

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Repatha (evolokumab)

Utvärderad indikation

Primärprevention hos 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.

FÖRSLAG TILL BESLUT

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

Förslag till begränsning

Subventioneras för 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.

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	Primärprevention hos 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.
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	2023-12-12

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) och Sofia Palmqvist (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 diabetes associerat med mycket hög risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom har medelhög svårighetsgrad på gruppnivå. Detta eftersom tillståndet har en medelhög inverkan på hälsorelaterad livskvalitet och de drabbade löper en något förhöjd risk för förtida död.
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 för den aktuella patientpopulationen.
Relativ effekt och säkerhet	Studier visar att behandling med evolokumab sänker LDL-kolesterol hos diabetespatienter. Utifrån resultaten från kliniska- och registerstudier bedömer TLV att det är rimligt att anta att risken för kardiovaskulära händelser hos patientgruppen som avses i denna ansökan minskar genom tillägg av Repatha till behandling med statin och ezetimib jämfört med inget tillägg. TLV finner ingen anledning att frånga den tidigare bedömningen att storleken på riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare i förhållande till LDL-sänkning är jämförbar med statinbehandling. Det bedöms därför rimligt att utgå från CTTC-projektets resultat avseende riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser även i detta ärende.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter med diabetes som har mycket hög risk för kardiovaskulära händelser, och LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre som behandlas med Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling statin och ezetimib jämfört med inget tillägg till maximal tolererbar behandling 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	Patienter utan en historik av kardiovaskulär händelse tillskrivs en hälsorelaterad livskvalitet som är justerad för ålder och kön. Efter en kardiovaskulär händelse tillskrivs patienter ett försämrat hälsotillstånd och en lägre livskvalitet. Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med tidigare historik av kardiovaskulär sjukdom hämtas från en studie från Storbritannien.
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 316 300 kronor respektive 357 900 kronor.
Sammanvägd bedömning	Kostnaden för behandling med Repatha som tillägg till maximal tolererbar dos 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	1
2	Diabetes mellitus med mycket hög kardiovaskulär risk.....	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism.....	2
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	4
6.1	Kliniska studier.....	4
6.2	Övriga relevanta studier: Risk för kardiovaskulära händelser och död	7
7	Hälsoekonomi	12
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	12
7.2	Effektmått.....	13
7.2.1	Klinisk effekt	13
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	16
7.3	Kostnader.....	16
7.3.1	Kostnader för läkemedlet.....	16
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	17
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	18
8.1	Företagets grundscenario.....	18
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	18
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	18
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	19
8.2	TLV:s analyser	19
8.2.1	Resultat i TLV:s scenarioanalys: baserat på risker från Danese m.fl. (2020)	19
8.2.2	Resultat i TLV:s scenarioanalys: baserat på risker från Wilson m.fl. (2012)	20
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	20
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	21
8.3	Samlad bedömning av resultaten	21
9	Regler och praxis.....	23
9.1	Den etiska plattformen	23
9.2	Författningstext m.m.	23
9.3	Praxis.....	23
10	Referenser.....	24
	Bilagor.....	26
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	26

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 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 primärprevention av 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.

2 Diabetes mellitus med mycket hög kardiovaskulär risk

Diabetes mellitus kännetecknas av att kroppen inte kan reglera blodsockerkoncentrationen vilket resulterar i kroniskt förhöjda blodsockernivåer. Sjukdomen delas in i två huvudgrupper; diabetes mellitus typ 1 som orsakas av en oförmåga att producera insulin och diabetes mellitus typ 2 som innebär lägre känslighet för insulin med eller utan minskad frisättning alternativt minskad produktion av insulin [1].

Diabetespatienter med organskada (t.ex. mikroalbuminuri (ökad utsöndring av albumin i urinen), retinopati (kärlförändring i ögats näthinna) eller neuropati (skador eller sjukdom på nerver)), eller minst tre viktiga riskfaktorer eller tidig debut av typ 1 diabetes med lång duration (mer än 20 år) har enligt de europeiska specialistföreningarna the European Society of Cardiology (ESC) och European Atherosclerosis Society (EAS) mycket hög risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom [2].

En viktig riskfaktor för hjärt-kärlhändelse är förhöjda nivåer av blodfetter inklusive förhöjda nivåer av kolesterol, framför allt förhöjt lågdensitets lipoprotein (LDL)-kolesterol, så kallat hyperkolesterolemi.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Behandling med Repatha syftar till att minska risken för 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 diabetes med målorganskada, eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, risken att drabbas av hjärt-kärlhändelse och svårighetsgraden av dessa hjärt-kärlhändelser.

TLV:s diskussion

Företaget har ansökt om utökad subvention till primärprevention av 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.

Då livskvalitetspåverkan och risken för död varierar för patienterna inom den utvärderade indikationen varierar svårighetsgraden för tillståndet för olika patientgrupper. Tidig debut av typ 1 diabetes med lång duration är idag ett tillstånd med effektiva behandlingsalternativ som leder till att påverkan på livskvalitet och livslängdspåverkan är medelhög. Patienter med diabetes och målorganskada eller minst tre viktiga riskfaktorer påverkas i varierande grad beroende på vilka riskfaktorer och målorganskador de har samt hur allvarliga dessa är. På gruppnivå har tillståndet av dessa patienter en medelhög inverkan på livskvalitet och livslängdspåverkan. En andel av dessa patienter kan ha ett tillstånd med hög svårighetsgrad.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att diabetes associerat med mycket hög risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom har medelhög svårighetsgrad på gruppnivå. Detta eftersom tillståndet har en medelhög inverkan på hälsorelaterad livskvalitet och de drabbade löper en något förhöjd risk för förtida död.

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/European Atherosclerosis Society (ESC/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-kolesterol-nivå på högst 1,4 mmol/L (55 mg/dL). Patienterna som omfattas av företagens ansökan har en mycket hög kardiovaskulär risk enligt ESC/EAS [2].

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 under målnivåerna från 2016, när de var högre, ger ytterligare nytta samt att det är lämpligt att sänka LDL 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-nivåer 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].

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 behandlingkostnaden för de båda preparaten likvärdig (december 2022). NT-rådet rekommenderar också att behandlingen ska initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin [4].

5 Jämförelsealternativ

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

TLV:s diskussion

Eftersom inga andra PCSK9-hämmare ingår i läkemedelsförmånerna för den användning som avses i denna ansökan och då statiner och ezetimib bedöms ligga före PCSK9-hämmare i behandlingstrappan delar TLV företagens uppfattning att relevant jämförelsealternativ är inget tillägg till behandling med statin och ezetimib.

Klinikläkemedlet Leqvio som verkar mot samma målprotein (PCSK9), har i tidigare ärende (dnr. 3870/2020), utretts bland annat för vuxna patienter i primärprevention med mycket hög

kardiovaskulär risk såsom patienter med diabetes och organskada, eller åtminstone tre allvarliga riskfaktorer eller tidigt debuterande typ 1-diabetes med lång duration (>20 år). Leqvio kan därmed vara ett kliniskt relevant jämförelsealternativ för dessa patienter. Baserat på TLV:s utredning rekommenderar NT-rådet inte att Leqvio används av aktuell patientgrupp. Detta på grund av hög osäkerhet både i den vetenskapliga dokumentationen och i den hälsoekonomiska värderingen för denna patientgrupp.

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 för den aktuella patientpopulationen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Det saknas studier som specifikt utvärderar evolokumabs effekt vid primärprevention av kardiovaskulära händelser hos diabetespatienter med mycket hög kardiovaskulär risk. Den kliniska studien BANTING [5] visar att behandling med evolokumab sänker LDL-kolesterol hos patienter med diabetes. Företaget hänvisar även till den största och längsta kliniska studien som utvärderade evolokumabs effekt, FOURIER-studien [6], och anger att 36 procent av deltagarna hade diabetes. Dock hade alla som ingick i FOURIER-studien tidigare aterosklerotisk vaskulära sjukdomar vilket betyder att Repatha redan subventioneras för majoriteten av dessa patienter. TLV anser därför att studien är mindre relevant för nuvarande utredning. Ytterligare använder företaget den svenska register-studien från Rawshani m.fl.(2018)[7] som källa för risken för kardiovaskulära händelse hos diabetespatienter. I Tabell 1 visas de för utredningen mest relevanta kliniska studierna.

Tabell 1: Sammanfattning över de mest relevanta studierna

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
BANTING, Rosenson m.fl. (2019) [8]	Randomiserad, dubbelblind, 12 veckor. 420 mg evolokumab subkutant en gång i månaden.	Placebo.	421 (280 evolokumab, 141 placebo) typ 2-diabetespatienter, 18 år eller äldre som behandlades med maximal tolererbar dos statin med minst moderat dos.	LDL-kolesterolsänkning av evolokumab behandlade patienter jämfört med placebogruppen: 53,1% vid vecka 12; 64,1 % vid vecka 10+12.
BERSON, Lorenzatti m.fl. (2019) [9]	Randomiserad, dubbelblind, multinationell, 12 veckor. 420 mg evolokumab subkutant en gång i månaden, eller 140 mg varannan vecka.	Placebo.	981 typ 2 diabetespatienter mellan 18 och 80 år som behandlades med 20 mg atorvastatin dagligen.	LDL-kolesterolsänkning av evolokumab behandlade patienter jämfört med placebogruppen: 71,8 % (behandling varannan vecka) och 64,9 % (behandling en gång i månaden) vid vecka 12; respektive 70,3 % och 70,0 % vid vecka 10+12.
FOURIER [6]	Multicenter, randomiserad, dubbelblind. Uppföljningstid 2,2 år. 140 mg/varannan vecka, alternativt 420 mg/månad (patientval).	Placebo.	Totalt 27564 patienter (Repatha: 13784, Placebo: 13780) med etablerad hjärt-kärlsjukdom samt LDL $\geq 1,8$ mmol/l med optimerad lipidbehandling. Företrädesvis högintensiv statinbehandling: minst 20 mg atorvas-	I jämförelse med placebo gav tillägg med evolokumab 59 % sänkning av LDL-kolesterol, 15 % riskreduktion av det primära utfallsmättet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller inläggning på grund av instabil kärlkramp eller revaskularisering) och 20 % riskreduktion av det

			tatin/ekvivalent dagligen, med eller utan ezetimib.	sekundära utfallsmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke).
--	--	--	---	--

Metod

BANTING [8]

BANTING-studien var en randomiserad, dubbelblind studie med syftet att utvärdera effekt av evolokumab hos patienter med typ 2-diabetes och hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi som behandlas med maximal tolererbar dos statin (minst medelintensiv¹). Inklusionskriterierna avseende LDL-kolesterol- och icke-HDL-kolesterolnivå varierade beroende på om deltagare tidigare hade kliniska kardiovaskulära sjukdomar (hjärtinfarkt, stabil eller instabil angina, kranskärl eller annan arteriell revaskularisering, stroke, övergående ischemisk attack eller perifer artärsjukdom som antogs vara en aterosklerotisk sjukdom). Inklusionskriterier för patienter utan känd kardiovaskulär sjukdom var en fastande LDL-kolesterolnivå på minst 2,59 mmol/L eller en icke-HDL-kolesterolnivå på minst 3,39 mmol/L. För motsvarande patienter med känd kardiovaskulär sjukdom var inklusionskriterier minst 1,81 mmol/L, respektive minst 2,59 mmol/L. De primära utfallsmåtten var genomsnittlig förändring av LDL-kolesterol från baslinjevärde till vecka tolv samt till genomsnittet av LDL-kolesterolvärdet vid vecka tio och tolv. Sekundära utfallsmått var LDL-kolesterol mindre än 1,81 mmol/L samt reduktion av LDL-kolesterol och andra lipider med minst 50 procent. Uppföljningstid av studien var tolv veckor.

BERSON [9]

BERSON-studien var en randomiserad, dubbelblind studie med syftet att utvärdera effekt och säkerhet av evolokumab hos patienter med typ 2-diabetes. Inklusionskriterium för patienter som tidigare behandlats med statin var en LDL-kolesterolnivå på minst 2,6 mmol/L. För patienter som inte tidigare behandlats med statin var inklusionskriterium ett LDL-kolesterolvärde på minst 3,4 mmol/L. De primära utfallsmåtten var genomsnittlig förändring av LDL-kolesterol från baslinjevärde till vecka tolv samt till genomsnittet av LDL-kolesterolvärdet vid vecka tio och tolv. Sekundärt utfallsmått var bland annat LDL-kolesterol mindre än 1,81 mmol/L. Uppföljningstid av studien var tolv veckor.

FOURIER [6]

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 var ett kompositmått av 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-kolesterolnivå $\geq 2,6$ mmol/L) samt att patienterna 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 6635 patienter som behandlades i FOURIER-studien med antingen evolokumab eller placebo, med evolokumab.

Resultat

BANTING [8]

Genomsnittlig ålder var 62 år hos patienterna som ingick i BANTING-studien. 42,5 procent av patienterna i evolokumab-gruppen, respektive 31,2 procent i placebogruppen hade kranskärlsjukdom (varav 16,4 procent respektive 15,6 procent hade haft hjärtinfarkt) innan studiens början. Andel patienter som hade cerebrovaskulär eller perifer artärsjukdom innan studiens

¹ Definierad som högentensiv: atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg, simvastatin 80 mg; medelintensiv: atorvastatin 10–20 mg, rosuvastatin 5–10 mg, simvastatin 20–40 mg, pravastatin 40–80 mg, lovastatin 40 mg, fluvastatin XL 80 mg, pitavastatin 2–4 mg

början var 23,9 procent i evolokumab-gruppen respektive 23,4 procent i placebogrupper. En subgruppsanalys som visar effekt av evolokumab hos patienter med och utan tidigare kardiovaskulär sjukdom saknas. LDL-kolesterolnivå vid baslinjen var cirka 2,8 mmol/L i både evolokumab- respektive placebogrupper. Behandling med evolokumab jämfört med placebo visade en sänkning av LDL-kolesterol med 53,1 procent (SEM 2,3 %) vid vecka tolv, respektive 64,1 procent (SEM 2,1 %) vid genomsnittligt resultat från veckorna tio och tolv ($p < 0,0001$). Fler patienter som behandlades med evolokumab nådde en LDL-kolesterolnivå lägre än 1,81 mmol/L (84,5 procent jämfört med 15,4 procent vid vecka tolv; 92,7 procent jämfört med 14,8 procent vid genomsnittet av vecka tio och tolv; $p < 0,0001$) eller en sänkning med minst 50 procent från baslinjevärde jämför med placebogrupper. En större effekt vid genomsnitt av veckor 10 och 12 jämfört med vecka tolv förklaras genom att maximal sänkning av LDL-kolesterol förväntas två veckor efter patienter fick behandling med evolokumab (vecka 0, 4 och 8 i studien).

BERSON [9]

Studien utfördes i tio länder varav Kina hade 50 procent av studiedeltagarna. Genomsnittlig ålder hos patienter som ingick i BERSON-studien var 62 år. 57 procent av studiedeltagare behandlades med statin vid baslinjen varav endast cirka fem procent med högdoserad statin. 29,1 procent i evolokumab-gruppen respektive 29,9 procent i placebogrupper hade kranskärlssjukdom, samt 27,4 procent respektive 28,1 procent cerebrovaskulär eller perifer artärsjukdom innan studiens början. LDL-kolesterolnivå vid baslinjen var 2,4 mmol/L i både grupper. Vid vecka tolv visade behandling med evolokumab jämfört med placebo en sänkning av LDL-kolesterol med 71,8 procent [KI 95%; -77,6 till -65,9 %; $p < 0,0001$] med en dosering varannan vecka, respektive 64,9 procent [KI 95%; -70 till -59,9 %; $p < 0,0001$] med en dosering en gång i månaden. Vid genomsnittlig värden från veckor tio och tolv visar patienter som behandlades med evolokumab jämfört med placebogrupper en sänkning på LDL-värde med 70,3 procent [KI 95%; -75,4 till -65,2 %; $p < 0,0001$] med en dosering varannan vecka, respektive 70 procent [KI 95%; -74,7 till -63,4 %; $p < 0,0001$] med dosering en gång i månaden. 88 procent av patienter som behandlades med evolokumab varannan vecka, respektive 90 procent som behandlades en gång i månaden nådde en LDL-kolesterolnivå lägre än 1,81 mmol/L vid vecka tolv (respektive 90 procent och 91 procent vid genomsnitt av veckor tio och tolv).

FOURIER [6]

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 prespecifierade 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 så 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.

Den enkelarmade uppföljningsstudien FOURIER-OLE visade att risken för kardiovaskulär död var 23 procent lägre för patienter som behandlades med evolokumab i FOURIER-studien jämfört med patienter som behandlades med placebo i FOURIER-studien [10]. Patienter som behandlades med evolokumab i FOURIER-OLE som i FOURIER-studien behandlades med placebo reducerade nivån av LDL-kolesterol till samma nivå som patienter som behandlades med evolokumab i FOURIER-studien redan efter tolv veckor. Dessa två grupper visade dock skillnader i de kardiovaskulära utfallsmåtten över längre tid. Skillnaderna i riskreduktion var tydligast de tre första åren av FOURIER-OLE. Detta visar att effekt på sänkning av den

kardiovaskulära risken fördröjs efter sänkning av LDL-kolesterolnivå, även om det föreligger osäkerhet hur länge sänkning av den kardiovaskulära risken fördröjs.

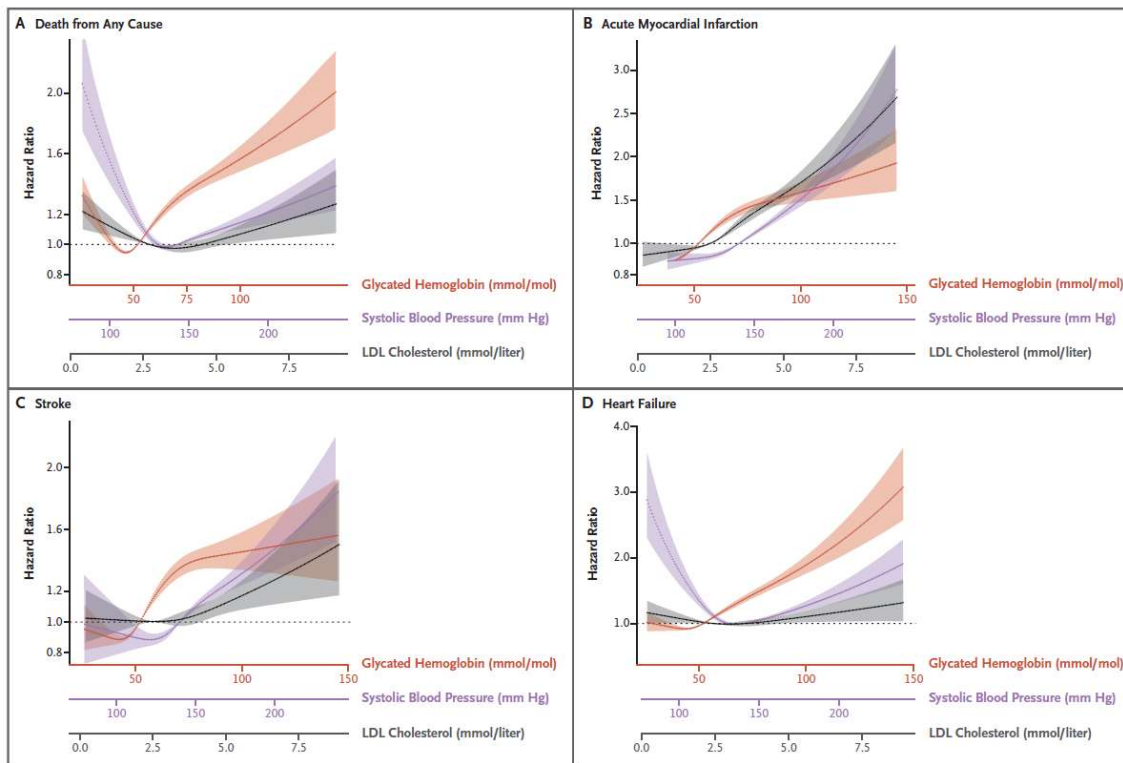
Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, ryggsmärta, artralgi (kåklämsmärta), 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

Rawshani m.fl.(2018) [7]

I en kohortstudie från Rawshani m.fl.(2018) undersöktes om den ökade risken för död och kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt, kranskärlssjukdom, andra hjärtkärlsjukdomar, stroke, hjärtsvikt och död oavsett orsak) bland patienter med typ 2-diabetes kan reduceras eller elimineras genom att uppnå värden inom målintervallerna för olika riskfaktorer såsom förhöjda nivåer HbA1c och LDL-kolesterol, albuminuri, rökning och högt blodtryck. 271 174 patienter med typ 2-diabetes från det nationella svenska diabetesregistret matchades med 1 355 870 kontrollpersoner utifrån ålder, kön och region. Registerdata från 1998 till 2021 analyserades. Diabetespatienterna bedömdes efter ålderskategori och de fem riskfaktorerna. Resultaten visade att typ 2-diabetespatienter med värden inom målnivåerna för samtliga riskfaktorer hade en liten eller ingen ökad risk för död, hjärtinfarkt eller stroke jämfört med kontrollgruppen. I studien ingick dock inte enbart högriskdiabetiker utan även patienter med lägre risk. I studien redovisas mellan 1,8 och 4,6 dödsfall per 100 patientår bland patienter med diabetes. Den lägre siffran representerar patienter med typ 2-diabetes utan tillkommande kardiovaskulära riskfaktorer och den högre siffran gäller typ 2-diabetespatienter med fem riskfaktorer. I studien simulerades hur risker för olika kardiovaskulära händelser ökar för diabetespatienter om riskfaktorer inte ligger inom målnivåerna. Simulering visar att framför allt risk för stroke och hjärtinfarkt ökar med ökande LDL-kolesterolnivå hos typ 2 diabetespatienter, se nedan Figur 1.



Figur 1: Samband mellan nivåer av glykerat hemoglobin, systoliskt blodtryck samt LDL-kolesterol och död av olika orsak (A), akut hjärtinfarkt (B), stroke (C) och hjärtsvikt (D) i typ 2 diabetespatienter. Hämtad från Rawshani m.fl.(2018) [7].

CTTC-projektet [11]

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 minskar risken för hjärt-kärlhändelser och vaskulär död med cirka 1 femtedel för varje 1 mmol/L som LDL-kolesterolnivån sänks vid behandling med statiner, och att ytterligare nytta uppnås med mer intensiv statinbehandling. CTTC har även studerat diabetespatienter i flera metaanalyser och resultaten visar att risk för kardiovaskulära händelser reduceras i samma utsträckning även hos dessa patienter [12, 13]. TLV anser därför att det är rimligt att anta att storlek i riskreduktion gäller även för patientgruppen som avses i denna ansökan.

Danese m.fl. [14] jämfört med Wilson m.fl. [15]: studier med prediktionsmodeller för kardiovaskulär risk

Företaget har tidigare använt en studie av Wilson m.fl. (2012) 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)[14]. TLV redovisar nedan de två studiernas uppbygg 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 kranskärls-, cerebrovaskulär- eller perifer artärsjukdom (se tabell nedan för en sammanställning av patientkaraktäristika). Prediktionsmodellen, kallad REACH-modellen, beaktar förutom traditionella riskfaktorer som kön, ålder, rökning och diabetes även mått på kardiovaskulär sjukdomsburda i form av antal drabbade kärlbäddar, kardiovaskulär händelse inom senaste året, akut hjärtsvikt och hjärtflimmer.

Danese m.fl. (2020)

Författarna till denna studie menar att prediktionsmodellen framtagen av Wilson m.fl.(2012) 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 för patientkaraktäristika). [-----]

Tabell 2: Patientkaraktäristika i Wilson m.fl.(2012) jämfört med Danese m.fl.(2020)

	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 (aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom)	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

² CPRD = Clinical Research Practice Datalink

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att företagets resonemang om en nytta med att behandla 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, ligger i linje med vad ESC/EAS framför i sina rekommendationer.

Direkta studier som visar evolokumabs effekt på primärprevention av kardiovaskulära händelser hos diabetespatienter med mycket hög risk saknas. Den största och längsta kliniska studien som utvärderade effekten av evolokumab är FOURIER-studien. TLV konstaterar att det föreligger osäkerheter huruvida resultaten från FOURIER-studien kan överföras till diabetespatienter utan tidigare kardiovaskulär sjukdom eftersom endast studiedeltagare med tidigare kardiovaskulär sjukdom ingick i studien. Oavsett detta ligger sänkning av LDL-kolesterolnivå som observerades i FOURIER-studien och i BANTING-studien i nivå med varandra. BERSSON-studien visade en lite större sänkning av LDL-kolesterolnivån. Begränsningarna som BANTING- och BERSSON-studierna har är korta uppföljningstider samt små studiepopulationer. Resultaten från BERSSON-studien baseras dessutom på en studiepopulation som inte helt liknar den patientpopulation som är aktuell för behandling i Sverige. En stor andel av studiedeltagare fick en icke-intensiv statinbehandling eftersom det är standard i Kina och studiens syfte var att representera framför allt kinesiska förhållande.

Svenska registerstudien från Rawshani m.fl.(2018) visar att risk för stroke och hjärtinfarkt stiger med ökande LDL-kolesterolnivå hos patienter med typ 2-diabetes. Studiens styrka ligger i storleken samt att den baseras på svenska patienter. Trots detta föreligger osäkerheter eftersom registerstudier inte har samma evidensstyrka som kliniska studier.

Sammantaget konstaterar TLV att det ändå finns tillräckligt evidens att behandling med evolokumab sänker LDL-kolesterol i patientgruppen som ansökan avser i liknande utsträckning som för patienter som Repatha redan subventioneras för.

Vidare konstaterar TLV att kunskapsläget avseende sammanhanget mellan LDL-kolesterolnivå, användning av PCSK-9 hämmare och riskreduktion av kardiovaskulära händelser är tillräckligt för att anta att den kardiovaskulära risken för patientgruppen som denna ansökan avser sänks med behandling av Repatha.

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 den 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) [16] har visat att reduktionen av kardiovaskulär risk genom sänkning av LDL-kolesterol är oberoende av läkemedelsklass vilket stärker TLV:s bedömning.

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. Dessutom får diabetespatienter idag bättre behandling än när studierna utfördes. Det är oklart hur dessa behandlingar påverkar den kardiovaskulära risken, det vill säga om den redan är minskad genom grundbehandlingen jämfört med risken för studiedeltagare vid baslinjen i studierna. Osäkerhet föreligger därför avseende huruvida storleken av Repathas effekt beror på patientens grundbehandling.

[-----
-----]

-----] För att överförbarheten till en svensk kontext samt till diabetespacienter 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 av idag. Ett exempel på en sådan tidsfaktor som ingen av de studierna troligtvis lyckas fånga är de framsteg man gjort inom strokevården på senare tid, men eftersom Wilson m.fl.(2012) och Danese m.fl.(2020) båda är utförda på 00-talet bedöms de vara lika ur denna aspekt.

En svensk retrospektiv studie [17] som utfördes 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. 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. Vidare var andelen diabetiker cirka 40 procent i den svenska populationen och därför både mer lik populationen i Wilson-studien samt den population ansökan avser jämfört med Danese-studien.

TLV bedömer: Studier visar att behandling med evolokumab sänker LDL-kolesterol hos diabetespacienter.

Utifrån resultaten från kliniska- och registerstudier bedömer TLV att det är rimligt att anta att risken för kardiovaskulära händelser hos patientgruppen som avses i denna ansökan minskar genom tillägg av Repatha till behandling med statin och ezetimib jämfört med inget tillägg.

TLV finner ingen anledning att frånga den tidigare bedömningen att storleken på riskreduktionen vid behandling med PCSK9-hämmare i förhållande till LDL-sänkning är jämförbar med statinbehandling. Det bedöms därför rimligt att utgå från CTTC-projektets resultat avseende riskreduktion för enskilda kardiovaskulära händelser även i detta ärende.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter med diabetes som har mycket hög risk för kardiovaskulära händelser och en LDL-kolesterol på 2,6 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 2: Den hälsoekonomiska modellstrukturen

Patientkaraktäristika vid baslinjen redovisas i Tabell 3. För patienter med diabetes som har mycket hög risk för kardiovaskulära händelser hämtas data från svensk retrospektiv patientkohortstudie publicerad av Rawshani m.fl. (2018)[7].

Tabell 3: Patientkaraktäristika för analyserad patientgrupp vid baslinjen

Patientkaraktäristika	Diabetespatienter med mycket hög risk för kardiovaskulära händelser
Ålder	60 år
Andel kvinnor	[--]%
Medel LDL-kolesterol mmol/L	2,6
Ingen tidigare kardiovaskulär händelse (ingen ASCVD ¹)	100%

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

TLV:s diskussion:

Eftersom en andel av patientgruppen är patienter med tidigt debuterande typ 1-diabetes och lång sjukdomsduration har TLV gjort känslighetsanalyser med tidigare ingångsålder i modellen. Det är dock endast en liten andel av hela patientpopulationen som omfattas av ansökan som kan bli aktuell för behandling med Repatha så tidigt som i 30 eller 40 års ålder.

TLV:s bedömning: 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[6]. 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-kolesterol-sänkning till en relativ riskreduktion av kardiovaskulära händelser genom Cholesterol Treatment Trialists Collaboration projektet [12]. CTTC-projektet visar den relativa riskreduktionen för kardiovaskulära händelser per 1 mmol/l sänkning i LDL-kolesterol (tabell 4). Detta innebär att för varje minskning av LDL-kolesterolnivå 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: 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 kompositmålet (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

	Relativ 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 och redovisas i korthet nedan:

1. En frekvens (rate) tas fram över antalet kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död) som inträffar per år. För diabetespatienter med mycket hög kardiovaskulär risk utan tidigare kardiovaskulära händelse hämtas en frekvens av kardiovaskulära händelser på 2,97 per 100 patientår från Rawshani m.fl. (2018)[7] och justeras till [---] per 100 patientår, med hjälp med data från Socialstyrelsen. Efter patienter får en kardiovaskulär händelse används en frekvens på 7,33 per 100 patientår hämtade från Lindh m.fl. (2018)[18].
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)[14]. 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)[14]

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

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 [19]. 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 Wilson m.fl. (2012)[15] 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)[14] 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).

Vidare anser TLV att den årligen frekvensen vid baslinjen är förenade med osäkerhet. Detta eftersom diabetespatienter idag har bättre behandling än när studierna utfördes och det är oklart hur dessa behandlingar påverkar den kardiovaskulära risken som modelleras vid baslinjen. TLV konstaterar dock att antalet vunna QALYs är i linje med tidigare ärende för kliniskläkemedlet Leqvio (dnr 3870/2020) i vilket utvärderades med liknande patientpopulation. TLV visar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas när den årliga frekvensen vid baslinjen justeras.

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-projektet.

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

Patienter utan en historik av kardiovaskulär händelse tillskrivs en hälsorelaterad livskvalitet som är justerad för ålder och kön, se Tabell 8. Samtliga patienter startar i hälsotillståndet ingen historik av kardiovaskulärhändelse.

När patienterna får en kardiovaskulär händelse tillämpas samma livskvalitetsvikter som använts i tidigare ärende för Repatha (dnr 1965/2021). Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med tidigare kardiovaskulär händelse hämtas från en studie från Storbritannien [20]. I studien fick 200 personer från den allmänna befolkningen värderade hälsostadier genom Time Trade Off (TTO)-metoden. Dessa redovisas i Tabell 9 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 för patienter utan en historik av kardiovaskulär händelse justerad utifrån ålder och kön

Ålder	Man	Kvinna
[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]

Tabell 9: Hälsorelaterad livskvalitet för patienter med tidigare historik av kardiovaskulär händelse

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 10 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 48 900 kronor per år när förpackningen med sex injektionspennor används.

Tabell 10: Kostnader för läkemedel

Produktnamn	Förp.stl.	AUP	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 (1965/2021). Företaget använder en retrospektiv kohortstudie i Sverige som utifrån registerdata har uppskattat vårdkostnader för det första året och efterföljande år efter olika kardiovaskulära händelser[21], se tabell 11. Vårdrelaterade kostnader har enbart justerats för inflation till år 2022.

I företagets grundscenario inkluderas även indirekta kostnader i form av produktionsbortfall som förknippas med patienter som fått en hjärtinfarkt eller stroke.

Tabell 11: 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 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 i TLV:s grundscenario.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter med diabetes som har mycket hög risk för kardiovaskulära händelser, och LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre 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 292 700 kronor för diabetespatienter med mycket hög kardiovaskulär risk och har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

TLV bedömer att den bästa uppskattningen av kostnad per vunnet QALY till 316 300 och 357 900 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 8.1.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 8.1.3. TLV:s scenarioanalyser 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) [6].
- Förhållandet mellan LDL-kolesterolsänkning och riskreduktion hämtas från CTTC-projektet [11, 12].
- Risken för kardiovaskulära händelser minskar direkt efter att behandlingen påbörjats.
- Kostnaden per vunnet QALY utgår från beräkningar på ett lägsta LDL-gränsvärde för de ansökta patientgrupperna.
- Riskkvoter för bakomliggande kardiovaskulära händelser baseras på studien av Danese m.fl. (2020)[14].

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppskattas behandling med Repatha kosta cirka 224 000 kronor mer än jämförelsealternativet och resulterar i 0,77 vunna kvalitetsjusterade levnadsår (1,68 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 292 648 kronor med hänsyn till gällande sidoöverenskommelse.

Tabell 12: Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Företagets grundscenario	Repatha	Inget tillägg till statin och ezetimib	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	224 016 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	1,68

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,77
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			292 684 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 13.

Tabell 13: Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario	224 016 kr	0,77	292 684 kr
CTTC-analys	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
3 riskfaktorer	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Danese m.fl. (2020).	[-----] 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 316 300 och 357 900 kronor.

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

När riskkvoterna från Danese m.fl. (2020) används skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 316 300 kronor för patienter med diabetes och mycket hög kardiovaskulär risk, vilket är samma som företagets grundscenario men där indirekta kostnader exkluderats.

Tabell 14: 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	242 107 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	1,68
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,77
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			316 322 kr

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

När riskvoterna från Danese m.fl. (2020) används skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 357 900 kronor för patienter med diabetes och mycket hög kardiovaskulär risk.

Tabell 15: 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	254 292 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	1,57
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,71
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			357 856 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalys utgår från TLV:s scenarioanalys där riskkvoter 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, ingångsålder i modellen och tidshorisont.

Tabell 16: TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		242 107 kr	0,77	316 322 kr
Ålder när patienterna går in i modellen (60 år)	40 år	358 496 kr	0,70	511 458 kr
	30 år	406 379 kr	0,53	768 061 kr
CTTC-studien	Sekundärt effektmått från FOURIER	263 082 kr	0,85	309 025 kr
	Ingen riskreducerande effekt på kardiovaskulär död	222 677 kr	0,25	882 470 kr
	Viktat utfallsmått FOURIER, ODESSEY och CTTC (dnr 1965/2021)	242 347 kr	0,65	367 066 kr
LDL-kolesterolsänkning (59%)	LDL-kolesterolsänkning (50%)	243 066 kr	0,77	369 987 kr
	LDL-kolesterolsänkning (65%)	241 508 kr	0,84	288 875 kr
Frekvens vid baslinjen (diabetes+ ingen ASCVD: [---] & diabetes + ASCVD: 7,33)	2,97 (Rawshani m.fl.)	259 737 kr	0,64	403 192 kr
	ASCVD: 6,29	244 991 kr	0,74	331 535 kr
Hälsorelaterad livskvalitet	ARA (2010)	224 016 kr	0,74	303 874 kr
Dosering: 140 mg varannan vecka	Dosering: 420 mg en gång i månaden	325 848 kr	0,77	449 369 kr
Diskontering	0%	350 677 kr	1,45	242 423 kr
	5%	197 025 kr	0,52	376 857 kr
Tidshorisont	10 år	131 936 kr	0,10	1 281 901 kr
	25 år	223 048 kr	0,54	413 416 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 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 scenarioanalyser 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 Repatha som tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib jämfört med inget tillägg till maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib till 316 300 och 357 900 kronor för diabetespatienter med mycket hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

TLV bedömer att osäkerheterna i resultat är medelhög. Detta beror främst på antagandet om Repathas riskreducerande effekt på kardiovaskulär död.

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 är ett osannolikt 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.

Vidare konstaterar TLV att kostnaden per vunnet QALY med hänsyn tagen till sidoöverenskommelse är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad om patienterna är under 40 år när de går in i den hälsoekonomiska modellen. TLV konstaterar dock att endast en liten andel av den hela patientpopulationen som omfattas av ansökan som kan bli aktuell för behandling med Repatha så tidigt som i 30 eller 40 års ålder.

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 beslut 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-sänkning 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.

10 Referenser

- [1] P.Fors. (2022). Diabeteshandboken. Available: <https://www.diabeteshandboken.se/>
- [2] 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.
- [3] JanusinfoRegion 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](https://klokalistan.se/4.2c43dd6b18529c08d8910d38.html) (åtkomst 5-10-2023).
- [4] 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).
- [5] R. Rosenson, M.L. Daviglius, Y. Handelsman, P. Poyyilli, H. Bays, M.L. Monsalvo *et al.* " Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study" *Diabetologia*, 62:948-958, 2019, <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4856-7>.
- [6] 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.
- [7] A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén, N. Sattar, B. Eliasson, A-M. Svensson *et al. et al.*, "Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes," *N Engl J Med*, vol. 379, no. 7, pp. 633-644, Aug 16 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
- [8] R. S. Rosenson, M.L. Daviglius, Y. Handelsman, P. Poyyilli, H. Bays, M.L. Monsalvo *et al.*, "Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study," *Diabetologia*, vol. 62, no. 6, pp. 948-958, Jun 2019, doi: 10.1007/s00125-019-4856-7.
- [9] A. J. Lorenzatti, F.G. Eliaschewitz, Y. Chen, J. Lu, A. Baass, M.L. Monsalvo *et al.*, "Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERTSON clinical trial," *Diabetes Obes Metab*, vol. 21, no. 6, pp. 1455-1463, Jun 2019, doi: 10.1111/dom.13680.
- [10] M. L. O'Donoghue, R.P. Giugliano, S.D. Wiviott, D. Atar, A. Keech, J.F. Kuder *et al., 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.
- [11] Cholesterol Treatment Trialists webbsida. www.cttcollaboration.org (2023).
- [12] 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.
- [13] Cholesterol Treatment Trialists, "Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis," *Lancet*, vol. 371, no. 9607, pp. 117-25, Jan 12 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
- [14] M. D. Danese, P. Pemberton-Ross, D. Catterick, and G. Villa, "Estimation of the increased risk associated with recurrent events or polyvascular atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom," *Eur J Prev Cardiol*, p. 2047487319899212, Jan 21 2020, doi: 10.1177/2047487319899212.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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/
- [20] 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.
- [21] 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.

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.