

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Repatha (evolokumab)

Utvärderad indikation

Sekundärprevention hos 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 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	
Produkt	Repatha (evolokumab), injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna. ATC-kod C10AX13
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Sekundärprevention hos 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.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] kronor per år, inklusive indikationer som redan har subvention.
Trepartsöverläggning	Nej. Nuvarande sidoöverenskommelse löper ut 2023-12-31 med möjlighet till förlängning 2024-12-31.
Sista beslutsdag	2023-12-27

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Repatha	140 mg	Lösning i förfylld injektionspenna, 6 st	10 986,00	11 251,97
Repatha	140 mg	Lösning i förfylld injektionspenna, 2 st	3 662,00	3 781,49
Repatha	140 mg	Lösning i förfylld injektionspenna, 1 st	1 831,00	1 913,87

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (ASCVD) med kvarvarande LDL-kolesterol på 1,8–2,0 mmol/L trots optimerad lipidsänkande behandling har medelhög svårighetsgrad på gruppnivå.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till optimerad behandling med statin och ezetimib eftersom det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ som används för den ansökta patientpopulationen.
Relativ effekt och säkerhet	Kliniska studier har visat att LDL-kolesterolsänkning under 1,8 mmol/L kan ha positiv effekt på risk för allvarliga kardiovaskulära händelser. TLV finner ingen anledning att frångå den tidigare bedömningen att storleken på riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare i förhållande till LDL-kolesterolsänkning är jämförbar med statinbehandling. Det bedöms därför rimligt att även vid behandling av patienter med lägre LDL-kolesterolvå (1,8 – 2,0 mmol/L) än de gränsvärden som tidigare omfattats av subvention utgå från CTTC-projektets resultat avseende riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser. TLV bedömer att patientpopulationen i Danese-studien är något mer representativ för aktuella svenska förhållanden givet att data härrör från ett europeiskt land, att genomsnittsåldern ligger närmre en svensk population och att samtliga patienter stod på statinbehandling.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter diagnostiserad med ASCVD som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/L eller högre som behandlas med Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib jämfört med inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib.
Modellering av klinisk effekt	Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är sänkning av LDL-kolesterol vilket översätts till en relativ riskreduktion av kardiovaskulära händelser.
Hälsorelaterad livskvalitet	Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med ASCVD hämtas från en studie från Storbritannien. Efter en kardiovaskulär händelse tillskrivs patienter ett försämrat hälsotillstånd och en lägre livskvalitet.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaderna för Repatha som tillägg till statin och ezetimib uppgår till cirka [-----] kronor per patient och år med hänsyn tagen till nuvarande sidoöverenskommelse. Läkemedelskostnader för jämförelsealternativet, inget tillägg till statin och ezetimib, uppgår till cirka 600 kronor per patient och år. I den hälsoekonomiska modellen är vårdkostnader [-----].
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att det finns en medelhög osäkerhet i antaganden om Repathas riskreducerande effekt på kardiovaskulär död samt de bakomliggande risker för kardiovaskulära händelser.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV bedömer att den bästa uppskattningen av kostnad per vunnet QALY till 419 900 kronor respektive 501 600 kronor.
Sammanvägd bedömning	Kostnaden för behandling med Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Innehåll

1	Företagets ansökan	5
2	Hyperlipidemi	5
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet.....	5
3	Läkemedlet.....	6
3.1	Indikation.....	6
3.2	Verkningsmekanism.....	6
3.3	Dosering/administrering	7
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	7
5	Jämförelsealternativ	8
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	8
6.1	Kliniska studier	9
6.2	Övriga relevanta studier: Risk för kardiovaskulära händelser och död.....	12
7	Hälsoekonomi	15
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	15
7.2	Effektmått.....	16
7.2.1	Klinisk effekt	16
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	19
7.3	Kostnader	19
7.3.1	Kostnader för läkemedlet.....	19
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	19
8	Resultat av hälsoekonomisk analys.....	21
8.1	Företagets grundscenario.....	21
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	21
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	21
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	22
8.2	TLV:s analyser.....	22
8.2.1	Resultat i TLV:s scenarioanalysbaserat på risker från Danese m.fl. (2020)	22
8.2.2	Resultat i TLV:s scenarioanalys baserat på risker från Wilson m.fl (2012).....	22
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	23
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	23
8.3	Samlad bedömning av resultaten.....	24
9	Regler och praxis.....	25
9.1	Den etiska plattformen.....	25
9.2	Författningstext m.m.	25
9.3	Praxis.....	25
8	Referenser	26
	Bilagor	28
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	28
	Bilaga 2 - Kliniska studier tillfört från utredning i ärende dnr. 1965/2021	31

1 Företagets ansökan

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

- 1) patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi,
- 2) 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
- 3) 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 Repatha 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)* i patientgrupperna 3) aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom ovan.

2 Hyperlipidemi

Dyslipidemi eller hyperlipidemi som det även kallas är blodfettsubstanter där nivån av blodfetter (exempelvis lågdensitets lipoprotein [LDL]-kolesterol, triglycerider eller högdensitets lipoprotein [HDL]-kolesterol) är förhöjd. Blodfettsubstanter 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

Behandling med Repatha syftar till att minska risken att drabbas av olika hjärt-kärlhändelser som har varierande svårighetsgrad. Utgångspunkten för bedömning av svårighetsgraden är en sammanvägning av svårighetsgraden för det initiala tillståndet, det vill säga diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse och svårighetsgraden av dessa hjärt-kärlhändelser.

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

TLV har tidigare bedömt att diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol över 2,5 mmol/l har hög svårighetsgrad om patienterna har tillkommande riskfaktorer som diabetes eller tidigare hjärtinfarkt. Om patienterna inte har tillkommande riskfaktorer bedöms svårighetsgraden vara

medelhög (dnr 2138/2018). Vidare har TLV bedömt att diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som trots optimerad lipidsänkande behandling har kvarvarande LDL-kolesterol mellan 2,0 mmol/l och 2,5 mmol/l har medelhög svårighetsgrad (dnr 1965/2021).

TLV:s diskussion

Företaget har ansökt om utökad subvention till patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom med LDL-kolesterol på 1,8 mmol/l eller högre. Eftersom LDL-kolesterolnivå är en vedertagen kausal riskfaktor för kardiovaskulära händelser är det rimligt att anta att patienter med lägre nivå av LDL-kolesterol har en lägre kardiovaskulär risk på gruppnivå jämfört med de patienter som redan omfattas av Repathas subvention.

I den aktuella ansökan inkluderas en bredare patientpopulation, det vill säga patienter med LDL-kolesterol på 1,8 mmol/l eller högre. Eftersom tillståndet associerat med LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller högre tidigare har bedömts av TLV är det för den aktuella ansökan endast relevant att bedöma tillståndet associerat med LDL-kolesterol på 1,8–2,0 mmol/l.

TLV:s bedömning: För patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med kvarvarande LDL-kolesterol på 1,8–2,0 mmol/l trots optimerad lipidsänkande behandling, bedöms svårighetsgraden vara medelhög på gruppnivå.

3 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Repatha är evolokumab. Läkemedlet erhöll marknads godkännande den 17 juli 2015 via den centrala proceduren.

3.1 Indikation

Repathas indikation omfattar tre patientgrupper:

Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

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

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

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

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

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

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

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

3.2 Verkningsmekanism

Evolokumab är en 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. Repatha hör till klassen PCSK9-hämmare.

3.3 Dosering/administrering

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

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Europeiska rekommendationer

De europeiska specialistföreningarna European Society of Cardiology (ESC) och European Atherosclerosis Society (EAS) kategoriserar den aterosklerotisk 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].

I rekommendationerna hänvisar författarna till metaanalyser på området där resultaten bekräftar en dosberoende minskning av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom vid användning av LDL-kolesterol sänkande 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. Kolesterolabsorptionshämmare 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[2].

I februari 2021 rekommenderade NT-rådet att PCSK9-hämmarna kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningen i TLV:s förmånsbeslut. NT-rådet bedömer Praluent och Repatha som medicinskt likvärdiga. Med nuvarande avtal är behandlingarkostnaden för de båda preparaten likvärdig (december 2022). NT-rådet rekommenderar också att behandlingen ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin [3].

Från och med den 1 januari 2021 använder SWEDEHEART¹ 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 högitensiv statin (atorvastatin och rosuvastatin) med tillägg av ezetimib. Vidare anges att till

¹Ett 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.

patienter som uppfyller subventionsvillkoren för användandet av PCSK9-hämmande läkemedel kan dessa preparat övervägas[4].

5 Jämförelsealternativ

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

TLV:s diskussion

Eftersom inga andra PCSK9-hämmare ingår i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med diagnostiserad ASCVD som trots maximal tolererbar behandling 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 delar TLV företagets uppfattning att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till behandling med statin och ezetimib.

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 relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till optimerad behandling med statin och ezetimib eftersom det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ som används för den ansökta patientpopulationen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Företaget hänvisar till tidigare ansökan (dnr 1965/2021) för detaljerade och utförliga resultat avseende den kliniska effekten. Studier som inkluderades i den ansökan finns sammanfattade i bilaga 2. Företaget hänvisar till nytillkommen data från den enkelarmade uppföljningsstudien FOURIER-OLE som ytterligare stöd för effekt och säkerhet vid långtidsbehandling med evolokumab.

Företaget anför att ESC/EAS i sin rekommendation, förutom att bekräfta att en lägre LDL-kolesterolnivå generellt är bättre, rekommenderar intensiv LDL-kolesterolsänkande behandling hos patienter med mycket hög kardiovaskulär risk. Företaget menar, med hänvisning till kohortstudien av Schubert m.fl. (2021) [5], att tidig LDL-kolestrolreduktion med en mer intensiv statinbehandling efter hjärtinfarkt har visats minska risken för kardiovaskulära händelser och död, oavsett orsak. Företaget anger att ett linjärt samband mellan kardiovaskulära händelser och uppnådd LDL-kolesterolnivå är väletablerat och har visats i upprepade kliniska prövningar inklusive senare studier med evolokumab. Företaget hänvisar till resultat med statiner från CTTC-projektet som visar att en sänkning av 1 mmol/L medför en riskreduktion för allvarliga hjärt-kärlhändelser (MACE) på 22 procent oavsett utgångsvärde för LDL-kolesterol. Detta stöds av post-hoc analyser av FOURIER-studien som indikerar att riskreduktionen är oberoende av om baslinjevärdet för LDL-kolesterol är över eller under 1,8 mmol/L [6]. Företaget menar att detta innebär att den relativa riskreduktionen beror på den absoluta LDL-kolesterolreduktionen snarare än baslinjevärdet för LDL-kolesterol. Vidare hänvisar företaget till det linjära sambandet mellan LDL-kolesterolnivå och kardiovaskulära händelser oberoende av baslinjevärde samt den minskning av ateromvolym som uppmättes hos patienter med låga LDL-kolesterolvärden i GLAGOV-studien med evolokumab [7], vilket företaget menar stödjer de lägre målnivåerna i ESC/EAS rekommendationer från 2019.

6.1 Kliniska studier

En sammanfattning över den pivotala fas-3 studien FOURIER samt dess uppföljningsstudie FOURIER-OLE (open label extension) presenteras i Tabell 1.

Tabell 1: Sammanfattning över FOURIER- och FOURIER-OLE-studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
FOURIER [8]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. Uppföljningstid 2,2 år. 140 mg/varannan vecka, alternativ 420 mg/månad (patientval).	Placebo	Totalt 27564 patienter (Re-patha: 13784, Placebo: 13780) med etablerad hjärt-kärlsjukdom samt LDL-kolesterol $\geq 1,8$ mmol/L med optimerad lipidsänkande behandling. Företrädesvis högintensiv statinbehandling: minst 20 mg atorvastatin/ekvivalent dagligen, med eller utan ezetimib.	I jämförelse med placebo gav tillägg med evoloumab 59 % sänkning av LDL-kolesterol, 15 % riskreduktion av det primära utfallsmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp eller revaskularisering) och 20 % riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke).
FOURIER-OLE [9]	Icke-blind, enkelarmad uppföljningsstudie. Median uppföljningstid 5 år. 140 mg/varannan vecka, alternativ 420 mg/månad (patientval).	-	6635 patienter som ingick tidigare i FOURIER-studien.	I jämförelse med patienter som behandlades tidigare, i FOURIER-studien med placebo gav tillägg med evolokumab 15 % riskreduktion av det primära utfallsmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp eller revaskularisering), 20 % riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) och 23 % minskning av kardiovaskulär dödlighet.

Metod

FOURIER-studien var en randomiserad, dubbelblind studie. Syftet var att utvärdera effekten av evolokumab som tillägg till optimerad lipid-sänkande behandling (definierad som minst 20 mg atorvastatin (eller ekvivalent) dagligen, med eller utan ezetimib) på hjärt-kärlhändelser. Primärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp eller revaskularisering. Sekundärt utfallsmått innefattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke.

För att inkluderas i studien krävdes en LDL-kolesterolnivå $\geq 1,8$ mmol/L (eller icke-HDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L) samt att patienterna har haft antingen hjärtinfarkt, hjärninfarkt eller etablerad perifer artärsjukdom. Patienterna fick själva välja dos; antingen 140 mg varannan vecka, eller 420 mg en gång i månaden.

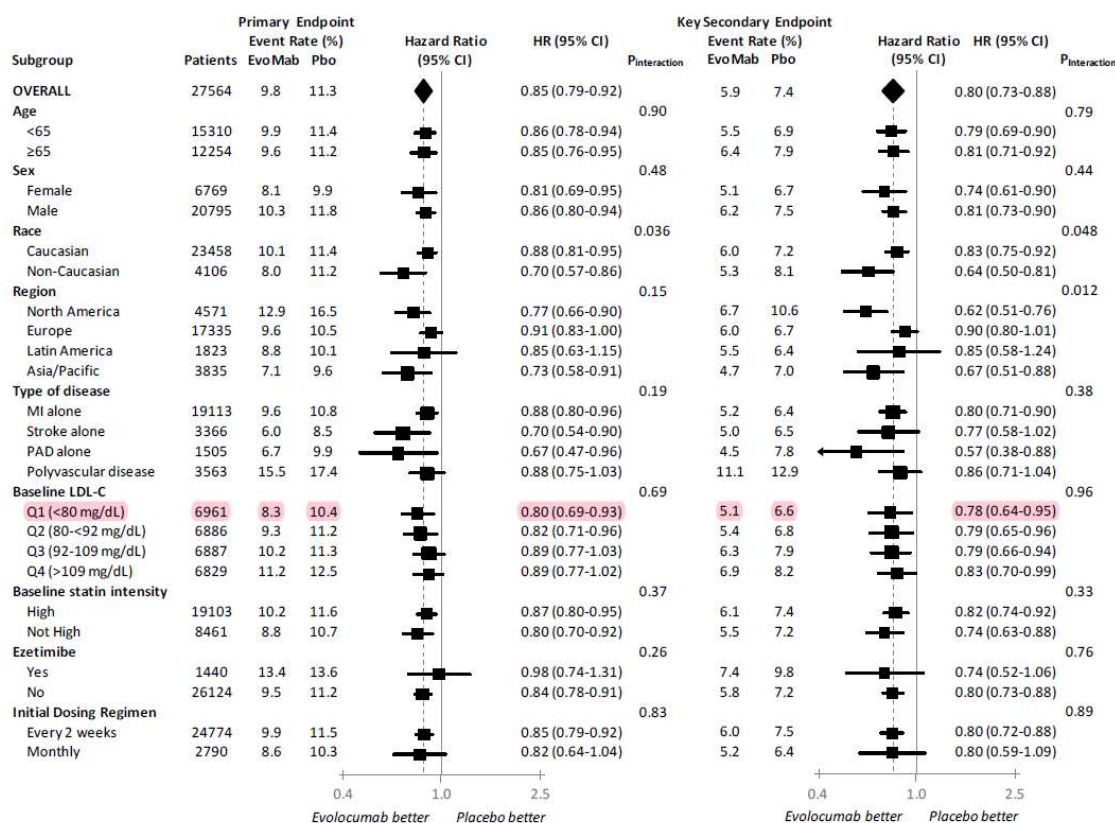
I den enkelarmade uppföljningsstudien FOURIER-OLE behandlades 6645 patienter som tidigare ingick i FOURIER-studien (3280 från placebogruppen och 3355 från gruppen som behandlades med evolokumab) med antingen 140 mg evolokumab varannan vecka eller 420 mg en gång i månaden. Median uppföljningstid var fem år och maximal behandlingstid med evolokumab (FOURIER samt FOURIER-OLE studier) var 8,4 år.

Resultat

FOURIER-studien inkluderade totalt 27 564 sekundärpreventionspatienter randomiserade till evolokumab (13 784 patienter) eller placebo (13 780 patienter). Studien pågick i 2,2 år tills det förspecifierade antalet händelser (1630 stycken) var uppnått och studiens statistiska kriterier var uppfyllda (90% power att detektera en 15% riskreduktion för det sekundära utfallsmåttet). Det slutliga totala antalet händelser i studien var 1829. Studien var inte upplagd för att studera individuella utfallsmått. I jämförelse med placebo gav tillägg med evolokumab 59 procent

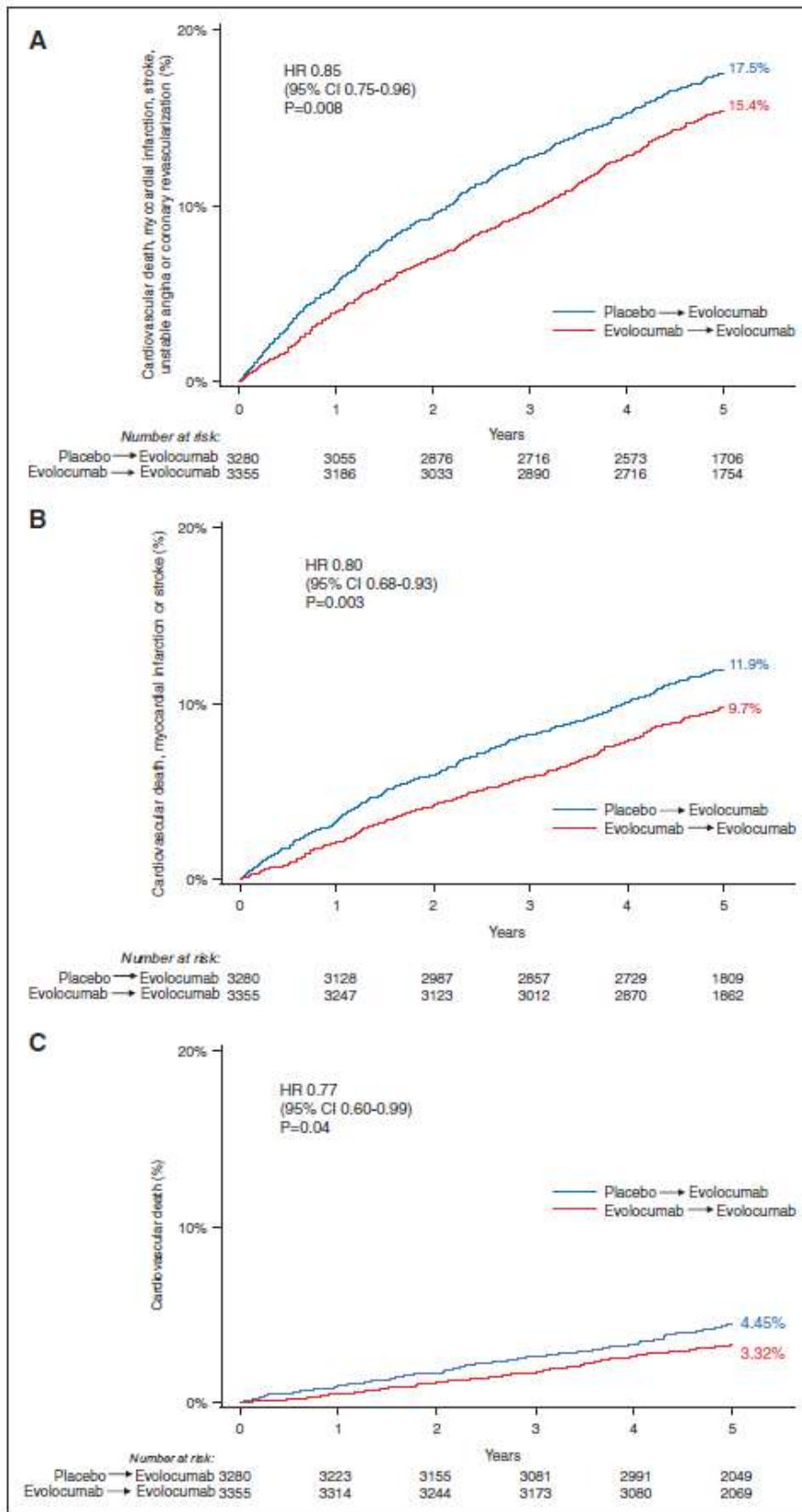
sänkning av LDL-kolesterol, 15 procent riskreduktion av det primära utfallsmåttet och 20 procent riskreduktion av det sekundära utfallsmåttet.

Analys av de individuella utfallen redovisas i studien trots att studieupplägget inte syftade till att fastställa effekten på dessa variabler med statistiskt signifikanta p-värden, dessa utfall bör därför betraktas som explorativa. Givet dessa förbehåll bestämdes riskminskningen för hjärtinfarkt till 27 procent, för stroke till 21 procent och för revaskularisering till 22 procent, samtliga tre med signifikanta konfidensintervall enligt den explorativa analysen. Effekten på kardiovaskulär död var inte signifikant under dessa förutsättningar. I en subgruppsanalys visas att resultatet även gäller för en subgrupp av patienter som ingick i studien med ett baslinjevärde på LDL-kolesterol om mindre än 80 mg/dL (2 mmol/L) (Figur 1) det vill säga dessa patienter uppnådde det primära och sekundära effektmåttet i samma utsträckning som patienter med högre LDL-kolesterolvärde vid baslinjen.



Figur 1: Effektivitet i nyckel subgrupper. Hämtad från Sabatine m.fl. (2017)

I den enkelarmade uppföljningsstudie FOURIER-OLE var median LDL-kolesterol 30 mg/dL (0,78 mmol/L) och 63,2 procent av patienter uppnådde ett LDL-kolesterolvärde mindre än 40 mg/dL (1 mmol/L) vid vecka tolv. Patienter som i FOURIER-studien hade behandlats med evolokumab visade en 15 procent mindre risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp eller revaskularisering (HR 0,85 [95 % KI; 0,75-0,96] och 20 procent mindre risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke (HR 0,8 [95 % KI; 0,68-0,93]) jämfört med patienter som hade ingått i placebogruppen i FOURIER-studien. Risken för kardiovaskulär död var även 23 procent lägre (HR 0,77 [95 % KI; 0,6-0,99]) hos patienterna som i FOURIER-studien hade behandlats med evolokumab jämfört patienterna som hade behandlats med placebo. Resultat från FOURIER-OLE visas i Figur 2.



Figur 2: Kardiiovaskulära händelser i FOURIER-OLE studien. Kaplan-Meier-kurvor för det primära effektmåttet (A), det sekundära effektmåttet (B) och kardiiovaskulär död (C). Tidpunkt 0 motsvarar början av FOURIER-OLE studien. Hämtad från O'Donoghue [9]

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, ryggsmärta, artralgi (käkledsmärta), influensa, reaktioner vid injektionsstället, överkänslighet, utslag, huvudvärk, illamående, myalgi (smärta i muskler) och hypertoni.

6.2 Övriga relevanta studier: Risk för kardiovaskulära händelser och död

CTTC-projektet [10]

Relationen mellan LDL-kolesterolsänkning och reduktion av kardiovaskulär risk hämtas från "The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration", 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 substantiellt reducerar risken för hjärt-kärlhändelser och vaskulär död med cirka 1 femtedel för varje 1 mmol/L som LDL-kolesterolnivån sänks oavsett baslinjevärde för LDL, och att ytterligare nytta uppnås med mer intensiv statinbehandling.

Danese m.fl. [11] jämfört med Wilson m.fl. [12]: studier med prediktionsmodeller för kardiovaskulär risk

Företaget har tidigare använt en studie av Wilson m.fl. (2012) [13] för att i sin hälsoekonomiska modell modifiera risken efter kardiovaskulär sjukdomsburda (dnr 2138/2018). I denna ansökan samt i tidigare ansökan (dnr 1965/2021) har företaget applicerat delvis andra riskkvoter baserat på en studie av Danese m.fl. (2020)[11]. TLV redovisar nedan de två studiernas upplägg och utvalda resultat i syfte att möjliggöra en bedömning av överförbarheten till en svensk kontext.

Wilson m.fl. (2012)

Detta är en prospektiv kohortstudie inom ramen för det internationella så kallade REACH-registret 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 med enrolling år 2003 till 2004 och följdes i cirka två år. Patienterna skulle vara minst 45 år och ha kranskärl-, cerebrovaskulär- eller perifer artärsjukdom (se tabell nedan för en sammanställning av patientkaraktäristika). Prediktionsmodellen, kallad REACH-modellen, beaktar förutom traditionella riskfaktorer som kön, ålder, rökning och diabetes även mått på kardiovaskulär sjukdomsburda i form av antal drabbade kärlbäddar, kardiovaskulär händelse inom senaste året, akut hjärtsvikt och hjärtflimmer.

Danese m.fl. (2020)

Författarna till denna studie menar att prediktionsmodellen framtagen av Wilson m.fl. från REACH-registret har styrkor i form av den internationella och stora studiepopulationen samt de validerade resultaten. Svagheter med REACH, menar författarna, är att denna modell inte är gjord för att skatta risken för upprepade aterosklerotiska hjärt-kärlhändelser i en och samma patient och att cirka 70 procent hade statinbehandling vilket innebär att den inte är optimal för att skatta risken hos patienter som inte når optimalt LDL-kolesterolnivå trots statinbehandling. I syfte att utveckla en prediktionsmodell som är mer lämplig för dessa grupper utfördes en retrospektiv registerstudie där patientdata från åren 2005 och 2011 hämtades från det brittiska CPRD-registret². Patienterna skulle ha aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, behandlas med statin och ha data i registret år 2005. Sammanlagt 60 838 patienter inkluderades i studien (se Tabell 2 för patientkaraktäristika). [-----

² CPRD = Clinical Research Practice Datalink

Tabell 2: Patientkaraktäristika i Wilson m.fl. jämfört med Danese m.fl.

	Wilson m.fl. (2012) "REACH" (prospektiv kohortstudie)	Danese m.fl. (2020) (retrospektiv registerstudie)
Länder	Nordamerika (36 %), Latinamerika (3 %), Västeuropa (17 %), Östeuropa (10 %), Mellanöstern (1 %), Asien (9 %), Australien (5 %), Japan (8 %)	Storbritannien (100 %)
Uppföljningsperiod	2003-2007 (två års uppföljning per patient)	2005-2011
Definition ASCVD	Ej angiven	hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller "andra ASCVD" (dvs. stabil angina/kardiell ischemi, instabil angina, revaskularisering)
Urvalskriterier	Minst 45 år och etablerad kranskärls-, cerebrovaskulär- eller perifer artärsjukdom	Minst 40 år och minst en dos statin inom året före indexhändelse (medel- eller högdos)
Patientantal	33 000	60 838
Uppföljningslängd	19 månader (medelvärde)	5,25 år (medelvärde)
Patientkaraktäristika		
Ålder vid baslinjen	68 år	70 år
Andel män	67 %	60 %
BMI	28	28
BMI<20	3,8 %	2,4 %
Rökning	15 %	15 %
Diabetes	37 %	20 %
Antitrombotika	72 % (ASA)	89 %
Kolesterol	2,9	4,6
LDL-kolesterol	-	2,5 (SD 0,97)
Blodtryck	137	139
Blodtrycksmedicin	91 %	88 %
Högt blodtryck	-	90 %
Händelser per 1000 patientår totalt		
MACE	cirka 45	cirka 33 (95 % KI, 32,8-34,0)
Kardiovaskulär död	cirka 19	ingen uppgift

TLV:s diskussion

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

Avseende storleken av riskreduktion har TLV tidigare bedömt att riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare är jämförbar med statinbehandling för varje enhets sänkning av LDL-kolesterol. TLV utgick därför från riskreduktionen för enskilda kardiovaskulära händelser vid behandling med statiner som rapporterades från CTTC-projektet (dnr 2138/2018 och dnr 1965/2021). En metaanalys av Wang m.fl. (2020)[14] har visat att reduktionen av kardiovaskulär risk är oberoende av läkemedelsklass 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-värde vid baslinjen vilket kan ses som ett stöd för införandet av lägre målnivåer.

Behandlingsriktlinjer rekommenderar PCSK9-hämmare som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib. Endast en liten andel av studiedeltagarna i de flesta studierna behandlades med ezetimib. Osäkerhet föreligger därför avseende huruvida storleken av Repathas effekt beror på patientens grundbehandling.

[-----]
-----]För att överförbarheten till en svensk kontext ska vara god är det viktigt att den underliggande patientpopulationen är tillräckligt lik den svenska avseende till exempel kardiovaskulära riskfaktorer och sjukvård. En skillnad mellan studierna var den geografiska täckningen där Wilson-studien var internationell medan Danese-studien endast inkluderade patienter från Storbritannien. Vad gäller överförbarheten till svenska förhållanden kan det vara rimligt att anta att brittiska hjärtsjukvården är mer lik svenska förhållanden än den internationella population som Wilson-studien innefattar vilken sannolikt har större variation i kardiovaskulär risk och vårdförlopp vid kardiovaskulär sjukdom. Tidsaspekten av när studiedata är insamlad kan även ha inverkan på överförbarheten till svensk klinisk praxis idag. Ett exempel på en sådan tidsfaktor som ingen av de studierna troligtvis lyckas fånga är de framsteg man gjort inom strokevården på senare tid, men eftersom Wilson och Danese båda är utförda på 00-talet bedöms de vara lika ur denna aspekt.

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

TLV:s bedömning: Kliniska studier har visat att LDL-kolesterolsänkning under 1,8 mmol/L kan ha positiv effekt på risk för allvarliga kardiovaskulära händelser.

TLV finner ingen anledning att frångå den tidigare bedömningen (dnr 2138/2018 och dnr 1965/2021) att storleken på riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare i förhållande till LDL-kolesterolsänkning är jämförbar med statinbehandling. Det bedöms därför rimligt att även vid behandling av patienter med lägre LDL-kolesterolnivåer (1,8 – 2,0 mmol/L) än de gränsvärden som tidigare omfattats av subvention utgå från CTTC-projektets riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser även i detta ärende.

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

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter diagnostiserade med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention) och en LDL-kolesterolnivå på 1,8 mmol/l eller högre som behandlas med Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib jämfört med inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib. I markovmodellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) för Repatha.

Den hälsoekonomiska modellen består av [---] hälsotillstånd: [-----]

-----]. I modellen kan patienter drabbas av en hjärtinfarkt och ischemisk stroke [-----] och dö antagligen på grund av kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död) eller andra bakomliggande orsaker (ingen kardiovaskulär död). [-----].

Företaget modellerar en risk för kardiovaskulära händelser över tid som beror på ålder, LDL-kolesterolnivå vid baslinjen, LDL-kolesterolsänkning med Repatha samt tidigare historik av kardiovaskulära händelser. Behandlingen antas vara livslång. I modellen används ett livstidsperspektiv där alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

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

Figur 3: Den hälsoekonomiska modellstrukturen

Baslinjekaraktäristika hämtas från en kohortstudie publicerad av Lindh m.fl. (2018) som använt svenska registerdata på totalt 330 000 patienter som följts upp mellan år 2006 och år 2015 [16]. Patienterna hade i studien liknande inklusionskriterier som i FOURIER-studien, det vill säga patienter med tidigare historik av hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller perifer artärsjukdom som samtidigt har en eller flera riskfaktorer som kranskärlsjukdom, diabetes eller metabolt syndrom. För patienter med ASCVD i sekundärprevention har [--] procent en tidigare historik av en hjärtinfarkt, [--] procent historik av en ischemisk stroke, och [--] procent historik av en tidigare mindre allvarlig kardiovaskulär händelse när patienterna går in i modellen.

Tabell 3: Patientkaraktäristika för analyserad patientgrupp vid baslinjen

Patientkaraktäristika	Aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (ASCVD) 1,8 mmol/l
Ålder	71 år
Historik av en hjärtinfarkt (post-MI)	[---]
Historik av en ischemisk stroke (post-IS)	[---]
Historik av en mindre allvarlig kardiovaskulära händelse (annan ASCVD) ¹	[---]
Ingen tidigare kardiovaskulär händelse (ingen ASCVD)	[---]

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

TLV:s bedömning: De patientkaraktäristika som i tidigare ärende (dnr 1965/2021) bedömts vara rimliga är även representativa för patienterna med ASCVD med en något lägre LDL-kolesterolnivå.

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

7.2 Effektmått

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

7.2.1 Klinisk effekt

Det effektmåttet som används i den hälsoekonomiska analysen är sänkning av LDL-kolesterol och baseras på studien FOURIER som visar en medelsänkning av LDL-kolesterol på 59 procent efter 48 veckor för patienter som behandlas med Repatha som tillägg till behandling med statin och ezetimib [8]. För patienter utan tillägg till maximal behandling med statin och ezetimib antas ingen ytterligare sänkning av LDL-kolesterol.

I likhet med tidigare ärenden för Repatha (dnr 1965/2021) översätts LDL-kolesterolsänkning till en relativ riskreduktion av kardiovaskulära händelser med hjälp av Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC, 2010)[17]. CTTC-projektet visar den relativa riskreduktionen för kardiovaskulära händelser per mmol/l sänkning i LDL-kolesterol. Detta innebär att för varje minskning av LDL-kolesterol om 1 mmol/l minskar risken för icke dödlig hjärtinfarkt med 27 procent, icke dödlig stroke med 23 procent och kardiovaskulär död med 14 procent (Tabell 4).

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

	Riskreduktion
Icke dödlig MI	0,73
Icke dödlig IS	0,77
Kardiovaskulär (CV)-död	0,86
Revaskularisering	0,75

I företagets grundscenario används den relativa riskreduktionen från CTTC-projektet, men företaget presenterar även en känslighetsanalys där den relativa riskreduktionen som observerats för det sekundära kompositmättet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) i FOURIER-studien. [-----].

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

	Riskreduktion (första året)	Riskreduktion (efterföljande år)
Icke dödlig MI	[---]	[---]
Icke dödlig IS	[---]	[---]
CV-död	[---]	[---]
Revaskularisering	[---]	[---]

Vidare har TLV tillfört en viktad analys där resultatet från CTTC har viktats med resultatet från FOURIER och ODYSSEY OUTCOMES för att ta fram hasardkvoter för relativ riskreduktion per mmol/l sänkning i LDL-kolesterol från tidigare ärende (dnr 2138/2018).

Tabell 6: Relativ riskreduktion för kardiovaskulära händelser per mmol/l sänkning i LDL-kolesterol, baserat på viktad värde från FOURIER och ODYSSEY

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

Bakomliggande risker för kardiovaskulära händelser

Metoden som används för att uppskatta risker att drabbas av en ny kardiovaskulär händelse för patienter i kontrollarmen (utan tillägg till statin och ezetimib) är densamma som i tidigare ärende för Repatha (dnr 1965/2021) och redovisas i korthet nedan:

1. En frekvens (rate) tas fram över antalet kardiovaskulära händelser (antingen hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död) som inträffar per år. För patienter med ASCVD används en frekvens av kardiovaskulära händelser på 6,29 per 100 patientår vilket baseras på svensk registerdata från Lindh m.fl. (2018)[16].
2. Frekvensen justeras utifrån ålder, initial LDL-kolesterolnivå och tidigare historik av kardiovaskulära händelser för att motsvara de analyserade patientpopulationen.
3. [-----].
4. [-----].

För att ta hänsyn till tidigare historik av kardiovaskulära händelser vid behandlingsstart och den historik av kardiovaskulära händelser som patienten övertid förknippas med i analysen hämtas riskkvoter från en studie av Danese m.fl. (2020) [11]. I studien används registerdata

från Storbritannien för att skapa en prediktionsmodell över hur olika faktorer påverkar risken för nästa kardiovaskulär händelse. I Tabell 7 redovisas vilka riskkvoter som företaget har använt från Danese m.fl. (2020).

Tabell 7: Riskkvoter baserat på studien av Danese m.fl. (2020)

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

¹ Ett hälsotillstånd som fångar en historik av [-----]
-----]

Mortalitet

Den mortalitetsrisk som antas för icke-kardiovaskulär död hämtas från SCB livslängdstabell för hela riket efter kön och ålder och tar bort död på grund av kardiovaskulära händelser [18]. I modellen antas en förhöjd dödlighet på grund av kardiovaskulär sjukdom [-----

-----].

TLV:s diskussion

I tidigare ärende för Repatha (dnr 2138/2018) har riskkvoter från både Wilson m.fl. (2012) [12] används för att justera upp risken för nästa kardiovaskulära händelse över tid i den hälsoekonomiska analysen. I senaste ärendet av Repatha (dnr 1965/2021) kom företaget in med de nya riskkvoterna från Danese m.fl. (2020) [11] där TLV bedömde att det är osäkert om de uppdaterade riskkvoter från Danese m.fl. (2020) återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än de risker för kardiovaskulära händelser som användes i tidigare ärende för Repatha (Wilson m.fl. (2012)). TLV redovisar scenarioanalyser för patientpopulationen där den ena scenarioanalysen utgår från riskkvoterna från Danese m.fl (2020) och den andra scenarioanalysen från Wilson m.fl. (2012).

Den riskreduktion för kardiovaskulära händelser som leder till kardiovaskulär död har störst påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen. Detta är en viktig parameter i den hälsoekonomiska analysen som driver utfallet. TLV presenterar känslighetsanalyser där den riskreducerande effekten hos Repatha på kardiovaskulär död varierar. TLV presenterar även en känslighetsanalys där behandling med Repatha inte antas generera någon riskreducerande effekt på kardiovaskulär död. En sådan analys visar att riskreduktionen på kardiovaskulär död har stor påverkan på kostnadseffektiviteten. Enligt TLV:s bedömning är detta ett mindre sannolikt scenario då det är rimligt att tro att en riskreducerande effekt på kardiovaskulär död kan ses efter en tids behandling, men storleken på den riskreducerande effekten är osäker.

TLV ser dock ingen anledning att frångå tidigare bedömningar att basera förhållandet mellan LDL-kolesterolsänkning och relativ riskreduktion på CTTC-studien.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om att det finns ett samband mellan kardiovaskulär sjukdom och LDL-kolesterolnivå som rimligt. 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.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att ett försämrat hälsotillstånd efter en kardiovaskulär händelse ger en lägre livskvalitet. Livskvalitetsvikterna som används är desamma som ingick i tidigare ärende för Repatha. Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med ASCVD hämtas från en studie från Storbritannien [19]. I studien fick 200 personer från den allmänna befolkningen värdera hälsostadier genom Time Trade Off (TTO). Dessa redovisas i Tabell 8 nedan. Livskvalitetsvikten för patienter med en historik av en tidigare mindre kardiovaskulär händelse antas vara detsamma som efterföljande år efter en hjärtinfarkt, det vill säga 0,824.

Tabell 8: Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsostadie	År 1	Efterföljande år
Icke dödlig MI	0,672	0,824
Icke dödlig IS	0,327	0,524

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

TLV tillämpar livskvalitetsvikter från Matza m.fl. (2015) likt i tidigare ärenden för Repatha (dnr 1965/2021), liksom företaget.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

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

I Tabell 9 nedan presenteras kostnaderna för läkemedlet per förpackning samt läkemedelskostnaden per dag (AUP). Motsvarande pris samt kostnad presenteras för ezetimib samt statiner. Läkemedelskostnaden för Repatha i analysen baseras på antagandet att Repatha injiceras med dosen 140 mg varannan vecka. Det motsvarar en kostnad på cirka 48 900 kronor per år när förpackningen med sex injektionspennor används.

Tabell 9. Kostnader för läkemedel, SEK (AUP)

Produkt	Förp.stl.	Pris per förpackning	Kostnad per injektion	Kostnad per år
Repatha	1 st	1 914,87 kr	1 914 kr	49 933 kr
Repatha	2 st	3 781,49 kr	1 890 kr	49 348 kr
Repatha	6 st	11 251,97 kr	1 875 kr	48 927 kr
Ezetimib ¹			-	306,78 kr
Statiner (atorvastatin) ¹			-	253,66 kr

¹ Ezetimib och atorvastatin finns som generika och ingår i periodens vara systemet (PV-systemet)

Andelen patienter som avslutar behandling med Repatha baseras på FOURIER-studien och företaget justerar läkemedelskostnaderna för Repatha i den hälsoekonomiska modellen.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjandet som förknippas med nya och tidigare kardiovaskulära händelser antas vara desamma som i tidigare ärende för Repatha (dnr 1965/2021). Företaget använder en retrospektiv kohortstudie i Sverige som utifrån registerdata har uppskattat vårdkostnader för det

första året och efterföljande efter olika kardiovaskulära händelser [20]. Vårdrelaterade kostnader har enbart justerats för inflation till år 2022.

I tabell 10 presenteras indirekta kostnader i form av produktionsbortfall som förknippas med patienter som fått en hjärtinfarkt eller stroke. Företaget exkluderar indirekta kostnader i grundscenariot.

Tabell 10: Kostnader för kardivasulära händelser, SEK (AUP)

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

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

TLV:s diskussion

Rekommenderad dos, enligt produktresumén för Repatha, är 140 mg varannan vecka, alternativt 420 mg en gång i månaden. I uppföljningsrapporten för Repatha (dnr 2580/2020) har företaget kommit in med underlag som visar att [---] procent av patienter som behandlades mellan den 1 januari 2019 och den 31 maj 2020 behandlades med 140 mg varannan vecka och [---] procent med 420 mg en gång i månaden (samt [---] procent ”i enighet med ordination”). I TLV:s scenarioanalys antas samtliga patienter dosera Repatha 140 mg varannan vecka, men TLV gör en känslighetsanalys där samtliga patienter antas dosera 420 mg en gång i månaden.

TLV:s bedömning: TLV exkluderar indirekta kostnader, likt företaget, i TLV:s grundscenario.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom som behandlas med Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib jämfört med inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib.

Enligt företaget uppskattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 419 900 kronor för patienter med ASCVD som har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/l eller högre.

TLV bedömer att den bästa uppskattningen av kostnad per vunnet QALY är 419 900 kronor respektive 501 600 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 8.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 8.1.3. TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 8.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan följer viktiga antaganden som företaget gör i sina analyser:

- Repathas LDL-kolesterolsänkande effekt hämtas från FOURIER-studien (59 procent) [8].
- Förhållandet mellan LDL-kolesterolsänkning och riskreduktion hämtas från CTTC-projektet [10, 17].
- Risken för kardiovaskulära händelser minskar direkt efter att behandlingen påbörjats.
- Kostnaden per vunnet QALY utgår från beräkningar på ett lägsta LDL-kolesterolgränsvärde för de ansökta patientgrupperna.
- Riskkvoter för bakomliggande kardiovaskulära händelser baseras på studien av Danese m.fl. (2020) [11].

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppskattas behandling med Repatha kosta cirka 178 200 kronor mer än jämförelsealternativet och resultera i 0,42 kvalitetsjusterade levnadsår (0,81 odiskonterade levnadsår) över modellens livstidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib i jämförelse mot inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib till 419 949 kronor med hänsyn till gällande sidoöverenskommelse.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	178 210 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,81

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,42
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			419 949 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört ett antal känslighetsanalyser. Enligt dessa har antaganden om [-----] störst påverkan på resultatet. Företagets känslighetsanalyser presenteras i Tabell 12.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		178 210 kr	0,42	419 949 kr
CTTC-analys	[-----]	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Danese m.fl.	[-----]	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Diskonteringsränta (3%)	0%	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	5%	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Kostnader: 3%	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	Effekter: 0%	[-----] kr	[-----]	[-----] kr

8.2 TLV:s analyser

TLV bedömer att det är osäkert om riskkvoterna från Danese m.fl (2020) återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än de risker för kardiovaskulära händelser som användes i tidigare ärende för Repatha (dnr 2138/2018) (Wilson m.fl. 2012). Mot bakgrund av detta redovisar TLV två scenarier; ett scenario som utgår från riskkvoterna av Danese m.fl. (2020) och ett scenario som utgår från riskkvoterna av Wilson m.fl (2012).

När känslighetsanalyserna inte beaktas skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 419 900 kronor respektive 501 600 kronor.

8.2.1 Resultat i TLV:s scenarioanalysbaserat på risker från Danese m.fl. (2020)

När riskkvoterna från Danese m.fl. (2020) tillämpas skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 419 900 kronor för patienter med ASCVD, vilket är samma som företagets grundscenario.

Tabell 13: Resultat i TLV:s grundscenario, SEK.

Scenarioanalys med riskkvoter från Danese m.fl. (2020)	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	178 210 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,81
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,42
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			419 949 kr

8.2.2 Resultat i TLV:s scenarioanalys baserat på risker från Wilson m.fl (2012).

När riskkvoterna från Wilson m.fl. (2012) tillämpas skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 501 600 kronor för patienter med ASCVD.

Tabell 14: Resultat i TLV:s grundscenario, SEK.

Scenarioanalys med risker från Wilson m.fl. (2012)	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	193 490 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,73
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,39
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			501 648 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalys utgår från TLV:s scenarioanalys där riskfaktorer från Danese m.fl (2020) används. TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler med viss eller stor osäkerhet. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är Repatha riskreducerande effekt på kardiovaskulär död och tidshorisont.

Tabell 15: TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenarioanalys (Danese m.fl. (2020))		193 490 kr	0,41	419 949 kr
CTTC-studien	Sekundärt effektmått från FOU-RIER	190 823 kr	0,50	380 382 kr
	Viktat utfallsmått FOURIER, ODESSEY och CTTC (dnr 1965/2021)	176 572 kr	0,36	486 507 kr
	Ingen riskreducerande effekt på kardiovaskulär död	159 008 kr	0,10	1 519 480 kr
LDL-kolesterol-sänkning (59%)	50%	176 912 kr	0,36	488 986 kr
	65%	179 082 kr	0,47	384 602 kr
Dosering: 140 mg varannan vecka	Dosering: 420 mg en gång i månaden	247 085 kr	0,42	582 252 kr
Diskontering	0%	231 654 kr	0,65	355 220 kr
	5%	152 957 kr	0,33	467 638 kr
Tidshorisont	10 år	122 520 kr	0,17	896 011 kr
	25 år	176 350 kr	0,41	433 647 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Medelhög</i>	TLV bedömer att modellens struktur fångar tillståndet på ett korrekt sätt genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen och TLV bedömer att effekt och kostnader modelleras på ett rimligt sätt över tid.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat	<i>Medelhög</i>	

Kardiovaskulär död	<i>Medelhög</i>	TLV bedömer att det är rimligt att behandling med Repatha har en riskreducerande effekt på kardiovaskulär död efter en tids behandling, men storleken på den riskreducerande effekten är osäker.
Riskkvoter	<i>Medelhög</i>	TLV bedömer att det är osäkert om de uppdaterade riskkvoterna från Danese m.fl. (2020) återspeglar nuvarande svenska förhållanden bättre än riskerna för kardiovaskulära händelser från Wilson m.fl. (2012).
Tidshorisont	<i>Låg</i>	Tidshorisonten har stor påverkan på resultatet, men TLV bedömer att den tidshorisont som tillämpas i grundscenariot är rimlig.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Medelhög</i>	Medelhög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s scenarionalyser på grund av osäkerhet i parameter kardiovaskulär död.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Repatha bedömer TLV att kostnaden per vunnet QALY för behandling med Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib jämfört med inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib till 419 900 och 501 600 kronor för patienter med ASCVD och LDL-kolesterol på 1,8 mmol/l eller högre.

TLV bedömer att osäkerheterna i resultat är medelhög. Detta beror främst på Repathas förmåga att minska risken för kardiovaskulär dödlighet.

I TLV:s känslighetsanalyser har Repathas riskreducerande effekt på kardiovaskulär död utforskats. När Repatha inte antas ha någon riskreducerande effekt på kardiovaskulär död är kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad. TLV konstaterar dock att detta ett mindre sannolikt scenario då det är rimligt att tro att en riskreducerande effekt på kardiovaskulär död kan ses efter en tids behandling, men storleken på den riskreducerande effekten är osäker.

Kostnaden för behandling med Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad. 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 endast för

1) patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

2) patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi.

3) 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.

4) patienter diagnostiserade med diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

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

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

TLV beslutade den 6 december 2021 (dnr 1965/2021) att Repatha skulle kvarstå inom läkemedelsförmånerna med nya subventionsbegränsningar. Som skäl för beslutet angavs bland annat följande. TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Repatha är ingen tilläggsbehandling till statin och ezetimib. TLV fann ingen anledning att frångå den tidigare bedömningen att storleken på riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare i förhållande till LDL-kolesterolsänkning är jämförbar med statinbehandling. Sammantaget bedömde TLV att företagets hälsoekonomiska antaganden är rimliga, men TLV ansåg att det kvarstod osäkerheter gällande läkemedlets effekt, främst gällande kardiovaskulär död. Antaganden gällande riskreducerande effekt på kardiovaskulär död hade en stor inverkan på de hälsoekonomiska beräkningarna. De aktuella sjukdomstillstånden bedömdes ha medelhög svårighetsgrad. Med beaktande av innehållet i den aktuella sidoöverenskommelsen för Repatha uppgick kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 449 300 kronor för patienter med ASCVD och LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller högre respektive 409 900 kronor för patienter diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi och LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre. TLV bedömde att kostnaderna inte överstiger den kostnad som är rimlig för behandling av tillstånd med en medelhög svårighetsgrad.

8 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] Janusinfo Region Stockholm-Kloka listan. "Prevention av hjärt-kärlsjukdom." https://klokalistan.se/4.2c43dd6b18529c08d8910d38.html#Hj%C3%A4rta_och_k%C3%A4rl%7CPrevention_av_hj%C3%A4rt-k%C3%A4rlsjukdom%7CLipids%C3%A4nkande_behandling (åtkomst 5-10-2023).
- [3] Janusinfo Region Stockholm. "PCSK9-hämmare – ett behandlings-alternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde." <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/pcsk9hammareettbehandlingsalternativforvissapatientermedhogtkolesterolvärde.5.31bc7edf16faeb3b92a61103.html> (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] J. Schubert, B. Lindahl, H. Melhus, H. Renlund, M. Leosdottir, A. Yari *et al.*, "Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study," *Eur Heart J*, vol. 42, no. 3, pp. 243-252, Jan 20 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.
- [6] R. P. Giugliano, A. Keech, S.A. Murphy, K. Huber, S.L. Tokgozoglou, B.S. Lewis *et al.*, "Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial," *JAMA Cardiol*, vol. 2, no. 12, pp. 1385-1391, Dec 1 2017, doi: 10.1001/jamacardio.2017.3944.
- [7] S. J. Nicholls, R. Puri, T. Anderson, C.M. Ballantyne, L. Cho, J.J.P. Kastelein *et al.*, "Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 316, no. 22, pp. 2373-2384, Dec 13 2016, doi: 10.1001/jama.2016.16951.
- [8] M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, and T. R. Pedersen, "Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease," *N Engl J Med*, vol. 377, no. 8, pp. 787-8, Aug 24 2017, doi: 10.1056/NEJMc1708587.
- [9] M. L. O'Donoghue, R.P. Giugliano, S.D. Wiviott, D. Atar, A. Keech, J.F. Kuder *et al.*, "Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease," *Circulation*, vol. 146, no. 15, pp. 1109-1119, Oct 11 2022, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.
- [10] Cholesterol Treatment Trialists webbsida. www.cttcollaboration.org (åtkomst 2023).
- [11] M. D. Danese, P. Pemberton-Ross, D. Catterick, and G. Villa, "Estimation of the increased risk associated with recurrent events or polyvascular atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom," *Eur J Prev Cardiol*, p. 2047487319899212, Jan 21 2020, doi: 10.1177/2047487319899212.
- [12] 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.
- [13] P. W. Wilson *et al.*, "An international model to predict recurrent cardiovascular disease," (in eng), *Am J Med*, vol. 125, no. 7, pp. 695-703.e1, Jul 2012, doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
- [14] N. Wang, J. Fulcher, N. Abeysuriya, 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.
- [15] E. Hagström, F. Sorio Vilela, M. K. Svensson, S. Hallberg, E. Söreskog, and G. Villa, "Cardiovascular Event Rates After Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in

- Patients with Additional Risk Factors: A Retrospective Population-Based Cohort Study," *Adv Ther*, vol. 38, no. 9, pp. 4695-4708, Sep 2021, doi: 10.1007/s12325-021-01852-1.
- [16] M. Lindh, J. Banefelt, K.M. Fox, S. Hallberg, M.-H. Tai, M. Eriksson *et al.*, "Cardiovascular event rates in a high atherosclerotic cardiovascular disease risk population: estimates from Swedish population-based register data," *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, vol. 5, no. 3, pp. 225-232, Jul 1 2019, doi: 10.1093/ehjqcco/qcy058.
- [17] Cholesterol Treatment Trialists, "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials," *Lancet*, vol. 376, no. 9753, pp. 1670-81, Nov 13 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [18] SCB. "Ettårig livslängdstabell för hela riket efter kön och ålder. År 1960 - 2020." https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_BE_BE0101_BE0101/LivslangdEttariga/
- [19] L. S. Matza, K.D. Stewart, S.R. Gandra, P.R. Delio, B.E. Fenster, E.W. Davies *et al.*, "Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities," *BMC Health Serv Res*, vol. 15, p. 173, Apr 22 2015, doi: 10.1186/s12913-015-0772-9.
- [20] S. Hallberg, S.R. Gandra, K.M. Fox, J. Mesterton, J. Banefelt, G. Johansson *et al.*, "Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data," *Eur J Health Econ*, vol. 17, no. 5, pp. 591-601, Jun 2016, doi: 10.1007/s10198-015-0702-0.
- [21] B. Gencer, F. Mach, S.A. Murphy, G.M. De Ferrari, K. Huber, B.S. Lewis *et al.*, "Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial," *JAMA Cardiol*, vol. 5, no. 8, pp. 952-957, Aug 1 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882.
- [22] M. S. Sabatine, G.M. De Ferrari, R.P. Giugliano, K. Huber, B.S. Lewis, J. Ferreira *et al.*, "Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER," *Circulation*, vol. 138, no. 8, pp. 756-766, Aug 21 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309.
- [23] M. P. Bonaca, P. Nault, R.P. Giugliano, A.C. Keech, A. Lira Pineda, E. Kanevsky *et al.*, "Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)," *Circulation*, vol. 137, no. 4, pp. 338-350, Jan 23 2018, doi: 10.1161/circulationaha.117.032235.
- [24] K. C. Koskinas, S. Windecker, G. Pedrazzini, C. Mueller, S. Cook, C.M. Matter *et al.*, "Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS)," *J Am Coll Cardiol*, vol. 74, no. 20, pp. 2452-2462, Nov 19 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.
- [25] M. J. Koren, M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, G. Langslet, S. D. Wiviott, A. Ruzza *et al.*, "Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia," *J Am Coll Cardiol*, vol. 74, no. 17, pp. 2132-2146, Oct 29 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1024.
- [26] K. Ray, E. Bruckert, L. Annemans, B. Van Hout, M. Schoonen, and I. Bridges, "Characteristics of patients prescribed evolocumab in Europe – does clinical use match clinical guidelines?," presented at the European Society of Cardiology Congress, Munich, Germany, 25-29 August 2018.

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.

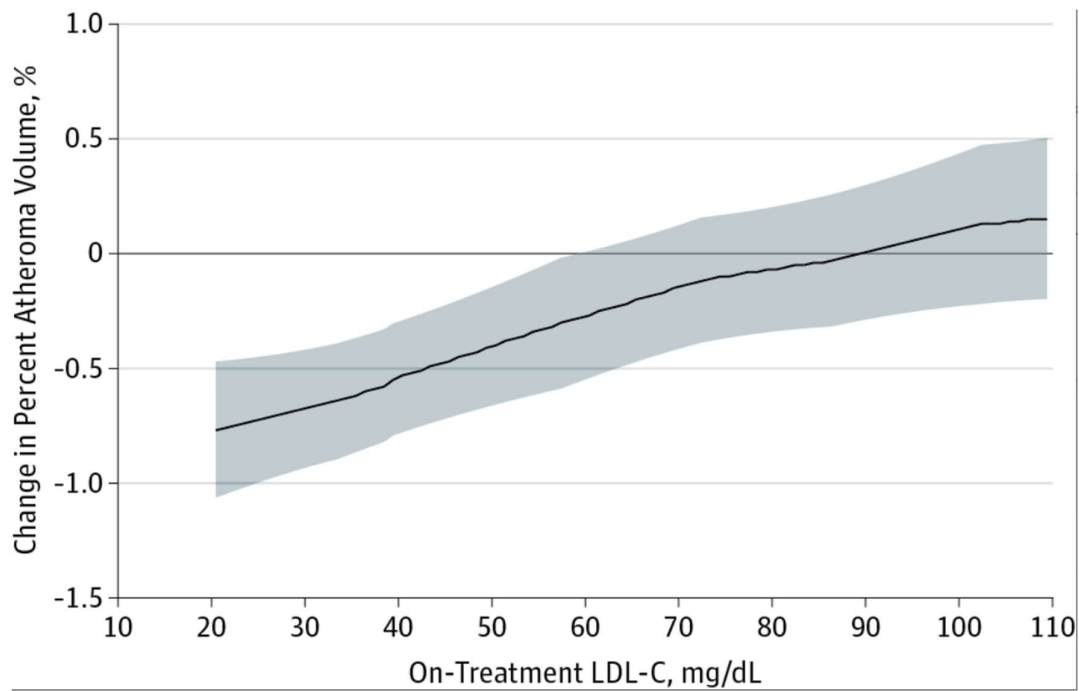
11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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 – Kliniska studier tillfört från utredning i ärende dnr. 1965/2021

- Gencer m.fl. (2020) är en post-hoc-analys av data från FOURIER-studien. Analysen visar att evolokumab-behandling minskade MACE-risken med 25 procent hos patienter med hjärtinfarkt under det senaste året respektive 15 procent hos patienter med hjärtinfarkt för mer än ett år sedan [21].
- Sabatine m.fl. (2018) är en post-hoc-analys av FOURIER-studien som visar en ökad kardiovaskulär risk hos patienter närhet i tid till tidigare kardiovaskulär händelse, flera tidigare hjärtinfarkter eller kranskärlssjukdom i flera kärl och att behandlingens vinsten med evolokumab är relativt stor varför författarna menar dessa patienter bör prioriteras [22].
- Bonaca m.fl. (2017) är en post-hoc-analys av FOURIER-studien med fokus på utfall i gruppen med perifer artärsjukdom [23]. Analysen visar en hög kardiovaskulär risk i gruppen och en högre absolut riskreduktion jämfört med patienter utan perifer artärsjukdom.
- Koskinas m.fl. (2019) är en prövarsponsrad, dubbelblind parallellgruppsstudie utförd i Schweiz med namnet "EVOPACS" där 308 patienter randomiserades till behandling med evolokumab eller placebo under åtta veckor [24]. Efter åtta veckors behandling hade 96 procent av patienterna i evolokumab-armen sänkt LDL-kolesterolnivån till under 1,8 mmol/l medan 38 procent uppnådde motsvarande sänkning i placeboarmen.
- Resultat från förlängningsstudien OSLER-1 visar att den LDL-sänkande effekten av evolokumab bibehålls under upp till fem års behandling [25].
- En europeisk observationsstudie av Ray m.fl. (2018) har studerat resultatet av behandling med evolokumab i enlighet med ESC/EAS rekommendationer från 2016 i en patientgrupp med ett genomsnittligt baslinjevärde för LDL-kolesterol på 4,2 mmol/l där andelen med en historik av hjärt-kärlhändelser på 89 procent [26]. Median uppföljningstid var tolv månader. Behandlingen ledde till en median reduktion av LDL-kolesterol med 2,0 mmol/l, vilket företaget menar förvisso borde ge en avsevärd nytta i denna högriskpopulation, men mellan 59 och 80 procent av patienterna med mycket hög risk når inte LDL-nivåerna på 1,8 respektive 1,4 mmol/l med nuvarande behandlingar.
- Schubert m.fl. (2021) är en svensk kohortstudie av patienter under 75 år, inlagda för hjärtinfarkt mellan 2006 och 2016 [5]. Resultatet visar att ju högre LDL-kolesterolsänkning desto lägre kardiovaskulär risk.
- GLAGOV-studien är en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie för att utvärdera effekten av evolokumab på aterosklerosutveckling hos statinbehandlade patienter [7]. Studiens uppföljningslängd var 18 månader och 968 patienter ingick. Företaget lyfter fram att resultaten i en post-hoc-analys av 144 patienter med en LDL-nivå vid baslinje, på 1,8 mmol/l (motsvarande 70 mg/dl) indikerar att den procentuella ateromvolymen minskar vid en LDL-kolesterolsänkning även under denna nivå. (se Figur 4 nedan).
- TLV har i ärendet dnr. 1965/2021, utöver de studier företaget kommit in med, tillfört en stor metaanalys av Wang m.fl. (2020) som analyserar LDL-kolesterolsänkning under de rekommenderade målnivåerna för att förebygga allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) [14]. Analysen bygger på 52 studier med sammanlagt 327 037 patienter i studien och de LDL-sänkande behandlingarna omfattar utöver statiner även ezetimib, alirokumab (Praluent) och evolokumab. Analysen visar en sammantagen riskreduktion för MACE på 19 procent för varje 1 mmol/l som LDL-kolesterolnivån sänks, respektive 17 procent sett till patienter med under 2,07 mmol/l. Resultaten visar att riskreduktionen per sänkt LDL-enhet är oberoende av LDL-kolesterolvärdet vid behandlingsstart och att behandlingseffekt även kan uppnås vid låga kolesterolnivåer. Vidare visar analysen att minskningen av MACE är oberoende av läkemedelsklass vilket författarna menar antyder att nyttan av statiner, ezetimib och PCSK9-hämmare sannolikt härrör från den kolesterolsänkande effekten hos dessa läkemedel.



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