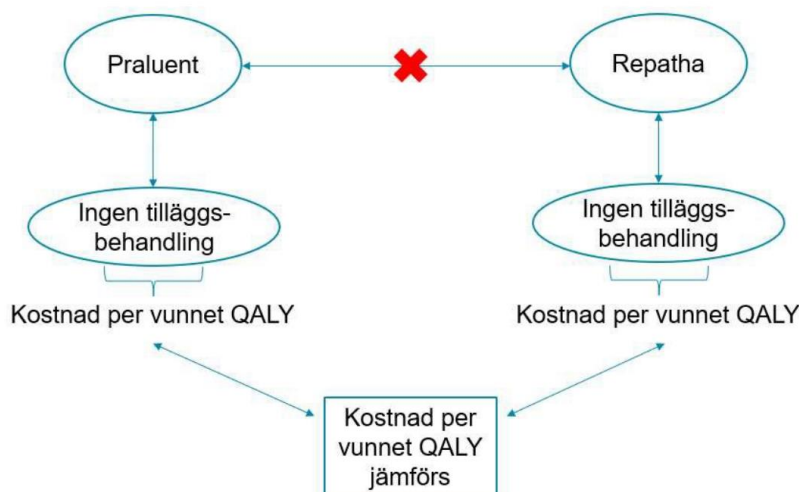
TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt för Praluent (dnr 3852/2021, 0093/2022 och dnr 2658/2020) och i andra ärenden, bland annat Emgality (dnr 1128/2020), Verzenios (dnr 503/2019), Ajoyvy (1362/2019) samt Kisqali (dnr 1781/2017).

### 7.2 TLV:s ICER mot ICER jämförelse: Kostnad per QALY mot ett gemensamt jämförelsealternativ

TLV:s tillvägagångssätt för att genomföra en ICER mot ICER-jämförelse mellan Praluent och Repatha förutsätter att jämförelsealternativet är detsamma i företagets respektive hälsoekonomiska analyser. Eftersom effekten av Praluent och Repatha bedöms vara jämförbar kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) huvudsakligen bero på

skillnader i läkemedelskostnader. TLV:s jämförelse av kostnader och effekter för behandling med Praluent och relevant jämförelsealternativ, Repatha, görs med utgångspunkt från det gemensamma jämförelsealternativet (inget tillägg till statin och ezetimib) i företagets hälsoekonomiska modeller.

I utredningen av Repatha (dnr 2335/2023) var jämförelsealternativet i den hälsoekonomiska analysen inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib. Även i denna utredning har inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib använts som jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen. TLV:s tillvägagångssätt illustreras i nedan.



Figur 3: TLV:s ICER mot ICER-jämförelse mellan Praluent och Repatha genom det gemensamma jämförelsealternativet

TLV:s jämförelse av kostnad per vunnet QALY görs under förutsättningen att vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår är densamma för respektive behandling mot det gemensamma jämförelsealternativet.

**TLV:s bedömning:** Mot bakgrund av att Praluent bedöms ha jämförbar effekt med Repatha, för patienter med ASCVD som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre, utgår TLV från en ICER mot ICER-jämförelse mellan Praluent och Repatha genom det gemensamma jämförelsealternativet som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

## 7.3 Effektmått

### 7.3.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska analysen tillskrivs Praluent en LDL-kolesterolsänkande effekt som antas vara förknippad med en minskad risk för hjärt-kärlhändelser och kardiovaskulär död jämfört med patienter som endast behandlas med statin och ezetimib. Det effektmått (reduktion av LDL-kolesterolnivå) som används för den utvärderade patientpopulationen i den hälsoekonomiska modellen baseras på effektdata som hämtas från ODYSSEY-studien [5]. I företagets grundscenari används en procentuell sänkning av LDL-kolesterolnivå på [---] procent vilket är samma effekt som accepterats i tidigare ärende för Praluent (dnr 3852/2021, 93/2022). Effekten antas vara konstant över hela tidshorisonten.

Sambandet mellan LDL-kolesterolnivå och riskreduktion av hjärt-kärlhändelser hämtas från Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC)-projektet, i likhet med tidigare ärenden för Praluent (dnr 3852/2021, 93/2022). CTTC-projektet visar den relativa riskreduktionen för hjärt-kärlhändelser per mmol/L sänkning i LDL-kolesterolnivå [8].

Tabell 3: Relativ riskreduktion för hjärt-kärl händelser och CV-död per mmol/L sänkning i LDL-kolesterol

	Relativ riskreduktion
Hjärtinfarkt (icke-dödlig)	0,71
Instabil angina	0,71
Ischemisk stroke (icke-dödlig)	0,69
Revaskularisering	0,66
Kardiovaskulär död (CV-död)	0,86

I analysen påverkas storleken av den förebyggande effekten med Praluent av den LDL-kolesterolnivå som kvarstår efter maximal behandling med statin och ezetimib samt den bakomliggande risk som antas för hjärt-kärlhändelser. Företaget använder riskkvoter från en studie av Wilson m.fl. (2012) som utifrån REACH-registret tagit fram risker för nya hjärt-kärlhändelser uppdelat på tidigare antal drabbade kärlbäddar [9].

Tabell 4: Bakomliggande riskökningar för nya kardiovaskulära händelser från Wilson m.fl.

Antal drabbade kärlbäddar	Riskkvot för kardiovaskulär död (95 % KI)	Riskkvot för hjärt-kärlhändelse (95 % KI)
2	1,28	1,35
3	1,64	1,83
Tidigare kardiovaskulär händelse	1,31	1,46

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets antagande om att det finns ett samband mellan kardiovaskulär sjukdom och LDL-kolesterolnivå som rimlig. Den relativa risken för hjärt-kärlhändelser som används i den hälsoekonomiska modellen vid olika risknivåer hämtades från metaanalysen (CTTC) vilket är i linje med tidigare ärenden inom terapiområdet.

## 7.4 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen inkluderas livskvalitetsvikter för att spegla hur behandling med Praluent påverkar risken för hjärt-kärlhändelser. I modellen antas att ett försämrat hälsotillstånd efter en hjärt-kärlhändelse ger en lägre livskvalitetsvikt. Vidare antas en lägre livskvalitetsvikt under det första året jämfört med efterföljande år. De livskvalitetsvikter som används i modellen presenteras i Tabell 5.

Livskvalitetsvikterna som används är samma som ingick i tidigare ärenden för Praluent (dnr 3852/2021, 93/2022). Den hälsorelaterade livskvaliteten för patienter som drabbas av hjärt-kärlhändelser hämtas från ODYSSEY-studien. Från samma studie hämtas även livskvalitetsvikter för att motsvara tillståndet innan en kardiovaskulär händelse inträffar.

Tabell 5: Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med aterosklerotisk kardiovaskulärsjukdom (ASCVD) hämtad från ODYSSEY-studien

	Första året	Andra året	Efterföljande år
Hjärtinfarkt	[---]	[---]	[---]
Instabil angina (kärlkramp)	[---]	[---]	[---]
Ischemisk stroke	[---]	[---]	[---]

**TLV:s bedömning:** TLV ser ingen anledning att justera livskvalitetsvikterna inom ramen för detta ärende.

## 7.5 Kostnader

### 7.5.1 Kostnader för läkemedlet

Praluent tillhandahålls i två olika styrkor och förpackningsstorlekar. Båda styrkorna (75 mg och 150 mg) finns i förpackningar med två eller sex injektionspennor. Ansökt pris för Praluent

är detsamma som redan tidigare fastställt AUP, och detta gäller för både styrkan 75 mg och 150 mg. Därför har valet av dos ingen betydelse för beräkningen av läkemedelskostnaderna.

En sammanställning av läkemedelskostnader utan sidoöverenskommelser för Praluent och Repatha redovisas i Tabell 6. I den hälsoekonomiska analysen för Praluent används förpackningsstorleken på sex injektionspennor, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per år på cirka 48 800 kronor (utan sidoöverenskommelse). Läkemedelskostnaden för Praluent är i nivå med läkemedelskostnaden för Repatha. I företagets grundscenario antas behandlingen vara livslång.

Tabell 6: Läkemedelskostnad per patient och år för Praluent och Repatha, SEK (AUP)

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	49 159 kr
	6 st	11 251,97 kr	1 875 kr	134 kr	48 759 kr
Repatha 140 mg	1 st	1 914 kr	1 914 kr	137 kr	49 764 kr
	2 st	3 781 kr	1 891 kr	135 kr	49 159 kr
	6 st	11 252 kr	1 875 kr	134 kr	48 759 kr

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

Grundbehandlingen i analysen utgörs av ezetimib och atorvastatin. Båda dessa läkemedel finns som generika och ingår i periodens vara systemet (PV-systemet). Kostnaden för standardbehandlingen uppgår till cirka 600 kronor per patient och år.

### 7.5.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjandet som förknippas med nya och tidigare hjärt-kärlhändelser antas vara detsamma som i tidigare ärenden för Praluent (dnr 3852/2021, 93/2022). Samtliga kostnader är inflationsjusterade och redovisas i Tabell 7.

Tabell 7: Vårdkostnader för kardiovaskulära händelser, SEK (AUP)

Kostnadsposter	År 1	År 2	År 3	Källa
Hjärtinfarkt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	Sigvant m.fl (2011)
Instabil angina	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	
Elektiv revaskularisering	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	Aasa m.fl (2010)
Ischemisk stroke	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	Ghatnekar m.fl (2014)
Kardiovaskulär död (CV död)	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	Socialstyrelsen (DRG E42N)



## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

### 8.1 TLV:s ICER mot ICER jämförelse mellan Praluent och Repatha

I TLV:s analys jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende för Repatha bedömdes som rimlig (dnr 2335/2023). Mot bakgrund av att TLV utgår från jämförbar effekt mellan Praluent och Repatha justeras antaganden i företagets hälsoekonomiska analys så att behandlingsvinsten är jämförbar mellan Praluent och Repatha.

I företagets analys är antalet vunna QALYs 0,39 för patienter med ASCVD (LDL-kolesterol 1,8 mmol/L), vilket TLV bedömde som rimligt i ärendet för Repatha (dnr 2335/2023)

Kostnaden per vunnet QALY för patienter med ASCVD redovisas i Tabell 8. Resultatet i justeringar av den hälsoekonomiska analysen uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 430 800 kronor.

Tabell 8. TLV:s resultat för patienter med aterosklerotisk kardiovaskulärsjukdom (ASCVD), LDL 1,8 mmol/L

	<b>Praluent</b>	<b>Ingen tilläggsbehandling</b>	<b>Skillnad</b>
Läkemedelskostnad	[-----] kr <sup>1</sup>	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	<b>168 346 kr</b>
Levnadsår (LY)	[---]	[---]	0,42
QALYs	[---]	[---]	<b>0,39</b>
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>430 823 kr</b>

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

I Tabell 9 redovisas kostnaden per vunnet QALY för Praluent och den som TLV tidigare bedömt som rimlig för Repatha för samma patientgrupp. TLV konstaterar att kostnaden per vunnet QALY för Praluent är i nivå med den för Repatha.

Tabell 9. TLV:s jämförelse av kostnaden per vunnet QALY mellan Praluent och Repatha för patienter med aterosklerotisk kardiovaskulärsjukdom (ASCVD), LDL 1,8 mmol/L

	<b>Praluent (med sidoöverenskommelse)</b>	<b>Repatha (med sidoöverenskommelse)</b>
Behandlingsvinst (antal vunna QALYs)	0,39	0,39
Kostnad per vunnet QALY	430 823 kr	501 648 kr

#### 8.1.1 Osäkerhet i resultaten

Det finns olika metoder att justera analysen så att den avspeglar att behandlingsvinsten är jämförbar mellan Praluent och Repatha, vilket TLV bedömer som rimligt. I detta fall är resultatet fortfarande i nivå med Repatha när olika metoder för att justera behandlingsvinsten används.

TLV har sammanfattat de viktigaste osäkerheterna som den hälsoekonomiska analysen och resultatet är förknippade med i nedan stående tabell.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Medelhög</i>	Patientpopulationen i analysen bedöms vara jämförbar med motsvarande patientpopulation i svensk klinisk praxis. Det råder dock osäkerheter i hur väl bakomliggande antaganden och källor i analysen är representativa för patienter med lägre LDL-kolesterolnivå i baslinjen.  Jämförelsen mot Repatha är relevant för klinisk praxis, eftersom det är den enda PCSK9-hämmaren som ingår i läkemedelsförmånerna för samma patientpopulationen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat	<i>Medelhög</i>	I enlighet med tidigare ärenden för Praluent dnr 3852/2021, 93/2022) konstaterar TLV att den minskade risken för kardiovaskulär död till följd av en LDL-sänkning har stor påverkan på resultatet. Det är osäkert om användandet av historiska data gällande bakomliggande risker för kardiovaskulära händelser återspeglar nuvarande svenska förhållanden.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Låg</i>	TLV bedömer att osäkerheten i beslutet är lågt eftersom TLV tidigare har accepterat nivån för rimlig kostnad för den aktuella patientgruppen i ärendet för Repatha (2335/2023).

## 8.2 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s analys jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende bedömdes som rimlig för Repatha (dnr 2335/2023), cirka 501 600 kronor för patienter med ASCVD. I analysen har TLV beaktat gällande sidoöverenskommelser för såväl Praluent som för Repatha. I TLV:s analys för Praluent uppgår kostnaden per vunnet QALY, med hänsyn tagen till den nuvarande sidoöverenskommelsen, till cirka 430 800 kronor för patienter med ASCVD (0,39 vunna kvalitetsjusterade levnadsår) i jämförelse med inget tillägg till statin och ezetimib.

Med hänsyn tagen till denna sidoöverenskommelse är kostnaden per vunnet QALY för Praluent i nivå med den för Repatha för patienter med ASCVD och LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre.

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 aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre.

## 9 Regler och praxis

---

### 9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 9.2 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.

### 9.3 Praxis

I detta ärende jämförs kostnaden per vunnet QALY för Praluent med den kostnad per vunnet QALY som i tidigare ärende för Repatha bedömdes som rimlig (dnr 2335/2023). TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt för Praluent (dnr 3852/2022 och dnr 2658/2020) och i andra ärenden, bland annat Emgality (dnr 1128/2020), Verzenios (dnr 503/2019), Ajoyv (1362/2019) och Kisqali (dnr 1781/2017).

## 10 Referenser

---

- [1] 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, no. 1, pp. 111-188, Jan 1 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [2] F. L. J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders, D. Carballo, , K.C. Koskinas, M. Bäck *et al.*, "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice," *Eur Heart J*, vol. 42, no. 34, pp. 3227-3337, Sep 7 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [3] Janusinfo Region Stockholm-Kloka listan. "Prevention av hjärt-kärlsjukdom." [https://klokalistan.se/4.2c43dd6b18529c08d8910d38.html#Hj%C3%A4rta\\_och\\_k%C3%A4rlsjukdom%7CLipids%C3%A4nkande\\_behandling](https://klokalistan.se/4.2c43dd6b18529c08d8910d38.html#Hj%C3%A4rta_och_k%C3%A4rlsjukdom%7CLipids%C3%A4nkande_behandling) (åtkomst 5-10-2023).
- [4] SWEDEHEART. "Annual report 2020." <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/arsrapporter-sh-aldre/1-swedeheart-annual-report-2020-english-2/viewdocument/3140>
- [5] G. G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz *et al.*, "Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial," *Am Heart J*, vol. 168, no. 5, pp. 682-9, Nov 2014, doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028.
- [6] L. Räber, Y. Ueki, T. Otsuka, S. Losdat, J.D. Häner, J. Lonborg *et al.*, "Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 327, no. 18, pp. 1771-1781, May 10 2022, doi: 10.1001/jama.2022.5218.
- [7] S. G. Goodman, P.G. Steg, Y. Poulouin, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz *et al.*, "Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Alirocumab in 8242 Patients Eligible for 3 to 5 Years of Placebo-Controlled Observation in the ODYSSEY OUTCOMES Trial," *J Am Heart Assoc*, vol. 12, no. 18, p. e029216, Sep 19 2023, doi: 10.1161/JAHA.122.029216.
- [8] Cholesterol Treatment Trialists webbsida. [www.cttcollaboration.org](http://www.cttcollaboration.org) (åtkomst 2023).
- [9] P. W. Wilson, R. D'Agostino, D.L. Bhatt, K. Eagle, M.J. Pencina, S.C. Smith *et al.*, "An international model to predict recurrent cardiovascular disease," *Am J Med*, vol. 125, no. 7, pp. 695-703 e1, Jul 2012, doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
- [10] N. Wang, J. Fulcher, N. Abey Suriya, L. Park, S. Kumar, G.L. Di Tanna *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," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 8, no. 1, pp. 36-49, Jan 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2.

# 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.