



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

2022035409

Datum 15 februari 2023
Betreft GVS-advies icosapent-ethyl (Vazkepa®)

Onze referentie

2022035409

Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden brief van 16 september 2022, waarin per abuis op enkele plekken de verkeerde samengestelde uitkomstmaat genoteerd stonden. Deze zijn zowel in deze brief als in het Farmacotherapeutisch rapport gecorrigeerd.

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u in deze brief over icosapent-ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculair risicofactor.

De aanleiding voor dit advies is uw verzoek van 30 maart 2022 (CIBG-22-03602) om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of icosapent-ethyl onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Icosapent-ethyl kan op bijlage 1B geplaatst worden. Voor de volledige geregistreerde indicatie heeft icosapent-ethyl een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Wat betreft de kosteneffectiviteit bestaat een groot verschil tussen de subgroepen "primaire preventie" en "secundaire preventie". Daarom adviseert het Zorginstituut icosapent-ethyl alleen te vergoeden in het kader van "secundaire preventie"; dit betreft met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening. Aangezien icosapent-ethyl met de huidige prijs voor de behandeling van deze patiënten niet kosteneffectief is, adviseert het Zorginstituut een korting van 30% te onderhandelen.

Hieronder licht ik onze bevindingen en eindconclusie toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Om tot een advies te komen, heeft het Zorginstituut icosapent ethyl beoordeeld aan de hand van de

vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt bij zijn pakketbeoordelingen geadviseerd door twee onafhankelijke commissies:

- de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit; en
- de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging.

Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
15 februari 2023

Onze referentie
2022035409

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap en praktijk

De werkzaamheid van icosapent-ethyl werd onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd fase 3 onderzoek (REDUCE-IT studie) met een mediane follow-up duur van 4,9 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit vijf componenten, namelijk cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris. Het secundaire eindpunt bestaat eveneens uit samengestelde componenten, namelijk cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct en niet fatale beroerte. Icosapent-ethyl resulteerde in een statistisch significante en klinisch relevante verlaging van het primaire eindpunt met 24,8% ten opzichte van placebo en 26,5% voor het secundaire eindpunt.

De effectiviteit van icosapent-ethyl is ook onderzocht in de primaire en secundaire preventiegroep middels een subgroepanalyse. De resultaten van de subgroepanalyse suggereren dat icosapent-ethyl minder effectief is in de primaire preventie groep dan de secundaire preventiegroep. Dit verschil is echter niet statistisch significant. Tevens blijft het effect van icosapent-ethyl in beide subgroepen klinisch relevant.

Een belangrijk kritiekpunt op de registratiestudie is het gebruik van minerale olie als placebo, omdat het waarschijnlijk niet volledig inert is en daardoor mogelijk negatieve invloeden op cardiovasculaire uitkomsten heeft. De negatieve invloed van minerale olie verklaart ongeveer 0,3 tot 3% van cardiovasculaire voorvallen in de placebogroep. Rekening houdend met deze overschatting is het effect van icosapent-ethyl voornamelijk statistisch significant en klinisch relevant.

Icosapent ethyl voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden (tenminste 1,7 en ten hoogste 5,6 mmol/l) en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke zorg.

¹ *Pakketbeheer in de praktijk 3* (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie* (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ *Rapport kosteneffectiviteit* (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

Budgetimpactanalyse

De apotheekinkoopprijs van een fles met 120 capsules met 998mg icosapent-ethyl per capsule bedraagt € 200. De kosten per patiënt per jaar van icosapent-ethyl bedragen €2.433,33. Opname op lijst 1B van het GVS van icosapent-ethyl zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €36,8 miljoen voor de volledige geregistreerde indicatie (€12,6 miljoen primaire preventiegroep en €24,2 miljoen secundaire preventiegroep) in het derde jaar na opname in het pakket.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteitsanalyse is van voldoende methodologische kwaliteit. De registratiehouder rapporteert een deterministische ICER van €20.524 per gewonnen QALY voor icosapent-ethyl ten opzichte van standaardbehandeling. Hier wordt geen rekening gehouden met het negatieve behandelingseffect van de placebo toegevoegd aan de statine. Daarnaast neemt de registratiehouder aan dat het effect 20 jaar behouden blijft.

Het Zorginstituut is van mening a) dat het mogelijke negatieve effect van placebo toegevoegd aan de statine qua omvang onzeker is en b) dat bij het meenemen van treatment waning (afname van het effect na stoppen van de behandeling) een periode van 10 jaar beter was geweest in de basecase analyse. Een ICER-range die berust op zowel treatment waning (na 10 jaar) als het mogelijke negatieve behandelingseffect van de placebo toegevoegd aan statine (1,5% - 3%), acht het Zorginstituut aannemelijker.

De ICER-range voor de gehele populatie loopt van €34.528 (bij een 1,5% afname van het behandelingseffect) tot €38.003 per gewonnen QALY (bij een 3% afname van het behandelingseffect). Binnen deze range is het middel niet kosteneffectief. Op basis van de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 45% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Op basis van de bovengrens van de range zou de prijskorting ongeveer 50% moeten zijn.

Binnen de totale populatie zijn twee subgroepen te onderscheiden: een primaire preventie groep en een secundaire preventiegroep.

Voor de primaire preventiegroep bedraagt de ziektelast 0,35 en de referentiewaarde €20.000/QALY. De ICER range voor deze groep is dan €133.222 - €165.191 per gewonnen QALY. Bij de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 85% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Bij de bovengrens zou de prijskorting 90% moeten zijn.

Voor de secundaire preventiegroep bedraagt de ziektelast 0,40 en is de referentiewaarde eveneens €20.000/QALY. De ICER range voor deze groep is dan €25.533 - €27.884. Bij de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 25% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Bij de bovengrens zou de prijskorting 30% moeten zijn.

Eindconclusie

Icosapent-ethyl kan op bijlage 1B geplaatst worden. Voor de volledige geregistreerde indicatie heeft icosapent-ethyl een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Wat betreft de kosteneffectiviteit bestaat een groot verschil tussen de subgroepen "primaire preventie" en "secundaire preventie". Daarom adviseert het Zorginstituut icosapent-ethyl alleen te vergoeden in het kader van "secundaire preventie"; dit betreft met statine behandelde patiënten

met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening. Aangezien icosapent-ethyl met de huidige prijs voor de behandeling van deze patiënten niet kosteneffectief is, adviseert het Zorginstituut een korting van 30% te onderhandelen.


Wanneer de toepassing van icosapent-ethyl na een succesvolle prijsonderhandeling wordt opgenomen in het pakket, adviseert Zorginstituut Nederland de volgende vergoedingsvoorwaarde:

Voorwaarde icosapent-ethyl

Uitsluitend voor een verzekerde met een vastgestelde cardiovasculaire aandoening

- die met statine behandeld wordt,
- een hoog cardiovasculair risico heeft,
- met verhoogde triglyceriden (tenminste 1,7 en ten hoogste 5,6 mmol/l)

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
15 februari 2023

Onze referentie
2022035409

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculair risicofactor.

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 19 augustus 2022 gesproken over de vraag of icosapent ethyl bij de in de titel genoemde indicatie opgenomen moet worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering heeft de fabrikant Amarin ingesproken. Die stelde twee punten aan de orde. Ten eerste dat zij van mening is dat het Zorginstituut van zeer conservatieve scenario's, bijvoorbeeld ten opzichte van de NICE, is uitgegaan bij het berekenen van kortingspercentages. Ten tweede dat zij zich bewust is van de verschillen in doelmatigheid van het geneesmiddel in de verschillende subpopulaties. Dat heeft in enkele andere landen ertoe geleid dat het middel alleen wordt vergoed voor de groep patiënten waarbij het middel in het kader van secundaire preventie wordt ingezet.

Vertrekpunt voor het advies van de commissie:

De commissie spreekt haar waardering uit dat de fabrikant bereid was haargezichtspunten met de commissie te delen.

De volgende punten hebben het vertrekpunt gevormd voor de discussie in de commissie.

- De behandeling met icosapent ethyl voldoet bij de genoemde indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling is echter niet kosteneffectief. De ICER-range voor de totale groep loopt van €34.528 tot €38.003 per gewonnen QALY bij een referentiewaarde van 20.000 euro per QALY (die geldt bij een ziektelast van 0.39, zoals voor deze groep berekend). Er zou een korting 35 tot 45% nodig zijn om het middel kosteneffectief te laten zijn.
- Binnen deze totale groep zijn echter subpopulaties te onderscheiden, namelijk een groep waarbij het middel in het kader van primaire preventie (patiënten hebben nog geen cardiovasculair incident gehad) wordt ingezet en een groep waarbij het middel in het kader van secundaire preventie (patiënten hebben al eens een cardiovasculair incident meegemaakt) wordt ingezet waarvoor. Voor de eerste subgroep is de ziektelast lager dan voor de tweede subgroep (respectievelijk 0,34 en 0.40). Voor beide groepen geldt een referentiewaarde van 20.000 euro per QALY.
- De kosteneffectiviteit in de "primaire preventie groep" is veel ongunstiger dan in de "secundaire preventiegroep". De ICER-ranges zijn respectievelijk €133.222 - €165.191 en €25.533 - €27.884. Dat betekent dat in de "primaire preventie groep" een veel hogere korting nodig is om te kunnen spreken van een kosteneffectieve behandeling dan in de "secundaire preventie groep": respectievelijk 85 tot 90% versus 25 tot 30%.

Gedachtevorming

Tijdens de gedachtenvorming heeft de commissie de hier boven genoemde overwegingen afgewogen en waar relevant genuanceerd. Daarbij stond het grote verschil in kosteneffectiviteit tussen beide subgroepen centraal en de vraag wat dit uiteindelijk zou moeten betekenen voor het advies. Weliswaar voldoet het middel voor de hele groep aan de stand van de wetenschap en praktijk, maar een dergelijk groot verschil in kosteneffectiviteit tussen de beide subgroepen zou maatschappelijk moeten meewegen. Het grote verschil in kosteneffectiviteit is vooral het gevolg van de geringe winst in QALY's (0.089-0.072, dat gelijk staat aan een winst van slechts één maand in goede gezondheid) in geval van primaire preventie. De commissie heeft zich dan ook de vraag gesteld of een dergelijk klein effect vanuit maatschappelijk perspectief relevant is om vanuit publieke middelen te vergoeden. Bij een ongunstige kosteneffectiviteit speelt ook verdringing een rol. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. In geval van primaire preventie gaat het om een budgetimpact van ruim 12 miljoen euro. Ook is er gesproken over de mogelijke negatieve effecten van de behandeling met icosapent ethyl bij primaire preventie op leefstijlveranderingen, maar hierover bestond in de commissie geen consensus.

Advies

Alles afwegende acht de commissie vergoeding van icosapent ethyl voor primaire preventie (patiënten met diabetes met minstens één cardiovasculair risicofactor) vanuit maatschappelijk perspectief niet aangewezen. Wanneer het middel wordt ingezet in het kader van secundaire preventie, adviseert de commissie het geneesmiddel niet in de basisverzekering op te nemen, tenzij een korting van 25-30% op de vraagprijs wordt onderhandeld. Een prijs boven de referentiewaarde acht de commissie vanwege verdringingseffecten niet aangewezen.



Farmacotherapeutisch rapport icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum	12 juli 2022
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021042116
Volgnummer	2022015342
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	R. Al Dulaimi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1	Inleiding 9
1.1	Aanleiding 9
1.2	Achtergronden 10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek 15
2.1	Vraagstelling 15
2.2	Zoekstrategie 16
2.3	Selectiecriteria 17
3	Resultaten 19
3.1	Resultaten literatuursearch 19
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies 19
3.3	Gunstige effecten interventie 21
3.4	Ongunstige effecten 24
3.5	Ervaring 26
3.6	Toepasbaarheid 26
3.7	Gebruiksgemak 27
4	Eindbeoordeling 29
4.1	Bespreking relevante aspecten 29
4.2	Eindconclusie 30
5	Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31
5.1	Oud advies 31
5.2	Nieuw advies 31

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline tabel 41

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45

Literatuur 47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
apoB	Apolipoproteïn B
ARR	Absolute risicoreductie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CVRM	Cardiovasculair risicomanagement
DHA	Docosahexaeenzuur
EMA	European Medicine Agency
EPA	Eicosapentaeenzuur
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDL-C	High density lipoproteïne – cholesterol
HR	Hazard ratio
hsCRP	High-sensitivity C-reactive protein
HTG	Hypertriglyceridemie
LDL-C	Low density lipoproteïne – cholesterol
MACE	Major adverse cardiovascular events
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NHG	Nederlandse Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number needed to treat
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TG	Triglyceride
TIA	Transient Ischemic Attack

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van icosapent ethyl (Vazkepa®; hierna IPE) bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor. IPE is daarbij vergeleken met placebo als aanvulling op statinebehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van IPE versus placebo bij met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceride en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of met diabetes mellitus en minstens een cardiovasculaire risicofactor, is onderzocht in één RCT (REDUCE-IT studie). De resultaten laten zien dat IPE een klinisch relevant effect heeft op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris (HR 0,752; 95%-BI: 0,682-0,830; NNT: 21). Tevens heeft IPE een klinisch relevant effect op het secundair samengesteld eindpunt (harde MACE-uitkomsten) cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct en niet-fatale beroerte (HR: 0,735; 95%-BI: 0,651-0,830; NNT: 28). Op de kans op sterfte ongeacht oorzaak heeft IPE geen statistisch significant effect.

Er zijn enige kritiekpunten op de REDUCE-IT studie ten aanzien van het gevonden effect van IPE op de samengestelde primaire en secundaire uitkomstmaten. Het eerste kritiekpunt is het gebruik van minerale olie in de placebogroep. Doordat minerale olie mogelijk niet volledig inert is, kan het een negatieve invloed hebben op de primaire en secundaire uitkomstmaten. Uit een scenario analyse blijkt dat dit effect in het uiterste geval kan oplopen tot 10%. Dit zou zich vertalen naar een relatieve risicoreductie van 16,5% in plaats van 26,5% en 14,8% in plaats van 24,8% voor respectievelijk de 3p-MACE en 5p-MACE uitkomsten. Dit is echter een extreme schatting, aangezien er geen rekening is gehouden met het natuurlijke beloop. Volgens de realistischere scenario analyse van de registratiehouder waarin dat minerale olie verantwoordelijk is voor een toename van 0,3-3% in cardiovasculaire voorvallen, vertaalt de overschatting zich tot een relatieve risicoreductie van 23,5 tot 26,2%. De CHMP concludeerde op basis van de worst-case scenario analyse dat het positieve effect van IPE op MACE-uitkomsten vooralsnog robuust en relevant is. Hierom wordt aangenomen dat het effect van IPE in de geïndiceerde populatie nog steeds statistisch significant en klinisch relevant is, zelfs in het extreme geval waar de resultaten met 10% overschat zijn. Daarnaast laten voorgaande klinische onderzoeken met omega-3-vetzuren niet hetzelfde positieve effect zien op cardiovasculaire uitkomsten. Dit verschil is mogelijk te verklaren doordat de samenstelling van IPE verschilt van de samenstelling van omega-3-vetzuren en door het verschil in dosering (4g/dag IPE versus 1g/dag omega-3-vetzuren). De CHMP concludeert op basis van klinische data dat IPE beschouwd moet worden als een nieuwe werkzame stof. Hierom is het aannemelijk dat het gevonden effect in de REDUCE-IT studie niet vergelijkbaar is met resultaten van voorgaande studies.

Behandeling met IPE heeft geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige

ongunstige effecten en waarschijnlijk ook niet op het percentage stakers als gevolg van deze ongunstige effecten. De meest voorkomende ongunstige effecten zijn bloedingen, perifeer oedeem en atriumfibrilleren. Het veiligheidsprofiel van IPE is acceptabel. De ervaring, toepasbaarheid en het gebruiksgemak met IPE zijn voldoende.

IPE voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat IPE een meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke zorg.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van icosapent ethyl (Vazkepa®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 11 juli 2022

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van icosapent ethyl (IPE) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam icosapent ethyl (Vazkepa®) zachte capsule</i>
<i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i> IPE (Vazkepa®) is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verminderen bij volwassenen met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceride ($\geq 1,70$ mmol/l) en <ul style="list-style-type: none">• een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of• diabetes, en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> IPE heeft een therapeutische meerwaarde bij de geregistreerde indicatie: om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verminderen bij volwassenen met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden ($\geq 1,7$ mmol/L). Patiënten met een hoog cardiovasculair risico (of hoger) worden gedefinieerd als een van de onderstaande groepen: <ul style="list-style-type: none">• een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of• diabetes, en minstens één cardiovasculaire risicofactor.
<i>Doseringsadvies^[1]:</i> De aanbevolen dagelijkse orale dosis is 4 capsules, tweemaal daags in te nemen als twee capsules van 998 mg.
<i>Samenstelling^[1]:</i> Elk capsule bevat 998 mg IPE en maltitol, sorbitol en sojalecithine als hulpstoffen met bekend effect.
<i>Werkingsmechanisme^[1]:</i> IPE is een stabiele ethylester van het omega 3-vetzuur eicosapentaenzuur (EPA). De werkingsmechanismen die bijdragen aan het verminderen van cardiovasculaire voorvallen door IPE zijn niet geheel duidelijk. De mechanismen bestaan waarschijnlijk uit meerdere factoren, waaronder een verbeterd lipoproteïneprofiel met vermindering van triglyceriderijke lipoproteïnen, anti-inflammatoire en antioxiderende effecten, vermindering van macrofaagaccumulatie, verbeterde endotheelfunctie, toegenomen dikte/stabiliteit van fibreus kapsel en remmende effecten op trombocytenuitstrooming. Elk van deze mechanismen kan de ontwikkeling, progressie en stabilisatie van atherosclerotische plaques alsook de gevolgen van plaqueruptuur gunstig beïnvloeden. Preklinische en klinische onderzoeken bevestigen deze voordelen bij gebruik van EPA.
<i>Bijzonderheden:^[2]</i> De CHMP heeft op basis van de beschikbare klinische gegevens geoordeeld dat IPE als nieuwe werkzame stof wordt beschouwd. De eigenschappen ten aanzien van de werkzaamheid verschillen namelijk van mengsels van bestanddelen die in geneesmiddel(en) zitten die eerder zijn geregistreerd, namelijk omega-3-vetzuur ethyl esters.

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Dyslipidemie

Atherogene dyslipidemie wordt veelal gekenmerkt door verhoogde triglyceride-levels (TG), triglyceriderijke lipoproteïne en hun restanten, en komt bij meer dan 20% van de Europese patiëntenpopulatie voor.^[3] Daarnaast wordt dyslipidemie gekenmerkt door suboptimale levels high-density-lipoproteïne cholesterol (HDL-C) en een verhoogd concentratie low-density-lipoproteïne (LDL).^[3] LDL is de belangrijkste drager van cholesterol en is atherogeen. Dyslipidemie leidt tot atherosclerose, een abnormale vorming en opeenhoping van plaques op slagaderwanden, die daarbij kenmerken vertonen van chronische ontsteking. Na verloop van tijd zorgen plaques ervoor dat de bloedvaten verstijven, vernauwen of verstopt raken, of zelfs scheuren waarbij bloedstolsels kunnen ontstaan. Dit leidt tot veelvoorkomende (ischemische) cardiovasculaire voorvallen, zoals een myocardinfarct en beroerte.^[4]

Hypercholesterolemie

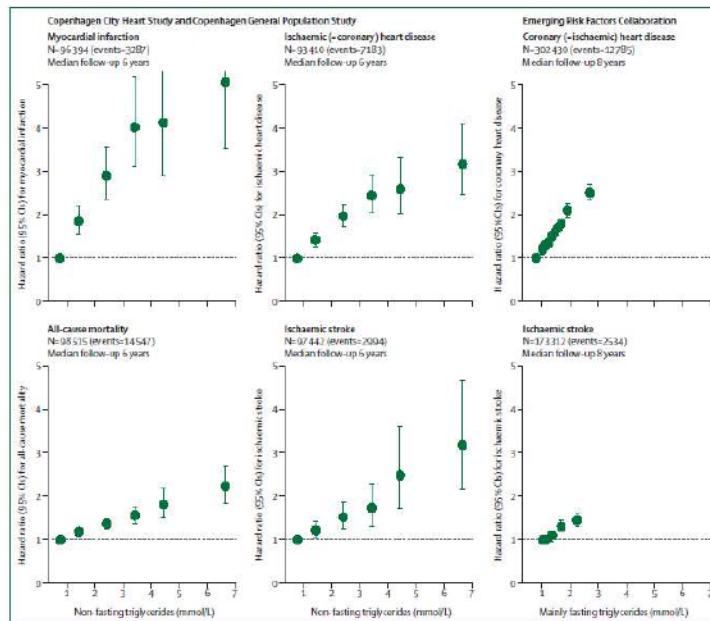
Cholesterol is een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Hierom wordt in internationale richtlijnen als ook de Nederlandse richtlijn behandeling van hypercholesterolemie aanbevolen om de kans op cardiovasculaire voorvallen te verminderen. Het bewijs dat vermindering van plasma LDL-C het risico op cardiovasculaire voorvallen vermindert is ondubbelzinnig.^[5] De Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement uit 2019 (CVRM-richtlijn) beveelt een statinebehandeling (atorvastatine, rosuvastatine of simvastatine) aan als eerste stap in de farmacotherapie van hypercholesterolemie.^[5] Als de LDL-streefwaarde niet bereikt wordt ondanks intensivering van de statinebehandeling, kan ezetimib of een PCSK9-remmer daaraan toegevoegd worden. De verlaging van het LDL-C met statines, ezetimib en PCSK9-remmers is een belangrijk doel bij de preventie van hart- en vaatziekten.^[5] Daarnaast verlagen statines bij patiënten met een verhoogde TG-gehalte (>2,8 tot <4,5 mmol/l) dit met 22 tot 45%.^[3]

Resterend cardiovasculair risico

Ondanks de bovengenoemde therapieën blijven cardiovasculaire aandoeningen de primaire oorzaak van sterfte wereldwijd.^[2] Het risico op cardiovasculaire voorvallen dat ondanks behandeling met de huidige evidence-based aanbevolen zorg aanhoudt bij patiënten, wordt het resterende cardiovasculaire risico genoemd.^[6] Bij met statines behandelde patiënten is het resterende cardiovasculaire risico ongeveer 40%, ondanks het bereiken van het LDL-C doel.^[6] Dit wijst op additionele, onafhankelijke risicofactoren die ondanks LDL-C stabilisatie het risico op hart- en vaatziekten verhogen.

Hypertriglyceridemie

Een onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten is een verhoogd TG-gehalte, ook wel hypertriglyceridemie (HTG) genoemd.^[5] In de algemene populatie hebben twee Deense studies aangetoond dat hoge TG-spiegels het risico op cardiovasculaire voorvallen verhogen.^[7, 8] Ten opzichte van een normale TG-spiegel (0,8 mmol/l) is een nuchtere TG-spiegel van 6,6 mmol/l in de algemene populatie geassocieerd met een vijfvoudig verhoogd risico op een myocardinfarct, een drievoudig verhoogd risico op ischemische hartziekte en ischemische beroerte, en een tweevoudig verhoogd risico op algehele sterfte (zie figuur 1).^[7] Hierom wordt in de CVRM-richtlijn een nuchtere TG-waarde van >1,7 mmol/l gezien als een marker voor een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.^[5]



Figuur 1. Associaties tussen een verhoogd triglyceridewaarde en de incidentie cardiovasculaire voorvallen en algehele sterfte. Afkomstig van de twee Deense studies *the Copenhagen City Heart Study* (linker en middelste grafieken) en *the Copenhagen General Population Study* (rechter grafieken).^[8]

Risico op hart- en vaatzieken inschatten

Alle richtlijnen voor de preventie van hart- en vaatziekten bevelen beoordeling van het totale risico op hart- en vaatziekten aan, aangezien atherosclerose meestal het gevolg is van meerdere risicofactoren. In de CVRM-richtlijn zijn risicocategorieën voor patiënten aangewezen op basis van enkelvoudige morbiditeits- en risicofactor-criteria (zie tabel 1)

Tabel 1. Risicocategorieën^[5]

<p>Zeer hoog risico (leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen)</p>	<p>Personen die vallen in een van de volgende categorieën:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte, waaronder acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van beeldvorming geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte' Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangrijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolemie (totaalcholesterol > 8mmol/l) dan wel ernstig verhoogde bloeddruk (≥180 mmHg). Ernstige chronische nierschade: eGFR <29 mL/min/1.73 m², of eGFR 30-44 mL/min/1.73 m² met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² met ACR >30 mg/mmol. Een berekende SCORE ≥10%.
---	--

<p><i>Hoog risico (leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)</i></p>	<p>Personen die vallen in een van de volgende categorieën:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180 mmHg. • De meeste andere personen met diabetes mellitus (met uitzondering van jongeren met type 1 diabetes mellitus en zonder klassieke risicofactoren, die een laag of matig risico kunnen hebben) • Matige chronische nierschade: eGFR 30-44 mL/min/1.73 m² met ACR <3 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² met ACR >30 mg/mmol. • Een berekende SCORE ≥5% en <10%.
<p><i>Laag tot matig verhoogd risico (leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze therapie zelden aangewezen)</i></p>	<p>Een berekende SCORE <5% voor 10 jaar. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie.</p>

Diabetes mellitus

Patiënten met diabetes hebben ook een verhoogd risico op het krijgen van cardiovasculaire aandoeningen. Het vasculair risico bij diabetes patiënten met bestaande ischemische hartziekte is ruim hoger dan voor patiënten met ischemische hartziekte zonder diabetes mellitus. Deze populatie heeft een aanzienlijk slechtere levensverwachting.^[5] Diabetes type 1 gaat, vooral bij slechte glycemische controle, eveneens gepaard met een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekte, vermoedelijk doordat de blootstelling aan hyperglycemie vaak al van jongs af aan aanwezig is.^[5] In de context van risicoschatting wordt geen onderscheid gemaakt tussen beide vormen van diabetes.^[5]

1.2.2

Symptomen en ernst

De meeste patiënten met HTG en een cardiovasculaire aandoening of diabetes met minimaal een risicofactor voor cardiovasculaire aandoening hebben geen klachten of symptomen vanwege hun HTG.^[5] Doordat zij een hoog risico op hart- en vaatziekte hebben kunnen zij echter wel symptomen van een acuut coronair syndroom (myocard infarct of instabiele angina pectoris) of stabiele angina pectoris ontwikkelen door de voortschrijdende atherosclerotische ophoping in de kransslagaders. Daarnaast kan atherosclerose van de hersenslagaders leiden tot een TIA en in een later stadium een ischemische beroerte.

Cardiovasculaire aandoeningen zijn verantwoordelijk voor meer dan 4 miljoen sterfgevallen in Europa per jaar.^[9] Tevens veroorzaken cardiovasculaire aandoeningen meer sterfte bij vrouwen (2,2 miljoen) dan bij mannen (1,8 miljoen).^[9] In Nederland zijn cardiovasculaire aandoeningen de tweede belangrijkste doodsoorzaak na kanker.^[10] In 2020 stierven in totaal 36.579 personen als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen. Dit is 22% van alle sterftegevallen in Nederland.^[10] Omdat patiënten met een HTG ondanks optimale LDL-C levels een verhoogd cardiovasculair risico hebben, en de sterfte door cardiovasculaire aandoeningen hoog is, is er volgens de CHMP sprake van een *unmet medical need* voor additionele behandelopties.^[2]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De geregistreerde indicatie voor IPE bestaat uit een combinatie van een aantal componenten waarvoor specifieke gegevens met betrekking tot de prevalentie en incidentie niet beschikbaar zijn. In een stapsgewijze benadering is het wel mogelijk een schatting te maken van de prevalentie van de geregistreerde indicatie. Zie voor de gedetailleerde berekening de budget impact analyse van IPE. De geschatte potentiële populatie die in aanmerking komt voor de behandeling met IPE is 131.696 patiënten.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling* CVRM-richtlijn^[5]

De CVRM-richtlijn is gezamenlijk ontwikkeld door de Nederlandse organisaties van huisartsen, internisten en cardiologen, en is in Nederland leidend. Volgens deze richtlijn is HTG een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die voldoende bewijs leveren om een streefwaarde voor triglyceriden vast te stellen, maar een nuchtere TG-spiegel van 1,7 mmol/l wordt momenteel beschouwd als een marker voor een verhoogd risico. Er is onvoldoende bewijs dat een specifieke TG-verlagende behandeling het risico op cardiovasculaire voorvallen verkleint. De CVRM-richtlijn geeft daarom aan dat de TG-concentratie momenteel geen behandeldoel is. Een uitzondering hierop is een hoge TG-concentraties van >10 mmol/l. Een dergelijk verhoogd TG-spiegel is namelijk een marker voor pancreatitis. Ter voorkoming van pancreatitis, wordt geadviseerd om de TG-spiegel te verlagen door medicamenteuze en niet medicamenteuze interventies. Echter valt dit behandeldoel buiten de scope van dit rapport.

Farmacotherapie

Volgens de CVRM-richtlijn worden voor TG-verlaging en verhoging van HDL-C primair fibraten (bezafibraat, ciprofibraat en gemfibrozil) en visolie gebruikt, maar blijkt uit klinische onderzoeken dat zij het risico op hart- en vaatziekten niet verlagen.^[5] Gezien de sterke effecten van statines op plasmalipiden en de reductie van hart- en vaatziekten, wordt routinematig gebruik van fibraten of visolie voor preventie van hart- en vaatziekten niet aanbevolen.^[5]

Europese richtlijn – ESC/EAS-guideline^[4]

De *Society of Cardiology (ESC) and de European Atherosclerosis Society (EAS) guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk* beschrijven een nuchtere TG-spiegel van >1,7 mmol/l eveneens als een risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. In deze richtlijn worden geneesmiddelen voor TG-verlaging pas aangeraden bij een TG-spiegel van >2,3 mmol/l. Tevens wordt aangegeven dat TG-spiegels niet verlaagd kunnen worden met leefstijlinterventies. Het behandelalgoritme adviseert om te starten met een statinebehandeling bij patiënten met een HTG en een hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen (TG-waarde >2,3 mmol/l). Als de TG-spiegel tussen de 1,5 en 5,6 mmol/l blijft ondanks statinebehandeling, beveelt de richtlijn aanvulling aan met IPE tweemaal daags 2g (zie figuur 2).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Statin treatment is recommended as the first drug of choice to reduce CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia [TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)]. ³⁵⁵	I	B
In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2x2 g/day) should be considered in combination with a statin. ¹⁹⁴	IIa	B
In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356}	IIb	B
In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356}	IIb	C

CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PUFA = polyunsaturated fatty acids; TG = triglyceride.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Figuur 2. ESC/EAS aanbevelingen voor patiënten met HTG.^[4]

In tegenstelling tot *de ESC/EAS-guidelines* ontbreekt in de Nederlandse richtlijn een behandeloptie voor patiënten met HTG die ondanks statinebehandeling een hoog cardiovasculair risico hebben. In de *ESC/EAS-guidelines* wordt voor die populatie wél IPE aangeraden om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verlagen. Belangrijk om op te merken is dat de CVRM-richtlijn voor het laatst is bijgewerkt in 2018.^[5] Op dat moment was de registratiestudie van IPE niet gepubliceerd (publicatie volgde in 2019) en kon het advies over IPE daarin dus nog niet opgenomen worden. Dit in tegenstelling tot *de ESC/EAS-guidelines*, die in 2019 na publicatie van de registratiestudie van IPE bijgewerkt zijn.^[4] De rol en plaats van de behandeling met IPE zijn in de Nederlandse praktijk nog niet bepaald.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van IPE (Vazkepa®) bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor vergeleken met placebo?

2.1.1 PICO

Tabel 2. PICO

Patiëntenpopulatie	Met statine behandelde volwassene patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden ($\geq 1,7$ mmol/L [≥ 150 mg/dL]) en: <ul style="list-style-type: none">• Een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of• Diabetes en minstens een andere cardiovasculaire risicofactor
Interventie	IPE als aanvulling op statine
Controle-interventie	Placebo en statine ^a
Cruciale uitkomsten	Sterfte ongeacht oorzaak ^b Cardiovasculaire uitkomstmaten ^b Ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Belangrijk	Kwaliteit van leven
Relevante follow-up duur	5 jaar ^c
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek wenselijk is.

^a De medicamenteuze preventieve behandeling van hart- en vaatziekten richt zich met name op het verlagen van LDL-C-spiegels. De eerste keus behandeling zijn statines. Als met statines het LDL-C-doel behaald is, maar TG-spiegels voornamelijk verhoogd zijn, is er geen aanvullende medicamenteuze preventieve behandeling beschikbaar om een cardiovasculair voorval te voorkomen. De vergelijkende behandeling van IPE is daarom placebo.

^b Volgens de EMA richtlijn *Guideline on Cardiovascular Disease Prevention* zijn sterfte ongeacht oorzaak (all-cause mortality) en cardiovasculaire sterfte acceptabel als primaire eindpunten.^[11]

^c Volgens de EMA-richtlijn is de follow-up duur van minimaal 1 jaar noodzakelijk om te beoordelen of een geneesmiddel cardiovasculaire aandoeningen kan voorkomen, bij voorkeur langer. Een follow-up duur van 5 jaar wordt als een redelijke follow-up duur beschouwd.^[11] Hierom wordt een follow-up duur van 5 jaar als relevant beschouwd.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele sterfte

Volgens de EMA-richtlijn gaat de voorkeur uit naar algehele sterfte (all-cause mortality) als primair uitkomstmaat of als onderdeel van een samengesteld uitkomstmaat.^[11]

Klinische relevantiegrens: de NHG-werkgroep definieert in de CVRM-richtlijn een

minimale absolute risicoreductie (ARR) van $\geq 2\%$ over 10 jaar als een klinisch relevant verschil. De corresponderende *number needed to treat* (NNT) is 50. Een hart- en vaatziekte-event wordt voorkomen wanneer 50 personen behandeld worden over 10 jaar.^[5] Dit komt overeen met een NNT van 100 over een behandelduur van 5 jaar. Een hart- en vaatziekte-event wordt voorkomen wanneer 100 personen behandeld worden over 5 jaar.

Cardiovasculaire uitkomstmaten

De NHG-werkgroep acht het risico op hart- en vaatziekten en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en mortaliteit van hart- en vaatziekten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Daarbij definieert de werkgroep niet a priori de genoemde uitkomstmaten voor morbiditeit en mortaliteit van hart- en vaatziekten, maar hanteert de werkgroep de in de studies gebruikte definities.^[5]

Samengestelde uitkomstmaten

Volgens de EMA-richtlijn worden samengestelde uitkomstmaten, waaronder fatale en niet fatale cardiovasculaire events vaak gebruikt als primaire uitkomstmaten, oftewel *major adverse cardiovascular events* (MACE).^[11] Deze uitkomstmaten reflecteren de uitkomsten die van klinische belang zijn en verhogen de statistische efficiëntie wanneer de *event-rate* laag is. Samengestelde uitkomstmaten in klinische onderzoeken ter preventie van cardiovasculaire voorvallen zijn gepast wanneer het harde uitkomsten bevat, zoals niet-fatale myocardinfarct en beroerte.^[11]

Klinische relevantiegrens: hetzelfde als bij sterfte ongeacht oorzaak.

Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut beschouwt kwaliteit van leven als een belangrijke uitkomstmaat en betreft deze uitkomstmaat alleen in zijn beoordeling als er op basis van de cruciale uitkomstmaten geen conclusie kan worden getrokken over de waarde van IPE. Voor HTG specifieke kwaliteit van leven zijn geen instrumenten beschikbaar. Voor generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D-3L en de SF-36.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten en stakers vanwege ongunstige effecten

De incidentie van ernstige (graad 3-4) interventie-gerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Daarnaast beoordeelt het Zorginstituut het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over IPE bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public

Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde onderzoeken
- Systematische review met meta-analyse
- Engelstalige artikelen

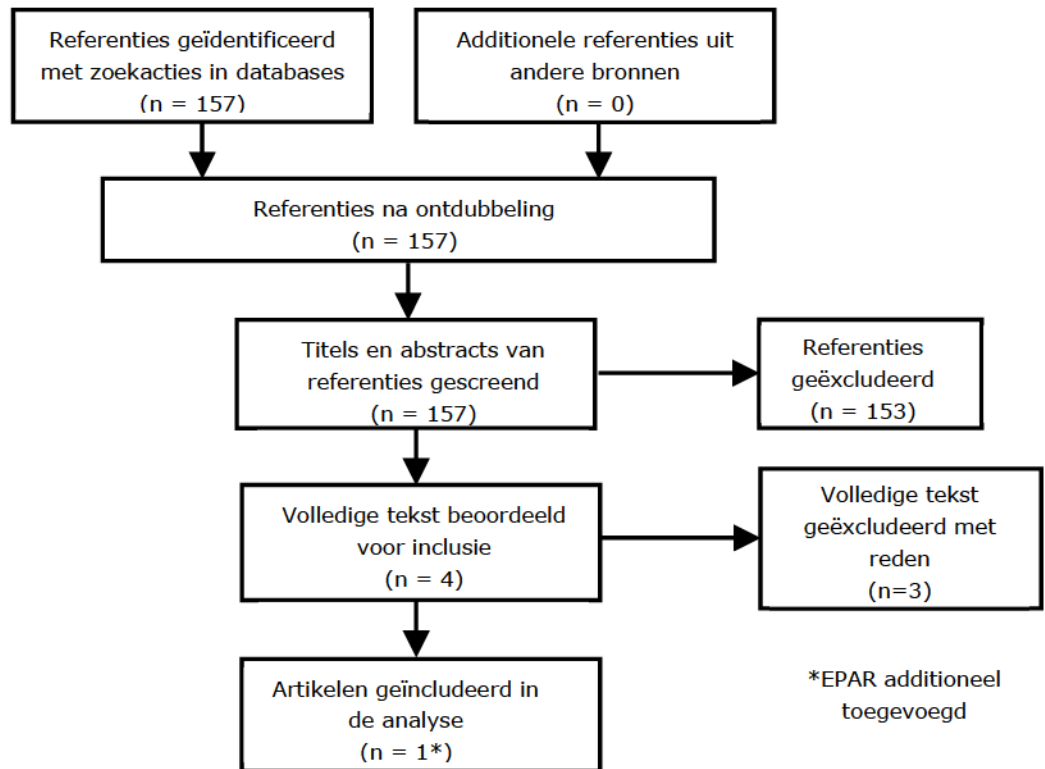
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 157 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er is een studie geselecteerd:

- De publicatie van Bhatt et al. (2019) naar de effectiviteit van IPE in statine behandelde patiënten met een TG-waarde van 1,52-5,3 mmol/l en een cardiovasculaire aandoening of met diabetes en een risicofactor.^[12]

De EPAR van IPE is additioneel toegevoegd aan de analyse

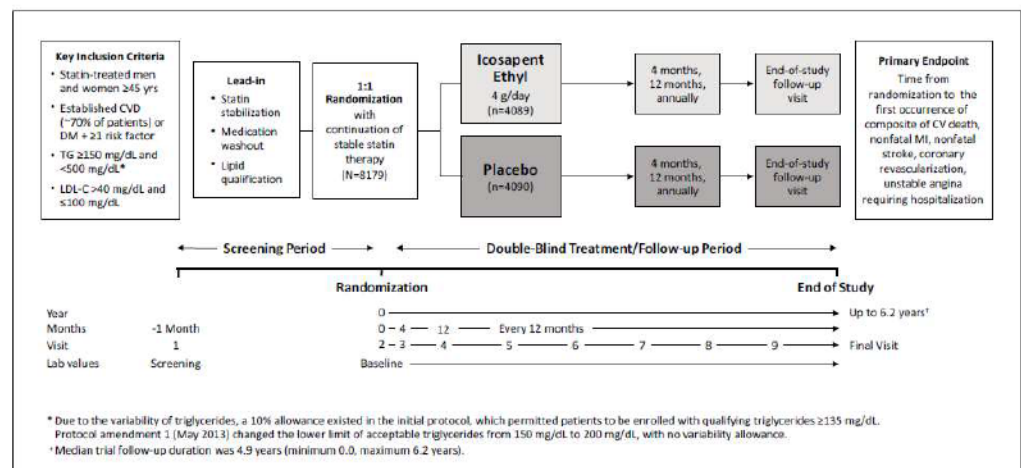
De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

REDUCE-IT onderzoek (Bhatt et al. 2019)^[12]

De effectiviteit en veiligheid van IPE werden onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd fase 3 onderzoek met een mediane follow-up duur van 4,9 jaar. Patiënten uit 11 landen, waaronder Nederland, werden gerandomiseerd op basis van het cardiovasculair risicostratum (primaire- of secundaire preventie-cohort), het gebruik van ezetimib en het geografische gebied. Het primaire-preventie cohort bestond uit patiënten met diabetes en minimaal een additioneel risicofactor en bestond uit 29,3% van het gehele cohort. Het secundaire-

preventie cohort bestond uit patiënten met een bevestigde cardiovasculaire aandoening en bestond uit 70,7% van het gehele cohort. Het onderzoek was 'event-driven' opgezet, dit betekent dat de studie doorliep tot het aantal benodigde primaire eindpunten was behaald met voldoende nauwkeurigheid om een klinisch relevant effect te kunnen detecteren (zie figuur 3 voor studieopzet).



CVD denotes cardiovascular disease, DM diabetes mellitus, LDL-C low density lipoprotein cholesterol, MI myocardial infarction, TG triglyceride.

Figuur 3. Studie-opzet van de REDUCE-IT studie.

Geïncludeerde patiënten waren 45 jaar en ouder met een cardiovasculaire aandoening (risicocategorie 1), of 50 jaar en ouder met diabetes mellitus en minimaal een additionele risicofactor (risicocategorie 2). De additionele risicofactoren waren roken, hogere leeftijd, hypertensie, renale disfunctie, retinopathie, micro- of macro-albuminurie of een Ankle Brachial Index (ABI) <0.9 zonder symptomen van claudicatio intermittens. Daarnaast hadden patiënten een nuchtere triglyceridewaarde van 1,69 tot 5,63 mmol/l en een LDL-C spiegel van 1,06 tot 2,59 mmol/l. Patiënten moesten onder stabiele statinebehandeling zijn, met of zonder ezetimib, minimaal vier weken voor LDL-C en TG baseline meting (1 maand voor randomisatie). Belangrijke exclusiecriteria zijn ernstige hartfalen, actieve ernstige leverziekte, een HbA1c-level van ≥10%, een geplande coronaire interventie, een geschiedenis van acute of chronische pancreatitis of bekende overgevoeligheid voor vis, schaaldieren of ingrediënten voor IPE en placebo. Het gebruik van PCSK9-remmers was niet toegestaan.

Het primair eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit vijf componenten, namelijk cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct (waaronder stille hartinfarct), niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris. Een secundair samengesteld eindpunt werd geïntroduceerd middels een protocol amendement in juli 2016 bestaande uit de componenten cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct en niet-fatale beroerte (harde MACE-uitkomsten). De primaire en secundaire effectiviteitsanalyses waren gebaseerd op de tijd van randomisatie tot het optreden van een van de componenten van het samengesteld eindpunt. Het eindpunt sterfte ongeacht oorzaak werd beschouwd als een overig secundair eindpunt. Dit eindpunt werd getest op het moment dat de primaire en secundaire eindpunten statistisch significant waren. Dit werd gedaan in een hiërarchische orde. Het eindpunt sterfte ongeacht oorzaak werd als laatst in de hiërarchische orde getest.

In totaal werden 8179 patiënten geïncludeerd in de REDUCE-IT studie, waarvan 4089 patiënten IPE en 4090 placebo kregen. Baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3

Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Sterfte ongeacht oorzaak^[2, 12]

Na een mediane follow-up duur van 4,9 jaar waren 274 patiënten in de IPE-groep (6,7%) en 310 patiënten in de placebogroep (7,6%) overleden, ongeacht de oorzaak. Dit geeft een hazard ratio (HR) van 0,870 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,739-1,023; p=0,0915) en een ARR van 0,9%, overeenkomend met NNT van 114.

Gradeconclusie: IPE heeft waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) geen klinisch relevant effect op sterfte. De studie levert een middelmatige kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid [het 95%-BI overschrijdt de klinische relevantiegrens].

Cardiovasculaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: 5p-MACE^[2, 12]

Na een mediane follow-up duur van 4,9 jaar werd het primair eindpunt bereikt door 705 (17,2%) patiënten van de IPE-groep en 901 (22,0%) patiënten in de placebogroep. De HR is 0,752 (95%-BI: 0,682-0,830; p=0,0000001) en de relatieve risicoreductie (RRR) is 24,8%, in het voordeel van IPE. De ARR is 4,8% en NNT om een primair eindpunt-event te voorkomen is 21 over een behandelduur van 4,9 jaar.

Secundair eindpunt: 3p-MACE^[2, 12]

Na een mediane follow-up duur van 4,9 jaar werd het secundair eindpunt bereikt door 459 (11,2%) patiënten van de IPE-groep en 606 (14,8%) patiënten van de placebogroep. De hazard ratio is 0,735 (95%-BI: 0,651-0,830; p=0,0000006) en de RRR is 26,5%. De ARR is 3,6% en de NNT om een secundair eindpunt-event te voorkomen is 28 over een behandelduur van 4,9 jaar.

Een belangrijk kritiekpunt op de registratiestudie is het gebruik van minerale olie als placebo. Minerale olie is waarschijnlijk niet volledig inert en heeft daardoor mogelijk negatieve invloeden op cardiovasculaire uitkomsten.^[2] Een verschil in belangrijke markers voor cardiovasculaire prognose werd geobserveerd in de placebogroep. Dit waren numerieke stijgingen van de TG-, niet-HDL-C-, LDL-C-, apoB-, en hsCRP-spiegels (ontstekingsmarker). Verandering van systolische bloeddruk ten opzichte van baseline verschilde ook tussen de IPE-groep en de placebogroep. Het is niet

bekend in hoeverre deze veranderingen door het natuurlijke beloop zijn ontstaan of het gevolg zijn van de toepassing van minerale olie.^[2]

Om een indicatie te krijgen van het mogelijke effect van minerale olie op cardiovasculaire voorvallen zijn scenario analyses uitgevoerd. In een worst-case scenario werden de volgende aannames gemaakt op basis van bestaande literatuur:

1. Een toename in LDL-C spiegel gaat gepaard met een toename in MACE-events met 4-5%
2. Een toename in ApoB gaat gepaard met een toename in cardiovasculaire voorvallen met 5% en een toename in MACE-events van 4%
3. Een toename in hsCRP gaat gepaard met een toename in ischemische beroerte en coronaire vaatziekte van 4-5% en een toename in vasculaire sterfte van 11%
4. Een toename in bloeddruk gaat gepaard met een toename in cardiovasculaire voorvallen van 2%

Daarnaast werd in de worst-case scenario uitgegaan van het feit dat alle effecten zich onafhankelijk van elkaar voordeden en daardoor opgeteld kunnen worden. Ook werd aangenomen dat het effect volledig toe te schrijven is aan de minerale olie en niet aan het natuurlijke beloop van de aandoening. Het is echter duidelijk dat deze aannames leiden tot een extreem pessimistische schatting. Na enkele aanpassingen in de aannames van deze worst-case scenario analyse zou de toename in cardiovasculaire voorvallen door minerale olie gelijk zijn aan 10%. Dit zou vertaald worden naar een relatieve risicoreductie van 16,5% in plaats van 26,5% op de secundaire samengestelde uitkomstmaat (3p-MACE). De CHMP concludeerde dat deze schatting waarschijnlijk nog steeds extreem negatief is, omdat het geen rekening houdt met het feit dat een toename in LDL-C level ook gezien werd in overeenkomende controlegroepen van andere klinische studies waar geen minerale olie is gebruikt en het feit dat er geen rekening is gehouden met het positieve effect van minerale olie op de HDL-C level. De registratiehouder heeft een alternatief scenario aangeleverd waaruit blijkt dat minerale olie verantwoordelijk is voor een toename van 0,3-3% in cardiovasculaire voorvallen. Volgens de Evidence Review Group van NICE, die dit onlangs specifiek beoordeelde, is dit scenario realistischer.^[13] De 0,3-3% range vertaalt zich naar een relatieve risicoreductie van de 3p-MACE van 23,5 tot 26,2%. De CHMP is van mening dat, rekening houdend met beide scenario's, het effect van IPE op het secundair eindpunt (door de CHMP beschouwd als een belangrijker uitkomstmaat dan de 5p-MACE) "*ubambiguously clinically relevant*" is. Het Zorginstituut heeft uitgaande van de CHMP's worst-case scenario analyse berekend dat de NNT voor de primaire en secundaire uitkomstmaat respectievelijk 36 en 45 zou zijn over een mediane behandelduur van 4,9 jaar. Daarmee is het effect van IPE ook in de worst-case scenario waarschijnlijk klinisch relevant.

Gradeconclusie: IPE heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een klinisch relevant effect op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris.

Gradeconclusie: IPE heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een klinisch relevant effect op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct en niet-fatale beroerte.

3.3.1

Overige overwegingen

Naast het feit dat de primaire en secundaire eindpunten statistisch significant waren, zijn de individuele componenten van het samengesteld eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en angina pectoris) elk statistisch significant ten gunste van IPE (zie tabel 3).

Tabel 3. Individuele componenten van het samengesteld eindpunt (5p-MACE).^[2, 12]

Uitkomstmaat	Icosapent ethyl	Placebogroep	HR (95%-BI; p-waarde)
Cardiovasculaire sterfte	174 (4.3%)	213 (5.2%)	HR 0.803 (0.657, 0.981, p = 0.03)
Niet-fatale myocardinfarct	237 (5.8%)	332 (8.1%)	HR 0.697 (0.590; 0.823, p < 0.0001)
Niet-fatale beroerte	85 (2.1%)	118 (2.9%)	HR 0.708 (0.536, 0.936, p = 0.01)
Coronaire revascularisatie	376 (9.2%)	544 (13.3%)	HR 0.664 (0.583 0.758, p < 0.0001)
Instabiele angina pectoris	108 (2.6%)	157 (3.8%)	HR 0.679 (0.531, 0.868, p = 0.002)

IPE versus omega-3-vetzuren

De resultaten van de REDUCE-IT studie komen niet overeen met resultaten uit voorgaande klinische studies met omega-3-vetzuren. Recentelijk heeft de EMA geconcludeerd dat orale producten die omega-3-vetzuur ethylesters bevatten, niet effectief zijn in de secundaire preventie na een myocardinfarct.^[2] Deze conclusie is gebaseerd op alle beschikbare data over omega-3-vetzuur ethylesters uit verschillende RCT's en meta-analyses. Echter bestaan een aantal verschillen tussen de voorgaande studies met omega-3-vetzuren en de REDUCE-IT studie met IPE. Het eerste verschil is de lagere dosering omega-3-vetzuren. In voorgaande studies is een dosering van 1 gram per dag gebruikt ten opzichte van de huidige dosering IPE van 4 gram per dag. Daarnaast bevat IPE enkel EPA in tegenstelling tot andere omega-3-vetzuur ethylesters die een mix van beide EPA en docosahexaeenzuur (DHA) bevatten. Het is mogelijk dat DHA en EPA verschillende lipide interacties vertonen die kunnen bijdragen aan een verschillend biologische activiteit ten opzichte van EPA alleen.^[2] Tot slot is een andere mogelijke verklaring voor verschillende effectiviteit van IPE en de combinatie van EPA/DHA het verschil in gehalte van EPA in IPE t.o.v. van de gehalte EPA in omega-3-vetzuur ethylesters. In IPE is dat gehalte namelijk 96% ten opzichte van 43% in omega-3-vetzuren. Op basis van de bovenstaande punten heeft de CHMP geconcludeerd dat IPE beschouwd moet worden als een nieuwe werkzame stof. Hierom is het aannemelijk dat het gevonden effect in de REDUCE-IT studie niet vergelijkbaar is met resultaten van voorgaande studies.

Primaire en secundaire preventiegroep^[2, 12]

Een subgroepanalyse van het primaire eindpunt werd uitgevoerd voor (onder andere) de primaire en secundaire preventiegroep. In de secundaire preventiegroep werd het primaire eindpunt (5p-MACE) bereikt door 559 (19,3%) patiënten die IPE kregen ten opzichte van 738 (25.5%) patiënten die placebo kregen. Dit resulteert in een HR van 0,726 (95%-BI 0,65-0,81) en een RRR van 27,4%. De ARR is 6,2% en NNT om een primair eindpunt-event te voorkomen is 16 over een behandelduur van 4,9 jaar. In de primaire preventiegroep werd het primaire eindpunt bereikt door 146 (12,2%) patiënten die IPE kregen ten opzichte van 163 (13.6%) patiënten die placebo kregen. Dit resulteert in een HR van 0,876 (95%-BI 0,70-1,10) en een RRR van 12,4%. De ARR is 1,4% en NNT om een primair eindpunt-event te voorkomen is 70 over een behandelduur van 4,9 jaar. [12]De p-waarde van de interactieterm van de subgroepanalyse was niet statistisch significant (zie tabel 4). [2]Desondanks suggereren de resultaten van deze subgroepanalyse dat de effectiviteit van IPE kleiner is in de primaire preventiegroep dan in de secundaire preventiegroep. Bij de interpretatie van deze waarden moet echter de nodige terughoudendheid betracht worden. De betrouwbaarheidsintervallen zijn namelijk niet gecorrigeerd voor

multiple statistische toetsen. Daarnaast was de REDUCE-IT trial niet ontworpen om een uitspraak te doen over de relatie tussen de primaire- en secundaire preventiegroep en de MACE-voorvallen. Er is onvoldoende statistische power om verminderde effectiviteit van IPE in de primaire preventiegroep te kunnen vaststellen. Belangrijk om te vermelden is dat ondanks de schijnbare lagere effectiviteit van IPE in de primaire preventiegroep, het effect nog steeds als klinisch relevant beschouwd kan worden.

Tabel 4: subgroepanalyse van het primair eindpunt. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Int = interaction; pVal = p-value.^[2]

Endpoint/Subgroup	Hazard Ratio (95% CI)	AMR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	HR (95% CI)	Int pVal
Primary Composite (ITT)		705/4089 (17.2%)	901/4090 (22.0%)	0.752 (0.682, 0.830)	
Region					0.3046
Western		551/2906 (19.0%)	713/2905 (24.5%)	0.740 (0.662, 0.827)	
Eastern		143/1053 (13.6%)	167/1053 (15.9%)	0.842 (0.674, 1.053)	
Asia Pacific		11/130 (8.5%)	21/132 (15.9%)	0.491 (0.236, 1.020)	
Risk Category					0.1388
Secondary Prevention		559/2892 (19.3%)	738/2893 (25.5%)	0.726 (0.650, 0.810)	
Primary Prevention		146/1197 (12.2%)	163/1197 (13.6%)	0.876 (0.700, 1.095)	
Ezetimibe Use					0.6444
No		649/3827 (17.0%)	834/3828 (21.8%)	0.747 (0.675, 0.828)	
Yes		56/262 (21.4%)	67/262 (25.6%)	0.816 (0.572, 1.164)	
Sex					0.3264
Male		551/2927 (18.8%)	715/2895 (24.7%)	0.732 (0.655, 0.818)	
Female		154/1162 (13.3%)	186/1195 (15.6%)	0.818 (0.661, 1.013)	
Age Group					0.0037
<65 Years		322/2232 (14.4%)	460/2184 (21.1%)	0.650 (0.564, 0.750)	
≥65 Years		383/1857 (20.6%)	441/1906 (23.1%)	0.873 (0.761, 1.001)	

Het verschil in uitkomsten tussen de primaire en secundaire preventiegroep kan berusten op een verschil in cardiovasculair risico. De primaire preventiegroep in de REDUCE-IT studie, namelijk patiënten met DM en een additionele risicofactor (zie kenmerken geïnccludeerde studies), is breder gedefinieerd dan de groep DM patiënten in de CVRM-richtlijn. Volgens de CVRM-richtlijn hebben DM patiënten met orgaanschade (zoals proteïnurie) of een belangrijke risicofactor zijnde roken, ernstige hypercholesterolemie (totaalcholesterol > 8 mmol/l) of ernstig verhoogde bloeddruk (≥180 mmHg), een zeer verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Op basis van de definitie van de CVRM-richtlijn kan gesteld worden dat niet alle patiënten uit de primaire preventiegroep in de zeer hoog risicogroep van de CVRM-richtlijn vallen. Dit zou het 'mindere' effect van IPE in de subgroepanalyse mogelijk kunnen verklaren. Dat er in de praktijk geen concrete gevolgen verbonden worden aan deze bevindingen over de effectiviteit van IPE in de primaire preventiegroep blijkt onder andere uit het feit dat ook in de *American Diabetes Association (ADA)* richtlijn *Cardiovascular disease and risk management* op basis van de resultaten van de REDUCE-IT studie behandeling met IPE wordt aanbevolen voor DM patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren.^[14] [14]

3.4 Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van IPE bij patiënten met HTG en een verhoogd cardiovasculair risico is gebaseerd op de pivotale fase-3 studie REDUCE-IT.

Daarnaast is ondersteunend bewijs verzameld van twee andere fase-3 studies met HTG patiënten, namelijk de ANCHOR en MARINE studie. De meest voorkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met IPE waren bloedingen (11,8%), perifeer oedeem (7,8%), atriumfibrilleren (5,8%), constipatie (5,4%), skeletspierletselpijn (4,3%), jicht (4,3%) en rash (3,0%).^[1] Zie ook tabel 5.

Tabel 5: Ongunstige effecten van Icosapent ethyl bij patiënten met HTG en een verhoogd cardiovasculair risico.^[1, 2]

	icosapent ethyl
Zeer vaak (>10%)	Bloedingen
Vaak (>1%)	Jicht, atriumfibrilleren of flutter, constipatie, oprisping, rash, skeletspierletselpijn, perifeer oedeem.
ernstig	Niet gerapporteerd

Incidentie ernstige ongunstige effecten^[2]

Er waren 1252 patiënten in de IPE-groep (30,6%) en 1254 patiënten in de placebogroep (30,7%) die tijdens de behandeling een ernstige ongunstige effect ervaarden (*serious treatment emergent adverse event*). Dit geeft een relatief risico (RR) van 0,99 (95%-BI: 0,936-1,066). Er is niet beoordeeld of dit gerelateerd was aan de studiemedicatie

Daarnaast zijn enkele bijwerkingen die nader worden omschreven. Dit zijn de bijwerkingen bloedingen en atriumfibrilleren.

Bloedingen^[2]

Doses van omega-3-vetzuren boven de 3 gram per dag zijn gerelateerd aan een verlengde bloedingstijd. Een statistisch significant verhoogde incidentie bloedingen is waargenomen in de IPE-groep (11,8%) ten opzichte van de placebogroep (9,9%; $p=0,0055$). De incidentie ernstige bloedingen was niet verhoogd in de IPE-groep ten opzichte van de placebogroep (respectievelijk 2,7% versus 2,1%; $p=0,0605$). De meest voorkomende bloedingen zijn gastro-intestinale bloedingen. Het bloedingsrisico is met name verhoogd bij patiënten die gelijktijdige anticoagulantia of bloedplaatjesremmers gebruiken. Hierom is een waarschuwing opgenomen in de SmPC (zie toepasbaarheid).

Atriumfibrilleren^[2]

In een post-hoc analyse (niet vooraf gespecificeerd) werd de incidentie atriumfibrilleren of flutter onderzocht. De incidentie atriumfibrilleren of flutter waarvoor hospitalisatie van ≥ 24 uur vereist was, was statistisch significant verhoogd in de IPE-groep (3,1%) ten opzichte van de placebogroep (2,1%). Dit correspondeert met een HR van 1,50 [95%-BI: 1,14-1,98] $p=0,0079$). Echter, de incidentie ernstige atriumfibrilleren of flutter was laag in beide groepen en niet statistisch significant verhoogd in de IPE-groep ten opzichte van de placebo groep (respectievelijk 0,5% (22/4089) en 0,5% (20/4090)). Tevens was de incidentie atriumfibrilleren hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren of flutter. Een voorzorg waarschuwing hierover is opgenomen in de SmPC (zie toepasbaarheid).

Gradeconclusie: IPE heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten^[2]

Er waren 139 patiënten in de IPE-groep (3,4%) en 164 patiënten in de placebogroep

(4,0%) die de behandeling stakten vanwege een ongunstig effect (*study drug-related treatment emergent adverse event leading to withdrawal of study drug*). Dit geeft een RR van 0,85 (95%-BI: 0,677-1,058; p=0,144). Hierbij is beoordeeld dat de ongunstige effect gerelateerd, waarschijnlijk gerelateerd of mogelijk gerelateerd is aan de studiemedicatie.

Gradeconclusie: IPE heeft waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie stakers vanwege ongunstige effecten. De studie levert een middelmatige kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid [een van de twee default klinische relevantiegrenzen wordt overschreden (0,75)].

3.4.1 Overige overwegingen

Bij de incidentie ernstige ongunstige effecten en de incidentie stakers vanwege ongunstige effecten is niet beoordeeld of de ongunstige effecten interventie gerelateerd waren.

De placebogroep gebruikte minerale olie als placebo. Zoals eerder vermeld is minerale olie niet volledig inert en kan het mogelijk invloed hebben op de incidentie ongunstige effecten. Minerale olie heeft namelijk een laxerende werking, omdat het niet volledig wordt opgenomen in de darmen. Hierom is de bijwerking constipatie bij patiënten die IPE hebben gebruikt mogelijk vertekend, omdat het aannemelijk is dat IPE niet leidt tot toename in constipatie, maar eerder dat minerale olie constipatie juist vermindert.^[2]

3.5 Ervaring

De ervaring met IPE is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Ervaring met IPE.

<i>icosapent ethyl</i>	
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

IPE is in 2013 voor het eerst in de Verenigde Staten (VS) gelanceerd. Sinds marktautorisatie is de cumulatieve ervaring in de VS en Canada circa 800.000 patiëntjaren.¹ Hiermee is de ervaring met IPE voldoende.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, soja of een van de hulpstoffen.

Specifieke groepen

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van IPE bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van IPE te vermijden

¹ Afkomstig uit de Periodic Benefit-Risk Evaluation Report van Vascepa/Vazkepa met data lockpoint op 25 juli 2021.

tijdens de zwangerschap, tenzij het voordeel van het gebruik ervan opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Interacties

IPE werd in het dosisniveau van vier capsules van 998 mg per dag onderzocht in combinatie met de volgende geneesmiddelen die gebruikelijke substraten zijn van cytochroom P450-enzymen: omeprazol, rosiglitazon, warfarine en atorvastatine. Er werden geen interacties waargenomen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Allergieën voor vis en/of schaaldieren

IPE wordt verkregen uit de olie van vis. Het is niet bekend of patiënten die allergisch zijn voor vis en/of schaal- en schelpdieren een verhoogd risico lopen op een allergische reactie op IPE. IPE dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor vis en/of schaal- en schelpdieren.

Atriumfibrilleren of fladderen

IPE werd in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek in verband gebracht met een verhoogd risico op atriumfibrilleren of flutter waarvoor ziekenhuisopname nodig was. De incidentie van atriumfibrilleren was hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren of fladderen. Patiënten, vooral diegenen met een relevante medische voorgeschiedenis, moeten worden gecontroleerd op klinische aanwijzingen voor atriumfibrilleren of atriale flutter (bijv. dyspneu, palpitaties, syncope/duizeligheid, ongemak in de borstkas, verandering in bloeddruk of een onregelmatige pols). Indien klinisch geïndiceerd moet electrocardiografische evaluatie worden uitgevoerd.

Bloedingen

Behandeling met IPE is in verband gebracht met een verhoogde incidentie van bloedingen. Patiënten die IPE nemen in combinatie met antitrombotica, d.w.z. trombocytenuitstroomremmers, waaronder acetylsalicylzuur en/of anticoagulantia, hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingen en moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Conclusie toepasbaarheid: de toepasbaarheid van IPE is voldoende

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van IPE is weergegeven in tabel 7. Het zijn zachte capsules die tweemaal daags per os met water ingenomen moeten worden tijdens of na een maaltijd.

Tabel 7: Gebruiksgemak van icosapent ethyl.

	<i>icosapent ethyl</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Tweemaal daags twee capsules

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van IPE ten opzichte van placebo bij patiënten die met een statine behandeld zijn en een hoog cardiovasculaire risico hebben met HTG en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes mellitus en een ander cardiovasculair risicofactor, is onderzocht in één RCT (REDUCE-IT). De resultaten laten zien dat IPE een klinisch relevant effect heeft op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardiinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris (HR 0,752; 95%-BI: 0,682-0,830; NNT: 21). Tevens heeft IPE een klinisch relevant effect op het secundair samengesteld eindpunt (harde MACE-uitkomsten) cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardiinfarct en niet-fatale beroerte (HR: 0,735; 95%-BI: 0,651-0,830; NNT: 28). Op de kans op sterfte ongeacht oorzaak heeft IPE geen statistisch significant effect.

Daarnaast zijn de afzonderlijke componenten van het samengesteld eindpunt, waaronder cardiovasculaire sterfte, statistisch significant. Echter is het niet bekend hoe het verschil tussen een statistisch significant effect op cardiovasculaire sterfte maar geen statistisch significant effect op algehele sterfte te verklaren is. Volgens de CHMP verlaagde IPE wel numeriek de algehele sterfte, wat wijst op een mogelijk positief effect. Op basis van de gevonden resultaten van de REDUCE-IT studie, is een dergelijke uitspraak niet met zekerheid te doen. Ondanks dat het effect op algehele sterfte niet statistisch significant is, is het effect van IPE op cardiovasculaire uitkomsten (3p- en 5p-MACE) wel klinisch relevant en belangrijk, aangezien de geïndiceerde populatie een verhoogd cardiovasculair risico heeft. Aan de hand van de klinische gegevens van de REDUCE-IT studie kan worden geconcludeerd dat IPE het cardiovasculair risico verlaagt.

Wel is enige onzekerheid over het gevonden effect van IPE op de samengestelde primaire en secundaire uitkomstmaten (3p- en 5p-MACE). Dit komt door het mogelijke risico op bias vanwege het gebruik van minerale olie in de placebogroep, en het verschil in effectiviteit van IPE t.o.v. andere omega-3-vetzuren.

Doordat minerale olie mogelijk niet volledig inert is, kan het een negatieve invloed hebben op de primaire en secundaire uitkomstmaten. Zoals aangetoond in een worst-case-scenario analyse kan dit negatieve effect in het uiterste geval oplopen tot 10%. Dit zou zich vertalen naar een relatieve risicoreductie van 16,5% in plaats van 26,5% en 14,8% in plaats van 24,8% voor respectievelijk de 3p-MACE en 5p-MACE uitkomsten. Deze schatting is echter een extreme schatting, aangezien er geen rekening is gehouden met het natuurlijke beloop. Volgens de realistischere scenario analyse van de registratiehouder waarin minerale olie verantwoordelijk is voor een toename van 0,3-3% in cardiovasculaire voorvallen, vertaalt de overschatting zich tot een relatieve risicoreductie van 23,5 tot 26,2%. De CHMP concludeerde op basis van de worst-case scenario analyse dat het positieve effect van IPE op MACE-uitkomsten vooralsnog robuust en relevant is. Hierom wordt verwacht dat het effect van IPE in de geïndiceerde populatie nog steeds statistisch significant en klinisch relevant is, zelfs in het extreme geval waar de resultaten met 10% overschat zijn.

Voorgaande klinische onderzoeken met omega-3-vetzuren laten niet hetzelfde positieve effect zien op cardiovasculaire uitkomsten. Dit verschil is mogelijk te verklaren doordat de samenstelling van IPE verschilt van de samenstelling van omega-3-vetzuren. Daarnaast wordt IPE gegeven in een hogere dosering (4g/dag

versus 1g/dag). De CHMP concludeert op basis van klinische data dat IPE beschouwd moet worden als een nieuwe werkzame stof. Hierom is het aannemelijk dat het gevonden effect in de REDUCE-IT studie niet vergelijkbaar is met resultaten van voorgaande studies.

Behandeling met IPE heeft geen klinisch relevant effect op de incidentie van ernstige ongunstige effecten en waarschijnlijk ook niet op het percentage stakers als gevolg van deze ongunstige effecten. De meest voorkomende ongunstige effecten zijn bloedingen, perifeer oedeem en atriumfibrilleren. Het veiligheidsprofiel van IPE is acceptabel.

Alles tezamen genomen wordt geconcludeerd dat het effect van IPE op cardiovasculaire uitkomsten, ondanks de mogelijke onzekerheid over het gebruik van minerale olie in de placebogroep, klinisch relevant is voor de geïndiceerde populatie.

4.2

Eindconclusie

Icosapent ethyl voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden (tenminste 1,7 en ten hoogste 5,6 mmol/l) en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke zorg.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Niet van toepassing.

5.2 Nieuw advies

De behandeling van patiënten met een hoog cardiovasculair risico en hypertriglyceridemie en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes mellitus met minstens een andere cardiovasculaire risicofactor, richt zich op het verlagen van het cardiovasculaire risico. De eerste stap is het verlagen van de LDL-C spiegel met statines (atorvastatine, rosuvastatine of simvastatine) eventueel in combinatie met ezetimib. Indien dit leidt tot stabilisatie van het LDL-C spiegel, maar voornamelijk een verhoogd nuchtere triglyceride-waarde (1,7 tot 5,6 mmol/l), dan kan icosapent ethyl ingezet worden als aanvulling op de statinebehandeling. Icosapent ethyl heeft een statistisch significant en een klinisch relevant effect op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fatale myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2022 met de volgende zoektermen:

Zoekterm PubMed:

- (hypertriglyceridemia OR hypertriglyceridaemia) AND (cardiovascular diseases OR myocardial infarction OR sudden cardiac death OR stroke) AND (icosapent ethyl OR Vascepa OR Vazkepa OR eicosapentaenoic acid OR EPA).

Zoekterm Cochrane:

- Icosapent ethyl

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
REDUCE-IT Bhatt et al. 2019	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter fase 3 studie	Intention-to-treat (ITT) populatie = 8179 patiënten; Vazkepa: 4089 Placebo: 4090	<p>Risicogroep 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd \geq 45 jaar • Vastgestelde coronaire harziekte • Gedocumenteerde cerebrovasculaire of carotisziekte • Gedocumenteerde perifere arteriële ziekte <p>Risicogroep 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd \geq 45 jaar • Diabetes mellitus type 1 of 2 waarvoor behandeling met medicatie nodig is • Een of meerdere risicofactoren voor cardiovasculaire aandoening 	<p>Interventie: icosapent ethyl</p> <p>Controle: placebo</p>	<p>Primair: (samengesteld) 5p-MACE: ernstige ongunstige cardiovasculaire voorval:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiovasculaire sterfte - Niet-fatale myocardinfarct - Niet-fatale beroerte - Coronaire revascularisatie - Instabiele angina pectoris <p>Secundair: (samengesteld) 3p-MACE: ernstige ongunstige cardiovasculaire voorval:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiovasculaire sterfte - Niet-fatale myocardinfarct - Niet-fatale beroerte <p>Algehele sterfte</p>	<p>Risico op bias: de placebopil bevatte minerale olie waarvan bekend is dat het mogelijk nadelige effecten heeft op cardiovasculaire uitkomsten. Hierdoor zou de incidentie van een 5p- of 3p-MACE verhoogd kunnen zijn in de placebogroep.</p>

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde | 12 juli 2022

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Yokoyama et al. 2009	JELIS studie met EPA: populatie en interventie komen niet overeen met de geïndiceerde populatie en interventie voor icosapent ethyl
Verma et al. 2021	Subgroep analyse van de REDUCE-IT studie bij patiënten met een voorgaand coronaire bypass
Bhatt et al. 2019	Exploratieve analyse van de REDUCE-IT studie om het effect van icosapent ethyl op totale ischemische events (eerste en opvolgende 5p-MACE events) te onderzoeken.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde | 12 juli 2022

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken icosapent ethyl
EMA / CBG	2021	European Public Assessment Report (EPAR) icosapent ethyl
ESC/EAS	2020	Society of Cardiology (ESC) and de European Atherosclerosis Society (EAS) guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk
NHG	2018	Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde | 12 juli 2022

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Icosapent ethylgroep (N=4089)	Placebogroep (N=4090)
Leeftijd		
Mediaan (IQR)	64,0 (57,0–69,0)	64,0 (57,0–69,0)
>65 jaar (%)	1857 (45,4)	1906 (46,6)
Geslacht man (%)	2927 (71,6)	2895 (70,8)
Kaukasisch (%)	3691 (90,3)	3688 (90,2)
BMI		
Mediaan (IQR)	30,8 (27,8–34,5)	30,8 (27,9–34,7)
≥30 – n (%)	2331 (57,0)	2362 (57,8)
Cardiovasculaire risicogroep, n (%)		
Secundaire preventie cohort ²	2892 (70,7)	2893 (70,7)
Primaire preventie cohort ³	1197 (29,3)	1197 (29,3)
Ezetimib gebruik, n (%)	262 (6,4)	262 (6,4)
Statine intensiteit, n (%)		
Laag	254 (6,2)	267 (6,5)
Matig	2533 (61,9)	2575 (63,0)
Hoog	1290 (31,5)	1226 (30,0)
Onbekend	12 (0,3)	22 (0,5)
Diabetes, n (%)		
Geen diabetes	1695 (41,5)	1694 (41,4)
Type 1	27 (0,7)	30 (0,7)








² Patiënten met vastgestelde cardiovasculaire ziekte

³ Patiënten met diabetes mellitus en minimaal een additioneel cardiovasculair risico

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde | 12 juli 2022

Type 2	2367 (57,9)	2363 (57,8)
Onbekend	0	3 (0,1)
Hypertensie, n (%)	3541 (86,6)	3543 (86,6)
Metabool syndroom, n (%)	3792 (92,7)	3753 (91,8)
Mediane CRP-level (high sensitivity) mg/l	2,2 (1,1-4,5)	2,1 (1,1-4,5)
Mediane triglyceride level (IQR), mg/dl	216,5 (176,5-272,0)	216,0 (175,5-274,0)
Mediane HDL cholesterol level (IQR), mg/dl	40,0 (34,5-46,0)	40,0 (35,0-46,0)
Mediane LDL cholesterol level (IQR), mg/dl	74,0 (61,5-88,0)	76,0 (63,0-89,0)
Verdeling triglyceride levels, n/N (%)		
<150 mg/dl	412/4086 (10,1)	429/4089 (10,5)
≥150 tot <200 mg/dl	1193/4086 (29,2)	1191/4089 (29,1)
≥200 mg/dl	2481/4086 (60,7)	2469/4089 (60,4)
Triglyceride level ≥200 mg/dl en HDL cholesterol level ≤35 mg/dl, n (%)	823 (20,1)	794 (19,4)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
	Other bias						
Bhatt 2019							

Toelichting *Other bias*:

1. De sponsor (Amarin Pharma) was verantwoordelijk voor de verzameling, management en statistische analyse van de data. De primaire, secundaire en tertiaire eindpunten werden gevalideerd door een onafhankelijke statisticus van de *data and safety monitoring committee*.^[9]
2. De placebogroep kreeg minerale olie als placebopil om de kleur en consistentie van icosapent ethyl na te bootsen. Minerale olie is mogelijk niet geheel inert en heeft invloed op relevante markers voor de prognose van cardiovasculaire uitkomsten.^[3]

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde | 12 juli 2022

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking icosapent ethyl versus simvastatine met placebo bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor: GRADE evidence profile,

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Icosapent ethyl	Placebo	Relatief (95% CI)	NNT (95% CI)		
Cardiovasculaire uitkomstmaat - 5p-MACE (MCID: NNT van 100 over 5 jaar) (follow up: mediaan 4,9 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	705/4089 (17,2%)	901/4090 (22,0%)	HR 0,752 (0,682 tot 0,830)	21 (van 15 tot 33) ^b	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Cardiovasculaire uitkomstmaat - 3p-MACE (MCID: NNT van 100 over 5 jaar) (follow up: mediaan 4,9 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	459/4089 (11,2%)	606/4090 (14,8%)	HR 0,735 (0,651 tot 0,830)	28 (van 20 tot 47) ^b	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (MCID: NNT van 100 over 5 jaar) (follow up: mediaan 4,9 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	niet gevonden	274/4089 (6,7%)	310/4090 (7,6%)	HR 0,870 (0,739 tot 1,023)	114 ^a (van 50 tot 421) ^d	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Ernstige ongunstige effecten (default MCID 0,75-1,25) (follow up: mediaan 4,9 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1252/4089 (30,6%)	1254/4090 (30,7%)	RR 0,990 (0,936 tot 1,066) ^d	3 minder per 1,000 (van 20 minder tot 20 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL

Staken vanwege ongunstige effecten (default MCID 0,75-1,25) (follow up: mediaan 4,9 jaar)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde | 12 juli 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Icosapent ethyl	Placebo	Relatief (95% CI)	NNT (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	139/4089 (3,4%)	164/4090 (4,0%)	RR 0,848 (0,679 tot 1,058) ^d	6 minder per 1,000 (van 13 minder tot 2 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Toelichtingen

- In de placebogroep is minerale olie gebruikt als placebopil om de kleur en consistentie van icosapent ethyl na te bootsen. Het is mogelijk dat minerale olie niet volledig inert is en een ongunstig effect heeft op cardiovasculaire uitkomsten. Dit heeft mogelijk de cardiovasculaire uitkomsten van de placebogroep negatief beïnvloed. In een worst-case scenario analyse van de CHMP werd aangetoond dat de toename in cardiovasculaire events door minerale olie gelijk zou zijn aan 10%. Dit zou vertaald worden naar een relatieve risicoreductie van 16,5% en 14,8% in plaats van respectievelijk 26,5% en 24,8% op de secundaire en primaire samengestelde uitkomstmaat (3p-MACE/5p-MACE). De CHMP concludeerde dat deze schatting waarschijnlijk nog steeds extreem negatief is, omdat het geen rekening houdt met het feit dat een toename in LDL-C level ook gezien werd in overeenkomende controlegroepen van andere klinische studies waar geen minerale olie is gebruikt en het feit dat er geen rekening is gehouden met het positieve effect van minerale olie op de HDL-C level. Het Zorginstituut heeft rekening houdend met de worst-case scenario analyse berekend dat de NNT voor de primaire en secundaire uitkomstmaat respectievelijk 36 en 45 zijn over een mediane behandelduur van 4,9 jaar. Daarmee is het effect van IPE ook in de worst-case scenario waarschijnlijk klinisch relevant. Hierom wordt niet afgewaardeerd voor risk of bias.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is berekend door het Zorginstituut aan de hand van de gepubliceerde proporties
- Afgewaardeerd met een niveau omdat de onderste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overschrijdt.
- Berekend door het Zorginstituut aan de hand van de gepubliceerde proporties.
- Afgewaardeerd met een niveau omdat de onderste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval de (default) klinische relevantiegrens overschrijdt.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) icosapent ethyl (Vazkepa®). 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vazkepa-epar-product-information_nl.pdf].
2. EMA. European Public Assessment Report: icosapent ethyl (Vazkepa®) 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf].
3. Chapman MJ, Zamorano JL, Parhofer KG. Reducing residual cardiovascular risk in Europe: Therapeutic implications of European medicines agency approval of icosapent ethyl/eicosapentaenoic acid. *Pharmacol Ther.* 2022;237:108172.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
5. Nederlandse Huisartsen Genootschap. Cardiovasculair risicomangement. [Internet]. 2018.
6. Cho KI, Yu J, Hayashi T, Han SH, Koh KK. Strategies to Overcome Residual Risk During Statins Era. *Circ J.* 2019;83(10):1973-9.
7. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547-63.
8. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-35.
9. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232-45.
10. StatLine. Overledenen; belangrijkste doodsoorzaken (korte lijst), leeftijd, geslacht. [updated 21 december 2021. Available from: https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7052_95/table?fromstatweb].
11. EMA. Guideline On The Evaluation Of Medicinal Product For Cardiovascular Disease Prevention. 2008. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-cardiovascular-disease-prevention_en.pdf].
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document: Icosapent ethyl with statin therapy for reducing the risk of cardiovascular events in people with raised triglycerides. 2022.
14. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S144-s74.



Budgetimpactanalyse van icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden **en** een vastgestelde cardiovasculaire aandoening **of** diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 11 juli 2022

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021042116
Volgnummer	2022011900
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. L.M. Huis in t Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Amarin GmbH

Definitief | Budgetimpactanalyse van icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor | 11 juli 2022

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—10
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

Definitief | Budgetimpactanalyse van icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor | 11 juli 2022

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als icosapent ethyl (Vazkepa®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde/meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Icosapent ethyl (Vazkepa®) is geregistreerd voor 'het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen met statines behandelde patiënten, met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden ($\geq 150\text{mg/dl}$ [$\geq 1,7\text{ mmol/l}$]) en:

- Een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of
- Diabetes en minstens een andere cardiovasculaire risicofactor' [1].

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Cardiovasculaire aandoeningen omvatten een brede groep medische problemen die de bloedsomloop (het hart, de bloedvaten en de slagaders) aantasten. Ze zijn vaak het gevolg van atherosclerose, een abnormale opeenhoping van plaques waarin cholesterol en andere lipidenafzettingen zijn opgenomen [2]

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met statines. De voorgestelde plaats van icosapent ethyl (hierna IPE) is in overeenstemming met de resultaten op basis van de REDUCE-IT studie [2]. Dit betekent dat IPE als aanvulling geldt op eerstelijns statinegebruik voor patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire voorvallen met triglyceride (TG) waarden $\geq 1,7\text{ mmol/L}$ ondanks statinebehandeling.

Er zijn twee Nederlandse richtlijnen relevant voor deze beoordeling, dit zijn: de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) en de richtlijn erfelijke dyslipidemie. Deze twee richtlijnen zijn echter voor het laatst in 2018 bijgewerkt en op dat moment waren de studieresultaten van de REDUCE-IT studie nog niet gepubliceerd. De resultaten en de plek van IPE zijn dus nog niet opgenomen in deze richtlijnen [3, 4]. In twee Europese richtlijnen: ESC/EAS guideline for management of dyslipidaemias (2020) en ESC guideline on cardiovascular disease prevention (2021) is IPE wel opgenomen als behandelingsoptie voor patiënten met een hoog risico (of hoger) met TG waarden tussen 1,5 en 5,6 mmol/L ondanks statinebehandeling [5, 6].

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor | 11 juli 2022

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Om het aantal patiënten te bepalen dat in aanmerking komt voor IPE wordt een stapsgewijze benadering gebruikt. De indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd bestaat namelijk uit meerdere componenten. Ten eerste gaat het om patiënten met een hoog cardiovasculair risico met een vastgestelde cardiovasculaire aandoening OF patiënten met diabetes in combinatie met minstens een cardiovasculaire risicofactor. Ten tweede gaat het uitsluitend om patiënten die behandeld worden met statines EN bij wie er sprake is van verhoogde triglyceriden ($\geq 1,7$ mmol/L).

In de BIA wordt het aantal nieuwe (incidente) patiënten buiten beschouwing gelaten. De aanname wordt gedaan dat het aantal nieuwe patiënten dat in aanmerking komt voor IPE in evenwicht zal zijn met het aantal patiënten dat komt te overlijden. Voor de schatting van het aantal patiënten dat potentieel in aanmerking komt voor de behandeling met IPE wordt uitgegaan van het totaal aantal prevalentie patiënten.

Groep 1: patiënten met hoog cardiovasculair risico en een eerder vastgestelde hart- en vaatziekte.

Allereerst wordt het aantal patiënten geschat met een hoog cardiovasculair risico op basis van een al vastgestelde cardiovasculaire aandoening met atherosclerotische etiologie. De cijfers over het aantal patiënten in deze groep zijn afkomstig van de NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn [7]. Zie tabel 1 voor de relevante atherosclerotische hart- en vaatziekten zoals geschat op basis van de NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn in 2020 die door de registratiehouder zijn meegenomen (zie **Tabel 1**). Het Zorginstituut voegt hier ook code K74 angina pectoris aan toe, in lijn met de 5punts Major adverse cardiovascular events (MACE) zoals gezien in het farmaco-economische rapport.

De codes K90 (cerebrovasculair accident) en K92 (andere ziekte(n) perifere arteriën) bevatten subindicaties die voor de BIA niet relevant zijn. Code K90 bevat zowel herseninfarcten als niet aan arterosclerose gerelateerde hersenbloedingen. Deze laatste groep wordt geschat op ongeveer 20%. De prevalentie van de totale code K90 wordt daarom met 20% verlaagd [8]. De code K92 bevat ook het syndroom van Raynaud en de ziekte van Buerger, betrouwbare cijfers over deze aandoeningen ontbreken waardoor hier geen correctie plaatsvindt.

Tabel 1: Prevalentie hart- en vaatziekten op basis NIVEL Zorgregistraties eerste lijn

International classification of primary care (ICPC): aandoening	Prevalentie 2020 (per 1.000 patiëntjaren)		
	Mannen	Vrouwen	Totaal
K74: angina pectoris	27,1	21,5	24,3
K75: Acuut myocardiinfarct	20,9	8,4	14,6
K76: andere/chronische ischemische hartziekte	16,2	7,5	11,8
K90: cerebrovasculair accident (CVA)	22,0	20,0	20,9
K90 exclusief hersenbloeding	17,60	16,0	16,72
K92: andere ziekte(n) perifere arteriën	24,4	24,7	24,5

Totaal (exclusief hersenbloeding)	106,2	78,1	91,92
-----------------------------------	-------	------	-------

Op 1 januari 2021 waren 6.949.229 volwassen mannen en 7.031.103 volwassen vrouwen in Nederland [9, 10]. Op basis van de prevalenties uit tabel 1 komt het aantal patiënten met een atherosclerotische hart- en vaatziekte neer op 738.008 mannen en 549.129 vrouwen, in totaal 1.287.137 patiënten.

Correctie dubbeltellingen

De groep van 1.287.137 patiënten is gebaseerd op de som van het aantal patiënten met een van de afzonderlijke aandoeningen. Dit veroorzaakt een overschatting omdat een patiënt met meerdere aandoeningen tegelijkertijd, meerdere keren geteld wordt. Op basis van een Europees register met data van meer dan 19.000 patiënten met symptomatische hart- en vaatziekten, met een minimale vervolgduur van twee jaar bleek dat 22,8% van deze patiënten meer dan 1 vasculaire aandoening had [11]. Dit resulteert in een correctie van $22,8\% * 1.287.137 = 293.467$ patiënten die in meer dan 1 categorie zijn meegeteld. Daarmee resteren er $1.287.137 - 293.467 = 993.670$ 'unieke' patiënten met een atherosclerotische hart- en vaatziekte. N.B. Nauwkeurigere correctie is niet mogelijk. Er wordt dus geen rekening gehouden met patiënten met meer dan 2 aandoeningen. Dit resulteert mogelijk in een kleine overschatting.

Groep 2: Patiënten met een hoog cardiovasculair risico met diabetes en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.

IPE is tevens geregistreerd voor patiënten met een hoog cardiovasculair risico met diabetes in combinatie met minstens een ander cardiovasculaire risicofactor. Op basis van het aantal gebruikers van diabetesmiddelen in de GIP databank valt op dat in 2020 het aantal gebruikers is gedaald (2019: 826.440 versus 2020: 808.520) [12]. Deze daling kan een mogelijk gevolg zijn van de COVID pandemie, omdat in de voorgaande jaren steeds een stijgende trend in de middelen zichtbaar was. Om deze reden wordt het aantal gebruikers uit jaar 2019: 826.440 als uitgangspunt genomen.

In de retrospectieve studie van Iglay et al. (2016) gebaseerd op de Quintiles Electronic Medical Record database is onderzocht wat de (co)prevalentie is van veel voorkomende co-morbiditeiten van patiënten met diabetes type 2. Van de ruim 1 miljoen in aanmerking komende patiënten blijkt dat ongeveer 21,6% van deze patiënten een vastgestelde cardiovasculaire aandoening heeft [13]. Dit komt neer op $826.440 * 21,6\% = 178.511$ patiënten. Deze patiënten zijn al meegenomen in groep 1 en worden in groep 2 dus niet meegenomen. Vervolgens dienen alleen de diabetes patiënten geselecteerd te worden met minstens een andere cardiovasculaire risicofactor. In dezelfde bovenstaande studie wordt aangegeven dat van de patiënten met diabetes type 2 zonder een al vastgestelde cardiovasculaire aandoening, ongeveer 80% een aanvullende risicofactor heeft [13].

Het Zorginstituut doet de aanname dat deze percentages toepasbaar zijn op alle diabetes patiënten. Om deze reden heeft er geen extra correctie plaatsgevonden op het aantal gebruikers van diabetesmiddelen uit de GIP databank naar het aantal gebruikers van deze middelen met DM2. De geregistreerde indicatie vermeldt namelijk diabetes in zijn geheel, niet specifiek type 2.

Dit resulteert uiteindelijk in een totaal aantal van $826.440 * 78,4\% * 80\% = 518.343$ patiënten met een hoog cardiovasculair risico met diabetes en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.

Het totaal van groep 1 en groep 2 resulteert in $993.670 + 518.343 = 1.512.013$

patiënten.

Om tot het aantal patiënten te komen dat mogelijk in aanmerking komt voor IPE moeten nog twee correcties worden uitgevoerd. Allereerst moet het aantal patiënten dat statines gebruikt worden geschat. Daarnaast moet worden bepaald hoeveel van deze patiënten een triglyceridespiegel van meer dan 1,7 mmol/L hebben.

Op basis van een Pharmo onderzoek uit 2017 blijkt dat binnen een populatie van volwassen patiënten met een bekende LDL-C waarde en hoog cardiovasculaire risico, 67% van de studiebevolking een statine gebruikte [14]. Dit komt neer op $1.512.013 * 67\% = 1.013.049$ patiënten.

De laatste stap is het bepalen van het aantal patiënten met triglyceridespiegels van meer dan 1,7 mmol/L. Dit is gedaan op basis van de resultaten van een viertal analyses waarin de REDUCE-IT inclusiecriteria zijn toegepast, en daarmee voldoen aan de minimale vereiste triglyceridespiegel van $\geq 1,7$ mmol/L [2]. Er voldeden 13% van de patiënten in deze analyses aan de inclusiecriteria van de REDUCE-IT studie. Dit resulteert uiteindelijk in $1.013.049 * 13\% = 131.696$ patiënten. Er heeft geen correctie plaatsgevonden voor de exclusiecriteria uit de REDUCE-IT studie op basis van triglyceridespiegels hoger dan 5,6 mmol/L. Dit resulteert waarschijnlijk in een kleine overschatting van het aantal patiënten. Zie **Tabel 2** voor een overzicht van de stappen die zijn genomen om tot de totale potentiële patiëntenpopulatie te komen.

Tabel 2: Overzicht stappen genomen om tot potentiële patiëntenpopulatie te komen

	Aantal
Groep 1: totaal aantal volwassenen met een bestaande atherosclerotische hart- en vaatziekte	993.670
Groep 2: totaal aantal volwassenen met diabetes met tenminste een andere cardiovasculaire risicofactor	518.343
Totaal groep 1 + groep 2	1.512.013
Waarvan behandeld met statines (67%)	1.013.049
Waarvan in aanmerking voor icosapent ethyl op basis van REDUCE-IT inclusiecriteria (13%)	131.696
Totale potentiële patiëntenpopulatie	131.696

De registratiehouder schat de marktpenetratie in op 7,5% in jaar 1, 10% in jaar 2 en 12,5% in jaar 3. Deze aanname wordt gebaseerd op twee verwachtingen. Allereerst wordt deze populatie patiënten vaak al behandeld met meerdere geneesmiddelen, waardoor artsen mogelijk terughoudend kunnen zijn met het toevoegen van nog een middel. Ten tweede vormt de risicoreductie bij patiënten met een verhoogde triglyceridespiegel een nieuw behandelparadigma, wat tijd kost om een standaardbehandeling te worden. Op de website van de Horizonscan staat vermeld dat er veel nieuwe middelen in ontwikkeling zijn die zich richten op het reduceren van het risico op hart- en vaatziekten via verschillende pathways (o.a. PCSK9-remmers en SGLT2 antagonisten). Het is dus de vraag wat dit betekent voor het voorschrijven van IPE [15]. In afwezigheid van een nauwkeurigere schatting gaat het Zorginstituut mee in deze aanname. Een overzicht van het aantal patiënten dat zal worden behandeld met IPE staat genoemd in **Tabel 3**.

Tabel 3: Marktpenetratie en het aantal patiënten dat behandeld zal worden met IPE

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Potentiële patiëntenpopulatie	131.696	131.696	131.696

per jaar			
Marktpenetratie	7,5%	10,0%	12,5%
Aantal patiënten	9.877	13.170	16.462

Tot slot is er geen reden om aan te nemen dat IPE buiten de geregistreerde indicatie gebruikt zal worden. Op de website van de Horizonscan worden geen andere aandoeningen genoemd waarvoor IPE in de toekomst beschikbaar komt [15]. Daarnaast wordt het risico op off-label gebruik als zeer laag ingeschat. Dit berust mede op het feit dat IPE een preventief middel is.

2.2 Substitutie

IPE wordt toegevoegd aan de huidige standaardbehandeling voor deze patiëntengroep, namelijk statines. Om deze reden is substitutie niet van toepassing.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van een fles met 120 capsules met 998mg IPE per capsule bedraagt €200. De aanbevolen dagelijkse dosering is 4 capsules in totaal, in te nemen als 2 capsules van 998mg tweemaal daags. De kosten per capsule bedragen $\text{€}200/120 \text{ capsules} = \text{€}1,67$. De kosten per dag komen daarmee uit op $4 * \text{€}1,67 = \text{€}6,67$ en per jaar bedragen de kosten $365 * \text{€}6,67 = \text{€}2.433,33$. De behandelduur van IPE is in principe chronisch en derhalve langer dan de drie jaar meegenomen in de BIA.

De registratiehouder merkt op dat binnen de REDUCE-IT studie (in het clinical study report) 91,9% van de patiënten, voor ten minste 80% van de studieduur, therapietrouw waren [2]. Daarnaast heeft IPE een preventief karakter en is het gebruik in principe chronisch van aard. Dit roept de vraag op hoe therapietrouw patiënten zullen zijn bij gebruik van dit soort middelen [15]. De therapietrouw wordt in de BIA in overeenstemming met de REDUCE-IT studie op 91,1% gezet. Dat is mogelijk een overschatting gezien het preventieve karakter en chronisch gebruik van IPE. Er wordt verder geen rekening gehouden met het eigen risico of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn 993.670 'unieke' patiënten met een atherosclerotische hart- en vaatziekte.
- Er zijn 518.343 patiënten met een hoog cardiovasculair risico met diabetes en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.
- De percentages gezien in de studie van Iglay et al. (2016) zijn toepasbaar op alle diabetes patiënten.
- 67% van de patiënten wordt behandeld met een statine.
- 13% van de met statines behandelde patiënten voldoet aan de REDUCE-IT inclusiecriteria (en voldoet aan de minimale vereiste triglyceridespiegels van $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$).
- De marktpenetratie bedraagt 7,5% in jaar 1, 10% in jaar 2 en 12,5% in jaar 3.
- De behandeling is chronisch.
- Therapietrouw is 91,9% voor IPE.

3 Budgetimpactanalyse

In **Tabel 4** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer icosapent ethyl (Vazkepa®) aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie: het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden ($\geq 150\text{mg/dl}$ [$\geq 1,7\text{ mmol/l}$]) en:

- Een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of
- Diabetes en minstens een andere cardiovasculaire risicofactor.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van IPE aan het behandelarsenaal

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten IPE/ jaar per patiënt	Totale kosten/jaar	Totale kosten/jaar/subgroep	
					Primaire preventie groep	Secundaire preventie groep
1	7,5%	9.877	€ 2.433,33	€22.087.277*	€7.571.886	€14.515.391
2	10,0%	13.170	€ 2.433,33	€29.451.193	€10.096.594	€19.354.599
3	12,5%	16.462	€ 2.433,33	€36.812.873	€12.619.065	€24.193.808

*voorbeeld: €22.087.277 = €7.571.886 (kosten primaire preventiegroep) + €14.515.391 (kosten secundaire groep).

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor | 11 juli 2022

4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames rondom patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van icosapent ethyl (Vazkepa®) bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten, met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden ($\geq 150\text{mg/dl}$ [$\geq 1,7\text{ mmol/l}$]) en: een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of diabetes en minstens een andere cardiovasculaire risicofactor gepaard gaan met meerkosten van € 36,8 miljoen ten laste van het farmaciebudget in het derde jaar.

Als deze kosten worden uitgesplitst naar de twee subgroepen bedragen de kosten in derde jaar voor de primaire preventiegroep €12,6 miljoen en voor de secundaire preventiegroep €24,2 miljoen.

Naar verwachting zullen er in het derde jaar van de BIA 16.462 patiënten behandeld worden met icosapent ethyl (Vazkepa®). De kosten per patiënt per jaar bedragen €2.433,33.

Mogelijk zijn de patiëntenaantallen licht overschat. Dit komt omdat er voor dubbeltellingen in de cardiovasculaire groep alleen wordt gecorrigeerd voor 2 aandoeningen. Daarnaast wordt er geen rekening gehouden met de bovengrens van de triglyceridespiegels (5,6 mmol/L), wat geldt als een exclusiecriteria in de REDUCE-IT studie.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 11 juli 2022.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een vastgestelde cardiovasculaire aandoening of diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor | 11 juli 2022

5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken icosapent ethyl (Vazkepa). 2021.
2. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2791-802.
3. NHG, NIV, NVC, NVN, NVHZV, Harteraad, et al. Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). 2018.
4. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn. 2018.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826.
6. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337.
7. NIVEL Zorgregistraties. Jaarcijfers aandoeningen - Huisartsenregistraties 2020 [Available from: <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/jaarcijfers-aandoeningen-huisartsenregistraties>].
8. Amarin. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report. 2021.
9. CBS Statline. Bevolking kerncijfers 2021 [Available from: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37296ned/table?ts=1648042473253>].
10. CBS. 2019: bijna 14 miljoen volwassenen, 7 miljoen 50-plussers 2019 [Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2014/38/in-2019-helft-van-volwassenen-50-plusser>].
11. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. *Insights from the REACH Registry*. *Vascular Medicine*. 2010;15(4):259-65.
12. GIP databank. Aantal gebruikers 2016-2020 per ATC-hoofdgroep A : Maagdarmkanaal en metabolisme 2021 [Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=q&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=A].
13. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current medical research and opinion*. 2016;32(7):1243-52.
14. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E, Heintjes EM, Penning-van Beest FJ, Khan I, et al. Use of lipid-modifying therapy and LDL-C goal attainment in a high-cardiovascular-risk population in the Netherlands. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(4):819-27. e1.
15. Horizonscan Geneesmiddelen. Icosapent ethyl (Vazkepa) 2021 [Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/icosapent-ethyl-cardiovasculaire-aandoeningen-overige-medicatie-hart-en-vaatziekten/versie4>].



Farmaco-economisch rapport voor icosapent-ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden **en** een vastgestelde cardiovasculaire aandoening **of** diabetes met minstens een cardiovasculaire risicofactor

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 11 juli 2022

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021042116
Volgnummer	2022008675
	<u>AWaal@zinl.nl</u>
	<u>KWatson@zinl.nl</u>
Auteur(s)	mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Amarin GmbH

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—11
1.1	Geregistreerde indicatie—11
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3	Epidemiologie—12
1.4	Onderzoeksvraag—12
2	Methoden—13
2.1	Patiëntenpopulatie—13
2.2	Interventie—14
2.3	Vergelijkende behandeling—15
2.4	Klinische uitkomsten—16
2.5	Tijdshorizon—17
2.6	Analyse techniek—17
2.7	Economisch model—17
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—17
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—18
2.7.3	Perspectief—19
2.7.4	Discontering—19
2.8	Inputgegevens—19
2.8.1	Extrapolatie—19
2.8.2	Utiliteiten—32
2.8.3	Kosten—35
2.8.4	Modelaannames—43
2.9	Validatie—44
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—45
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—45
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—45
2.10.3	Scenarioanalyses—46
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—47
2.11	Literatuurstudie—47
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie—51
3.1	Ziektelast—51
3.2	Incrementele en totale effecten—51
3.3	Incrementele en totale kosten—51
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—52
3.5	Gevoeligheidsanalyses—52
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—52
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—53
3.5.3	Scenarioanalyses—54
3.5.4	Value Of Information (VOI) analyse—56
4	Discussie en Conclusies—57
5	Literatuur—59

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van icosapent ethyl (Vazkepa®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Icosapent ethyl (Vazkepa®) is geïndiceerd voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een CV aandoening of diabetes met een CV risicofactor. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een CV aandoening of diabetes met een CV risicofactor.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 4,9 jaar (mediane follow-up) zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 36 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is icosapent ethyl (in combinatie met statines) vergeleken met statines (ook wel standaardzorg (SoC) genoemd).

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 9,561 QALY per patiënt door inzet van icosapent ethyl. Bij SoC is dit 9,082 QALYs. De totale gezondheidswinst is 0,479 QALYs per patiënt ten opzichte van SoC. Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 13,285 door inzet van icosapent ethyl, bij SoC zijn dit 12,902 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,382 LYGs per patiënt ten opzichte van SoC. De voordelen in termen van gewonnen levensjaren en QALYs kan worden verklaard door de afname van het aantal cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire sterfte.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €30.339 voor icosapent ethyl en €20.507 voor SoC. De gemiddelde

incrementele kosten per patiënt bedragen €9.832. De extra kosten worden met name veroorzaakt door de kosten van het geneesmiddel icosapent ethyl wat wordt toegevoegd aan de standaard behandeling met statines.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €25.710 per gewonnen levensjaar en van €20.524 per gewonnen QALY ten opzichte van SoC.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten van post- coronaire revascularisatie, niet-fatale myocardiinfarct en instabiele angina pectoris.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat icosapent ethyl kosteneffectief is ten opzichte van SoC bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY ongeveer 44,4% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €20.205 per QALY.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse voldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen. Er is nog onzekerheid over de aanname en modellering van treatment waning. Voor treatment waning heeft de registratiehouder in de basecase aangenomen dat het effect van stakers na 20 jaar overgaat op effectiviteit van de SoC arm. De overige patiënten die de behandeling voortzetten behouden het effect van IPE. Het Zorginstituut acht voor dit scenario evenals NICE (VK) een periode van 10 jaar aannemelijker en heeft aangegeven treatment waning voor zowel 10 als 20 jaar te willen zien. De registratiehouder heeft de keuze voor 20 jaar in de basecase van de huidige beoordeling niet onderbouwd en heeft zelf geen scenario voor 10 jaar uitgewerkt.

Er bestaat ook onzekerheid bij deze manier van modelleren. Het wordt aangenomen dat patiënten die de behandeling staken de effectiviteit van de placebo arm volgen, en daarmee dat alle voorvallen die zijn voorgekomen allemaal plaatsvinden op het punt van staken. Het Zorginstituut is evenals NICE van mening dat de werkelijke kosteneffectiviteit waarschijnlijk lager ligt als treatment waning op een juiste manier werd gemodelleerd. Het blijft echter onduidelijk hoeveel de ICER zou veranderen bij correct modelleren.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is icosapent ethyl (Vazkepa®) in de ITT populatie niet kosteneffectief ten opzichte van SoC. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen, bedraagt de ICER volgens de registratiehouder €25.071 per gewonnen QALY.

Het Zorginstituut is van mening a) dat het mogelijke negatieve effect van placebo toegevoegd aan de statine qua omvang onzeker is en b.) dat voor het meenemen van treatment waning een periode van 10 jaar beter was geweest in de basecase analyse. Een ICER-range die berust op zowel treatment waning (na 10 jaar) als het mogelijke negatieve behandeloeffect van de placebo toegevoegd aan statine (1,5% - 3%), doet daar recht aan. Deze range komt overeen met de gehanteerde percentages zoals gezien bij de beoordeling van IPE bij NICE [1]. De ICER-range voor de ITT populatie loopt van €34.528 (bij een 1,5% afname van het behandeloeffect) tot €38.003 per gewonnen QALY (bij een 3% afname van het behandeloeffect). Binnen deze range is het middel voor de ITT populatie niet kosteneffectief. Op basis van de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 45% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Op basis van de bovengrens van de range zou de prijskorting 50% moeten zijn.

Binnen de ITT populatie zijn echter twee subgroepen te onderscheiden: een primaire preventie groep (hoog risico diabetes cohort) en een secundaire preventiegroep (eCVD cohort). Voor de primaire preventiegroep bedraagt de ziektelast 0,35 en de referentiewaarde €20.000/QALY. De ICER range voor deze groep is dan €133.222 - €165.191 per gewonnen QALY. Bij de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 85% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Bij de bovengrens zou de prijskorting 90% moeten zijn. Voor de secundaire preventiegroep bedraagt de ziektelast 0,40 en de referentiewaarde €20.000/QALY. De ICER range voor deze groep is dan €25.533 - €27.884. Bij de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 25% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Bij de bovengrens zou de prijskorting 30% moeten zijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 11 juli 2022.

Afkortingen

CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CVE	Cardiovasculair event
DM	Diabetes mellitus
eCVD	established cardiovascular disease.
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 dimensies
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KOL	Key opinion leader
KUA	Kosten utiliteitsanalyse
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
MACE	Major adverse cardiovascular events
MI	Myocardiaal infarct
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
UA	Unstable angina pectoris (instabiele angina pectoris)
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van icosapent ethyl (Vazkepa®) voor het verminderen van risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een CV aandoening of diabetes met een CV risicofactor. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreeerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor icosapent ethyl (Vazkepa®). De geregistreeerde indicatie luidt als volgt: icosapent ethyl (Vazkepa®) is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verminderen bij volwassenen, met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) en:

- Een vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of
- Diabetes, en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor [2].

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Cardiovasculaire aandoeningen omvatten een brede groep medische problemen die de bloedsomloop (het hart, de bloedvaten en de slagaders) aantasten. Ze zijn vaak het gevolg van atherosclerose, een abnormale opeenhoping van plaques waarin cholesterol en andere lipidenafzettingen zijn opgenomen [3]. Atherosclerose is een potentieel ernstige aandoening waarbij slagaders verstopt raken met vette stoffen die plaques of atheroma worden genoemd. Na verloop van tijd zorgen plaques ervoor dat de bloedvaten verstijven, vernauwen of verstopt raken, of scheuren om

een bloedstolsel te veroorzaken, wat leidt tot veelvoorkomende (ischemische) cardiovasculaire voorvallen, zoals een myocardinfarct en beroerte [4].

1.3 Epidemiologie

Om het aantal patiënten te bepalen dat in aanmerking komt voor icosapent ethyl (hierna: IPE), wordt een stapsgewijze benadering gebruikt. De indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd bestaat namelijk uit meerdere componenten en zo wordt het mogelijk om een schatting te maken van de prevalentie van de geregistreerde indicatie. Op 1 januari 2021 waren 6.949.229 volwassen mannen en 7.031.103 volwassen vrouwen in Nederland [5, 6]. In 2020 was de prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen 106,2 per 1.000 patiëntjaren voor mannen en 78,1 per 1.000 patiëntjaren voor vrouwen. Op basis van deze prevalenties komt het aantal volwassen mannen en vrouwen met een atherosclerotische hart- en vaatziekte neer op 738.008 mannen en 549.129 vrouwen, in totaal 1.287.137 patiënten. Na het aftrekken van dubbeltellingen binnen deze populatie patiënten resteren 993.670 unieke patiënten met een atherosclerotische hart- en vaatziekte. Daarnaast zijn er in totaal 518.343 patiënten met een hoog cardiovasculair risico met diabetes en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor. In totaal zijn dit (993.670 + 518.343 =) 1.512.013 patiënten. Na correctie voor het gebruik van statines en het hebben van een triglyceridespiegel van meer dan 1,7 mmol/L blijven er 131.696 patiënten over die in aanmerking komen voor een behandeling met IPE. Voor meer details zie de budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van IPE in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in IPE in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van IPE ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In dit rapport staat de volgende patiëntengroep centraal: volwassen met statines behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden (≥ 150 mg/dL ofwel $\geq 1,7$ mmol/L) en:

- Eén vastgestelde cardiovasculaire aandoening, of
- Diabetes en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor.

De REDUCE-IT trial is de studie die als uitgangspunt wordt genomen voor het opstellen van het model [3]. Dit is een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde studie uitgevoerd in 11 landen. In deze studie werden 8.179 patiënten met een hoog en zeer hoog risico 1:1 gerandomiseerd naar IPE (n=4.089) of naar placebo (n=4.090). De basecase analyse van het model is gebaseerd op de ITT van de REDUCE-IT studie. De ITT bestaat uit twee cohorten, namelijk: patiënten met een cardiovasculaire aandoening en patiënten met diabetes mellitus in combinatie met een cardiovasculair risicofactor. De impact van de cohorten wordt door de registratiehouder in een scenarioanalyse getest. In Tabel 1 staan de patiëntenkenmerken uit de REDUCE-IT studie genoemd.

Van het totale aantal deelnemers aan de studie werd 21% (1.678 patiënten) gerekruteerd in Nederland. De registratiehouder heeft een Nederlandse klinische expert geraadpleegd en verklaart dat de expert heeft aangegeven dat de patiënten uit de REDUCE-IT studie representatief zijn voor de patiënten die in Nederland behandeld zullen worden met IPE [7].

Tabel 1: Patiëntkenmerken bij behandeling met statines in combinatie met IPE of placebo

	REDUCE-IT	
	IPE N = 4089	Placebo N=4090
Age		
Median (IQR) - yr.	64.0 (57.0-69.0)	64.0 (57.0-69.0)
≥ 65 yr. - no. (%)	1857 (45.4)	1906 (46.6)
Male sex - no.(%)	2927 (71.6)	2895 (70.8)
White race - no. (%)†	3691 (90.3)	3688 (90.2)
Body-mass index‡		
Median (IQR)	30.8 (27.8-34.5)	30.8 (27.9-34.7)
≥ 30 - no. (%)	2331 (57.0)	2362 (57.8)
Geographic region - no. (%)§		
United States, Canada, the Netherlands, Australia, New Zealand, and South Africa	2906 (71.1)	2905 (71.0)
Eastern European	1053 (25.8)	1053 (25.7)
Asia-Pacific	130 (3.2)	132 (3.2)
Cardiovascular risk stratum - no. (%)		
eCVD cohort	2892 (70.7)	2893 (70.7)

High-risk diabetes cohort with at least 1 risk factor	1197 (29.3)	1197 (29.3)
Ezetimib use — no. (%)	262 (6.4)	262 (6.4)
Statin intensity — no. (%)		
Low	254 (6.2)	267 (6.5)
Moderate	2533 (61.9)	2575 (63.0)
High	1290 (31.5)	1226 (30.0)
Data missing	12 (0.3)	22 (0.5)
Diabetes — no. (%)		
Type 1	27 (0.7)	30 (0.7)
Type 2	2367 (57.9)	2363 (57.8)
No diabetes at baseline	1695 (41.5)	1694 (41.4)
Data missing	0	3 (0.1)
Median high-sensitivity CRP level (IQR) — mg/liter	2.2 (1.1-4.5)	2.1 (1.1-4.5)
Median triglyceride level (IQR) — mg/dl	216.5 (176.5-272.0)	216.0 (175.5-274.0)
Median HDL cholesterol level (IQR) — mg/dl	40.0 (34.5-46.0)	40.0 (35.0-46.0)
Median LDL cholesterol level (IQR) — mg/dl	74.0 (61.5-88.0)	76.0 (63.0-89.0)
Distribution of triglyceride levels — no./total no. (%)		
<150 mg/d	412/4086 (10.1)	429/4089 (10.5)
≥150 to <200 mg/dl	1193/4086 (29.2)	1191/4089 (29.1)
≥200 mg/dl	2481/4086 (60.7)	2469/4089 (60.4)
Triglyceride level ≥200 mg/dl and HDL cholesterol level ≤35 mg/dl — no. (%)	823 (20.1)	794 (19.4)
Median eicosapentaenoic acid level (IQR) — µg/ml	26.1 (17.1-40.1)	26.1 (17.1-39.9)

Het valt het Zorginstituut op dat in de REDUCE-IT studie 29,3% van de patiënten in de hoog risico diabetes groep vallen. In de budgetimpactanalyse is dit 34,3% (518.343 / 1.512.013). Het Zorginstituut ziet graag een scenarioanalyse bijgevoegd waarin de verdeling van 34,3% hoog risico diabetes en 65,7% cardiovasculaire aandoening wordt aangehouden. De registratiehouder heeft dit scenario toegevoegd, hieruit blijkt dat de uitkomst van de analyse nagenoeg gelijk blijft met de basecase.

Conclusie:

Idealiter maakt de registratiehouder een duidelijke vergelijking tussen de patiënten uit de REDUCE-IT studie en de Nederlandse patiëntenpopulatie. De overeenkomst met de Nederlandse patiënten populatie is echter slechts summier beschreven in het dossier. Gezien de studiepopulatie en de validatie van de klinische expert zijn er echter geen redenen om aan te nemen dat de Nederlandse patiënten substantieel afwijken van de patiënten uit de REDUCE-IT studie. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de patiëntenpopulatie.

2.2

Interventie

IPE is een sterk gezuiverde, stabiele ethylester van het omega-3 vetzuur

icosapentaeenzuur (EPA). Dit geneesmiddel lijkt een heterogeen werkingsmechanisme te hebben, gedeeltelijk via het verlagen van triglyceriden (TG) maar mogelijk ook anti-inflammatoir [4, 8, 9]. IPE is een orale behandeling. De aanbevolen dagelijkse dosering is vier capsules, ingenomen als twee capsules van 998mg tweemaal daags. Voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) is er geen dosisaanpassing nodig. IPE wordt als aanvulling gezien op statinegebruik voor patiënten met een hoog cardiovasculair risico (of hoger) met TG waarden $\geq 1,7$ mmol/L ondanks statinebehandeling. [2].

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de interventie.

2.3

Vergelijkende behandeling

Volgens de Nederlandse CVRM (2018) behandelrichtlijnen wordt bij patiënten met hypertriglyceridemie die statines gebruiken tot nu toe geen andere medicatie geadviseerd naast een statine als gebruikelijke behandeling om cardiovasculaire voorvallen te verminderen. De internationale ESC/EAS (2019) adviseert hetzelfde als de Nederlandse CVRM richtlijn. Echter is de ESC/EAS richtlijn na publicatie geüpdatet, waardoor behandeling van IPE hierin wel is meegenomen voor de geregistreerde indicatie [10, 11]. IPE (in combinatie met statines) wordt vergeleken met statines alleen. Dit wordt aangeduid als standaard zorg (standard of care/SoC).

In de REDUCE-IT studie kregen patiënten naast de statines een placebo toegediend. Er is in de studie gekozen voor een placebo met minerale olie (paraffine olie) om IPE na te bootsen [3]. Een belangrijk kritiekpunt op de registratiestudie is het gebruik van minerale olie als placebopil. Minerale olie is waarschijnlijk niet volledig inert en heeft daardoor mogelijk negatieve invloeden op cardiovasculaire uitkomsten. Sommige markers, die relevant zijn voor beoordeling van progressie, verslechteren in de minerale olie arm. Er bestaat dus discussie over het negatieve effect van deze olie als placebo. Dit brengt daarom ook onzekerheid mee over het effect van IPE. De EMA geeft aan dat een vermeend negatief effect van minerale olie mogelijk goed kan zijn voor 0,3% en 3% van de voorvallen tot 10% in een worstcase scenario [12]. Het Zorginstituut ziet graag dat in de scenario's wordt onderzocht wat een afname in behandelings-effect doet met de ICER. De registratiehouder heeft naast de gevraagde scenarioanalyse ook een scenario toegevoegd waarin het gemiddelde van de range 0,3% en 3%, namelijk 1,5%, wordt aangenomen als afname in het behandelings-effect. Wel plaatst de registratiehouder een kanttekening bij het worstcase scenario van 10%. Dit wordt als onrealistisch gezien. Een hypothetisch negatief effect van de veranderingen in de biologische parameters in de placebo arm van de REDUCE-IT trial zou tussen de 0,3% en 3% moeten liggen. Dit wordt ook op deze manier bevestigd in de analyse van de Evidence Review Group (ERG) van NICE betreffende IPE (Vazkepa). Hierin wordt gesteld dat het passend is om scenario's te overwegen van een afname van 1,5% tot 3% [13]. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze analyse en rapporteert het 10% scenario alleen voor de volledigheid. De scenarioanalyses laten zien dat de uitkomsten bij een afname van het behandelings-effect van respectievelijk 0,3%, 1,5% en 3% logischerwijs resulteren in hogere kosten per gewonnen QALY.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling. De

registratiehouder heeft aanvullende scenarioanalyses aangeleverd over het mogelijke negatieve effect van minerale olie als placebo toegevoegd aan de statine. De scenarioanalyses laten zien dat de uitkomsten bij een afname van het behandeldeffect van respectievelijk 0,3%, 1,5% en 3% logischerwijs resulteren in hogere kosten per gewonnen QALY. Het Zorginstituut is van mening dat er veel onzekerheid heerst rondom het mogelijke negatieve effect van placebo toegevoegd aan de statine. Het is op dit moment niet goed in te schatten hoe groot het negatieve effect precies is en welke gevolgen dit heeft. Om deze reden heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om door middel van de aangeleverde scenarioanalyses een range te vormen als geschatte bovengrens van deze kosteneffectiviteitsanalyse. De range loopt van €22.614 (1,5% afname van het behandeldeffect) tot €25.059 (bij een 3% afname van het behandeldeffect). Dit is in overeenstemming met de benadering die NICE volgde bij de totstandkoming van de ICER range van IPE [1].

2.4

Klinische uitkomsten

Klinische uitkomsten worden in het farmaco-economische model uitgedrukt in het voorkomen van een fataal of niet fataal cardiovasculair voorval. Tabel 2 geeft een samenvatting van de uitkomstmaten die gerapporteerd zijn in de REDUCE-IT studie [3]. De primaire effectiviteitsanalyse is gebaseerd op de tijd van randomisatie tot het optreden van een component van het samengesteld eindpunt. De primaire uitkomstmaten omvatten de samengestelde uitkomstmaat 5-point major adverse cardiovascular events (5p-MACE) bestaande uit:

- 1 Cardiovasculaire sterfte.
- 2 Niet-fataal myocardinfarct, inclusief stil myocardinfarct.
- 3 Niet-fatale beroerte.
- 4 Coronaire revascularisatie.
- 5 Instabiele angina pectoris (waarvan wordt vastgesteld dat deze wordt veroorzaakt door myocardiaal ischemie door invasieve of non-invasieve testen en een dringende ziekenhuisopname is vereist).

Tabel 2: Effectiviteit van IPE en placebo zoals geobserveerd in de REDUCE-IT studie (tijd randomisatie tot voorkomen een van de gebeurtenissen – ITT populatie).

Outcomes	Icosapent-ethyl (N=4,089)	Placebo (N=4,090)
5-point MACE composite of CV death, nonfatal MI [including silent MI], nonfatal stroke, coronary revascularisation, and unstable angina requiring hospitalisation)		
n (%)	705 (17.2)	901 (22.0)
HR (95% CI)	0.752 (0.682 to 0.830)	
P-value	0.00000001	
Components contributing to composite outcome, n (%)		
CV death	137 (3.4)	149 (3.6)
Nonfatal MI	205 (5.0)	280 (6.8)
Nonfatal stroke	80 (2.0)	105 (2.6)

Coronary revascularisation	189 (4.6)	244 (6.0)
Hospitalisation for unstable angina	94 (2.3)	123 (3.0)

2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. In het model wordt gewerkt met een maximale leeftijd van 100 jaar oud, patiënten starten in het model als zij 64 jaar zijn. In de basecase wordt gewerkt met een tijdshorizon van 36 jaar en na deze periode is minder dan 1% in leven. De registratiehouder onderzoekt het effect van een kortere tijdshorizon (5, 10 en 20 jaar) in een scenarioanalyse.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gehanteerde tijdshorizon.

2.6 Analyse techniek

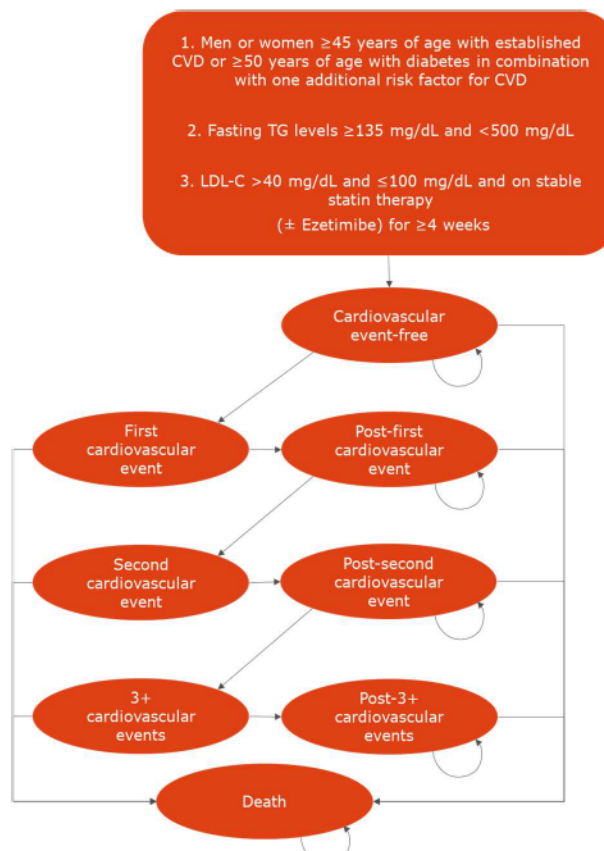
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met IPE aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

De registratiehouder heeft een economisch systematic literature review (SLR) bijgevoegd over bestaande economische modellen. Hieruit kwam naar voren dat er vier relevante economische modellen zijn bekeken in het licht van de beoordeling van IPE. Al deze studies maakten gebruik van een Markov model met jaarlijkse cycli om de cardiovasculair gerelateerde voorvallen te modelleren. Daarnaast hielden de modellen zich aan de standaard aannames van een Markov model, namelijk: slechts 1 voorval kan plaatsvinden in een cyclus (in dit geval 1 voorval per jaar) en er is geen geheugen van eerdere voorvallen [14-17].

Om deze redenen heeft de registratiehouder een eigen model ontwikkeld op basis van een partitioned survival model met een dagelijkse cyclus lengte. In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. In het model wordt gebruik gemaakt van de volgende gezondheidstoestanden: 'event free', '(post) first event', '(post) second event', '(post) third event' en 'death'. Er is voor dit model gekozen omdat hierin meerdere opeenvolgende cardiovasculaire voorvallen in een korte tijd vastgelegd kunnen worden zoals gezien in de REDUCE-IT studie. Daarnaast geeft de manier van modelleren een preciezere inschatting hoeveel tijd een patiënt zich in een 'post event' gezondheidstoestand bevindt.



Figuur 1: Modelstructuur van het partitioned survival model voor IPE bij verminderen van risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden

De proporties patiënten in elke gezondheidstoestand worden toegewezen op basis van de gefitte survival curves op basis van eerste, tweede of derde+ voorval zoals gezien in de REDUCE-IT studie. Alle patiënten starten in de 'event free' gezondheidstoestand. Hier kunnen ze in blijven of doorgaan naar 'first event' bij het ervaren van een cardiovasculair voorval (op basis van de 5-punts MACE). In het model zijn gezondheidstoestanden verdeeld in een acute of post-acute gezondheidstoestand. Als patiënten een cardiovasculair voorval ervaren is dit de acute fase, met de duur van 1 cyclus. Bij een niet fataal voorval gaan patiënten na 'first event' door naar 'post-first event'. Dit wordt de post-acute fase genoemd en volgt na een cardiovasculair voorval. Patiënten blijven net zo lang in de post-acute gezondheidstoestand tot er weer een voorval plaatsvindt. Dit kan zich net zo lang herhalen tot een patiënt komt te overlijden of tot de maximale tijdshorizon werd bereikt. In alle gevallen in het model kan sterfte plaatsvinden, wat geldt als een absorberende gezondheidstoestand.

2.7.2

Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

In het model wordt een cyclusduur van 1 dag aangehouden. Voor deze lengte is gekozen om alle cardiovasculaire voorvallen zoals gezien in de REDUCE-IT studie mee te nemen [3]. Verder wordt in het model een hypothetisch cohort van 1.000

patiënten gebruikt. Alle patiënten starten in de 'cardiovascular event-free' gezondheidstoestand. Het valt op dat in het model daarnaast ook een half-cycle correctie is opgenomen, wat voor deze korte cyclusduur niet noodzakelijk is. Het Zorginstituut vraagt zich af of met behulp van de half-cycle correctie ook geen grotere stappen mogelijk zijn? Mede doordat de gekozen cyclusduur effect heeft op de uitkomsten (ICER), ziet het Zorginstituut graag een scenario waarin wordt gewerkt met een langere cyclusduur. De registratiehouder is het eens met het Zorginstituut en heeft in de basecase de half-cycle correctie uitgeschakeld. Verder wordt aangegeven dat de lengte van de cycli is uitgekozen omdat dit het beste past bij de trial data en aandoening. Bij een langere cyclusduur moeten meer aannames gedaan worden met betrekking tot welke voorvallen worden meegenomen. Dit brengt meer onnauwkeurigheid en onzekerheid mee waardoor de registratiehouder ervoor heeft gekozen om dit scenario niet toe te voegen.

2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De registratiehouder is uitgegaan van het maatschappelijk perspectief.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen aanpak voor het modelleren van de kosteneffectiviteit.

2.8 **Inputgegevens**

2.8.1 *Extrapolatie*

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 4,9 jaar (mediane follow-up). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van IPE en SoC. De registratiehouder geeft aan dat de methodologie is gehanteerd zoals aanbevolen door NICE. In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen: de proportional hazard assumptie werd getoetst om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gefit. Vervolgens werden verschillende parametrische survival modellen (o.a. Weibull, exponentieel, lognormaal, log-logistisch, Gompertz en spline modellen) statistisch (AIC/BIC), klinisch en visueel getoetst op hun fit op de individuele patiënten data (1^e, 2^e en 3^e+ voorvallen). De beste fit werd gekozen voor de base case. Hieronder worden deze stappen uitgebreider toegelicht.

De registratiehouder heeft eerst de proportional hazard assumptie (PHA) getoetst. Hierbij zijn de log cumulative hazard plot, Schoenfeld residual plot en Cox-Snell residual plots geëvalueerd. De figuren hiervan zijn bijgevoegd in bijlage 1. De

registratiehouder concludeert aan de hand van deze figuren dat de PHA standhoudt. Over het algemeen lopen alle lijnen parallel aan elkaar. Alleen is er in de log cumulatieve hazard plot van het derde+ voorval een kruising van de lijnen te zien na 6,5 jaar. De registratiehouder geeft aan dat dit zeer waarschijnlijk te maken heeft met de kleine groep patiënten die resteert. Om deze reden modelleert de registratiehouder het derde+ voorval ook aan de hand van één overlevingsmodel. Het Zorginstituut kan zich vinden in de redenering maar vraagt zich wel af of het rechtvaardig is om aan te nemen dat voor het derde+ voorval de PHA stand houdt, en dat hiervoor eigenlijk aparte modellen voor beide armen gebruikt hadden moeten worden. Graag ziet het Zorginstituut dat het effect hiervan getest wordt in een scenarioanalyse. De registratiehouder concludeert dat het rechtvaardig is om aan te nemen dat de PHA stand houdt voor het derde+ voorval. Dit komt omdat de kruising van de cumulatieve hazard op 6,5 jaar voor 3+ voorvallen wordt veroorzaakt door een specifieke censor. De reden van dit grote effect door een voorval wordt verklaard doordat nog maar 10/4.090 (placebo) en 14/4.089 (IPE) patiënten at risk zijn voor een derde+ voorval op 6 jaar. Dit zijn er bij 6,5 jaar nog minder. Als aanvulling wordt aangegeven dat modelleren met behulp van onafhankelijke modellen voor derde+ voorvallen extra onzekerheid toevoegt. Dit wordt veroorzaakt omdat er meer parameters nodig zijn om 2 onafhankelijke modellen te fitten op elke arm. De registratiehouder heeft daarom besloten om hier te kiezen om het derde+ voorval te modelleren met een (afhankelijk) overlevingsmodel. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze redenering van de registratiehouder.

Om alle geobserveerde cardiovasculaire voorvallen mee te nemen zijn de individuele patiënten data (IPD) van de REDUCE-IT studie gebruikt [3]. De tijd tot event data is vervolgens gebruikt om te zien welke patiënten een eerste voorval, tweede voorval of een derde+ voorval doormaken. Bij meerdere voorvallen in een cyclus wordt alleen het voorval meegenomen dat als eerste optreedt. De registratiehouder geeft aan dat hierbij een hiërarchie in acht is genomen. Op deze manier wordt voorkomen dat de ernst van een voorval onderschat wordt. In het model is de volgende hiërarchie meegenomen: CV sterfte > niet fataal myocardinfarct > niet fatale beroerte > coronaire revascularisatie > instabiele angina pectoris. Als een patiënt op dezelfde dag eerst wordt opgenomen met een instabiele angina pectoris en later die dag overlijdt aan cardiovasculaire oorzaken, dan wordt in het model CV sterfte meegenomen. Deze aanpak verschilt met de EPAR en REDUCE-IT studie waarin het eerste voorval meegenomen wordt; in het bovenstaande voorbeeld dus instabiele angina pectoris.

Op ieder tijdstip is er een proportie patiënten die: sterven door een cardiovasculaire oorzaak, een eerste, tweede of derde+ voorval doormaken of voorval vrij ('event free') zijn. De distributie zoals gezien in Tabel 3 informeert het model welk specifiek voorval er plaatsvindt en in welke deel van de patiënten (dat wil zeggen volgens de 5p MACE: CV sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris). Het Zorginstituut vraagt zich af of het realistisch is om aan te nemen dat op ieder tijdstip een vaste verdeling wordt gehanteerd in het model. Het is denkbaar dat een persoon op jongere leeftijd een lagere kans op CV sterfte heeft ten opzichte van een persoon op oudere leeftijd. Graag ziet het Zorginstituut een verklaring over deze aanname van

de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat de REDUCE-IT studie niet voldoende statistische power heeft om uitspraken te doen over een relatie tussen de leeftijd van patiënten en verdeling van MACE voorvallen. De registratiehouder stelt dat impliciet er al een tijds- en leeftijdsrelatie is meegenomen, doordat de patiëntenpopulatie bij een derde+ voorval gemiddeld ouder is dan bij een eerste voorval. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in deze verklaring. Er werd niet gevraagd naar statistische significantie. Het was voldoende geweest om de kansen per type voorval per leeftijdscategorie aan te geven, om zo een relatie leeftijd en type voorval in te bouwen. De impliciete relatie die de registratiehouder veronderstelt is er volgens het Zorginstituut niet. Het punt is namelijk dat de kans op bijvoorbeeld CV sterfte gelijk is, namelijk 20%. Hierbij is geen rekening gehouden met de leeftijd van een patiënt. Zoals eerder gesteld, is het denkbaar dat de verdeling van eerste voorvallen anders ligt voor oudere dan voor jonge(re) patiënten.

Tabel 3: Distributie van het type eerste, tweede of derde+ cardiovasculaire voorvallen

	Icosapent-ethyl	SoC
First event		
CV death	20%	17%
Nonfatal MI	11%	12%
Nonfatal Stroke	30%	32%
Hospitalization for Unstable angina	11%	12%
Coronary Revascularisation	28%	27%
Total (n)	705 (100%)	901 (100%)
Second event		
CV death	8%	8%
MI	3%	6%
Stroke	18%	15%
Unstable angina	6%	6%
Revascularisation	65%	65%
Total (n)	236 (100%)	376 (100%)
Third plus event		
CV death	10%	11%
MI	5%	3%
Stroke	28%	28%
Unstable angina	8%	8%
Revascularisation	48%	51%
Total (n)	135	269

Patients with third plus CV events (n)	72 (100%)	143 (100%)
Number of third plus CV events per person	1.875	1.881
Total events	1,076	1,546

De eerste, tweede en derde+ cardiovasculaire voorvallen zijn onafhankelijk van elkaar gemodelleerd. Dit maakt dat patiënten die zich in de tweede (post) voorval gezondheidstoestand bevinden, onafhankelijk zijn van de patiënten die zich in de eerste (post) voorval gezondheidstoestand bevinden. Derhalve bestaat er een modelleringsrisico dat patiënten een tweede voorval ervaren terwijl zij nog geen eerste voorval hebben doorgemaakt, wat klinisch onmogelijk is. De registratiehouder legt uit dat in de studie periode dit niet mogelijk was en dat er daarom geen problemen zijn met betrekking tot een cross-over van de eerste voorval en de tweede/derde+ voorval-eindpunten. In de extrapolatie periode werden alle curves die een cross-over lieten zien als klinisch onwaarschijnlijk beschouwd en zijn daarom niet meegenomen. Het Zorginstituut heeft haar bedenkingen bij de aannames die voortkomen uit het onafhankelijk modelleren van de diverse voorvallen. Hierbij blijft het risico op bijvoorbeeld een beroerte als 3+ voorval 28% ook al heeft een patiënt al twee eerdere beroertes doorgemaakt. De analyse leidt op deze manier mogelijk tot combinaties van voorvallen met bijhorende frequenties die niet stroken met de klinische praktijk. Volgens de registratiehouder beschouwt het model voorvallen op populatieniveau op basis van de gemeten voorvallen in de studiepopulatie in de REDUCE-IT studie. Gemiddeld is het risico op een beroerte als derde+ voorval 28%. Het zou kunnen zijn dat in de onderliggende kansverdeling dat risico hoger is voor een patiënt die 2 eerdere beroertes heeft gehad, terwijl het lager is voor patiënten die 2 eerdere MI heeft gehad. Alternatieve modellering waarin voorvallen afhankelijk zijn gemodelleerd, is het Markov simulatiemodel zoals gezien in Weintraub et al (2022) [18]. In het VK is het PSM zoals in dit dossier, gevalideerd met deze gepubliceerde Markov simulatie. Deze analyse liet zien dat beide modelleermethoden tot vergelijkbare resultaten kwamen. Echter werd in de beoordeling van NICE aangegeven dat het model van de registratiehouder onzeker was. Hierdoor is de vergelijking met het validatiemodel ook onzeker. Er is dus geen overtuigend bewijs dat het huidige model van de registratiehouder de verdeling van de voorvallen op een correctie manier modelleert. .

De registratiehouder heeft zowel visueel, klinisch als statistisch getoetst om het meest geschikte survival model te bepalen. Hierbij wordt aangegeven dat de BIC leidend is geweest in het ordenen van de survival modellen waarna het een na beste model is gebaseerd op de AIC. Tot slot hebben twee klinische experts uit de UK het wereldwijde model beoordeeld en is er een klinische expert uit Nederland geraadpleegd. Hierbij heeft de expert bekeken of de proporties patiënten met een eerste, tweede of derde+ voorval plausibel zijn [7, 19].

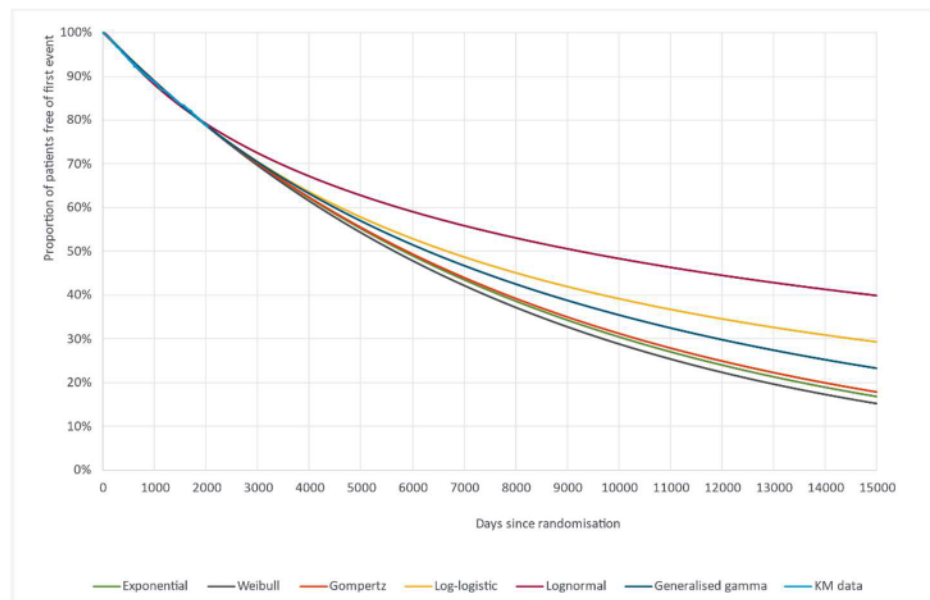
Extrapolatie eerste voorval

De fit van de survival modellen op de 'first event' data en de lange termijn extrapolaties worden weergegeven in Figuur 2 voor IPE en Figuur 3 voor SoC. Op

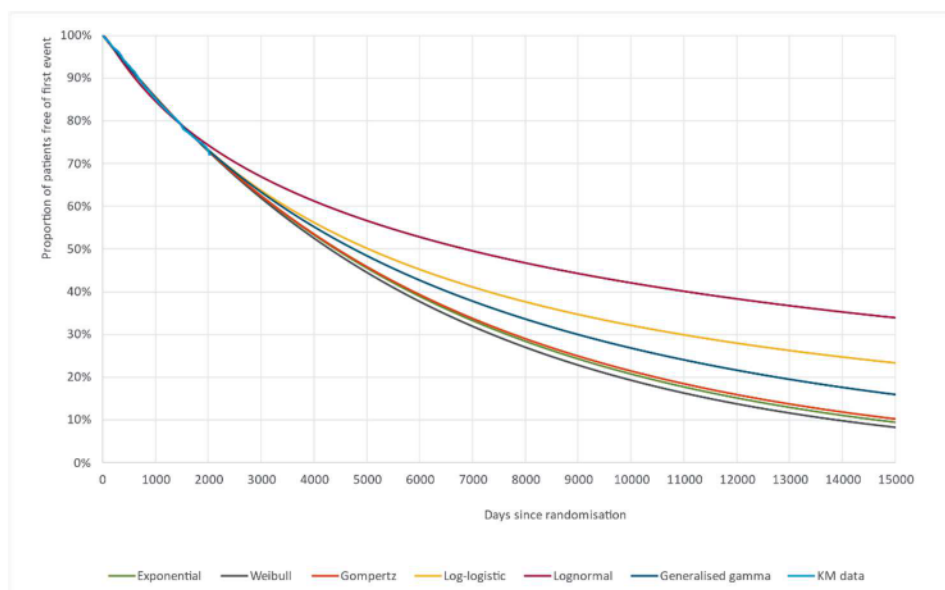
basis van visuele en statistische fit (de AIC/BIC) (zie Tabel 4) wordt de exponentiële distributie gekozen in de basecase. De overige distributies worden door middel van scenarioanalyses weergegeven.

Tabel 4: Parametrische distributie fit van eerste gebeurtenis AIC/BIC

Distribution	AIC	BIC	Position
Exponential	31740,29	31754,31	1
Weibull	31741,22	31762,25	3
Gompertz	31742,27	31763,30	4
Log-logistic	31738,26	31759,29	2
Lognormal	31775,77	31796,80	6
Gen. gamma	31739,93	31767,97	5



Figuur 2: Extrapolatie gebaseerd op parametrische fit van eerste voorval (IPE).



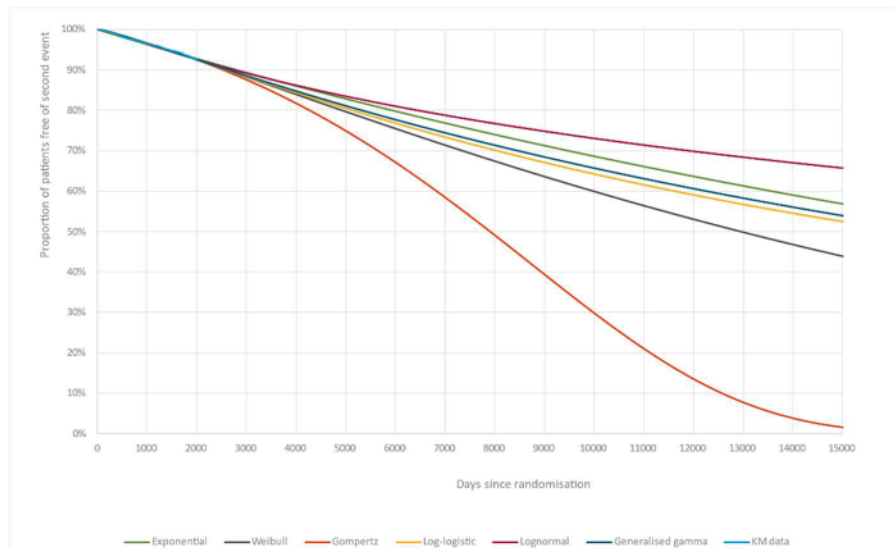
Figuur 3: Extrapolatie gebaseerd op parametrische fit van eerste voorval (SoC).

Extrapolatie tweede gebeurtenis

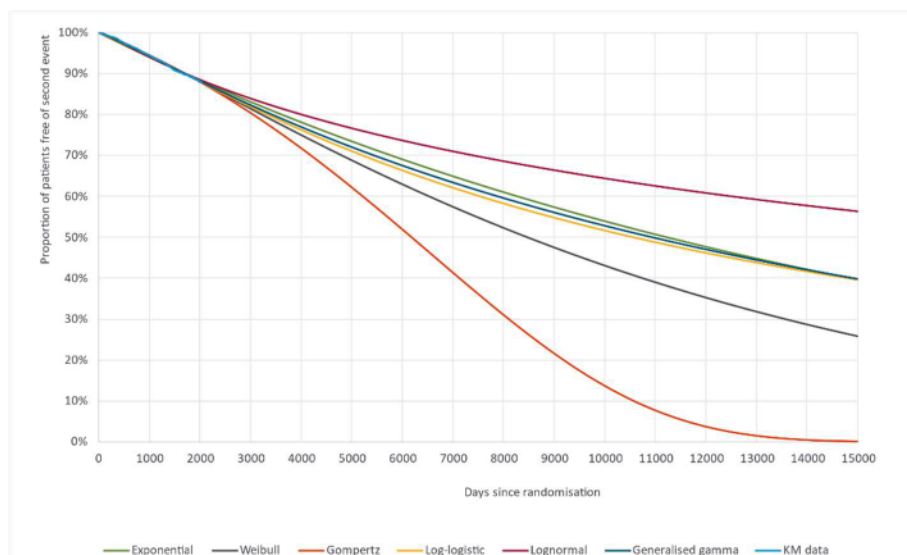
De fit van de survival modellen op de 'second event' data en de lange termijn extrapolaties worden weergegeven in Figuur 4 voor IPE en Figuur 5 voor SoC. Op basis van statistische fit (de AIC/BIC) (zie Tabel 5) wordt de log-logistische distributie gekozen in de basecase. Op basis van de AIC/BIC fit en visuele fit lijken respectievelijk het exponential model en het Gompertz model niet plausibel. De registratiehouder heeft alle distributies door middel van scenarioanalyses weergegeven.

Tabel 5: Parametrische fit van distributie tweede voorval (AIC/BIC)

Distribution	AIC	BIC	Position
Exponential	13325,14	13339,16	6
Weibull	13310,85	13331,87	2
Gompertz	13317,35	13338,38	4
Log-logistic	13310,33	13331,36	1
Lognormal	13316,49	13337,52	3
Gen. gamma	13311,80	13339,84	5



Figuur 4: Extrapolatie gebaseerd op parametrische fit van tweede voorval (IPE).



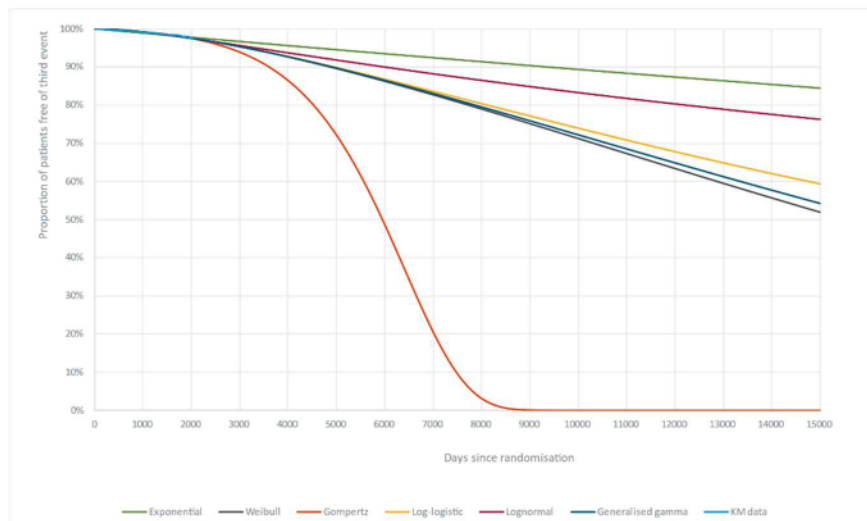
Figuur 5: Extrapolatie gebaseerd op parametrische fit van tweede voorval (SoC).

Extrapolatie derde+ gebeurtenis

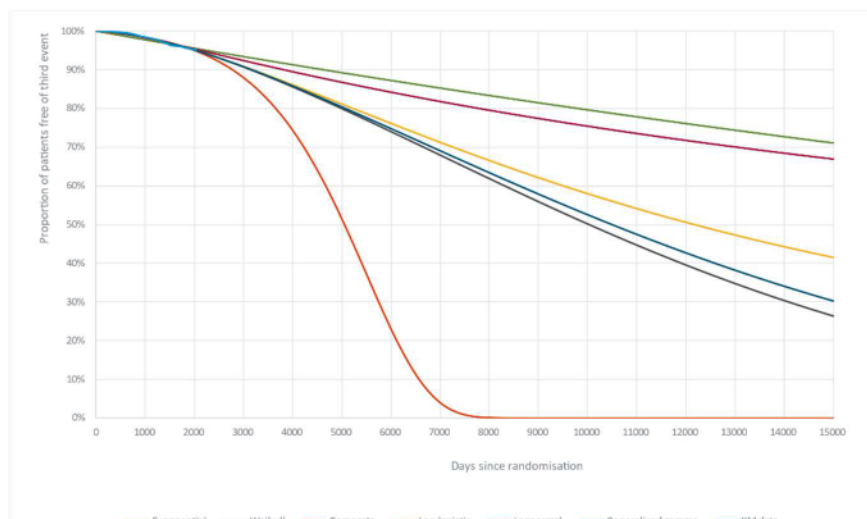
De fit van de survival modellen op de 'third plus event' data en de lange termijn extrapolaties worden weergegeven in Figuur 6 voor IPE en Figuur 7 voor SoC. Op basis van statistische fit (de AIC/BIC) (zie Tabel 6) wordt de log-logistische distributie gekozen in de basecase. Op basis van de AIC/BIC en visuele fit lijken respectievelijk het exponential model en Gompertz model niet plausibel. De registratiehouder heeft alle distributies door middel van scenarioanalyses weergegeven.

Tabel 6: Parametrische fit van distributie van derde+ voorval (AIC/BIC).

Distribution	AIC	BIC	Position
Exponential	5132.25	5146.27	6
Weibull	5085,38	5106,41	2
Gompertz	5095.10	5116.04	5
Log-logistic	5085.32	5106.35	1
Lognormal	5091.92	5112.95	3
Gen. gamma	5087.38	5115.42	4



Figuur 6: Extrapolatie gebaseerd op parametrische fit van derde+ voorval (IPE).



Figuur 7: Extrapolatie gebaseerd op parametrische fit van derde+ voorval (SoC).

Tijd op behandeling (time to drug discontinuation)

Patiënten kunnen de, in principe chronische, behandeling met IPE staken. In de REDUCE-IT studie konden patiënten stoppen met IPE door bijvoorbeeld het stoppen van de deelname aan de studie of door bijwerkingen. Het stoppen van de chronische behandeling reflecteert het werkelijke gebruik van IPE. De proportie patiënten die de behandeling staakten werd geschat door survival modellen te fitten op de IPD uit de REDUCE-IT studie [3].

De registratiehouder heeft zowel visueel, klinisch als statistisch getoetst om het meest geschikte survival model te bepalen. Belangrijk om te vermelden is dat wanneer patiënten de behandeling stoppen, hiermee alleen de behandelkosten stoppen. De kans op een cardiovasculaire gebeurtenis of sterfte (effect) blijft hetzelfde. Bij deze aanname heeft het Zorginstituut haar bedenkingen. Graag de onderbouwing waarop deze aanname is gebaseerd toevoegen aan het dossier. De registratiehouder geeft aan dat het model zoveel mogelijk de klinische effecten volgt zoals gemeten in de REDUCE-IT studie in relatie tot behandelpatronen. De populatiekansen op CV voorvallen binnen de studie komen overeen met het werkelijke gebruik van IPE. Er is in de gemeten voorvallen al weerspiegeld dat een deel van deze patiënten stopt met de behandeling. De kosten in het model zijn gebaseerd op het werkelijke gebruik van IPE in de REDUCE-IT studie (zowel behandelduur als therapietrouw). Alle patiënten in de REDUCE-IT studie werden gemodelleerd, ongeacht of ze met behandeling zijn gestopt. De registratiehouder stelt dat een afname van het behandel-effect door staking daarmee al is geïncorporeerd in het model. Door de voorvallen en de behandelduur zoals gemeten in de REDUCE-IT studie te extrapoleren, wordt de relatie tussen de effecten en behandelduur geëxtrapoleerd. Tot slot wordt aangegeven dat de kans op een voorval in het model niet hetzelfde blijft. Het patroon zoals geobserveerd in de REDUCE-IT studie wordt geëxtrapoleerd. Door de grote onzekerheid rondom deze aanname ziet het Zorginstituut ook graag dat treatment waning wordt meegenomen in de basecase van deze analyse. De registratiehouder kan de situatie zonder treatment waning meenemen in een scenarioanalyse. De huidige basecase is aangepast op dit punt en de registratiehouder heeft een scenario toegevoegd waarin wordt uitgegaan van een situatie zonder treatment waning. In de basecase wordt treatment waning toegepast op het deel van de populatie dat de behandeling staakt. Vervolgens wordt 20 jaar na het staken van de behandeling met IPE de effectiviteit van de placebo groep toegepast op deze groep stakers. Dit is gebaseerd op de WOSCOPTS studie naar langetermijneffecten van statines die in een vergelijkbare setting laat zien dat de effecten van statines (pravastatine) op cardiovasculaire ziekenhuisopnames en sterfte na 20 jaar nog steeds toenemen. In de NICE beoordeling wordt aangegeven dat het aannemelijk is dat het scenario waar patiënten stoppen met IPE dezelfde klinische effecten hebben als de placebo groep na 10 jaar wordt meegenomen in de basecase. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk waarom de registratiehouder ervoor heeft gekozen om in de basecase van de huidige beoordeling aan te nemen dat de effecten voor de stakers van IPE gelijk zijn aan placebo arm na 20 jaar in plaats van na 10 jaar [1].

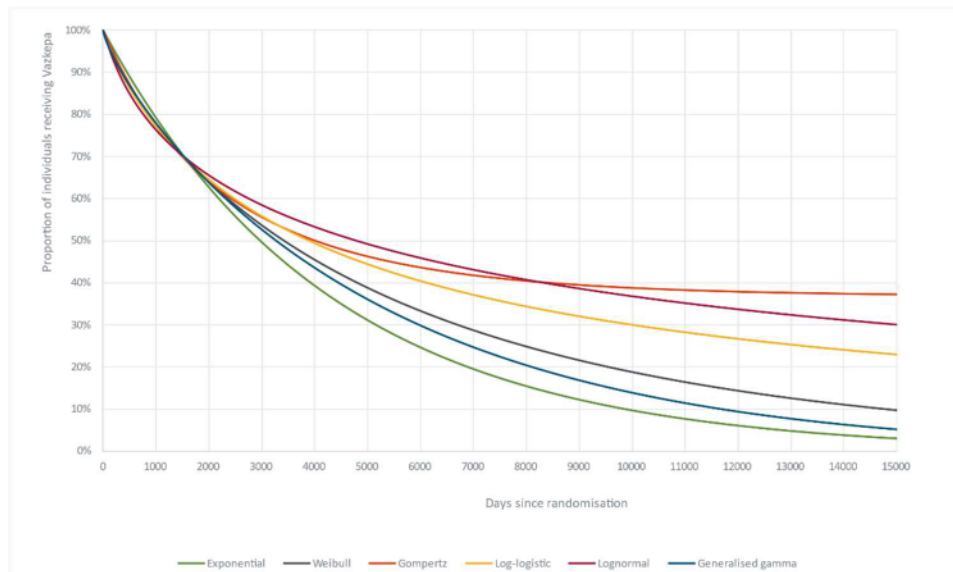
Belangrijke kanttekening van deze manier van modellering is dat de IPE data onderbouwt dat CV voorvallen voorkomen worden en niet uitgesteld. Als wordt aangenomen dat patiënten die de behandeling met IPE staken de klinische

effectiviteit van de placebo-arm volgen, wordt dus aangenomen dat die voorvallen die zijn voorkomen opeens gebeuren (of worden ingehaald) op het moment van staken. Deze manier van modelleren van de treatment waning brengt dus ook onzekerheid met zich mee. In de NICE beoordeling wordt tevens aangegeven dat de werkelijke kosteneffectiviteit waarschijnlijk lager ligt dan wordt weergegeven, als treatment waning op een juiste manier werd gemodelleerd [1]. Dit discussiepunt blijft voor het Zorginstituut bestaan.

De fit van de survival modellen op de 'discontinuation' data en de lange termijn extrapolaties worden weergegeven in Figuur 8. De registratiehouder geeft aan dat alle modellen eenzelfde soort fit laten zien op de studie data. De plausibiliteit van de extrapolatie is volgens de registratiehouder moeilijk te schatten omdat er geen externe lange termijn data voor het staken van deze behandeling beschikbaar is (na de studieduur). Graag ziet het Zorginstituut meer uitleg van de registratiehouder waarom dit soort informatie niet beschikbaar is. Is er bijvoorbeeld in literatuur gezocht of er geen vergelijkbaar middel is die hier toegepast kan worden? Het antwoord op de vraag is dat het niet mogelijk is omdat deze data voor IPE nog niet beschikbaar zijn omdat het slechts kort op de markt is. Verder zijn er ook geen middelen met vergelijkbaar werkingsmechanisme beschikbaar dus ook geen data. Omdat rondom het juiste model voor voorvallen en therapieduur onzekerheid bestaat geeft de registratiehouder aan dat de impact van andere modellen uitgebreid getest is. De distributie in het basecase model wordt daarom gebaseerd op de resultaten in Tabel 7. Op basis van visuele en statistische gegevens wordt de exponentiële distributie gekozen in de basecase. De overige distributies worden door middel van scenarioanalyses weergegeven.

Tabel 7: Parametrische fit van distributie stopzetting behandeling (AIC/BIC).

Distribution	AIC	BIC	Best fit (AIC and BIC)
Exponential	24755.77	24762.08	1
Weibull	24694.76	24707.40	=2
Gompertz	24725.49	24738.13	=2
Log-logistic	24704.30	24716.93	=2
Lognormal	24761.59	24774.22	=2
Generalised gamma	24696.10	24715.04	6



Figuur 8: Extrapolatie gebaseerd op parametrische fit van stopzetting behandeling IPE.

Mortaliteit

In het model zijn twee soorten mortaliteit meegenomen, namelijk: sterfte gerelateerd aan cardiovasculaire voorvallen en sterfte ongerelateerd aan cardiovasculaire voorvallen.

Om het baseline risico op sterfte niet gerelateerd aan een cardiovasculair voorval te schatten, wordt de kans op sterfte gebaseerd op nationale levenstabellen van het CBS [20].

De registratiehouder neemt aan dat patiënten zonder diabetes die nog geen voorval hebben doorgemaakt of patiënten die een voorval doormaken (tijdens en na instabiele angina pectoris en coronaire revascularisatie) geen verhoogde (non cardiovasculaire) mortaliteit ervaren ten opzichte van de gemiddelde bevolking. Hierbij is benoemd dat deze aanname werd onderschreven door klinische experts uit de UK. Echter bij het doornemen van het bijgevoegde validatie rapport (blz. 2 en 3) geven de klinische experts uit het Verenigd Koninkrijk aan dat zij verwachten dat deze personen meer at risk zijn voor non cardiovasculaire mortaliteit. Hierbij geven de experts aan dat het lijden aan een cardiovasculaire ziekte in het algemeen zorgt voor een lagere levensverwachting [19]. Graag ziet het Zorginstituut een verklaring voor deze tegenstelling. De registratiehouder licht toe dat het inderdaad zo is dat de klinische experts hebben gevalideerd dat patiënten in de REDUCE-IT studie een hoger risico hebben op non CV mortaliteit ten opzichte van de gemiddelde Nederlandse bevolking EN dat patiënten die een CV voorval hebben doorgemaakt een hoger risico hebben op non CV mortaliteit. Voor een beroerte, een myocardinfarct en patiënten met diabetes werd in de literatuur bewijs gevonden voor de observaties van klinici, en deze cijfers (hazard ratio's) werden gebruikt in het model. Voor instabiele angina pectoris en coronaire revascularisatie werd in de literatuur geen verhoogde non-CV-gerelateerde mortaliteit gevonden en dus ook geen hazard ratio die kon worden toegepast voor deze groepen. Voor deze groepen

zijn deze hazard ratio's weggelaten. Gelieve, in het licht van deze opmerking, ook een HR toepassen op de non CV mortaliteit voor deze populatie of ten minste het effect hiervan laten zien in de vorm van een scenarioanalyse, aangezien deze patiënten volgens klinische experts een hogere kans hebben op sterfte ten opzichte van de gemiddelde bevolking. De registratiehouder geeft aan dat een scenarioanalyse is toegevoegd waarin de HR voor non CV mortaliteit na een myocard infarct (HR 1,5) werd aangenomen voor zowel instabiele angina pectoris en coronaire revascularisatie. Dit scenario maakt inzichtelijk dat de uitkomst van de analyse daalt naar €19.850 per QALY.

Om te corrigeren voor het doormaken van cardiovasculaire voorvallen en diabetes status wordt een verhoogd risico op sterfte toegepast. Dit wordt gedaan door hazard ratio's (HRs) toe te passen op de algemene kans op sterfte. De HRs zijn gezocht voor beide cohorten: patiënten met een cardiovasculaire ziekten en patiënten met diabetes met een cardiovasculaire risicofactor. Hiervan is een gewogen gemiddelde van de HRs genomen (ITT populatie). Zie Tabel 8 voor de HRs. Deze HRs worden in het model toegepast op patiënten die een voorval doormaken. De registratiehouder geeft aan dat de getallen tussen beide armen verschillen, dit wordt veroorzaakt door de weging van de HRs naar diabetische status en de cardiovasculaire voorvallen die zich voordoen in de gezondheidstoestanden (tabel 3).

Tabel 8: Gewogen hazard ratio's (verhoogd risico op sterfte door voorvallen).

	Icosapent-ethyl	SoC
No event	1.54	1.54
First event	2.12	2.12
Post first event	2.12	2.12
Second event	2.27	2.45
Post second event	2.27	2.45
Third	2.56	2.60
Post third	2.56	2.60

De registratiehouder heeft de meeste HRs ontleend aan de 'emerging risk factors collaboration 2015'. Hierin zijn individuele patiëntendata uit 18 verschillende landen geanalyseerd [21]. Omdat alle individuen uit de bovengenoemde bron al een cardiovasculair voorval hebben doorgemaakt zijn deze HRs niet op iedereen van toepassing. Voor de patiënten uit het diabetes met cardiovasculair risico cohort die nog geen cardiovasculair voorval hebben doorgemaakt werd een HR gevonden in een meta analyse. Deze meta analyse analyseerde individuele patiënten data uit 24 cohort studies uit Azië, Australië en Nieuw-Zeeland. Er werd geen groot verschil gevonden tussen de HR in de Aziatische en Kaukasische populatie. Om deze reden neemt de registratiehouder aan dat deze HR ook van toepassing is voor de Nederlandse populatie [22].

Tot slot verzoekt het Zorginstituut om uitvoeriger toelichting te geven op de manier waarop de weging van HRs is uitgevoerd in het model. Het valt op dat bij de weging van HRs naar het type cardiovasculair voorval, dat de HRs voor myocardinfarct,

beroerte, diabetes+myocardinfarct, diabetes+beroerte bij een tweede voorval niet worden gebruikt en hier gelijk de HRs van beroerte+MI en diabetes+beroerte+MI als derde+ voorval worden toegepast. De registratiehouder legt uit dat deze HRs additief worden toegepast, dus dat deze HRs worden gebruikt om een verhoging van de HR ten opzichte van de HR post eerste voorval uit te rekenen. Op deze manier is er een meer stapsgewijze verhoging van de HR op basis van de beperkte beschikbare literatuur. Tevens sluit dit aan bij wat de klinische experts aangeven, namelijk dat met elk voorval het risico op non CV mortaliteit toeneemt. Daarnaast wordt bij de berekening alleen de proportie patiënten met een beroerte (2^e en 3+ voorval) toegepast. Bijvoorbeeld de proportie met MI wordt niet gebruikt, terwijl dit in verhouding tot een beroerte vaker voorkomt. Het Zorginstituut stelt het op prijs als dit verduidelijkt wordt. Het effect op de uitkomst is wellicht beperkt, maar dit is nu niet geheel transparant. Wat betreft dit punt geeft de registratiehouder aan dat het toepassen van individuele HRs voor MI en beroerte niet nodig werd geacht, aangezien een HR werd gebruikt voor mensen met een voorval + diabetes waarmee de impact van een (eerste) voorval al is meegenomen. Het is uit een literatuur search niet duidelijk of twee MI in het hoog risico diabetes cohort een significante impact op non CV mortaliteit heeft, daarom is alleen een extra HR voor hoog risico diabetespatiënten die een beroerte krijgen als tweede of derde+ voorval meegenomen.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich voor een adequate beoordeling vinden in de extrapolatie. Er is echter nog een openstaande onzekerheid, die heeft te maken met treatment waning en de aanname die in eerste instantie is gedaan. De registratiehouder heeft op dit moment aangenomen dat er treatment waning plaatsvindt en heeft het scenario zonder treatment waning getest. Voor wat betreft treatment waning heeft de registratiehouder in de basecase aangenomen dat het effect van stakers na 20 jaar overgaat op effectiviteit van de SoC arm. De overige patiënten die de behandeling voortzetten behouden het effect van IPE. In de NICE beoordeling wordt aangegeven dat het aannemelijk is dat het scenario waar patiënten die stoppen met IPE dezelfde klinische effecten hebben als de placebo groep na 10 jaar wordt meegenomen in de basecase. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk waarom de registratiehouder ervoor heeft gekozen om in de basecase van de huidige beoordeling aan te nemen dat de effecten voor de stakers van IPE gelijk zijn aan placebo arm na 20 jaar in plaats van na 10 jaar. Er bestaat onzekerheid bij deze manier van modelleren. Het wordt aangenomen dat patiënten die de behandeling staken de effectiviteit van de placebo arm volgen, en daarmee wordt aangenomen dat alle voorvallen die zijn voorkomen allemaal op het punt van staken plaatsvinden. In de NICE beoordeling wordt tevens aangegeven dat de werkelijke kosteneffectiviteit waarschijnlijk lager ligt dan wordt weergegeven, als treatment waning op een juiste manier werd gemodelleerd.

Daarnaast is het Zorginstituut kan zich niet vinden in de verklaring waarom in het model op ieder tijdstip een vaste verdeling wordt gehanteerd, en dus geen rekening wordt gehouden met leeftijd. Het Zorginstituut kan zich niet vinden in deze verklaring. Er werd niet gevraagd naar statistische significantie. Het was voldoende geweest om de kansen per type voorval per leeftijdscategorie aan te geven, om zo een relatie leeftijd en type voorval in te bouwen. De impliciete relatie die de registratiehouder veronderstelt is er volgens het Zorginstituut niet. Het punt is

namelijk dat de kans op bijvoorbeeld CV sterfte gelijk is, namelijk 20%. Hierbij is geen rekening gehouden met de leeftijd van een patiënt. Zoals eerder gesteld, is het denkbaar dat de verdeling van eerste voorvallen anders ligt voor oudere dan voor jonge(re) patiënten. Deze vraag blijft op dit moment openstaan.

2.8.2

Utiliteiten

In de REDUCE-IT studie zijn geen EQ-5D gegevens verzameld. Om deze reden heeft de registratiehouder voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden gepubliceerde bronnen als uitgangspunt genomen. In **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze door de registratiehouder in het model zijn verwerkt. De registratiehouder maakt gebruik van baseline utiliteiten en daarnaast van zogenoemde multipliers zoals gezien in de NICE beoordeling van cardiovasculaire ziekte (CG181). Voor de acute en post acute fase wordt de multiplier per cardiovasculair voorval toegepast op de baseline utiliteit. Dit wordt onder de tabel in meer detail beschreven. Idealiter ziet het Zorginstituut dat utiliteiten afkomstig uit Nederland worden gehanteerd. Het Zorginstituut ontvangt graag een verklaring van de registratiehouder over de toepassing van deze utiliteiten op de Nederlandse populatie. Er werd een toepasselijke Nederlandse studie gevonden uit 2002, die een utiliteit van 0,74 rapporteerde voor Nederlandse populatie met diabetes type 2. In het model wordt een baseline utiliteit van 0,75 gebruikt op basis van een Canadese studie. Deze waardes lagen zo dicht bij elkaar dat de registratiehouder de voorkeur geeft gegeven aan de origineel door de modelontwikkelaar gekozen utiliteit. De baseline utiliteit voor cohort met eCVD is gebaseerd op een multivariate meta-analyse. Hierin werd de heterogeniteit tussen de studies meegenomen, waardoor de registratiehouder van mening is dat het een betrouwbare bron is (ongeacht dat de studie geen Nederlandse patiënten bevat). Laatstgenoemde baseline utiliteit laat in de DSA een grote impact zien, dit wordt gedreven door de grote SE. De registratiehouder geeft aan dat deze in het ingediende model ook naar voren kwam als parameter met meeste impact in DSA, maar werd niet goed getoond in de tornadoplots. Dit is nu gecorrigeerd en toegevoegd aan het dossier.

Tabel 9: Overzicht van de gebruikte utiliteiten in het model.

State	Multiplier	Value: mean (SE)	Reference
Baseline utility – eCVD cohort	-	0.77	Stevanović et al. 2016 [23]
Baseline utility – high-risk diabetes cohort	-	0.75	O’Reilly et al. 2011 [24]
Acute - nonfatal MI	0.760	0,581 (0.018)	NICE CG181 [25]
Acute - nonfatal stroke	0.628	0,480 (0.040)	NICE CG181 [25]
Acute - coronary revascularisation	0.808	0,617 (0.038)	NICE CG181 [25]
Acute - unstable angina	0.770	0,588 (0.038)	NICE CG181 [25]
Post - nonfatal MI	0.880	0,672 (0.018)	NICE CG181 [25]
Post - nonfatal stroke	0.628	0,480 (0.040)	NICE CG181 [25]

Post - coronary revascularisation	0.880	0,672 (0.038)	NICE CG181 [25]
Post - unstable angina	0.880	0,672 (0.018)	NICE CG181 [25]
AE disutility - peripheral oedema	-	-0,01	Sullivan <i>et al.</i> (2016) [26]
AE disutility - constipation	-	-0.001	Christensen <i>et al.</i> (2016) [27, 28]
AE disutility - atrial fibrillation	-	-0.032	Steg <i>et al.</i> (2011) [28, 29]
AE disutility - serious bleeding	-	-0.104	Tengs <i>et al.</i> (2000) [30]

Het Zorginstituut heeft kleine discrepanties geconstateerd tussen de utiliteiten en disutiliteiten in het model en de tabel zoals gezien in het dossier. Gezien het feit dat het slechts kleine verschillen zijn heeft het Zorginstituut deze waarden op basis van het model aan elkaar gelijkgesteld.

Baseline utiliteit

De baseline utiliteit moet de studie populatie zoals gezien in de REDUCE-IT studie zo goed mogelijk reflecteren. In deze studie had 70,7% van de patiënten een vastgestelde cardiovasculaire ziekte en 29,3% van de patiënten hoog risico diabetes (met een cardiovasculaire risicofactor) [3].

De studie van Stevanovic *et al.* (2016) werd gebruikt voor de baseline utiliteit voor de patiënten met een vastgestelde cardiovasculaire ziekte [23]. Deze studie is een multivariate meta-analyse waarin 40 studies zijn geïncludeerd over gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) van coronaire hartziekten (hele groep) of onderliggende subgroepen: post-acute coronair syndroom en stabiele angina. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 65,35 jaar (REDUCE-IT: 64 jaar). Tussen de studies waren grote verschillen qua heterogeniteit en gebruikte meetinstrumenten. De EQ-5D vragenlijst was het meeste gebruikte instrument om de HRQoL te meten. Op basis van EQ-5D UK tarief werd in de totale groep coronaire hartziekten een gemiddelde utiliteit van 0,77 (0,0165) gevonden [23].

De studie van O'Reily *et al.* (2011) werd gebruikt voor de baseline utiliteit voor de patiënten met diabetes en een cardiovasculair risicofactor [24]. In deze studie werd de EQ-5D bij 1.147 diabetes type 2 patiënten afgenomen om zo de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) te schatten. Dit werd gedaan door de disutiliteiten van diabetes gerelateerde complicaties te schatten. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 63,7 jaar (REDUCE-IT: 64 jaar). De gemiddelde utiliteit voor de hele studiepopulatie was 0,75 (SD, 0.20) [24].

Eerste en post eerste cardiovasculaire voorvallen

Voor de berekening van de utiliteiten voor de 'first event' en 'post-first event' gezondheidstoestanden wordt gebruik gemaakt van multipliers. Deze multipliers zijn verzameld voor alle type voorvallen (niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie en instabiele angina pectoris voor de acute en post acute fase) afkomstig uit de NICE richtlijn over lipide modificatie [28]. Bij het berekenen van de utiliteiten voor de 'first event' en 'post-first event' gezondheidstoestanden worden de multipliers (gewogen naar het type voorval) toegepast op de baseline

utiliteiten.

De registratiehouder geeft aan dat patiënten voor een periode van 60 dagen een disutiliteit ervaren na het doormaken van een voorval (acute gezondheidstoestand), waarna deze overgaat naar een chronische 'post-event' disutiliteit. Het Zorginstituut kan niet goed achterhalen waarop de 60 dagen zijn gebaseerd. Graag ontvangt het Zorginstituut hierover specifieke uitleg van de registratiehouder. De periode van 60 dagen is gebaseerd op een aanname die werd ondersteund door klinische experts in het VK. Deze aanname is in het model in het VK geanalyseerd. Hierin is de periode gevarieerd naar 30 en 90 dagen. Hieruit blijkt dat de impact hiervan zeer minimaal is namelijk tussen de 25 en 27 GBP/QALY [1].

De manier waarop dit is meegenomen in het model is als volgt beschreven: de distributies van de gezondheidstoestanden zijn gebruikt om de proportie van de totale voorvallen in de voorgaande 60 dagen te bepalen. Echter is het onmogelijk om individuele patiënten te volgen (aangezien een cohort met proporties wordt gebruikt). Bij het berekenen wordt het percentage patiënten dat in de afgelopen 60 dagen een gebeurtenis heeft meegemaakt bepaald, ongeacht of ze zijn overleden of een niet-fataal voorval hebben gehad. Deze verhouding wordt vervolgens toegepast op alle patiënten in het cohort na CV mortaliteit en niet CV mortaliteit. Daarmee wordt de proportie van overlevende patiënten geschat in het specifieke cohort dat een voorval heeft ervaren in de afgelopen 60 dagen.

Tweede of derde+ en post tweede/derde+ cardiovasculaire voorvallen

De registratiehouder houdt in het model rekening met het feit dat bij meerdere cardiovasculaire voorvallen het waarschijnlijk is dat deze patiënt een slechtere utiliteit heeft dan wanneer iemand slechts een voorval meemaakt. Bij het berekenen van de utiliteiten voor de 'second event' en 'post-second event' gezondheidstoestanden worden de multipliers toegepast op de utiliteit van 'post-first event' in plaats van de baseline utiliteit. Voor de utiliteiten van de 'third event' en 'post-third event' gezondheidstoestanden worden de multipliers toegepast op de utiliteit van 'post-second event'.

De multipliers zijn gewogen naar het type voorval maal de bijbehorende utiliteit zoals hierboven uitgelegd, dit resulteert in de volgende utiliteiten per gezondheidstoestand zoals gebruikt in het model, zie Tabel 10.

Tabel 10: Utiliteiten per gezondheidstoestand (zoals toegepast in model)

	Total utility - Vazkepa	Total utility - SoC
No event	0,76	0,76
Event 1	0,58	0,58
Post event 1	0,65	0,65
Event 2	0,51	0,51
Post event 2	0,56	0,56
Event 3+	0,43	0,43
Post event 3+	0,49	0,49

Disutiliteit

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens hierover komen uit REDUCE-IT studie. In het model worden aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen meegenomen als er een statistisch significant verschil en klinische relevantie bestond tussen de IPE en de SoC groep. Op basis van de inclusiecriteria zijn de volgende bijwerkingen meegenomen: perifeer oedeem, constipatie, atriale fibrillatie en ernstige bloedingen. De registratiehouder geeft aan dat bijwerkingen die significant minder vaak voorkwamen in de IPE groep uit het model zijn gelaten (dit zijn bloedarmoede en diarree). Vervolgens zijn de disutiliteiten van de vier geïnccludeerde bijwerkingen gevonden in diverse studies (zoals te zien in tabel 2). De disutiliteiten worden per cyclus toegepast naar de kans dat een bijwerking zich voordoet per cyclus. Het is op dit moment niet helemaal duidelijk waar deze kans op is gebaseerd, het Zorginstituut ziet deze uitleg graag toegevoegd worden aan het dossier. De registratiehouder geeft aan dat de kansen zijn verkregen uit de REDUCE-IT studie. Er werd aangenomen dat deze zich hebben voorgedaan over periode van 5 jaar. Hieruit is een jaarlijkse kans berekend die is toegepast zolang de patiënt op behandeling is. Er wordt aangenomen dat de kans op bijwerkingen constant is over de tijd. Tot slot geeft de registratiehouder aan dat er in het dossier is gekozen om van de bijwerking bloedingen alleen ernstige bloedingen mee te nemen. Dit omdat deze bijwerking als enige een impact op de kosten heeft waar de impact van niet-ernstige bloedingen waarschijnlijk veel kleiner is.

Discussie utiliteiten: Het Zorginstituut kan zich vinden in de manier waarop de utiliteiten zijn meegenomen in de analyse.

2.8.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren. De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren wel meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit de verschillende studies gebruikt. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2020.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen

meegenomen te worden in een scenario analyse.

Medicijnkosten

De medicijnkosten zijn afkomstig van de Z-index (april 2022). Het behandelingsregime en bijhorende kosten van IPE zijn weergegeven in Tabel 11. De kosten van IPE per cyclus bedragen €6,68. In het model wordt een therapietrouw van 91,9% aangenomen voor de IPE arm, zoals gezien in de REDUCE-IT studie. Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat er geen rekening wordt gehouden met spillage.

Tabel 11: Kosten behandeling IPE.

Icosapent-ethyl	
AIP Price per pack	€200
Number of capsules per pack	120
Cost per capsule	€1.67
Capsules per day	4.00
Cost per day/cycle	€6.68

De kosten van statines, gebruikt in zowel interventie als vergelijkende behandelgroep, zijn gepresenteerd in Tabel 12. In de REDUCE-IT studie zijn de baseline karakteristieken weergegeven, zo ook de statine intensiteit (high, moderate, low). De registratiehouder heeft het gemiddelde percentage genomen per intensiteit van de IPE arm en de SoC arm uit de studie. Het gebruik van ezetimib is gelijk tussen beide groepen [3]. Op basis van deze percentages wordt een correctie toegepast op het aantal patiënten die de lage, gemiddelde of hoge dosering statines gebruiken. De gemiddelde kosten voor statines en ezetimib zijn €0,05 per cyclus. In het model wordt aangenomen dat de therapietrouw van statines 100% is.

Tabel 12: Kosten voor Ezetimib en statines gebruikt in het model

Medicijn	€/verpakking	Unit size (mg) (st verpakking)	Kosten per dag (€)	% gebruik (intensiteit)
Ezetimib (Ezetrol®)	4,13	10 (100st)	0.04	6.41%
Atorvastatin (Lipitor® en generieken)	1,99	10 (90st)	0.02	8.92%* (Moderate)
	2,98	20 (90st)	0.03	8.92% (Moderate)
	4,67	40 (90st)	0.05	6,15% (High)
	12,3	80 (100st)	0.12	6,15% (High)
rosuvastatin (Crestor® en generieken)	2,45	5 (90st)	0.03	2.12% (Moderate)
	5,37	10 (90st)	0.06	8.92% (Moderate)
	8,07	20 (90st)	0.09	6,15% (High)
	9,44	80 (90st)	0.10	6,15% (High)

pravastatin (Pravachol® en generieken)	3,90	20 (90st)	0.04	3.19% (Low)
	4,35	40 (90st)	0.05	8.92% (Moderate)
simvastatin (Zocor® en generieken)	1,54	10 (90st)	0.02	3.19% (Low)
	1,67	20 (90st)	0.02	8.92% (Moderate)
	2,68	40 (90st)	0.03	8.92% (Moderate)
	1,26	80 (30st)	0.04	6,15% (High)

*Totaal gemiddelde intensiteit statines REDUCE-IT: 62,45% (moderate), 6,37% (low). 30,76% (high) - % gebruiker berekend door $62,45\%/7x \text{ moderate intensiteit} = 8,92\%$

Het valt het Zorginstituut op dat fluvastatine niet door de registratiehouder is meegenomen. In de GIP databank is te zien dat deze statine ook in Nederland wordt gebruikt. Wat is de reden van de registratiehouder om deze statine niet mee te nemen? De invloed zal gering zijn aangezien statines in beide armen worden gehanteerd als achtergrondtherapie. Dit heeft de registratiehouder niet meegenomen omdat fluvastatine niet aanbevolen wordt in Nederland (pas als andere statines niet verdragen worden) [31]. Daarnaast is het gebruik verwaarloosbaar klein. Volgens GIP in 2021 was dit slechts 0,64% van de gebruikers.

Kosten bijwerkingen

In Tabel 13 worden de kosten van de geïncorporeerde bijwerkingen weergegeven. De kosten zijn in beide behandelarmen toegepast. De kosten van de eerste drie bijwerkingen in de tabel zijn afkomstig uit de DBC database. De registratiehouder heeft de kosten serieuze bloedingen overgenomen uit eerdere beoordelingen van het Zorginstituut. In het model worden de kosten voor bijwerkingen meegenomen per cyclus. De kosten worden vermenigvuldigd met de kans dat de bijwerking zich voordoet per cyclus. In totaal zijn de kosten per cyclus voor bijwerkingen €0,11 IPE arm en €0,09 voor de vergelijkende arm. Het is op dit moment niet duidelijk waar de kans op een bijwerking per cyclus vandaan komt zoals gezien in het model. Graag verzoekt het Zorginstituut de registratiehouder om dit te verduidelijken. De registratiehouder geeft aan dat de kansen zijn verkregen uit de REDUCE-IT studie. Er werd aangenomen dat deze zich hebben voorgedaan over periode van 5 jaar. Hieruit is een jaarlijkse kans berekend die is toegepast zolang de patiënt onder behandeling is. Er wordt aangenomen dat de kans op bijwerkingen constant is over de tijd.

Tabel 13: Kosten voor bijwerkingen.

Adverse event	Unit cost (€)	References
Peripheral Edema	315.00	DBC-zorgproduct 182199028 [32]
Constipation	274.26	DBC-zorgproduct 990016441 [33]
Atrial Fibrillation	185.00	DBC-zorgproduct 099899072 [34]

Serious Bleeding	5,987.26	Van Leent et al. 2015 [35]
------------------	----------	----------------------------

Kosten gezondheidstoestand

In Tabel 14 worden de kosten voor de 'acute' en 'post-acute' gezondheidstoestand weergegeven.

Tabel 14: Kosten gezondheidstoestand (acuut en post-acuut)

Health state	Unit cost (€)	References
Nonfatal MI		
Acute period	€ 5.454,98	Burgers, 2014 [36]
Post event (daily)	€ 8,30	
Nonfatal Stroke		
Acute period	€ 20.243,76	Burgers, 2014 [36]
Post event (daily)	€ 12,03	
Coronary Revascularization		
Acute period	€ 6.806,02*	
Percutaneous coronary intervention (PCI)	€ 6.000,00	DBC-zorgproduct 979001225 [37]
Coronary artery bypass graft surgery (CABG)	€ 10.030,09	DBC-zorgproduct 979001071 [38]
Post event (daily)	€ 5,48	
Unstable Angina		
Acute period	€ 3.441,64	DBC-zorgproduct 99499017 [39]
Post event (daily)	€ 3,92	
Cardiovascular Death		
Total	€ 7.529,28**	
Fatal MI - Hospitalization Without Procedure	€ 2.053,03	Burgers, 2014 [36]
Fatal Stroke - Hospitalization Without Procedure	€ 13.005,53	Burgers, 2014 [36]

Uitleg weging: *Gewogen gemiddelde van 20% CABG en 80% PCI; **gewogen gemiddelde van 50% fatale MI en 50% fatale beroerte

De kosten van een acute gezondheidstoestand worden voor 1 cyclus gerekend. De patiënt gaat daarna door naar de 'post-acute' gezondheidstoestand tot het moment zich weer een voorval voordoet. De kosten voor coronaire revascularisatie en onstabiele angina zijn afkomstig uit de DBC database. De overige kosten zijn afkomstig uit Burgers et al. (2014) [36]. De kosten toegepast per cyclus worden gewogen naar het type cardiovasculaire voorval per gezondheidstoestand (eerste voorval, tweede voorval en derde+ voorval), gezien in tabel 3. In Tabel 15 is een overzicht van de kosten die per cyclus worden toegepast in het model.

Tabel 15: Kosten gezondheidstoestand per cyclus

	Vazkepa	SoC
First event		

Acute period	€7.686	€7.629
Post event	€7,23	€7,25
Second event		
Acute period	€6.763	€7.297
Post event	€6,12	€6,28
3+ event		
Acute period	€12.981	€12.405
Post event	€12,38	€12,07

Tot slot is in het model is zichtbaar dat de totale kosten (zoals gezien in tabel 14) voor cardiovasculaire sterfte en coronaire revascularisatie worden gewogen. De weging is gebaseerd op input van klinische experts. Dit werd als volgt gedaan: fatale MI en fatale beroerte tellen beide voor 50% mee in de totale kosten voor CV sterfte. In het totaalbedrag voor de acute periode rondom coronaire revascularisatie telt een PCI voor 80% mee en een CABG voor 20%.

Kosten gebruikte zorg, monitoring en follow-up

In Tabel 16 worden de kosten van de gebruikte middelen, monitoring en follow-up weergegeven als patiënten IPE of de standaard zorg ontvangen. De kosten voor een bezoek aan huisarts of specialist zijn afkomstig uit de ZIN kostenhandleiding en geüpdatet naar het jaar 2020. Kosten voor laboratoriumtesten zijn afkomstig van de NZa prijslijst. De hoeveelheid gebruikte zorg (middelen) die wordt gebruikt is geschat door de registratiehouder. Vervolgens heeft een Nederlandse klinische expert deze aannames gevalideerd [7]. Er wordt onderscheid gemaakt in de kosten in het eerste jaar en de daaropvolgende jaren. Voor het eerste jaar bedragen de kosten per cyclus €0,28 voor de IPE arm en €0,14 voor de SoC arm. Het verschil in deze kosten wordt voornamelijk veroorzaakt omdat voor het starten met IPE een bezoek aan de huisarts of cardioloog nodig is.

Tabel 16: Kosten gebruikte middelen, monitoring en follow-up gebruikt in model.

Resource	Unit cost	%	Icosapent ethyl (no./year)	SoC (no./year)
<i>Tx Initiation icosapent ethyl</i>				
GP visit	€35,46	90%	1	0
Cardiologist	€97,80	10%	1	0
Lab test*	€9,40	100%	1	0
<i>First year</i>				
GP visit	€35,46	90%	1	1
Cardiologist	€97,80	10%	1	1
Lab test*	€9,40	100%	1	1
<i>Cost per day/cycle first year (incl. tx initiation)</i>			€0,28	€0,14
<i>Subsequent years</i>				
GP visit	€35,46	100%	1	1

Cardiologist	€97,80	0%		
Lab test*	€9,40	100%	1	1
Cost per day/cycle subsequent years			€0,12	€0,12

Patiënt en familiekosten

Patiënt- en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

Kosten mantelzorg

Mantelzorgkosten zijn als eenmalige (one-off) kosten per cardiovasculair voorval in het model geïnccludeerd. De registratiehouder neemt aan dat het aantal mantelzorgdagen gelijk is aan tweemaal het aantal vereiste hospitalisatiedagen per cardiovasculair voorval, afkomstig uit de Zweedse 'socialstyrelsen' databank [40]. Het aantal dagen wordt vervolgens gewogen naar het type voorval per tijdseenheid wanneer het voorval optreedt (eerste, tweede of derde+ voorval). Het aantal uur aan mantelzorg is vervolgens vermenigvuldigd met de prijs voor een uur mantelzorg afkomstig uit de ZIN kostenhandleiding en geüpdatet naar het jaar 2020 (dit bedraagt €15,14 per uur)[41]. Een overzicht van de mantelzorg en bijhorende kosten wordt weergegeven in Tabel 17. De impact van de mantelzorgkosten op de ICER wordt getest middels een scenarioanalyse.

Tabel 17: Mantelzorgkosten per cardiovasculair (CV) voorval.

Event	Number of caregiver days per event	Caregiver cost per CV voorval	Source
MI	8	€921	Assumed double the number of hospitalisation days as taken from the Swedish database [40].
Stroke	12	€1,429	
Unstable Angina	6	€751	
Coronary Revascularisation	9	€1,066	

Kosten voor reizen

Reiskosten zijn als eenmalige (one-off) kosten geïnccludeerd in het model gebaseerd op het aantal reizen na een cardiovasculair voorval (zie Tabel 18). De kosten voor een reis zijn afkomstig uit de ZIN kostenhandleiding en geüpdatet naar het jaar 2020. De registratiehouder doet de volgende aannames na een cardiovasculair voorval:

- In totaal moet een patiënt gemiddeld 5 keer reizen (retour)
- 1/3 van de reizen worden gemaakt met de auto, 1/3 met de taxi en 1/3 met het openbaar vervoer
- Alle reizen zijn gemaakt naar het ziekenhuis

De impact van de reiskosten op de ICER wordt getest middels een scenarioanalyse.

Het aantal reisdagen wordt gewogen naar het type cardiovasculair voorval per tijdseenheid wanneer het voorval optreedt (eerste, tweede of derde+ voorval). In het model wordt het volgende aantal reisdagen aangenomen: 2 dagen (myocardinfarct), 2 dagen (beroerte), 2 dagen (instabiele angina pectoris) en 1 dag (coronaire revascularisatie). Er wordt aangenomen dat na een voorval een patiënt 5

keer (retour) moet reizen. De kosten per retourreis bedraagt €17,31 en werden vermenigvuldigd met 5 retourreizen wat in totaal neerkomt op €86,57 per voorval.

Tabel 18: Reiskosten van een cardiovasculair voorval.

Transport	Location	Freq/Event	Cost/km	Distance (km, return)	One-off costs	Weight	Total / event
Car	Hospital	5	€0.21	14	€ 3.24	33%	€ 30.61
Public transport	Hospital	5	€0.21	14		33%	€ 14.39
Taxi	Hospital	5	€2.88	14	€ 3.19	33%	€ 217.35
Total							€ 86.57

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Kosten productiviteitsverliezen

Productiviteitsverliezen zijn in het model geïnccludeerd als eenmalige (one-off) kosten op basis van een leeftijdsverdeling zoals gezien in de REDUCE-IT studie [3]. In het model betreft productiviteitsverlies het verzuim bij een betaalde baan. De gemiddelde leeftijd in het model is 64 jaar (SD 13) en de pensioenleeftijd in Nederland is 67 jaar. De registratiehouder heeft een normale verdeling toegepast rondom de gemiddelde leeftijd om te schatten welk deel van de patiënten onder de pensioenleeftijd ligt. Per cyclus zal het deel van de populatie onder de pensioenleeftijd afnemen.

De registratiehouder past een productiviteitsverlies alleen toe op het deel van populatie dat werkt en onder de pensioenleeftijd valt. De methode die hiervoor wordt gehanteerd is de frictie kosten methode. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de schatting van de frictie periode uit 2016 van 85 kalenderdagen, wat neerkomt op 60 werkdagen. In

Tabel 19 wordt de berekening van het gemiddelde dagelijkse loon beschreven. Dit bestaat uit de volgende stappen:

- 1 De productiviteitskosten voor mannen bedraagt €40,99 per uur (gecorrigeerd naar 2020: €327,94 per dag van 8 uur) en voor vrouwen €34,18 per uur (gecorrigeerd naar 2020: €273,43 per dag van 8 uur) [41, 42].
- 2 De bruto arbeidsdeelname in 2020 voor de leeftijdsgroep 45-75 jaar is voor mannen 67,2% en voor vrouwen 54,6% [43].
- 3 Van de werkende populatie heeft 23% van de mannen een deeltijdbaan, dit ligt bij de vrouwen op 76%. Discrepancie tussen som aantal banen (100%) en subtotalen van deeltijdbanen en voltijdbanen komt door afronding van percentages in het model.
- 4 Het gemiddelde dagelijkse loon, gecorrigeerd voor bruto arbeidsdeelname en deeltijdwerken, komt uit op €199,09 voor mannen en €99,98 voor vrouwen. Het gewogen gemiddelde is €170,53 per dag.

Tabel 19: Productiviteitsverliezen (gemiddelde dagelijks loon per persoon)

Parameter	Men	Women	Source
Distribution	71%	29%	REDUCE-IT
Productivity cost/hour per working person	€ 40.99	€ 34.18	all ages, Table 6.2 in Bijlage 1: Kostenhandleiding/ Hakkart-van Roijen et al. 2016 [41] (cost year 2014; inflated to 2020)
Productivity cost/day per working person	€ 327.94	€ 273.43	8 hours per day
Gross participation	67.20%	54.60%	45-75 years, CBS 2020 data/Statline
Smallest part-time job: 1-11 hrs/week	4%	10%	45-75 years, CBS 2020 data/Statline
Small part-time job: 12-20 hrs/week	2%	13%	45-75 years, CBS 2020 data/Statline
Middle sized part-time job: 20-28 hrs/week	6%	28%	45-75 years, CBS 2020 data/Statline
Large part-time job: 28-35 hrs/week	11%	26%	45-75 years, CBS 2020 data/Statline
Full-time job	77%	24%	45-75 years, CBS 2020 data/Statline
Productivity cost/day per person	€ 199,09	€ 99,98	Corrected for gross participation and part-time employment
Productivity cost/day per person monitored during working hours	€ 170,53		Weighted average men/women

Het aantal dagen dat een persoon niet kan werken door een cardiovasculair voorval zijn geïncorporeerd in het model (zie Tabel 20). Nederlandse data hierover ontbreken, daarom heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van Zweedse data in combinatie met ICD-10 codes gerelateerd aan de cardiovasculaire voorvallen [40]. Het gemiddelde aantal ziekenhuisdagen per voorval in 2019 staan weergegeven in tabel 19, om tot het aantal afwezige werkdagen te komen wordt een correctie voor weekenden toegepast (5/7). De registratiehouder geeft zelf al aan dat dit waarschijnlijk een onderschatting is van het werkelijke aantal dagen afwezigheid door een cardiovasculair voorval omdat alleen de ziekenhuisdagen worden meegenomen. Het is denkbaar dat patiënten na ontslag uit het ziekenhuis niet direct weer aan het werk gaan en dat hun re-integratieproces vaak langzaam en stapsgewijs verloopt. Het Zorginstituut ziet graag wat het effect is van deze onderschatting in een scenario door met het dubbele aantal afwezige dagen te rekenen. De registratiehouder heeft een scenario toegevoegd waarin het aantal dagen dat een patiënt absent is wordt verdubbeld om extra dagen absentie mee te nemen buiten ziekenhuisverzuim om.

Tabel 20: Dagen afwezig voor cardiovasculair voorval.

Voorval	ICD-10 code	Days absent	Days absent from work	Source
Non-fatal MI	I21	3,8	2.71	Socialstyrelsen [40]
Non-Fatal Stroke	I64	5,9	4.21	
Unstable Angina	I20	3,1	2.21	
Coronary Revascularisation	Z95	4,4	3.14	

Het aantal dagen afwezig op het werk wordt gewogen naar het type cardiovasculair voorval per tijdseenheid wanneer het voorval optreedt (eerste, tweede of derde+ voorval). Vervolgens wordt dit vermenigvuldigd met de gewogen productiviteitskosten per dag per persoon. Dit resulteert in de kosten per cardiovasculair voorval door afwezigheid op het werk (zie Tabel 21). In het geval van sterfte wordt de complete frictie periode van 60 werkdagen gehanteerd.

Tabel 21: Kosten (2020) per cardiovasculair voorval door afwezigheid werk.

Event	Price
Non-fatal MI	€ 451.93
Non-Fatal Stroke	€ 701.68
Unstable Angina	€ 368.68
Coronary Revascularisation	€ 523.29
Death	€ 9,990.06

Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruik gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool [44]. De kosten die gerelateerd zijn aan coronaire hartziekte, beroerte, hartfalen en andere ziekten gerelateerd aan het hart zijn niet meegenomen.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de manier waarop de kosten in de huidige analyse zijn meegenomen.

2.8.4

Modelaannames

In Tabel 22 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 22: Model aannames

	Variable	Assumption	Source/substantiation
1.	Time horizon	36 years	Patients entering the model have a mean age of <u>64</u> years based on clinical trial baseline characteristics. A time horizon of

			36 years was deemed appropriate to reflect a lifetime horizon
2.	Baseline characteristics of patients	The patient population included in the CE model was assumed to be reflective of Dutch patients eligible for treatment with icosapent-ethyl	The indicated population were enrolled in the REDUCE-IT study, so it is suitable to use the baseline characteristics from REDUCE-IT for both the icosapent-ethyl and SoC cohort. This assumption was validated and endorsed by a Dutch KOL
3.	Drug Wastage	Wastage was not included in the model.	Oral treatments. Not expected drug will be wasted
4.	Adverse events	Only adverse events that were significantly higher in the icosapent-ethyl than in the placebo arm of the REDUCE-IT trial, or clinically relevant, were included in the economic model	Adverse events have limited impact on the incremental results
5.	Events per patient in the three plus event state	Icosapent-ethyl - 1.875 events Placebo - 1.881 events	Calculated using the number of third plus events recorded/number of patients that experienced a third event.
6.	Acute utility duration	60 days	Consistent with the recommendation of clinical experts consulted when developing the global model.
7.	Clinical and discontinuation extrapolation distributions	Exponential	Best fit as determined by AIC/BIC and also confirmed by clinical expert opinion, when developing the global CE model
8.	CV event utilities	Acute CV event health state disutilities and post-event utilities were applied multiplicatively to baseline utility value	The multiplicative method was informed by NICE CG181 guidance in line with NICE reference cases.

2.9

Validatie

Het model is zowel intern als extern gevalideerd. Het model is intern ontwikkeld en gecontroleerd op kwaliteit door verschillende gezondheidseconomen. Hierbij is onder andere gelet op de gezichtsvaliditeit (face validity) van het model en het testen van inputparameters om de modelresultaten te valideren. Tevens zijn alle inputparameters en formules gecontroleerd door gezondheidseconomen buiten het projectteam. De registratiehouder heeft de interne kwaliteitscheck bijgevoegd.

Twee Britse klinische experts zijn betrokken geweest bij de belangrijkste modelaannames zoals gezien in het wereldwijde model. Alle feedback en externe

validatie zijn verwerkt in het definitieve model. De gegevens zijn verzameld door middel van 1 op 1 interviews met beide klinische experts. De antwoorden en opmerkingen van elk interview zijn gecombineerd. De registratiehouder heeft de samengevoegde expertreacties bijgevoegd [19].

Tot slot heeft een Nederlandse klinische expert de volgende zaken gevalideerd: klinische studie data, patiënten populatie, structuur KE model, model inputparameters, uitkomsten en de belangrijkste modelaannames. Dit is gedaan door middel van een 1 op 1 interview. De aanpassingen voor het Nederlandse KE model zijn beoordeeld. De registratiehouder heeft de KOL reactie bijgevoegd [7]. De belangrijkste discussiepunten en consequenties voor het Nederlandse KE model zijn als volgt:

- Klinische relevantie REDUCE-IT studie: resultaten van de primaire en secundaire eindpunten zijn allemaal klinisch relevant.
- Representativiteit gemodelleerde populatie: de populatie geïncludeerd in de REDUCE-IT studie is representatief voor de patiënten populatie die behandeld gaat worden met IPE in Nederland.
- Gebruik van hulpmiddelen: deze inputparameters zijn gevalideerd. Het gebruik van gezondheidshulpmiddelen (items en frequentie) voor deze patiënten populatie zijn in lijn met de klinische praktijk.
- Model resultaten: voor het dossier zijn de belangrijkste model resultaten gevalideerd door een klinische expert, dit zijn: proporties patiënten in gezondheidstoestanden na 1, 5, 10 en 20 jaar, het percentage patiënten op behandeling na 1, 5, 10 en 20 jaar, de gemiddelde behandelduur, effecten in gewonnen levensjaren en gewonnen QALY's en de incrementele en totale kosten. Alle uitkomsten werden als redelijk beoordeeld. Op basis van het vooroverleg heeft de registratiehouder nog verbeteringen aangebracht voor de extrapolatie van de 1 ,2 en 3+ cardiovasculaire voorvallen.

2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

De registratiehouder geeft aan dat alle belangrijke en gevoelige parameters zijn opgenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse. In deze gevoeligheidsanalyse zijn de modelparameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Als het betrouwbaarheidsinterval niet bekend is dan werd 20% van de gemiddelde waarde gekozen als standaardfout.

2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters modelsettings en medicijnprijzen zijn hier niet in opgenomen. Voor de PSA heeft de registratiehouder in totaal 1.000 simulaties uitgevoerd.

2.10.3

Scenarioanalyses

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn schematisch weergegeven in Tabel 23.

Tabel 23: Overzicht van uitgevoerde scenarioanalyses.

Scenario	Description/Rationale
Discount rates	The discount rates associated with costs and outcomes are varied between 0 and 6%
Time horizon	In order to observe the accumulation and development of incremental costs and effects and ICER over different time periods the incremental model results were analyzed when the model time horizon was set at respectively 10 and 20 years as compared to the base case with a time horizon of 36 years.
Patient population	The two subgroups from the REDUCE-IT trial were the eCVD and high-risk diabetes (with 1 additional risk factor) cohort. The eCVD cohort consists of men and women who are ≥ 45 years of age with eCVD. The high-risk diabetes cohort consists of men and women who are ≥ 50 years of age and have (1) Diabetes mellitus (Type 1 or Type 2) requiring treatment with medication and (2) one or more additional risk factor for CVD.
Survival extrapolation CV Event 1	Modeling survival extrapolation of CV event 1 in both treatment arms according to a Weibull, Gompertz, log-logistic, lognormal and generalised gamma model. All models seem plausible based on Figuur 2 en Figuur 3
Survival extrapolation CV Event 2	Modeling survival extrapolation of CV event 2 in both treatment arms according to an exponential, Weibull, Gompertz, lognormal and generalised gamma model. All models but the Gompertz seem plausible based on Figuur 4 en Figuur 5 .
Survival extrapolation CV Event 3+	Modeling survival extrapolation of CV event 3+ in both treatment arms according to an exponential, Weibull, Gompertz, lognormal, and generalised gamma model. All models but the Gompertz and exponential distributions seem plausible based on Figuur 6 en Figuur 7 .
Survival extrapolation Time To Discontinuation (TTD)	Modeling survival extrapolation of TTD in both treatment arms according to a Weibull, Gompertz, log-logistic, lognormal, and generalised gamma model. All models but the Gompertz seem plausible based on Figuur 8 .
Caregiver costs	Caregiver costs were omitted in a scenario to test the impact of caregiver costs on the incremental model results
Travel costs	Travel costs were omitted in a scenario to test the impact of travel costs on the incremental model results
Productivity loss	Productivity losses were omitted in a scenario to test the impact of productivity loss on the incremental model results
Indirect medical costs	A model scenario is included in which indirect medical costs were included.
Healthcare perspective	Costs were considered from a healthcare perspective, meaning that costs for caregivers, travel, productivity and indirect medical costs were omitted
Age-adjusted utilities	Age-adjusted utilities were considered using the approach proposed by Ara and Brazier (2010) (56)
No treatment waning	Treatment waning after discontinuation was omitted in a

	scenario to test the impact of no waning on the incremental model results, per the request by ZIN.
Placebo event reduction 0,3%	The probabilities of having an event in the placebo arm are decreased by 0.3%, 1,5%, 3%, and 10% compensate for a hypothetical negative effect of the placebo mineral oil on cardiovascular events, per the request by ZIN.
Placebo event reduction 1,5%	
Placebo event reduction 3%	
Placebo event reduction 10%	
%CVD 65,7% and %high risk diabetes 34,3%	The percentage of individuals with established cardiovascular disease was decreased to 65.7% and the percentage of individuals in the high risk diabetes group was increased to 34.3% to align with the BIA, per the request by ZIN.
Double days of absence	The days of work absence due to a CV event were doubled in a scenario to test the impact of longer absence from work, in addition to days of absence due to hospital visits on the incremental costs, per the request by ZIN.
MI non-CV Mortality HR applied to UA and CR	The non-CV related mortality HR for people who had a MI is applied to the non-CV mortality HR for people with unstable angina or coronary revascularization, per the request by ZIN.

2.10.4

Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van IPE . Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut kan zich vinden in de validatie, univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses.

2.11

Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van o.a. Medline, Embase en Cochrane in januari 2021 door Fiecon. De aanpak die is gehanteerd staat beschreven. In het literatuuronderzoek is gezocht naar publicaties omtrent de geregistreerde indicatie. Ook is er gezocht naar publicaties met betrekking tot gezondheidseconomische modellen en Nederlandse input parameters (frequentie van hulpmiddelen en kosten).

In Tabel 24 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).

Tabel 24: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling.

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>Belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Bhatt et al. (2019)	Fase 3b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, niveau van bewijs: B, ITT	8.179	Patiënten op statinetherapie met vastgestelde CV-aandoening of met diabetes en andere risicofactoren die een nuchtere TG spiegel hadden van 1,52 tot 5,63 mmol/L en LDL-C spiegel van 1,06 tot 2,59 mmol/L	Icosapent ethyl 4g/ dag en placebo (beide groepen gebruiken daarnaast statines)	4,9 jaar	Primair: 5 punts MACE, samenstelling van: CV sterfte, niet-fatale myocardinfarct, niet-fatale beroerte, coronaire revascularisatie of instabiele angina pectoris in een tijd tot gebeurtenis analyse. Secundair: 3 punts MACE, samenstelling van: CV sterfte, niet-fataal MI of niet-fatale beroerte in een tijd tot gebeurtenis analyse.

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziekteelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziekteelast (Tabel 25) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziekteelast tussen de 0,1 en 0,4 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 25: Berekening ziekteelast van verminderen van risico op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, met statine behandelde patiënten met een hoog cardiovasculair risico met verhoogde triglyceriden en een CV aandoening of diabetes met een CV risicofactor .

Resterende QALYs met standaard behandeling	10,31
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	16,93
Absoluut QALY verlies (fair innings)	6,62
Proportional shortfall	0,39

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met IPE resulteert in een winst van 0,382 levensjaren en 0,479 QALY's ten opzichte van SoC (zie Tabel 26). De voordelen in termen van gewonnen levensjaren en QALYs kan worden verklaard in de afname van het aantal cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire sterfte.

Tabel 26: Incrementele effecten van behandeling met icosapent ethyl versus SoC, discontering 1,5%

	<i>icosapent ethyl</i>	<i>SoC</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	13,285	12,90	0,382
QALYs	9,561	9,082	0,479

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met IPE resulteert in € 9.832 extra kosten (verdisconteerd). De hogere kosten worden voornamelijk veroorzaakt door de medicijnkosten van IPE. Zie Tabel 27 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 27: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van icosapent ethyl versus SoC, discontering 4%

	<i>icosapent ethyl</i>	<i>SoC</i>	<i>incrementeel</i>
Medicijnkosten	€ 14.030	€ 180	€ 13.850

Kosten gezondheidstoestand	€ 13.089	€ 16.853	-€ 3,765
Kosten bijwerkingen	€ 404	€ 335	€ 68
Maatschappelijke kosten*	€ 2.816	€ 3.137	-€ 322
Indirecte kosten	€ 0	€ 0	€ 0
Totale kosten	€ 30,339	€ 20,507	€ 9.832

*Maatschappelijke kosten omvatten: reiskosten, mantelzorgkosten en productiviteitsverliezen

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 25.710 per LYG en € 20.524 per QALY ten opzichte van SoC (zie Tabel 28).

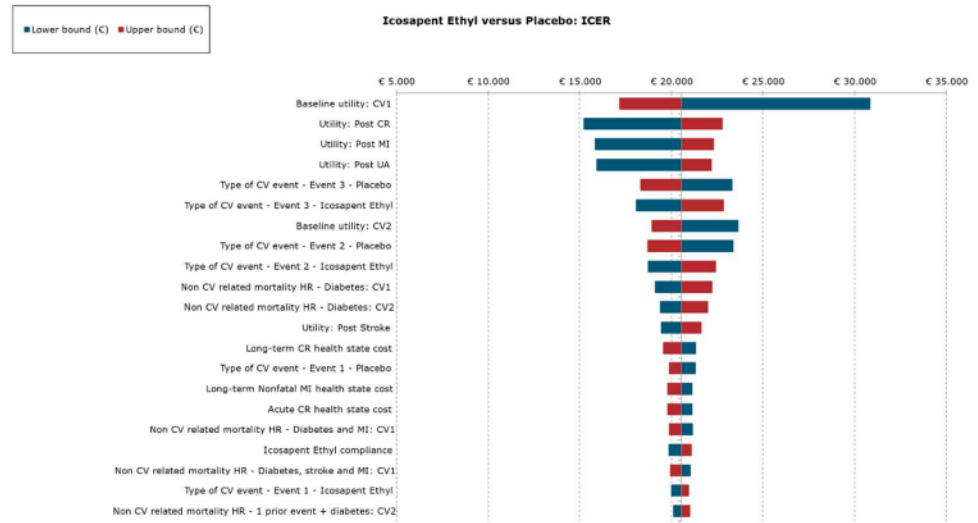
Tabel 28: Incrementele kosteneffectiviteit van icosapent ethyl versus SoC

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 25.710 /LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 20.524 /QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 9 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het model is vooral gevoelig voor de baseline utiliteit van het cardiovasculaire cohort. Daarnaast is het model gevoelig voor de utiliteiten van patiënten na het doormaken van: coronaire revascularisatie, niet-fatale myocardinfarct en instabiele angina pectoris. De ICER in de basecase populatie ging van €30.842 naar €17.183 bij het instellen van de buitengrenzen van het betrouwbaarheidsinterval (95% BI) van de baseline utiliteit van het cardiovasculaire cohort.

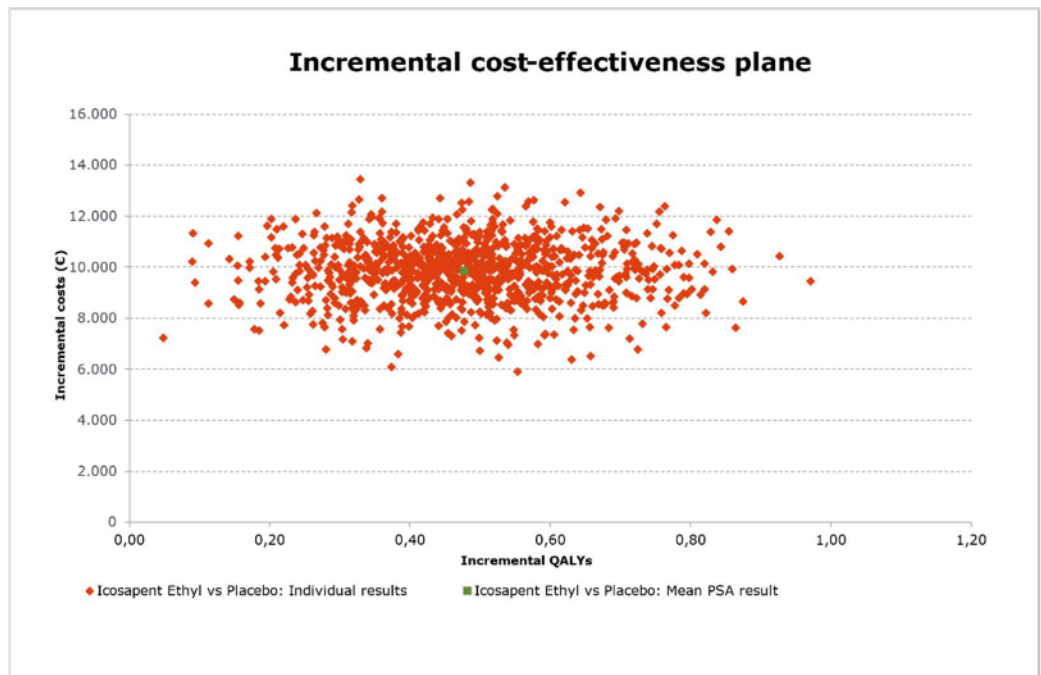


Figuur 9: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

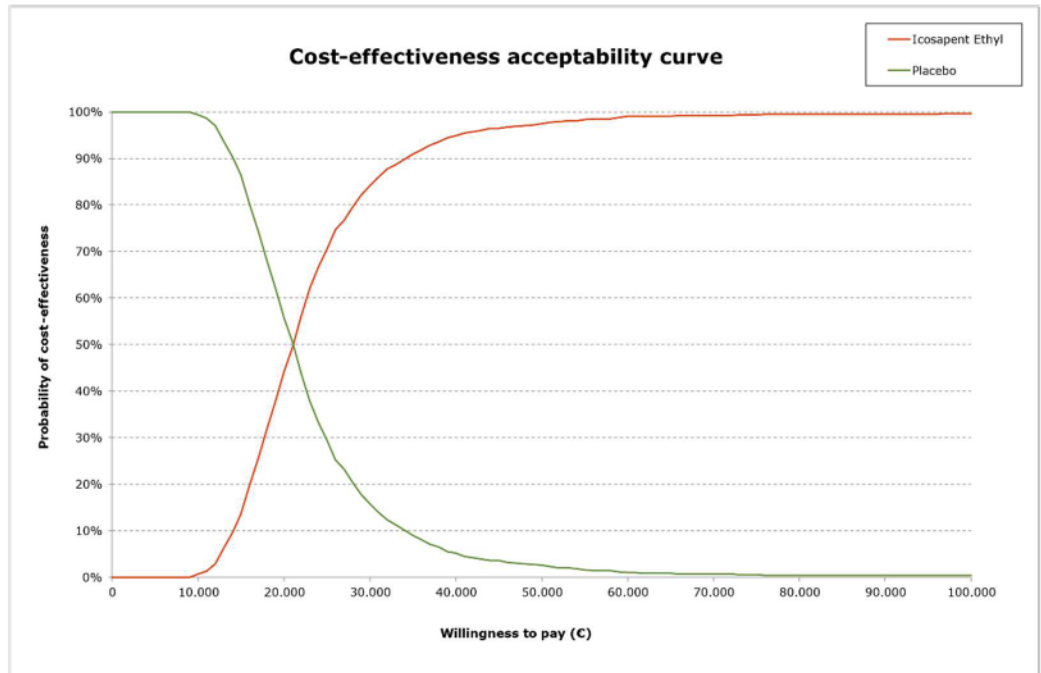
3.5.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 10 en Figuur 11 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van SoC weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is de kans dat IPE kosteneffectief is ongeveer 44,4%. De PSA resulteert in een ICER van €20.610 per QALY. Deze zit dicht in de buurt van de deterministische ICER van €20.524 per QALY.



Figuur 10: Incrementele kosten en effecten van IPE ten opzichte van SoC: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 11: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen IPE en SoC (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).

3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 29 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Over het algemeen laten de scenarioanalyses een bescheiden verandering van de ICERs zien. In twee scenarioanalyses stijgt de ICER aanzienlijk, dit betreft allereerst het scenario met een tijdschors van 10 jaar in plaats van levenslang (€60.519/QALY). Ten tweede het scenario waarbij de analyse op de primaire preventiegroep (hoog risico diabetes cohort) wordt toegepast (in plaats van de ITT populatie in de basecase) (€68.862/QALY). Laatstgenoemde scenario heeft tevens een groot verschil met de secundaire preventiegroep (eCVD cohort) waarin de ICER zelfs een daling laat zien ten opzichte van de basecase (€15.920/QALY). Dit laat zien dat de twee geïnccludeerde cohorten sterk van elkaar verschillen qua kosteneffectiviteit. Het is te zien dat dit verschil vooral gedreven wordt door de incrementele QALY's..

De registratiehouder heeft naar aanleiding van de opmerking van het Zorginstituut in het conceptrapport, een uitgebreide analyse toegevoegd waarin specifiek de resultaten van de secundaire preventiegroep worden beschreven. Volgens deze analyse is de ziektelast voor deze groep 0,41 met een bijhorende referentiewaarde van €50.000. De incrementele effecten zijn 0,488 LY en 0,593 QALYs. De incrementele kosten werden geschat op €9.445 wat resulteert in een ICER van €15.920. Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is de kans dat IPE

kosteneffectief is ongeveer 71,2% en bij een referentiewaarde van €50.000 is deze kans 99,9%. Het Zorginstituut heeft de door de registratiehouder voor de secundaire preventiegroep (eCVD) berekende ziektelast echter gecorrigeerd voor het negatieve behandeldeffect van de minerale olie placebo (1,5 – 3%). Deze komt daardoor uit op 0,40 met een bijbehorende referentiewaarde van €20.000. Uit de scenarioanalyse van de registratiehouder voor de primaire preventiegroep (zie tabel 29) blijkt dat het incrementele effect 0,165 QALY is. De incrementele kosten werden geschat op €11.330, wat resulteert in een ICER van €68.862. Hierbij geeft de registratiehouder aan dat er voor dit cohort ook een kleinere winst in levensjaren en QALY's te verwachten was omdat de patiënt-level data uit de REDUCE-IT studie is gebruikt voor het schatten van de voorval curves in het model. De primaire preventiegroep maakt minder eerste voorvallen door vergeleken met de secundaire preventiegroep.

Tabel 29: Resultaten van de scenarioanalyses

Scenario	Incremental QALYs	Incremental costs (€)	ICER (€/QALY)
Base case*	0.479	9,832	20,524
Discount rates 0%	0.586	11,884	20,266
Discount rates 6%	0.277	9,083	32,733
Time horizon 10 years	0.148	8,928	60,519
Time horizon 20 years	0.409	9,550	23,367
eCVD cohort	0.593	9,445	15,920
High-risk diabetes cohort	0.165	11,330	68,862
Survival extrapolation CV Event 1: Weibull	0.478	9,815	20,552
Survival extrapolation CV Event 1: Gompertz	0.383	9,837	20,502
Survival extrapolation CV Event 1: log-logistic	0.444	10,151	22,837
Survival extrapolation CV Event 1: lognormal	0.332	10,460	24,801
Survival extrapolation CV Event 1: gen gamma	0.461	10,011	21,700
Survival extrapolation CV Event 2: exponential	0.478	9,823	20,550
Survival extrapolation CV Event 2: Weibull	0.502	9,786	19,513
Survival extrapolation CV Event 2: Gompertz	0.514	9,785	19,020
Survival extrapolation CV Event 2: lognormal	0.426	10,039	23,575
Survival extrapolation CV Event 2: gen gamma	0.475	9,836	20,727
Survival extrapolation CV Event 3+: exponential	0.456	10,331	22,642
Survival extrapolation CV Event 3+: Weibull	0.486	9,669	19,885
Survival extrapolation CV Event 3+: Gompertz	0.463	9,843	21,264
Survival extrapolation CV Event 3+: lognormal	0.443	10,444	23,555
Survival extrapolation CV Event 3+: gen gamma	0.484	9,713	20,049
Survival extrapolation TTD: Weibull	0.480	10,261	21,398
Survival extrapolation TTD: Gompertz	0.481	11,337	23,565
Survival extrapolation TTD: log-logistic	0.481	11,116	23,117
Survival extrapolation TTD: lognormal	0.482	11,590	24,063
Survival extrapolation TTD: gen gamma	0.479	9,832	20,524
Caregiver costs not included	0.479	10,005	20,885
Travel costs not included	0.479	9,847	20,554

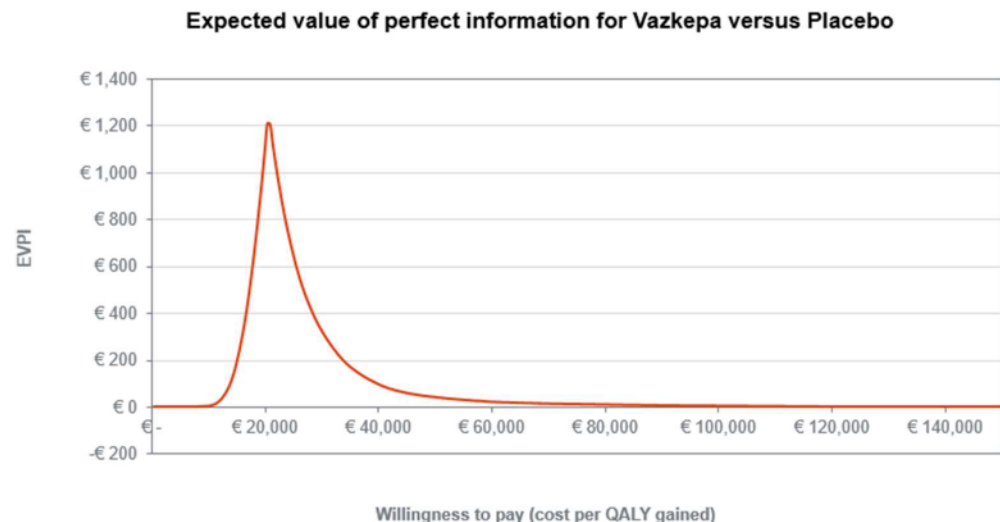
Productivity losses not included	0.479	9,966	20,804
Indirect medical costs included	0.479	12,010	25,071
Healthcare perspective	0.479	10,154	21,195
Age-adjusted utilities	0.450	9,832	21,852
No treatment waning	0.521	9,595	18,415
Placebo event reduction 0.3%	0.472	9,878	20,918
Placebo event reduction 1.5%	0.445	10,064	22,614
Placebo event reduction 3%	0.411	10,298	25,059
Placebo event reduction 10%	0.250	11,395	45,516
%CV 65.7%, %high risk diabetes 34.3%	0.478	9,831	20,558
Double days of absence	0.479	9,783	20,421
MI non-CV Mortality HR applied to UA and CR	0.497	9,871	19,850

*In de basecase wordt door de registratiehouder aangenomen dat er geen negatief behandeldeffect is door placebo toegevoegd aan statine (0%) en treatment waning na 20 jaar. Deze aannames werken automatisch door in de scenarioanalyses zoals gezien in tabel 29.

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat IPE bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY kosteneffectief is 48,4% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor IPE bedraagt de EVPI per patiënt €1.079 (Figuur 12). Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY naar verwachting substantiële kans om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van IPE . Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid) en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert.



Figuur 12: Resultaten van de VOI analyse, EVPI curve per patiënt

4 Discussie en Conclusies

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse voldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (richtlijn economische evaluaties) bij de volgende onderdelen. Er is nog onzekerheid over de aannames en modellering van treatment waning. Voor treatment waning heeft de registratiehouder in de basecase aangenomen dat het effect van staters na 20 jaar overgaat op effectiviteit van de SoC arm. De overige patiënten die de behandeling voortzetten behouden het effect van IPE. Het Zorginstituut acht voor dit scenario evenals NICE (VK) een periode van 10 jaar aannemelijker en heeft aangegeven treatment waning voor zowel 10 als 20 jaar te willen zien. De registratiehouder heeft de keuze voor 20 jaar in de basecase van de huidige beoordeling niet onderbouwd en heeft zelf geen scenario voor 10 jaar uitgewerkt.

Er bestaat ook onzekerheid bij deze manier van modelleren. Het wordt aangenomen dat patiënten die de behandeling staken de effectiviteit van de placebo arm volgen, en daarmee dat alle voorvallen die zijn voorgekomen allemaal plaatsvinden op het punt van staken. Het Zorginstituut is evenals NICE van mening dat de werkelijke kosteneffectiviteit waarschijnlijk lager ligt als treatment waning op een juiste manier werd gemodelleerd. Het blijft echter onduidelijk hoeveel de ICER zou veranderen bij correct modelleren.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is icosapent ethyl (Vazkepa®) in de ITT populatie niet kosteneffectief ten opzichte van SoC. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen, bedraagt de ICER volgens de registratiehouder €25.071 per gewonnen QALY.

Het Zorginstituut is van mening a) dat het mogelijke negatieve effect van placebo toegevoegd aan de statine qua omvang onzeker is en b) dat voor het meenemen van treatment waning een periode van 10 jaar beter was geweest in de basecase analyse. Een ICER-range die berust op zowel treatment waning (na 10 jaar) als het mogelijke negatieve behandelings-effect van de placebo toegevoegd aan statine (1,5% - 3%), doet daar recht aan. Deze range komt overeen met de gehanteerde percentages zoals gezien bij de beoordeling van IPE bij NICE [1]. De ICER-range

voor de ITT populatie loopt van €34.528 (bij een 1,5% afname van het behandeldeffect) tot €38.003 per gewonnen QALY (bij een 3% afname van het behandeldeffect). Binnen deze range is het middel voor de ITT populatie niet kosteneffectief. Op basis van de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 45% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Op basis van de bovengrens van de range zou de prijskorting 50% moeten zijn.

Binnen de ITT populatie zijn echter twee subgroepen te onderscheiden: een primaire preventie groep (hoog risico diabetes cohort) en een secundaire preventiegroep (eCVD cohort). Voor de primaire preventiegroep bedraagt de ziektelast 0,35 en de referentiewaarde €20.000/QALY. De ICER range voor deze groep is dan €133.222 - €165.191 per gewonnen QALY. Bij de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 85% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Bij de bovengrens zou de prijskorting 90% moeten zijn.

Voor de secundaire preventiegroep bedraagt de ziektelast 0,40 en de referentiewaarde €20.000/QALY. De ICER range voor deze groep is dan €25.533 - €27.884. Bij de ondergrens zou de prijskorting ongeveer 25% moeten zijn om de ICER onder de referentiewaarde van €20.000 uit te laten komen. Bij de bovengrens zou de prijskorting 30% moeten zijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 11 juli 2022.

5 Literatuur

1. National Institute for Health and Care Excellence. Icosapent ethyl with statin therapy for reducing the risk of cardiovascular events in people with raised triglycerides. 2022.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken icosapent ethyl (Vazkepa). 2021.
3. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(22):2791-802.
4. Picard F, Bhatt DL, Ducrocq G, Ohman EM, Goto S, Eagle KA, et al. Generalizability of the REDUCE-IT trial and cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridemia among patients potentially eligible for icosapent ethyl therapy: An analysis of the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *International journal of cardiology*. 2021;340:96-104.
5. CBS Statline. Bevolking kerncijfers 2021 [Available from: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37296ned/table?ts=1648042473253>].
6. CBS. 2019: bijna 14 miljoen volwassenen, 7 miljoen 50-plussers 2019 [Available from: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2014/38/in-2019-helft-van-volwassenen-50-plusser>].
7. Amarin GmbH. Notulen: Lokale validatie van het economisch model voor Icosapent-ethyl voor volwassen patiënten, behandeld met statines, en met een hoog risico op hart- en vaatziekten. 2021.
8. Horizonscan Geneesmiddelen. Icosapent ethyl 2020 [Available from: https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/icosapent-ethyl-cardiovasculaire-aandoeningen-overige_medicatie_hart-en_vaatziekten/versie2?lang=nl].
9. Vijayaraghavan K, Szerlip HM, Ballantyne CM, Bays HE, Philip S, Doyle Jr RT, et al. Icosapent ethyl reduces atherogenic markers in high-risk statin-treated patients with stage 3 chronic kidney disease and high triglycerides. *Postgraduate Medicine*. 2019;131(6):390-6.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2020;41(1):111-88.
11. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn. 2018.
12. EMA. Assessment report: icosapent ethyl (Vazkepa) 2021.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document: Icosapent ethyl with statin therapy for reducing the risk of cardiovascular events in people with raised triglycerides. 2022.
14. National Institute for Health and Care Excellence. TA394: Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. 2016.

15. National Institute for Health and Care Excellence. TA393: Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. 2016.
16. Ollendorf D, McQueen R, Fazioli K. Additive therapies for cardiovascular disease: effectiveness and value. Institute for Clinical and Economic Review. 2019.
17. Gao L, Moodie M, Li S-C. The cost-effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids—the Australian healthcare perspective. *European journal of internal medicine*. 2019;67:70-6.
18. Weintraub WS, Bhatt DL, Zhang Z, Dolman S, Boden WE, Bress AP, et al. Cost-effectiveness of Icosapent Ethyl for High-risk Patients With Hypertriglyceridemia Despite Statin Treatment. *JAMA Network Open*. 2022;5(2):e2148172-e.
19. Fiecon. Validation of assumptions in the UK cost-effectiveness model for Vazkepa. 2021.
20. CBS. Levensverwachting; geslacht, leeftijd (per jaar en periode van vijf jaren) 2021 [Available from: <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/37360ned/table?ts=1626438574011>].
21. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *Jama*. 2015;314(1):52-60.
22. Collaboration APCS. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes care*. 2003;26(2):360-6.
23. Stevanovic J, Pechlivanoglou P, Kampinga MA, Krabbe PF, Postma MJ. Multivariate Meta-Analysis of Preference-Based Quality of Life Values in Coronary Heart Disease. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152030.
24. O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, et al. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Qual Life Res*. 2011;20(6):939-43.
25. National Institute for Health and Care Excellence. CG181: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2021.
26. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2016;19(8):1002-8.
27. Christensen HN, Olsson U, From J, Breivik H. Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life. *Scand J Pain*. 2016;11:104-10.
28. National Institute for Health and care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management - Economic model report." NICE guideline [NG115]. 2018.
29. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(3):195-201.
30. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Medical care*. 2000;38(6):583-637.
31. Farmacotherapeutische kompas. Fluvastatine 2022 [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fluvastatine>].

32. openDIS data: DBC-zorgproduct 182199028 1 of 2 polikliniekbezoeken/consultaties op afstand bij algemene klachten/symptomen. In: Zorgautoriteit N, editor.Website: <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/182199028>.
33. openDIS data: DBC-zorgproduct 990016441 Consult op de polikliniek bij Obstipatie. In: Zorgautoriteit N, editor.Website: <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/990016441>.
34. openDIS data: DBC-zorgproduct 099899072 1 of 2 polikliniekbezoeken/consultaties op afstand bij cardiologie bij een ritmestoornis van het hart. In: Zorgautoriteit N, editor.Website: <https://opendisdata.nl/msz/zorgproduct/099899072?>
35. van Leent MW, Stevanovic J, Jansman FG, Beinema MJ, Brouwers JR, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared to Vitamin-K Antagonists for the Treatment of Deep Venous Thrombosis in the Netherlands Using Real-World Data. PLoS One. 2015;10(8):e0135054.
36. Burgers LT, Nauta ST, Deckers JW, Severens JL, Redekop WK. Is it cost-effective to use a test to decide which individuals with an intermediate cardiovascular disease risk would benefit from statin treatment? Int J Cardiol. 2014;176(3):980-7.
37. openDIS data: DBC-zorgproduct 979001225 Dotterbehandeling tijdens een ziekenhuisopname klasse 1 bij een hartaandoening/ longaandoening. In: Zorgautoriteit N, editor.Website: <https://opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979001225?>
38. openDIS data: DBC-zorgproduct 979001071 Bypass operatie bij / via een hartoperatie of hart-/longtransplantatie. In: Zorgautoriteit N, editor.Website: <https://opendisdata.nl/msz/zorgproduct/979001071?>
39. openDIS data: DBC-zorgproduct 099499017 Maximaal 5 dagbehandelingen en/of verpleegdagen bij pijn op de borst. In: Zorgautoriteit N, editor.Website: <https://opendisdata.nl/msz/zorgproduct/099499017?>
40. Swedish National Board of Health and Welfare. Socialstyrelsen. 2019.Website: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val_eng.aspx.
41. Hakkaart-van Roijen L, van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan S. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen; 2015.
42. CBS. Consumentenprijzen; prijsindex 2015=100 2022 [Available from: <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/83131NED/table>.
43. CBS. Arbeidsdeelname; kerncijfers 2022 [Available from: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/82309NED/table?fromstatweb>.
44. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, Polder JJ, Brouwer WB, de Wit GA. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. Pharmacoeconomics. 2011;29(3):175-87.

BIJLAGE 1: PHA figuren

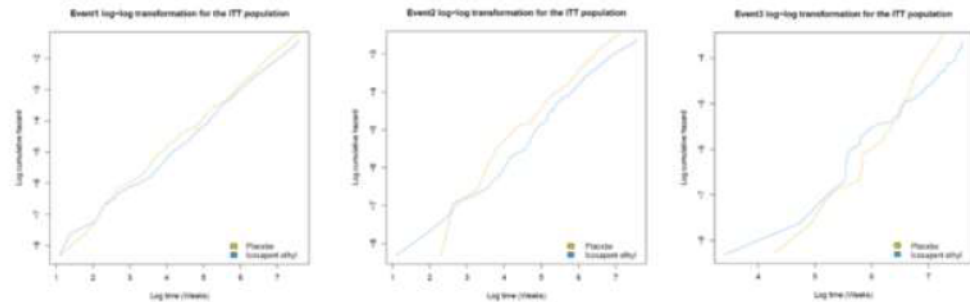


Figure 1. Log cumulative hazard plots for the first, second, and third or more CV-event: ITT population (Icosapent-ethyl)

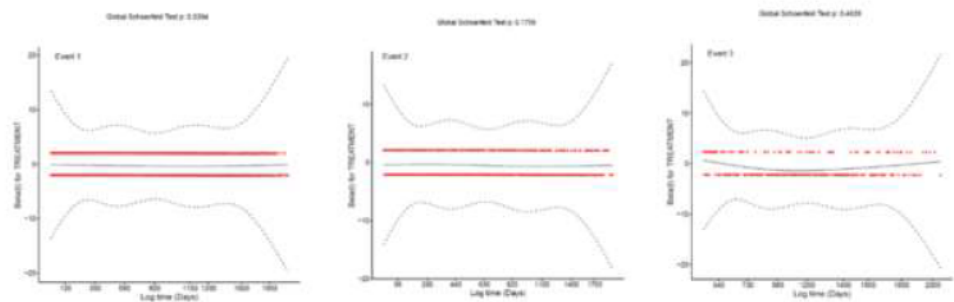


Figure 2. Schoenfeld residual plots for the first, second, and third or more CV-event: ITT population (Icosapent-ethyl)

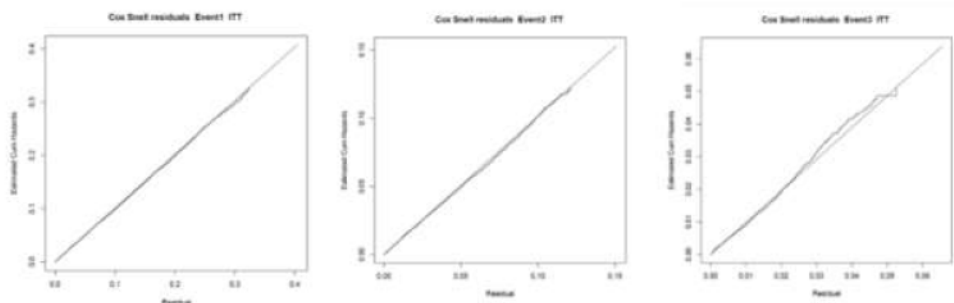


Figure 3. Cox-Snell plots for the first, second, and third or more CV-event: ITT population (Icosapent-ethyl)