



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023013549

Datum 17 april 2023
Betreft GVS-advies PCSK9-remmers

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
Contactpersoon
mw. M. de Vries
T +31611048980

Onze referentie
2023013549

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 17 september 2022 [CIBG-22-04456] heeft u het Zorginstituut verzocht een advies uit te brengen over de aanpassing van de nadere voorwaarden van de geneesmiddelen evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) naar aanleiding van een verzoek van de registratiehouder van deze geneesmiddelen.

Huidige plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Evolocumab en alirocumab zijn momenteel opgenomen op bijlage 1A, tezamen met het geneesmiddel inclisiran (Leqvio®). Aan de vergoeding van evolocumab en alirocumab (en ook inclisiran) zijn voorwaarden verbonden:

Voorwaarde:

Bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib niet de behandel doelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kan evolocumab of alirocumab worden ingezet als volgt:

- 1. in combinatie met zowel een statine als ezetimib of;*
- 2. in combinatie met enkel ezetimib indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022).*

Patiënten met voldoende hoog risico zijn gedefinieerd als één van onderstaande groepen:

- 1. Heterozygote familiale hypercholesterolemie patiënten;*
- 2. Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én een recidief cardiovasculair event;*
- 3. Patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt cardiovasculair event;*
- 4. Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd.*

5. **Enkel bij evolocumab ook:** *Homozygote familiale hypercholesterolemie patiënten die niet LDL-receptor negatief zijn;*

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Aanvraag herbeoordeling bijlage 2 voorwaarde

Zowel in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculaire risicomanagement (CVRM, 2019) en de daarvan afgeleide NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (2019)¹ als in de meest recente Europese dyslipidemie richtlijnen worden PCSK9-antilichamen aanbevolen voor alle zeer hoog risico patiënten met vastgestelde hart- en vaatziekten (HVZ). Deze inzet is breder dan gesteld in de huidige vergoedingsvoorwaarden van evolocumab en alirocumab. De voorgestelde uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden betreft patiënten met één doorgemaakt cardiovasculair event zonder type 2 diabetes mellitus of een vastgestelde statine-intolerantie en patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico, zonder dat zij een cardiovasculair event hebben doorgemaakt. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten met stabiele angina pectoris (hartkramp door een tijdelijk tekort aan zuurstof), symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose (slagaderverkalking van de aorta-iliofemorale), aorta-aneurysma (abnormale verwijding van de aorta), claudicatio intermittens (etalagebenen), coronaire of perifere revascularisatie (herstel van de bloedvoorziening).

Datum
17 april 2023

Onze referentie
2023013549

De registratiehouders hebben een dossier ingediend als onderbouwing voor verbreding van de risicopopulatie naar alle patiënten met een zeer hoog risico op hart-en-vaat ziekten (aanpassing bijlage 2 voorwaarden). Het dossier doet geen voorstel voor een andere positie van evolocumab en alirocumab in het behandelalgoritme. Echter wel met de nuance dat indien de behandeling met ezetimib niet adequaat blijkt voor de patiënt en de patiënt in aanmerking komt voor evolocumab of alirocumab, een patiënt niet perse ezetimib hoeft te gebruiken, bijvoorbeeld bij een intolerantie.

Claim registratiehouder

De registratiehouders claimen dat de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten (HVZ) die de LDL-C streefwaarde conform de vigerende CVRM richtlijn niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van enkel maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie.

Beoordeling

De aanvraag voor uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van evolocumab en alirocumab is besproken in een vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Hierbij is het volgende overwogen.

Therapeutische waarde

De effectiviteit van de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab op cardiovasculaire uitkomstmaten en sterfte bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ, is onderzocht in twee

¹ NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (Versie 4.0) 2019

grote gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3 studies (FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES) met in totaal ca. 45.000 patiënten. Hierbij zijn de PCSK9-remmers toegevoegd aan een behandeling met een statine met of zonder ezetimib. Uit de resultaten blijkt dat zowel evolocumab als alirocumab klinisch relevant effect hebben op het voorkomen van cardiovasculaire events. Uit de studies blijkt niet dat evolocumab effect heeft op het verlagen van de kans op sterfte ongeacht oorzaak, waarschijnlijk vanwege de te korte follow-up duur van de studies. Alirocumab heeft wel een statistisch significant effect op het verlagen van de kans op sterfte ongeacht oorzaak, maar het is onzeker of dit effect klinische relevant is.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
17 april 2023

Onze referentie
2023013549

Zowel evolocumab als alirocumab heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten. Het aantal patiënten dat de behandeling staakt vanwege deze ongunstige effecten was in beide studies zeer laag (<4%). Uit lange termijn data van de FOURIER-open label extension studie blijkt dat evolocumab ook gedurende een lange periode (>5 jaar) veilig kan worden gebruikt. Deze langetermijndata wijst er ook op dat PCSK9-remmers zo snel mogelijk moeten worden ingezet wanneer LDL-C doelen niet worden behaald met een statine en/of ezetimib.

De nieuwe vergoedingsclaim betreft alle patiënten met eerder vastgestelde HVZ. De definitie van HVZ die is opgesteld door de beroepsgroep is breder dan het type patiënten die in de studies zijn geïncludeerd. Patiënten met stabiele angina pectoris, of een aorta-aneurysma zijn bijvoorbeeld niet geïncludeerd in de FOURIER of ODYSSEY OUTCOMES studies, maar vallen wel onder de definitie van patiënten met HVZ volgens de CVRM-richtlijn. Omdat atherosclerose een belangrijke oorzaak is van deze aandoeningen, is het aannemelijk dat de PCSK9-remmers ook effectief zijn bij deze patiënten. PCSK9-remmers verlagen namelijk de kans op atherosclerose door het verlagen van de LDL-C spiegels.

Uit een Nederlandse studie blijkt dat ongeveer 7% van de patiënten die in aanmerking kunnen komen voor behandeling met een PCSK9-remmer, intolerant is voor ezetimib (i.e. onoverkomelijke bijwerkingen). Ook blijkt uit een evaluatie van het Zorginstituut dat er signalen zijn dat ezetimib in een te lage dosering wordt gebruikt of wordt voorgeschreven maar niet wordt ingenomen, om zo te voldoen aan de huidige vergoedingsvoorwaarden van de PCSK9-remmers. Het Zorginstituut vindt dit voldoende aanleiding om de eis van verplicht gebruik van ezetimib te laten vervallen bij patiënten met een gedocumenteerde intolerantie. Patiënten dienen ezetimib wel eerst voldoende lang te hebben geprobeerd.

Budgetimpactanalyse

Rekeninghoudend met 8.047 tot 11.467 additionele patiënten die met de PCSK9-remmers evolocumab als alirocumab behandeld kunnen worden en een marktpenetratie van 96% in het derde jaar, zal uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden van evolocumab en alirocumab naar alle patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €42,4 miljoen tot €60,4 miljoen in het derde jaar na uitbreiding. Uitgaande van de lijstprijzen zijn de kosten per patiënt per jaar €5.266. Omdat er reeds vertrouwelijk onderhandeld over de prijs van de PCSK9-remmers, zullen de werkelijke meerkosten lager zijn dan nu is berekend.

Kosteneffectiviteit

Er bestaat veel onzekerheid rondom de grootte van het effect op (cardiovasculaire) sterfte. Dit heeft grote invloed op de resultaten van het kosteneffectiviteitsmodel. Dit is tijdens de wetenschappelijke weging onderzocht door de hazard ratio voor cardiovasculaire sterfte te variëren in het model. Wanneer de hazard ratio veel gunstiger uit zou pakken (dus de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval) dan daalt de ICER naar €48.653/QALY. Wanneer deze veel ongunstiger zou uitpakken (bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval) dan stijgt de ICER naar €150.257/QALY.

Hoewel deze onzekerheden dus een rol spelen, vindt het Zorginstituut de ICER van €69.026 per QALY die de registratiehouders rapporteren op dit moment wel de meest realistische schatting van de kosteneffectiviteit. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan is de ICER ongeveer €74.817 per QALY. Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY zijn de PCSK9-remmers niet kosteneffectief ten opzichte van placebo. Wanneer wordt uitgegaan van de deterministische ICER van €69.026/QALY dan zou de prijs van de PCSK9-remmers met ruim 65% moeten dalen om kosteneffectief te zijn. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u op grond van bovenstaande de bijlage 2 voorwaarden van evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) als onderstaand aan te passen onder de voorwaarde dat een prijsreductie wordt bereikt. De Adviescommissie Pakket (ACP) acht een korting die aanzienlijk hoger is dan 65% maatschappelijk gezien aangewezen omdat:

- er nog onzekerheden zijn omtrent de (kosten)effectiviteit,
- het gaat om een uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van middelen die reeds zijn vergoed en waarvan het aannemelijk is dat gedane investeringen al grotendeels zijn terugverdiend.

Daarbij wordt geadviseerd dat de beroepsgroep het voorschrijfbeleid in de praktijk goed dient te volgen, met daarbij specifieke aandacht voor de inzet bij ouderen en patiënten met comorbiditeit en voor stopcriteria. Het Zorginstituut zal in de komende jaren het gebruik van de PCSK9-remmers blijven monitoren.

Voorwaarde evolocumab

*Uitsluitend voor een verzekerde met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en met een voldoende hoog risico indien de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie van een statine en ezetimib niet de LDL-C streefwaarde bereikt conform de vigerende cardiovasculair risico management(CVRM)-richtlijn, kan **evolocumab** worden ingezet als volgt:*

1. *In combinatie met zowel een statine als ezetimib in een maximaal verdraagbare dosering*
2. *in combinatie met enkel ezetimib in een maximaal verdraagbare dosering indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022).*

Patiënten met hypercholesterolemie met een voldoende hoog risico zijn gedefinieerd als één van onderstaande groepen:

1. *Homozygote familiale hypercholesterolemie patiënten die niet LDL-receptor negatief zijn;*

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
17 april 2023

Onze referentie
2023013549

2. *Heterozygote familiale hypercholesterolemie patiënten*
3. *Patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde hart-en-vaatziekten zoals gedefinieerd in de vigerende CVRM richtlijn.*

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Voorwaarde alirocumab

*Uitsluitend voor een verzekerde met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en met een voldoende hoog risico, indien de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie van een statine en ezetimib niet de LDL-C streefwaarde bereikt conform de vigerende cardiovasculair risico management(CVRM)-richtlijn, kan **alirocumab** worden ingezet als volgt:*

1. *In combinatie met zowel een statine als ezetimib in een maximaal verdraagbare dosering*
2. *in combinatie met enkel ezetimib in een maximaal verdraagbare dosering indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022).*

Datum
17 april 2023

Onze referentie
2023013549

Patiënten met hypercholesterolemie met een voldoende hoog risico zijn gedefinieerd als één van onderstaande groepen:

1. *Heterozygote familiale hypercholesterolemie patiënten*
2. *Patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde hart-en-vaatziekten zoals gedefinieerd in de vigerende CVRM richtlijn.*

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij de behandeling van volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico en dan specifiek bij:

- **patiënten met één doorgemaakt cardiovasculair event zonder DM2 of een vastgestelde statine-intolerantie**
- **Patiënten zonder dat zij een CVE hebben doorgemaakt. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten met stabiele angina pectoris, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens (perifeer arterieel vaatlijden), coronaire of perifere revascularisatie.**

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 10 maart 2023 gesproken over de vraag of evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de twee fabrikanten, Sanofi en Amgen, gezamenlijk ingesproken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen zij hebben ingebracht. *“De fabrikanten lichten toe dat de uitbreiding van de indicatie op verzoek van de beroepsgroep tot stand is gekomen en dat de Sanofi en Amgen hiervoor een gezamenlijk dossier hebben ingediend. De fabrikanten benadrukken de meerwaarde van het middel op het voorkomen van cardiovasculaire events en dat de WAR de ICER van ruim 69.000 euro per QALY het meest realistisch vond. Daarbij merken de fabrikanten op dat de Nederlandse patiënten gemiddeld een hogere LDL-C-waarde hebben en meer te winnen hebben waardoor de kosteneffectiviteit gunstiger zou uitpakken. Ook is de onderhandelde prijs niet verwerkt in het kosteneffectiviteitsmodel en niet meegenomen in de budgetimpact-analyse. Ook vinden de fabrikanten de inschatting van de marktpenetratie hoog en is hun inschatting dat de budgetimpact in werkelijkheid lager zal liggen.*

Een behandelaar heeft op verzoek van de commissie namens de beroepsgroep een aantal vragen beantwoord. Die gingen over mogelijk toekomstige indicatie-uitbreidingen, over de praktijk rond de inzet van ezetimib als voorwaarde voor het kunnen voorschrijven van PCSK9-remmers, over de grootte van de patiëntengroep waar het hier om gaat en over de discussie rond de streefwaarde binnen de beroepsgroep. Inspreker gaf aan het vooral belangrijk te vinden goed samen te werken met de huisartsen zodat de patiënten die een risico lopen daadwerkelijk worden behandeld.

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- De behandeling met PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk omdat uit de onderzoeksresultaten blijkt dat zowel evolocumab als alirocumab een statistisch significant en waarschijnlijk ook klinisch relevant effect hebben op het voorkomen van

cardiovasculaire events.

- Er zijn wel enige onzekerheden, namelijk over de grootte van het effect van de PCSK9 remmers op overleving en over de grootte van het effect van de PCSK9-remmers in de Nederlandse praktijk doordat de vergelijkende arm en de geïncludeerde patiënten niet één op één overeenkomen met de Nederlandse praktijk.
- De onzekerheid over de effectiviteit vertaalt zich ook door in de kosteneffectiviteit. Uit standaard onzekerheidsanalyses blijkt dat wanneer de effectmaat op (cardiovasculaire) sterfte waardes extreem wordt gevarieerd (binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval) de kosteneffectiviteit kan variëren tussen de €48.653/QALY tot €150.257/QALY. De inschatting van de WAR is echter dat een ICER van €69.026/QALY het meest realistisch is. Uitgaande van een in beginsel maximale referentiewaarde van 20.000 euro, die van toepassing is bij de ziektelast van deze aandoening (0.16), is het middel niet kosteneffectief.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn bovenstaande punten als volgt gewogen:

- Een reden dat de referentiewaarde op basis van de ziektelast niet het bedrag is dat je als samenleving wilt betalen voor deze middelen is het feit dat er nog onzekerheden zijn over de (kosten)effectiviteit.
- Een ander argument is dat er sprake is van een uitbreiding van de indicatie, hetgeen wil zeggen dat gedane investeringen al grotendeels zijn terugverdiend. De kosten van een indicatie-uitbreiding liggen aanzienlijk lager, doordat fabrikanten een deel van de kosten niet meer hoeven te maken (zoals de ontwikkeling van het geneesmiddel zelf), alleen de kosten voor het uitvoeren van het onderzoek naar de nieuwe indicatie.
- Gegeven de bovenstaande argumenten is de commissie van mening dat een maatschappelijk verantwoorde prijs voor deze middelen ver beneden de referentiewaarde zou moeten liggen, dus meer dan een prijsreductie van 65%, waarbij de prijs op de referentiewaarde ligt.
- De commissie heeft besproken of zij een advies kan geven welke prijsreductie minimaal gehaald zou moeten worden. Daar zijn echter op dit moment nog te weinig handvatten voor. Daarom adviseert de commissie om de prijsreductie aanzienlijk hoger dan 65% te laten zijn.
- De commissie vindt het van belang dat in de praktijk, specifiek de inzet bij ouderen en patiënten met comorbiditeit, goed wordt gemonitord, ook ten aanzien van het stoppen met deze middelen wanneer de meerwaarde voor patiënten nog maar beperkt wordt geacht.

Advies

De commissie komt alles afwegende tot het advies om deze twee middelen voor deze gevraagde indicatie alleen in het basispakket op te nemen wanneer een prijsreductie aanzienlijk hoger dan 65% kan worden behaald. Daarnaast adviseert de commissie de beroepsgroep in de praktijk het voorschrijfbeleid goed te volgen en vraagt het Zorginstituut dit te monitoren.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport
PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en
alirocumab (Praluent®) bij de behandeling
van volwassenen met een zeer hoog
cardiovasculair risico vanwege eerder
vastgestelde hart- en vaatziekten

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

Datum Februari 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021021958
Volgnummer	2022014567
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

- 1.1 Aanleiding 9
- 1.2 Achtergronden 12

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

- 2.1 Vraagstelling 15
- 2.2 Zoekstrategie 16
- 2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 19

- 3.1 Resultaten literatuursearch 19
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19
- 3.3 Gunstige effecten interventie 21
- 3.4 Ongunstige effecten 25
- 3.5 Ervaring 28
- 3.6 Toepasbaarheid 28
- 3.7 Gebruiksgemak 28

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 34

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 4: Baseline tabel 38

Bijlage 5: Belangrijkste resultaten uit de Cochrane review 40

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 42

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43

Literatuur 47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ARH	Autosomaal recessief hypercholesterolemie
ARR	Absolute risicoreductie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHO	Ovariumcellen van de Chinese hamster
CVE	Cardiovasculair event
CVRM	Cardiovasculair Risicomanagement
DM2	Diabetes mellitus type 2
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	Familiaire hypercholesterolemie
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HDL	<i>High-density-lipoproteïnen</i>
HR	Hazard ratio
HVZ	Hart- en vaatziekten
LDL-C	<i>Low-density-lipoproteïnen -cholesterol</i>
LDLR	<i>Low-density-lipoproteïne-receptor</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NHG	Het Nederlands Huisartsengenootschap
NIV	De Nederlandse Internistenvereniging
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NVIVG	De Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde
NVVC	De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
PCSK9	Proteïne convertase subtilisine kexine type 9
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAE	<i>Serious adverse event</i>
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TC	Totale concentratie cholesterol
TIA	<i>Transient ischemic attack</i>
VLDL	<i>Very-low-density lipoproteïnen</i>
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab (Praluent®) bij de behandeling van Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie en een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten (HVZ). Evolocumab en alirocumab zijn daarbij vergeleken met de standaardbehandeling 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 de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab op cardiovasculaire uitkomstmaten en sterfte bij patiënten met een zeer hoog risico op HVZ vanwege eerder vastgestelde HVZ, is onderzocht in twee grote gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3 studies (FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES). Hierbij zijn de PCSK9-remmers toegevoegd aan een behandeling met een statine ± ezetimib. Uit de resultaten blijkt dat zowel evolocumab als alirocumab een statistisch significant en waarschijnlijk ook klinisch relevant effect hebben op het voorkomen van cardiovasculaire events. Uit de studies blijkt niet dat evolocumab effect heeft op de kans op sterfte ongeacht oorzaak, waarschijnlijk vanwege de te korte follow-up duur van de studies. Alirocumab heeft wel een statistisch significant effect op de kans op sterfte ongeacht oorzaak, maar de klinische relevantie van dit effect is onzeker.

Het aantal ezetimibgebruikers in beide studies was zeer laag, terwijl een PCSK9-remmer in de Nederlandse praktijk pas ingezet dient te worden indien de LDL-C streefwaarden niet worden behaald met een statine in combinatie met ezetimib. Ook blijkt dat het gemiddelde LDL-C van de Nederlandse patiënten met HVZ die nu met een statine, ezetimib en een PCSK9-remmer wordt behandeld, veel hoger ligt dan bij de geïncludeerde patiënten in de FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES studies. Aangezien een hogere LDL-C gerelateerd is aan een hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, betekent dit dat er meer gezondheidswinst te behalen is door behandeling met een PCSK9-remmer bij de patiënten in de Nederlandse praktijk vergeleken met de patiënten uit de studies.

Niet alle patiënten met HVZ volgens de definitie van het NHG zijn geïncludeerd in de studies. Het is waarschijnlijk dat de PCSK9-remmers effectief zijn bij alle patiënten met HVZ volgens de definitie van het NHG, omdat atherosclerose een belangrijke rol speelt bij de gehele groep. PCSK9-remmers verlagen de kans op atherosclerose door het verlagen van de LDL-C spiegels. Deze visie wordt ondersteund door de beroepsgroep, door verschillende subgroepanalyses van de FOURIER studie en door aanvullend bewijs uit studies waarin het effect van LDL-C verlaging door statines is onderzocht.

Beide PCSK9-remmers hebben waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten. Hierbij is echter niet onderzocht of de ernstige ongunstige effecten interventiegerelateerd waren. Het aantal patiënten dat de behandeling staakt vanwege deze ongunstige effecten was in beide studies zeer laag (<4%). Uit lange termijn data van de FOURIER-OLE studie blijkt dat evolocumab ook gedurende een lange periode (>5 jaar) veilig kan worden gebruikt. Deze lange termijndata wijst er ook op dat PCSK9-remmers zo snel mogelijk

moeten worden ingezet wanneer LDL-C doelen niet worden gehaald.

Verder blijkt uit een Nederlandse studie dat ongeveer 7% van de patiënten die in aanmerking kunnen komen voor behandeling met een PCSK9-remmer, intolerant is voor ezetimib. Ook blijkt uit een evaluatie van ZIN dat er signalen zijn dat ezetimib in een te lage dosering wordt gebruikt of wordt voorgeschreven maar niet wordt ingenomen, om zo te voldoen aan de vergoedingsvoorwaarden van de PCSK9-remmers. Het Zorginstituut vindt dit voldoende aanleiding om de eis van verplicht gebruik van ezetimib te laten vervallen bij patiënten met een gedocumenteerde intolerantie. Patiënten dienen ezetimib dus wel eerst voldoende lang te hebben geprobeerd.

De PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten die de LDL-C streefwaarde conform de vigerende CVRM richtlijn niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat toevoeging van een PCSK9-remmer aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 februari 2023.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie en een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten (HVZ) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnamen: evolocumab (Repatha®) 140 mg of 420 mg oplossing voor subcutane injectie in patroon of voorgevulde spuit of pen en alirocumab (Praluent®) 75 mg, 150 mg of 300 mg oplossing voor subcutane injectie in voorgevulde pen of spuit.

Geregistreerde indicaties:

Beide PCSK9-remmers zijn geregistreerd voor de volgende indicaties:

Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

Repatha® en Praluent® zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie met heterozygote familiale hypercholesterolemie als toevoeging aan een dieet:

1. in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
2. alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte

Repatha® en Praluent® zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (*myocardinfarct, beroerte of perifeer arterieel vaatlijden*^a) om het cardiovasculaire risico te verminderen door LDL-C-spiegels te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:

1. in combinatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere lipidenverlagende behandelingen of,
2. alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Evolocumab (Repatha®) is daarnaast ook geregistreerd voor de volgende indicatie:

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Repatha® is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie

Claim van de registratiehouders: De PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie hebben bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ die de LDL-C streefwaarde conform de vigerende CVRM richtlijn niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie een

^a De betreffende schuingedrukte toevoeging wordt enkel genoemd in de geregistreerde indicatie van evolocumab (Repatha®).

therapeutische meerwaarde t.o.v. enkel maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie.
<p>Doseringsadvies:</p> <ul style="list-style-type: none">• Evolocumab (Repatha®): subcutaan 140 mg 1x per 2 weken of 420 mg 1x per maand. Bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie kan de dosering eventueel worden verhoogd naar 420 mg per 2 weken.• Alirocumab (Praluent®): subcutaan 75-150 mg 1x per 2 weken of 300 mg 1x per 4 weken.
<p>Samenstelling:</p> <ul style="list-style-type: none">• Evolocumab (Repatha®): bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing in een voorgevulde spuit/pen of bevat 420 mg evolocumab in 3,5 ml oplossing (120 mg/ml) in een patroon (laatste is niet opgenomen in de taxe). Evolocumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam dat in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) door middel van recombinant-DNA-techniek is geproduceerd.• Alirocumab (Praluent®): bevat 75 of 150 mg alirocumab in 1 ml oplossing in een voorgevulde spuit/pen of bevat 300 mg alirocumab in 2 ml oplossing (150 mg/ml) in een voorgevulde pen. Alirocumab is ook een humaan IgG1 monoklonaal antilichaam dat via recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters wordt geproduceerd.
<p>Werkingsmechanisme: Evolocumab en alirocumab binden selectief aan proproteïne convertase subtilisine kexine type 9 (PCSK9) en verhinderen dat circulerend PCSK9 zich bindt aan de 'low-density'-lipoproteïne-receptor (LDLR) op het leverceloppervlak, en voorkomt zodoende PCSK9-gemedieerde LDLR-degradatie. Stijgende lever-LDLR-expressie leidt tot daling van LDL-cholesterol (LDL-C) in serum.</p>
<p>Bijzonderheden: Zowel evolocumab als alirocumab is eerder beoordeeld door het Zorginstituut. De belangrijkste relevante aspecten uit voorgaande beoordelingen zullen hieronder worden besproken.</p> <p>Evolocumab is voor het eerst beoordeeld door het Zorginstituut in 2016 ^[1]. Op basis van het surrogaateindpunt LDL-C-verlaging, werd geconcludeerd dat toevoeging van evolocumab aan de standaardbehandeling een meerwaarde had ten opzichte van alleen de standaardbehandeling bij patiënten met een voldoende hoog risico op HVZ voor wie een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib onvoldoende effectief is. Ook werd geconcludeerd dat evolocumab een minderwaarde had ten opzichte van ezetimib, omdat er nog geen gegevens van evolocumab beschikbaar waren over de effecten op harde uitkomstmaten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit). Van ezetimib waren deze gegevens wel bekend. De claim was gefocust op patiënten met een voldoende hoog cardiovasculair risico, namelijk patiënten met:</p> <ol style="list-style-type: none">1. familiale hypercholesterolemie (FH), zowel homozygoot (indien niet LDL-receptor negatief) als heterozygoot;2. een doorgemaakt cardiovasculair event (CVE) én een recidief CVE;3. diabetes mellitus type 2 (DM2) en een doorgemaakt CVE;4. een doorgemaakt CVE én een statine-intolerantie. <p>Hierbij werd beredeneerd dat bij patiënten met het hoogste uitgangsriscico, de meeste gezondheidswinst te halen valt. De uitgevoerde studies waren echter niet gericht op deze subgroepen (exclusief FH) en eventuele subgroepanalyses waren nog niet gepubliceerd.</p> <p>Daarna werd afzonderlijk ook alirocumab in 2016 voor het eerst beoordeeld door het Zorginstituut ^[2]. Ook hierbij werden op basis van het surrogaateindpunt LDL-C-verlaging conclusies getrokken. Er werd geconcludeerd dat alirocumab een</p>

gelijke waarde (stand van wetenschap en praktijk) heeft ten opzichte van evolocumab en een minderwaarde (geen stand van wetenschap en praktijk) ten opzichte van ezetimib bij gebrek aan bewijs op harde uitkomstmaten. De studies naar alirocumab waren ook niet specifiek gericht op verschillende subgroepen van patiënten met een hoog cardiovasculair risico (exclusief FH). De vergoedingsvoorwaarden van alirocumab werden daarom gelijkgesteld aan die van evolocumab, met als uitzondering de patiënten met homozygote FH aangezien alirocumab hier niet voor is geregistreerd.

In 2019 volgde er een herbeoordeling van evolocumab door het Zorginstituut, omdat er nieuwe lange termijn gegevens van evolocumab op harde uitkomstmaten waren verschenen, namelijk de FOURIER studie [3]. In deze placebogecontroleerde studie werd een significant effect op het primaire eindpunt (incidentie van myocardinfarct, beroerte, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris of coronaire revascularisatie) gevonden. Cardiovasculaire sterfte en totale sterfte trad echter numeriek vaker op bij evolocumab dan bij placebo. Uit analyses bleek dat er een kans bestaat dat het risico op cardiovasculair overlijden zelfs toeneemt over de tijd (eerste jaar versus de jaren erna daarna) bij behandeling met evolocumab vergeleken met placebo. Deze analyses waren echter wel zeer onzeker. Daarnaast sluit de FOURIER studie niet optimaal aan bij de Nederlandse situatie, aangezien slechts 5% ezetimib gebruikte. Het Zorginstituut concludeerde daarom dat er geen reden was om de geldende bijlage-2 voorwaarden aan te passen.

In 2020 hebben de Nederlandse beroepsgroepen (NVVC, NVIVG en NIV) de wens voor vergoeding van de PCSK9-remmers voor alle patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde HVZ geuit. In de multidisciplinaire cardiovasculair risicomanagement (CVRM) (2019) richtlijn worden PCSK9-remmers aanbevolen in combinatie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie bij patiënten met een hooggeschat recidief risico op hart- en vaatziekten (zoals patiënten met uitgebreid of progressief vaatlijden, patiënten met diabetes mellitus met een hart- en vaatziekte en patiënten met familiale hypercholesterolemie met een hart- en vaatziekte) die de genoemde LDL-C streefwaarden niet bereiken met optimaal/maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende medicatie. Ook wordt genoemd dat hiervoor specifieke vergoedingscriteria gelden. Onlangs zijn de lange termijn gegevens van de effecten van alirocumab op harde uitkomstmaten gepubliceerd [4]. De vergoedingsvoorwaarden op het moment van schrijven van dit rapport van evolocumab en alirocumab zijn als volgt:

bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib niet de behandel doelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kan evolocumab of alirocumab worden ingezet als volgt:

- 1. in combinatie met zowel een statine als ezetimib of;*
- 2. in combinatie met enkel ezetimib indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012–1022).*

Patiënten met voldoende hoog risico zijn gedefinieerd als één van onderstaande groepen:

1. *Heterozygote familiale hypercholesterolemie patiënten;*
2. *Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én een recidief cardiovasculair event;*
3. *Patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt cardiovasculair event;*
4. *Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd.*
5. **Enkel bij evolocumab ook:** *Homozygote familiale hypercholesterolemie patiënten die niet LDL-receptor negatief zijn.*

Uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden

De registratiehouders vragen met de voorliggende vergoedingsaanvraag om een uitbreiding van de huidige vergoedingsvoorwaarden van de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab met de toepassing zoals geadviseerd door de beroepsgroep (zie boven).

In de te beoordelen claim worden patiënten met non-FH en een zeer hoog cardiovasculair risico dus gedefinieerd als alle patiënten met eerder vastgestelde HVZ, in tegenstelling tot de bestaande vergoedingsvoorwaarden waarbij die groep wordt gedefinieerd als patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE, met DM2 én een doorgemaakt CVE of met een doorgemaakt CVE én een echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd. Aangezien de PCSK9-remmers reeds vergoed worden voor patiënten met FH, wordt deze groep buiten beschouwing gelaten in deze beoordeling.

De uitbreiding van de non-FH populatie waarvoor vergoeding wordt gevraagd, betreft dus:

1. patiënten met één doorgemaakt CVE zonder DM2 of een vastgestelde statine-intolerantie
2. patiënten met een zeer hoog CV risico, zonder dat zij een CVE hebben doorgemaakt. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten met stabiele angina pectoris, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens (perifeer arterieel vaatlijden), coronaire of perifere revascularisatie.

In de te beoordelen vergoedingsclaim wordt tevens genoemd dat patiënten in aanmerking komen voor een PCSK9-remmer, indien zij de LDL-C streefwaarde niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie. Dit is een belangrijk verschil met de huidige vergoedingsvoorwaarden, aangezien daar wordt genoemd dat patiënten in aanmerking komen voor een PCSK9-remmer indien zij de LDL-C streefwaarde niet bereiken met een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib. Dit betekent dat patiënten in de huidige situatie geen statine hoeven te gebruiken indien er sprake is van een intolerantie (de maximaal verdraagbare dosering is dan 0 mg), maar dat zij wel altijd ezetimib moeten gebruiken. Met de nieuwe claim zou een patiënt niet per se ezetimib hoeven te gebruiken, bijvoorbeeld bij een intolerantie.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Atherosclerose is een langzaam proces waarbij in de binnenwand van slagaders ophopingen ontstaan van lipiden en lichaamscellen. Uiteindelijk groeit dit uit tot zogenoemde plaques waarin later vaak ook kalk wordt afgezet. Deze plaques zorgen voor vernauwing en verstijving van de bloedvaten. Bovendien kan een plaque scheuren waardoor een stolsel ontstaat. Dit geeft problemen met de doorbloeding van organen en weefsels waardoor uiteindelijk hart- en vaatziekten ontstaan [5, 6].

Lipiden, zoals cholesterol en triglyceriden, spelen een belangrijke rol in het atherosclerotische proces. Ze circuleren in het bloedplasma als lipoproteïnen, waarbij de lipiden zijn verbonden aan eiwitten (in het bijzonder apolipoproteïnen):

- Very-low-density lipoproteïnen (VLDL)-remnants en chylomicron remnants. Deze afbraakproducten van VLDL en chylomicronen bevatten ongeveer evenveel triglyceriden als cholesterol en zijn atherogeen;
- Low-density-lipoproteïnen (LDL). Dit lipoproteïne bevat vooral cholesterolesters. Met name de kleine LDL-partikels met relatief weinig cholesterol per deeltje (small, dense LDL) zijn zeer atherogeen;
- High-density-lipoproteïnen (HDL). Dit lipoproteïne bevat vooral eiwit en cholesterol. HDL beschermt tegen atherosclerose doordat HDL het te veel aan cholesterol afvoert naar de lever waar het wordt afgebroken [7, 8].

Er is een krachtige en gegreeerde positieve associatie tussen LDL-C en het risico op HVZ; daarom wordt LDL-C beschouwd als belangrijke risicofactor voor HVZ. Ook neemt de kans op HVZ toe als de totale concentratie cholesterol (TC) in het serum hoger is. Deze associaties gelden voor zowel mannen als vrouwen en zowel voor personen met- als zonder HVZ. Hoge concentraties HDL-cholesterol (HDL-C) worden daarentegen als gunstig beschouwd: hoe hoger de concentratie HDL-C, hoe kleiner het risico op HVZ. Voor de risicoschatting wordt in de Nederlandse richtlijnen de TC/HDL-ratio gebruikt; voor de monitoring van de behandeling de LDL-cholesterolconcentratie.

Hypercholesterolemie

Bij patiënten met hypercholesterolemie is het totaalcholesterol verhoogd. Daarnaast is er vaak sprake van een verhoogde concentratie LDL-C of een verhoogd aantal LDL-partikels. Primaire hypercholesterolemie wordt veroorzaakt door een familiale of niet-familiaire aandoening in het lipidenmetabolisme. De belangrijkste oorzaken van primaire hypercholesterolemie zijn [8]:

- Klassieke heterozygote familiale hypercholesterolemie op basis van LDL-receptordefect;
- Familiaire defectieve apoB;
- PCSK9 gain of function
- Homozygote familiale hypercholesterolemie;
- Autosomaal recessief hypercholesterolemie (ARH);
- CYP7A1-deficiëntie;
- Hypoalfalipoproteïnemie;
- CESD

Secundaire oorzaken voor verhoogd totaal- en LDL-cholesterol en verhoogd aantal LDL-partikels zijn nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie en het gebruik van anabole steroïden [8].

1.2.2

Symptomen en ernst

De grootste groep patiënten met hypercholesterolemie heeft geen klachten of symptomen. Doordat patiënten langdurig worden blootgesteld aan (zeer) hoge concentraties cholesterol, lopen deze patiënten een (zeer) hoog risico op het optreden van atherosclerotische hart- en vaatziekten. Chronische onderbehandeling van patiënten met een (zeer) hoog cardiovasculair risico betekent dat een groot deel van deze patiënten nog voor hun 60^{ste} levensjaar te maken krijgt met bijvoorbeeld een hartinfarct, angina pectoris (pijn op de borst), een beroerte, een TIA en/of perifere vaatlijden (etalagebenen) [7].

Hypercholesterolemie gaat daarnaast vaak gepaard met comorbiditeiten zoals hypertensie, diabetes mellitus en chronische nierschade [7].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2020 zijn naar schatting 60.900 nieuwe patiënten met een vetstofwisselingsstoornis door de huisarts geregistreerd (incidentie), waarvan 30.400 mannen en 30.500 vrouwen. In totaal waren er naar schatting 1.475.400 mensen met een vetstofwisselingsstoornis bekend bij de huisarts (prevalentie). Het gaat hierbij om de door de huisarts geregistreerde diagnose vetstofwisselingsstoornis, waaronder hypercholesterolemie. Dit waren in totaal 729.200 mannen en 746.200 vrouwen. Tot de leeftijd van ongeveer 65 jaar komen vetstofwisselingsstoornissen vaker bij mannen voor dan bij vrouwen. Op hogere leeftijd komen vetstofwisselingsstoornissen juist meer voor bij vrouwen [9]. Bij slechts een deel van de patiënten met een vetstofwisselingsstoornis is er sprake van secundaire preventie vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten. De precieze berekening van het aantal patiënten wat in aanmerking komt voor een PCSK9-remmer is terug te vinden in de budgetimpactanalyse.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ is beschreven in de multidisciplinaire richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement (CVRM)* (2019) door het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC), de Nederlandse Internistenvereniging (NIV) en de Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG) [7].

De multidisciplinaire CVRM-richtlijn adviseert te starten met een statine bij patiënten ≤ 70 jaar met een zeer hoog cardiovasculair risico en een LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. Indien het LDL-C $\geq 2,9$ mmol/L is, kan er direct gestart worden met atorvastatine 1 dd 20 mg of rosuvastatine 1 dd 10 mg. Indien het LDL-C 1,8-2,8 mmol/L is, kan er eerst gestart worden met atorvastatine 1 dd 10 mg, rosuvastatine 1 dd 5 mg of simvastatine 1 dd 40 mg.

Wanneer de streefwaarden na drie maanden nog steeds niet zijn bereikt, dient een hogere dosis statine of een sterker werkende statine te worden gestart. Indien dat niet mogelijk is, kan de combinatie van een statine en ezetimib (1 dd 10 mg) worden overwogen. Behandeling met PCSK9-antilichamen, in combinatie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie (i.e. een statine + ezetimib), kan worden overwogen bij patiënten met een hooggeschat recidiefrisico op hart- en vaatziekten (zoals patiënten met uitgebreid of progressief vaatlijden, patiënten met diabetes mellitus met een hart- en vaatziekte en patiënten met familiale hypercholesterolemie met een hart- en vaatziekte) die ondanks optimale orale lipidenverlagende therapie de streefwaarden voor LDL-C niet bereiken. Hiervoor gelden specifieke vergoedingscriteria, zoals genoemd in paragraaf 1.1.

Voor ouderen (>70 jaar) mét hart- en vaatziekten is er voldoende bewijs voor effectiviteit van medicamenteuze behandeling, tenzij kwetsbaarheid en bijwerkingen dit niet toelaten, of de levensverwachting onvoldoende is. De streefwaarde voor LDL-C ligt bij ouderen $<2,6$ mmol/L.

Intolerantie

Een werkelijke statine-intolerantie treedt bij maximaal 2% van de patiënten op en een vermeende statine-intolerantie bij maximaal 30% van de patiënten. Een werkelijke statine-intolerantie, oftewel statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines, dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria zoals beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie [10]. Een intolerantie voor ezetimib wordt niet genoemd in de richtlijnen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van evolocumab en alirocumab (Repatha en Praluent®) toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ die de LDL-C streefwaarde niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie t.o.v. alleen de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie.

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie en een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ, bij wie behandeling met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie onvoldoende is om de behandeldoelstelling in de vigerende CVRM richtlijn te behalen.
Interventie	Evolocumab of alirocumab (dus toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie)
Controle-interventie	Placebo (dus toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie)
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> • Samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat (morbiditeit en mortaliteit) • Sterfte ongeacht oorzaak • Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten • Incidentie stakers vanwege ongunstige interventiegerelateerde effecten
Relevante follow-up duur	Een minimale follow-up van 2 jaar is nodig om een effect op harde uitkomstmaten aan te kunnen tonen [3].
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat uitvoeren van een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial (RCT) haalbaar en daarom vereist is.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat

De NHG-NIV-NVVC werkgroep acht het risico op HVZ een cruciale uitkomstmaat en de cardiovasculaire sterfte als belangrijke uitkomstmaat. De werkgroep heeft de genoemde uitkomstmaten ook niet a priori gedefinieerd, maar hanteert de in de onderzoeken gebruikte definities [7]. In de EMA-richtlijn wordt daarnaast genoemd dat de samengestelde uitkomstmaat 3-point *major adverse cardiovascular events* (3p-MACE), welke bestaat uit cardiovasculaire sterfte, non-fatale myocardinfarct of non-fatale beroerte doorgaans wordt gebruikt in studies waarin de preventie van cardiovasculaire aandoeningen centraal staat [11].

Klinische relevantiegrens: Volgens de NHG-NIV-NVVC werkgroep wordt een *number needed to treat* (NNT) lager dan 50 over 10 jaar klinisch relevant geacht bij samengestelde eindpunten. Dit betekent dat één extra event wordt voorkomen wanneer 50 personen behandeld worden gedurende 10 jaar vergeleken met een situatie waarbij er niet wordt behandeld. Dit komt overeen met een absolute risicoreductie (ARR) van 2%. In de multidisciplinaire CVRM richtlijn staat dat er kan worden aangenomen dat de relatieve risicoreductie gedurende een periode van 10 jaar constant blijft en er dus een lineair verband bestaat tussen de ARR en de behandelduur. Dit betekent dat een NNT over een kortere follow-up kan worden geëxtrapoleerd naar een NNT over 10 jaar. Op basis hiervan kan bijvoorbeeld bij een behandelduur van 5 jaar een ARR van 1% en een NNT van 100 klinisch relevant worden geacht.

Sterfte ongeacht oorzaak

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

Klinische relevantiegrens: De NHG-NIV-NVVC werkgroep hanteert bij deze uitkomstmaat dezelfde klinische relevantiegrens als bij de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat.

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met alirocumab en evolocumab en bij de vergelijkende behandeling.

Incidentie stakers vanwege ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

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 januari 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over evolocumab en alirocumab bij volwassen patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA) van zowel evolocumab als alirocumab.

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.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met evolocumab of alirocumab of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassen patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ;
2. Engelstalige artikelen

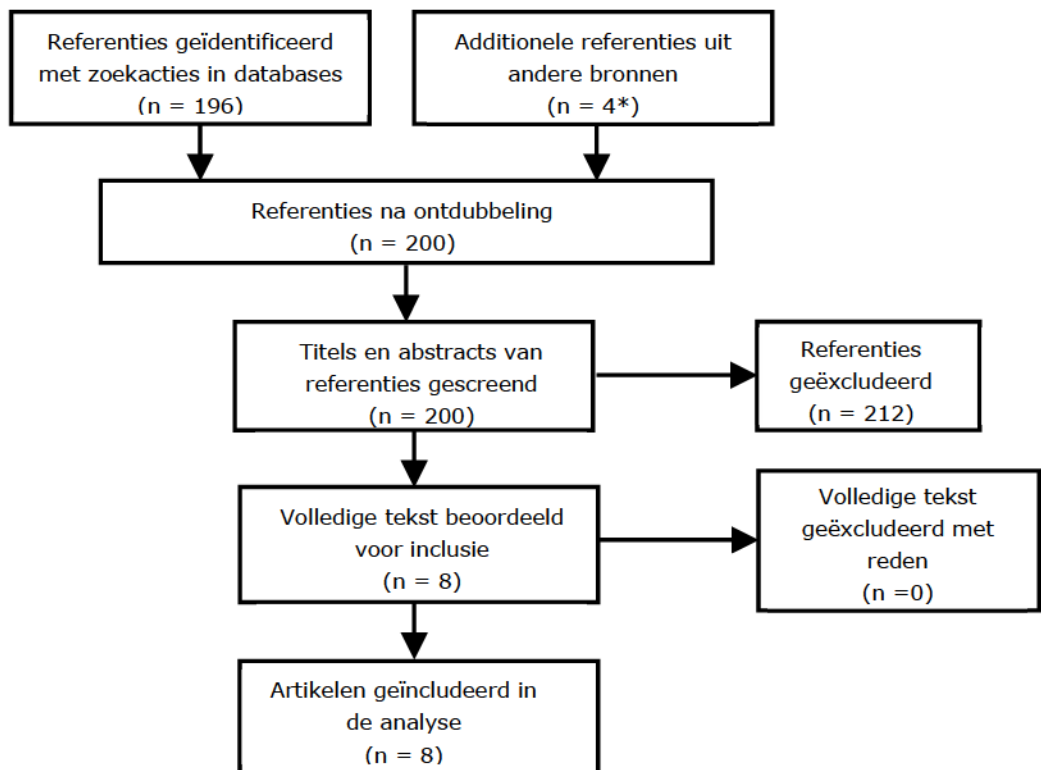
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 200 referenties, waarvan 8 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. Dit betreffen publicaties die betrekking hebben op de FOURIER studie, FOURIER-OLE studie, ODYSSEY OUTCOMES studie, een Cochrane review, de EPAR en SmPCs van evolocumab en alirocumab [12-16, 4, 17, 18]. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*betreffen de EPARs en SmPCs van evolocumab en alirocumab.

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

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

FOURIER studie [15]

De FOURIER studie van Sabatine et al. (2017) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter (49 landen wereldwijd), fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van evolocumab, toegevoegd aan een behandeling met statines en eventueel ezetimib, is onderzocht bij volwassen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte of perifere symptotisch vaatlijden). Patiënten konden enkel geïncludeerd worden met een LDL-C van $\geq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL) of een non-HDL-C van $\geq 2,6$ mmol/L (100 mg/dL). Na randomisatie kregen patiënten evolocumab subcutaan (140 mg per 2 weken of 420 mg per maand) of placebo. Stratificatie vond plaats op basis van LDL-C ($< 2,2$ of $\geq 2,2$ mmol/L) en regio.

Het primaire eindpunt van de studie was een samenstelling van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie. Belangrijke secundaire eindpunten waren algehele sterfte en een samenstelling van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of beroerte.

In totaal werden er 27.564 patiënten geïnccludeerd in de FOURIER studie, waarvan 13.784 patiënten evolocumab en 13.780 patiënten placebo kregen. De mediane follow-up was 26 maanden (interkwartielrange: 22-30 maanden).

FOURIER-OLE [14]

Patiënten die de FOURIER hoofdstudie hadden voltooid konden in Amerika of Europa deelnemen aan de open-label extensiestudie. Zowel patiënten die evolocumab als placebo hadden ontvangen in de FOURIER studie, kregen evolocumab in de extensiestudie. Het primaire eindpunt betrof de incidentie ongunstige effecten die tijdens de behandeling optreedt (*treatment-emergent adverse events*). Secundaire eindpunten waren verandering in LDL-C en het behalen van de LDL-C streefwaarden. Samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaten werden meegenomen als exploratieve uitkomstmaten.

Van de 27.564 patiënten die meededen aan de FOURIER studie, deden er 6635 patiënten mee aan de FOURIER-OLE studie (waarvan 3355 in eerste instantie evolocumab en 3280 placebo kregen in de FOURIER studie). Mediane follow-up in de FOURIER-OLE studie was 5 jaar en de maximale blootstelling aan evolocumab (in FOURIER + FOURIER-OLE) was 8,4 jaar.

ODYSSEY OUTCOMES studie [4]

De ODYSSEY OUTCOMES studie van Schwartz et al. (2018) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter (57 landen wereldwijd), fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van alirocumab, toegevoegd aan een behandeling met statines, is onderzocht bij volwassen patiënten die in het afgelopen jaar een acuut coronair syndroom (ACS) hebben gehad. Patiënten konden enkel geïnccludeerd worden met een LDL-C van $\geq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL), een non-HDL-C van $\geq 2,6$ mmol/L (100 mg/dL) of een Apo-B van ≥ 80 mg/dL. Na randomisatie kregen patiënten alirocumab subcutaan (75 mg per 2 weken) of placebo. Stratificatie vond plaats op basis van regio.

Het primaire eindpunt van de studie was een samenstelling van overlijden door coronaire hartziekte, non-fataal myocardinfarct, fatale/non-fatale ischemische beroerte of hospitalisatie voor instabiele angina. Belangrijke secundaire eindpunten waren:

- Een samenstelling van overlijden door coronaire hartziekte, non-fatale myocardinfarct, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie;
- Een samenstelling van overlijden door coronaire hartziekte of non-fatale myocardinfarct;
- Een samenstelling van cardiovasculaire sterfte, non-fatale myocardinfarct, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie;
- Een samenstelling van sterfte ongeacht oorzaak, non-fatale myocardinfarct of non-fatale ischemische beroerte;
- Overlijden door coronaire hartziekte;
- Cardiovasculair overlijden;
- Sterfte ongeacht oorzaak.

In totaal werden er 18.924 patiënten geïnccludeerd in de ODYSSEY OUTCOMES studie, waarvan 9462 patiënten alirocumab en 9462 patiënten placebo kregen. De

mediane follow-up was 2,8 jaar (interkwartielrange: 2,3-3,4 jaar).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

Cochrane review ^[16]

In 2020 is er door Schmidt et al een Cochrane review naar het gebruik van PCSK9-remmers bij de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen gepubliceerd. In deze review werden RCTs geïnccludeerd waarin het effect van de PCSK9-remmers op harde uitkomstmaten en/of veiligheid werd onderzocht in volwassenen met of zonder HVZ. Daarnaast moest de minimale follow-up 24 weken zijn. In de review zijn zowel de FOURIER als de ODYSSES OUTCOMES studies geïnccludeerd, maar ook verschillende andere kleine studies met korte follow-upduur (<2 jaar) die volgens de door het Zorginstituut opgestelde PICO niet in aanmerking voor inclusie komen. Vanwege de grote studiepopulaties van de FOURIER en ODYSSES OUTCOMES studies, zijn de conclusies uit de review voornamelijk op deze studies gebaseerd. De belangrijkste resultaten uit de Cochrane review zullen vanwege de bovengenoemde redenen ter informatie in de bijlage worden opgenomen. De verschillende uitkomstmaten die zijn opgenomen in de review zijn een samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat (urgente coronaire revascularisatie, instabiele angina pectoris, non-fatale en fatale myocardinfarct, non-fatale en fatale beroerte en overlijden door coronaire hartziekte), sterfte ongeacht oorzaak, risico op een myocardinfarct en risico op een beroerte.

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 7. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 8). 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, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat

De primaire uitkomstmaat in de FOURIER studie was een samenstelling van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie. Na een mediane follow-up van 2,2 jaar was de incidentie van het primaire eindpunt 9,8% in de evolocumabgroep (1344 van 13784 patiënten) en 11,3% in de placebogroep (1563 van 13780 patiënten). Dit geeft een *hazard ratio* (HR) van 0,85 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,79-0,92) in het voordeel van evolocumab, met een ARR van 1,5% en een NNT van 63 (95% BI: 44-116). De NNT met het bijbehorende BI is berekend met behulp van MedCalc ^[19]. Op basis van de aanname dat er een lineair verband bestaat tussen de ARR en de behandelduur (RR blijft constant) heeft het Zorginstituut berekend dat bij een behandelduur van 2,2 jaar een ARR van 0,44% en een NNT van 227 klinisch relevant kan worden geacht. Indien de resultaten uit de FOURIER studie worden geëxtrapoleerd naar een behandelduur van 10 jaar, geeft dit een NNT van 14 (95% BI: 10-26).

De primaire uitkomstmaat in de ODYSSEY OUTCOMES studie was een samenstelling overlijden door coronaire hartziekte, non-fataal myocardinfarct, fatale/non-fatale ischemische beroerte of hospitalisatie voor instabiele angina. Deze primaire uitkomstmaat is dus verschillend van de primaire uitkomstmaat van de FOURIER studie. Na een mediane follow-up van 2,8 jaar was de incidentie van het primaire eindpunt 9,5% in de alirocumabgroep (903 van 9462 patiënten) en 11,1% in de placebogroep (1052 van 9462 patiënten). Dit geeft een HR van 0,85 (95% BI: 0,78-0,93) in het voordeel van alirocumab, met een ARR van 1,6% NNT van 64 (95% BI: 41-142) ^[19].

Een belangrijke secundaire uitkomstmaat van de ODYSSEY OUTCOMES studie was een samenstelling van cardiovasculair overlijden, non-fatale myocardinfarct, non-fatale beroerte, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie. Dit eindpunt is meer vergelijkbaar met de primaire uitkomstmaat van de FOURIER studie en is daarom meegenomen in de GRADE-beoordeling. De incidentie van dit secundaire eindpunt was 13,7% in de alirocumabgroep (1301 van 9462 patiënten) en 15,6% in de placebogroep (1474 van 9462 patiënten). Dit geeft een *hazard ratio* (HR) van 0,87 (95% BI: 0,81-0,94) in het voordeel van alirocumab, met een ARR van 1,9% en een NNT van 55 (95% BI: 36-122) ^[19]. Op basis van de aanname dat er een lineair verband bestaat tussen de ARR en de bijbehorende behandelduur (RR blijft constant) heeft het Zorginstituut berekend dat bij een behandelduur van 2,8 jaar een ARR van 0,56% en een NNT van 178 klinisch relevant kan worden geacht. Indien de resultaten uit de ODYSSEY OUTCOMES studie worden geëxtrapolerd naar een behandelduur van 10 jaar, geeft dit een NNT van 15 (95% BI: 10-34).

Er bestaat onzekerheid over de extrapolatie van de studieresultaten naar de Nederlandse praktijk, omdat een zeer laag percentage patiënten uit de studie werd behandeld met zowel een statine als ezetimib (5,2% in de FOURIER studie en 2,9% in de ODYSSEY OUTCOMES studie). Daarnaast zijn enkel patiënten met een eerder doorgemaakt myocardinfarct, beroerte of perifeer symptomatisch vaatlijden geïnccludeerd in de FOURIER studie en enkel patiënten met een eerder doorgemaakt ACS in de ODYSSEY OUTCOMES studie. Dit omvat niet alle patiënten met een zeer hoog risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten. Bij de GRADE-beoordeling is er daarom bij beide PCSK9-remmers afgewaardeerd voor indirect bewijs.

Gradeconclusie: Zowel evolocumab als alirocumab heeft een statistisch significant effect op het voorkomen van cardiovasculaire events en dit is waarschijnlijk ook [bewijs van redelijke kwaliteit] klinisch relevant. Het gaat hierbij om het voorkomen van cardiovasculair overlijden, (non-fatale) myocardinfarct, (non-fatale) beroerte, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie.

Sterfte ongeacht oorzaak

Na een mediane follow-up periode van 2,2 jaar in de FOURIER studie waren 444 patiënten in de evolocumabgroep (3,2%) en 426 patiënten in de placebogroep (3,1%) overleden, ongeacht de oorzaak. Dit geeft een niet significante HR van 1,04 (95% BI: 0,91-1,19). Gezien het effect niet statistisch significant is en niet één kant op wijst, is het onzeker of er sprake is van een NNT of NNH. De NNT/NNH is daarom niet berekend.

Na een mediane follow-up periode van 2,8 jaar in de ODYSSEY OUTCOMES studie waren 334 patiënten in de alirocumabgroep (3,5%) en 392 patiënten in de placebogroep (4,1%) overleden, ongeacht de oorzaak. Dit geeft een HR van 0,85 (95% BI: 0,73-0,98) in het voordeel van alirocumab, met een ARR van 0,6% en NNT van 164 (95% BI: 87-1522) ^[19]. Indien de resultaten uit de ODYSSEY

OUTCOMES studie worden geëxtrapoleerd naar een behandelduur van 10 jaar, geeft dit een NNT van 46 (95% BI: 24-426).

Ook bij deze uitkomstmaat bestaat onzekerheid over de extrapolatie van de studieresultaten naar de Nederlandse praktijk vanwege de eerder genoemde redenen. Bij de GRADE-beoordeling is er daarom bij beide PCSK9-remmers afgewaardeerd voor indirect bewijs. Bij alirocumab bestaat daarnaast onzekerheid over de klinische relevantie van het gevonden effect, aangezien één klinische relevantiegrenzen wordt overschreden (NNT – 2,8 jaar = 178).

Gradeconclusie: Evolocumab heeft waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] geen klinisch relevant effect op de kans op sterfte ongeacht oorzaak. Alirocumab heeft een statistisch relevant effect op de kans op sterfte ongeacht oorzaak, maar het is onzeker [bewijs van lage kwaliteit] of dit klinisch relevant is.

3.3.1

Overige overwegingen

Zoals eerder genoemd gebruikten maar weinig patiënten in de studies ezetimib (FOURIER: 5,2% en ODYSSEY OUTCOMES: 2,9%), terwijl patiënten volgens de Nederlandse richtlijnen ezetimib dienen te gebruiken alvorens in aanmerking te komen voor een PCSK9-remmer. Ten tijde van het opzetten van de studies was ezetimib nog niet opgenomen in de richtlijnen. Hierdoor is het onzeker of de effecten uit de studie te extrapoleren zijn naar de Nederlandse praktijk. Uit de literatuur blijkt dat ezetimib de LDL-C concentratie met 9-20% verlaagt wanneer dit wordt toegevoegd aan een statine [7]. Gezien de gemiddelde LDL-C waarde van de patiënten uit de studies bij baseline (2,25 mmol/L in de FOURIER studie en 2,38 mmol/L in de ODYSSEY OUTCOMES studie) is het aannemelijk dat een groot deel van de geïncludeerde patiënten nog steeds een verhoogd LDL-C zou kunnen hebben bij baseline wanneer zij wel ezetimib zouden gebruiken. Uit een subgroepanalyse van de FOURIER studie blijkt daarnaast dat het effect van evolocumab op de primaire uitkomstmaat consistent is ongeacht gebruik van ezetimib (interactieterm $p=0,26$) [15]. Een dergelijke subgroepanalyse is niet uitgevoerd voor alirocumab [4]. Op basis van de studies kan echter niet met volledige zekerheid worden gesteld dat het effect van de PCSK9-remmers onafhankelijk is van het gebruik van ezetimib. Uit een onderzoek van Stoekebroek et al. (2018) blijkt verder dat het LDL-C bij aanvang van de behandeling met een PCSK9-remmer in het Amsterdam Medisch centrum hoger ligt, namelijk 3,80 mmol/L bij patiënten met non-FH [20]. Dit komt overeen met de resultaten van een onderzoek van Galema-Boers (2021), in het Erasmus MC waar ook een gemiddeld LDL-C van 3,80 mmol/L bij aanvang van de behandeling met een PCSK9-remmer bij patiënten met non-FH werd gevonden [21]. Uit meerdere meta-analyses is gebleken dat een hogere LDL-C spiegel gerelateerd is aan een hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [22-25]. Dit betekent dat er meer gezondheidswinst te behalen is door behandeling met een PCSK9-remmer bij de patiënten in de Nederlandse praktijk vergeleken met de patiënten uit de studies.

Een bestaat een verschil tussen de patiënten uit de studies en de patiënten die volgens de nieuwe claim in aanmerking komen voor een PCSK9-remmer is de definitie van eerder vastgestelde hart- en vaatziekten. In de FOURIER studie zijn enkel patiënten onderzocht die eerder een myocardinfarct, beroerte of symptomatisch perifere arterieel vaatlijden (PAV) hebben gehad. In de ODYSSEY OUTCOMES studie zijn enkel patiënten geïncludeerd die recent (<1 jaar) een ACS hebben gehad. De vergoedingsclaim is breder dan enkel de in de FOURIER of ODYSSEY OUTCOMES geïncludeerde patiëntenpopulaties, aangezien vergoeding wordt gevraagd voor alle patiënten met eerder vastgestelde hart- en vaatziekten.

Volgens de multidisciplinaire CVRM-richtlijn bestaat deze groep onder andere uit patiënten met acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Onder patiënten met PAV (inclusiecriteria FOURIER studie) kunnen patiënten met claudicatio intermittens, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose en perifere revascularisatie worden geschaard. Tevens is er een subgroepanalyse van de FOURIER studie uitgevoerd door Bonaca et al. (2018), waarin specifiek is gekeken naar patiënten met PAV [26]. Het effect van evolocumab op het voorkomen van 3p-MACE is consistent in PAV-patiënten ongeacht of zij eerder wel of geen MI of beroerte hebben gehad; HR 0,73 (95% BI: 0,59-0,91) en 0,57 (95% BI: 0,38-0,88) respectievelijk. Patiënten met stabiele angina pectoris, of een aorta-aneurysma zijn bijvoorbeeld niet specifiek geïncludeerd in de FOURIER of ODYSSEY OUTCOMES studies. Omdat deze patiënten ook een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten hebben en omdat atherosclerose een belangrijke oorzaak is van deze aandoeningen, is het waarschijnlijk dat deze middelen ook effectief zijn bij deze patiënten. PCSK9-remmers verlagen namelijk de kans op atherosclerose door het verlagen van de LDL-C spiegels. Deze visie wordt ondersteund door de beroepsgroep. Daarnaast is er een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van de FOURIER studie door Gencer et al. uitgevoerd waarin is gekeken naar het effect van evolocumab op het primaire eindpunt bij patiënten die recent (<1 jaar) of al langer geleden (>1 jaar) een MI hadden gehad [27]. In beide groepen was evolocumab effectief in het voorkomen van 3P-MACE (HR 0,75 (95% BI: 0,62-0,91) vergeleken met HR 0,85 (95% BI: 0,76-0,96)), alhoewel het effect minder uitgesproken was in patiënten waarbij het MI langer geleden had plaatsgevonden. Dit kan worden verklaard door een verschil in risico op een nieuw CVE. Deze analyse ondersteunt het effect van PCSK9-remmers bij stabiele angina pectoris. Qua risico inschatting zijn patiënten met stabiele angina pectoris volgens de beroepsgroep namelijk goed vergelijkbaar met patiënten waarbij een MI al langer geleden heeft plaatsgevonden. Tevens blijkt uit een meta-analyse naar het effect van statines dat LDL-C verlaging bij zowel patiënten met een acuut coronair syndroom als patiënten met stabiel coronair vaatlijden het risico op het krijgen van een CVE verlaagt [28]. Ook blijkt uit verschillende studies naar statines dat LDL-C verlaging bij patiënten met een abdominaal aorta aneurysma het risico op een CVE en de (cardiovasculaire) mortaliteit verlaagt [29-32].

Wanneer de effecten uit de studies van evolocumab en alirocumab op de sterfte ongeacht oorzaak worden vergeleken, valt op dat er bij evolocumab geen statistisch significant effect wordt gevonden en bij alirocumab wel. Een verklaring hier voor kan zijn dat er in de studie naar alirocumab patiënten met een hoger risico op sterfte zijn geïncludeerd dan in de studie naar evolocumab. De mediane tijd vanaf het meest recent doorgemaakte ACS tot initiatie van alirocumab was namelijk 2,6 maanden (IQR 1,7-4,4) vergeleken met de mediane tijd vanaf het meest recent doorgemaakte MI of beroerte tot initiatie van evolocumab, namelijk 3,4 jaar (IQR 1,0-7,4) en 3,2 jaar (IQR 1,1-7,1) respectievelijk. Dit vertaalt zich ook door in een verhoogde incidentie van sterfte in de placebogroep in de ODYSSEY OUTCOMES studie vergeleken met de FOURIER studie, namelijk 4,1% ten opzichte van 3,1%. Het is mogelijk dat er bij een langere follow-up van de FOURIER studie, wel een effect op sterfte zou worden waargenomen. Zoals beschreven in de herbeoordeling van evolocumab in 2018, wijzen aanvullende analyses van de FOURIER studie echter niet in deze richting; de kans op CV sterfte lijkt na het 1^e jaar hoger te liggen (HR 1,12 (95% BI: 0,88-1,42)) dan gedurende het 1^e jaar (HR 0,96 (95% BI: 0,74-1,25)) behandeling met evolocumab. Dit zijn echter zeer onzekere analyses. De resultaten van de ODYSSEY OUTCOMES laten nu zien dat er geen verhoging van de kans op sterfte wordt gezien bij behandeling met een PCSK9-remmer gedurende een langere follow-up, maar waarschijnlijk juist een statistisch significante verlaging.

De klinische relevantie van dit effect is echter beperkt (HR 0,85 (95% BI: 0,73-0,98)).

Zeer recent is er een post-hoc heranalyse door Erviti et al. (2022) op basis van delen van het *clinical study report* van de FOURIER studie uitgevoerd. In de publicatie wordt beschreven dat er bij deze analyse meer cardiale doden in de evolocumabgroep werden gevonden dan in de placebogroep, namelijk 113 ten opzichte van 88, wat resulteert in een RR voor cardiovasculaire sterfte van 1,20 (95% BI: 0,95-1,51) [33]. De onderzoeksgroep die initieel betrokken was bij de FOURIER studie benadrukt in hun reactie dat Erviti et al. hun conclusies hebben getrokken op basis van onvolledige informatie, wat het verschil in toewijzen van de doodsoorzaak verklaart [34]. In de FOURIER studie zijn de doodsoorzaken vastgesteld op basis van alle beschikbare informatie door een onafhankelijke, geblindeerde commissie. Zoals in de alinea hierboven beschreven, blijkt dat er in ieder geval geen verhoging van de kans op algehele sterfte wordt gezien bij behandeling met een PCSK9-remmer. Verder wordt in de FOURIER-OLE studie bevestigd dat er geen sprake is van een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit door gebruik van evolocumab. Uit de resultaten van de FOURIER-OLE studie blijkt dat patiënten die tijdens de FOURIER hoofdstudie al behandeld werden met evolocumab een significant lagere kans op cardiovasculaire sterfte, MI of beroerte hadden vergeleken met de patiënten die tijdens FOURIER hoofdstudie placebo kregen, maar gedurende de FOURIER-OLE studie wel werden behandeld met evolocumab (HR 0,77; 95% BI: 0,70-0,99) [14]. De data wijzen erop dat LDL-verlagende therapie zo snel mogelijk moet worden ingezet. Daarnaast benadrukken deze gegevens de importantie van een adequate follow-up bij CV-uitkomsten studies om de klinische relevantie van een lipidenverlagende behandeling aan te tonen bij patiënten met HVZ, met name om een effect op cardiovasculaire mortaliteit aan te tonen.

De klinische relevantie van de gevonden effecten op het voorkomen van cardiovasculaire events en sterfte is bepaald aan de hand van de klinische relevantiegrenzen die zijn opgesteld door de beroepsgroep (NNT 50 over 10 jaar). Aangezien de follow-up duur van de FOURIER en de ODYSSEY OUTCOMES studie korter is dan 10 jaar, is de aanname gedaan dat de relatieve risicoreductie gedurende een periode van 10 jaar constant blijft. Hieruit volgt dat er een lineair verband bestaat tussen de ARR en de behandelduur. Deze aannames worden beschreven in de multidisciplinaire CVRM richtlijn, maar de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is onbekend.

In de Cochrane review (belangrijkste resultaten weergegeven in bijlage 6) wordt bevestigd dat de PCSK9-remmers waarschijnlijk in staat zijn om cardiovasculaire events te voorkomen (hoge kwaliteit van bewijs). Verder wordt genoemd dat het aannemelijk is dat evolocumab in de studies geen effect op sterfte laat zien, vanwege een te kleine studiepopulatie. Het effect zal beide PCSK9-remmers zal vergelijkbaar zijn.

3.4 Ongunstige effecten

De meest gemelde bijwerkingen bij gebruik van evolocumab zijn nasofaryngitis (7,4%), infectie van de bovenste luchtwegen (4,6%), rugpijn (4,4%), artralgie (3,9%), influenza (3,2%) en reacties op de plaats van de injectie (2,2%) [13].

De bijwerkingen die het meest voorkomen bij gebruik van alirocumab zijn: lokale reacties op de injectieplaats (6,1%), verschijnselen en symptomen van de bovenste luchtwegen (2,0%) en pruritus (1,1%). De bijwerkingen die het meest leidden tot stopzetting van de behandeling bij met alirocumab behandelde patiënten waren

lokale reacties op de injectieplaats. Er werd geen verschil in het veiligheidsprofiel waargenomen tussen de twee doseringen (75 mg en 150 mg) in de fase-3 studies [12].

Tabel 2: Ongunstige effecten van evolocumab en alirocumab [12, 13]

	Systeem/orgaanklasse	Evolocumab	Alirocumab
Vaak (1-10%)	Infecties en parasitaire aandoeningen	Influenza, nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen	-
	Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, huiduitslag	-
	Ademhalingsstelsel- en mediastinumaandoeningen	-	Verschijnselen en symptomen van de bovenste luchtwegen
	Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	-
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	-
	Huid- en onderhuidaandoeningen	-	Pruritus
	Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn, artralgie, myalgie	-
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de plaats van injectie	-
Ernstig		-	Ernstige allergische reacties (overgevoeligheid, nummulair eczeem, urticaria en overgevoeligheidsvasculitis)

Incidentie ernstige ongunstige effecten

Er is niet beoordeeld of de ernstige ongunstige effecten gerelateerd waren aan de studiemedicatie. Er waren 3410 patiënten in de evolocumabgroep (24,7%) en 3404 patiënten in de placebogroep (24,7%) die tijdens de behandeling een ernstig ongunstig effect ervoeren (*serious adverse event*: SAE). Dit geeft een relatief risico (RR) van 1,00 (95% BI: 0,96-1,04) [15].

Er waren 2202 patiënten in de alirocumabgroep (23,3%) en 2350 patiënten in de placebogroep (24,9%) die tijdens de behandeling een ernstig ongunstig effect ervoeren (SAE). Dit geeft een relatief risico (RR) van 0,94 (95% BI: 0,89-0,98) [4].

Gradeconclusie: Zowel evolocumab als alirocumab heeft waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Er waren 226 patiënten in de evolocumabgroep (1,6%) en 201 patiënten in de placebogroep (1,5%) die de behandeling staakten vanwege een ongunstig effect waarvan gedacht werd dat deze was gerelateerd aan de studiemedicatie. Dit geeft een RR van 1,12 (95% BI: 0,93-1,36) [15].

Er waren 343 patiënten in de alirocumabgroep (3,6%) en 324 patiënten in de placebogroep (3,4%) die de behandeling staakten vanwege een ongunstig effect. Dit geeft een RR van 1,06 (95% BI: 0,91-1,23). Hierbij is niet beoordeeld of het ongunstige effect gerelateerd was aan de studiemedicatie ^[4].

Gradeconclusie: Het is onduidelijk [bewijs van lage kwaliteit] of behandeling met evolocumab kan resulteren in een klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten. Behandeling met alirocumab heeft waarschijnlijk [bewijs van redelijke kwaliteit] geen klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

3.4.1

Overige overwegingen

Uit de FOURIER-OLE studie met een langere follow-up blijkt dat de incidentie ongunstige effecten niet toeneemt bij langdurige behandeling met evolocumab. De resultaten van de studie bevestigen dat langdurige en sterke LDL-C verlagings door een PCSK9-remmer veilig is.

Ezetimib-intolerantie

Zoals genoemd in paragraaf 1.1 moeten alle patiënten ezetimib gebruiken om in aanmerking te komen voor een PCSK9-remmer volgens de huidige vergoedingsvoorwaarden. In de nieuwe claim wordt genoemd dat patiënten in aanmerking komen voor een PCSK9-remmer, indien zij de LDL-C streefwaarde niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie. Dit betekent dat het niet verplicht is om ezetimib te gebruiken wanneer dit middel niet verdragen wordt door de patiënt (i.e. intolerantie). De vergoedingsvoorwaarden zijn op deze manier opgesteld, omdat er bij eerdere beoordelingen geen wetenschappelijk bewijs bestond voor een ezetimib intolerantie. De beroepsgroep beschrijft dat er bij deze 'ezetimib intolerantie' eigenlijk sprake is van onoverkomelijke bijwerkingen door gebruik van ezetimib.

Uit het rapport 'Evaluatie pakketadviezen PCSK9-remmers bij hypercholesterolemie' (2021) blijkt dat 40-50% van de patiënten die een PCSK9-remmer gebruiken daarnaast niet continu worden behandeld met ezetimib. Uit een vragenlijstonderzoek blijkt dat er in de praktijk veel melding wordt gemaakt van ezetimib gerelateerde klachten/bijwerkingen. Respondenten geven aan dat bij vermoeden van een ezetimib-intolerantie door een arts, soms wordt geadviseerd een lagere dosering ezetimib te gebruiken, waardoor een patiënt langer met een voorschrift vooruit kan. Van diverse bronnen is vernomen dat er gevallen bekend zijn waar ezetimib wordt voorgeschreven om zo aan de bijlage 2 voorwaarden te voldoen, waarbij geadviseerd wordt de medicatie niet in te nemen of zelfs weg te gooien.

Zeer recent is de Nederlandse PENELOPE studie uitgevoerd bij patiënten die een MI hadden gehad en een historie van HVZ en/of DM2 hadden ^[35, 36]. Bij deze patiënten werd indien nodig een cholesterolverlagende behandeling ingezet. Hierbij werd een *stepped approach* gehanteerd waarbij werd gestart met een statine, vervolgens werd indien nodig ezetimib toegevoegd en daarna werd eventueel een PCSK9-remmer toegevoegd. Er werden 999 patiënten geïnccludeerd in de studie, waarvan 939 patiënten (93%) de LDL-streefwaarden (<1,8 mmol/L) bereikten met een statine en/of ezetimib. Van de 40 patiënten (4% van totaal) die ook met een PCSK9-remmer werd behandeld, bereikten. 34 patiënten (85%) de LDL-streefwaarden. Er waren in totaal 7 patiënten die de LDL-streefwaarden niet bereikten met een statine en een ezetimib intolerantie hadden waardoor zij ook niet in aanmerking kwamen voor behandeling met een PCSK9-remmer. Ook waren er 55 patiënten die volgens de huidige vergoedingsvoorwaarden wel in aanmerking kwamen voor een PCSK9-remmer, maar toch niet behandeld werden met een PCSK9-

remmer, bijvoorbeeld vanwege een hoge leeftijd. Uit deze studie blijkt dus dat 6,9% van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een PCSK9-remitter een ezetimib-intolerantie heeft (7 van 102 patiënten). Details van de ervaren klachten of de duur van het gebruik van ezetimib voordat de klachten optraden waren niet gespecificeerd.

3.5 Ervaring

De ervaring met evolocumab en alirocumab is weergegeven in tabel 3. Evolocumab en alirocumab zijn beiden in 2015 door de EMA geregistreerd. Daarnaast is op de GIPdatabank te vinden dat er >100.000 voorschriften van beide PCSK9-remmers zijn uitgegeven in de afgelopen jaren. De ervaring met beide PCSK9-antilichamen kan daarom als voldoende worden beschouwd.

Tabel 3: Ervaring met evolocumab en alirocumab

	<i>Evolocumab</i>	<i>Alirocumab</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	X
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Er bestaan geen belangrijke verschillen tussen evolocumab en alirocumab wat betreft contra-indicaties, gebruik bij specifieke groepen, interacties, waarschuwingen en voorzorgen.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van evolocumab en alirocumab is vergelijkbaar en is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van evolocumab en alirocumab

	<i>Evolocumab</i>	<i>Alirocumab</i>
Toedieningswijze	Subcutaan, voorgevulde pen voor zelftoediening	Subcutaan, voorgevulde pen voor zelftoediening
Toedieningsfrequentie	140 mg 1x per 2 weken of 420 mg 1x per maand	75-150 mg 1x per 2 weken of 300 mg 1x per 4 weken

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab op cardiovasculaire uitkomstmaten en sterfte bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ, is onderzocht in twee grote gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3 studies (FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES). Hierbij zijn de PCSK9-remmers toegevoegd aan een behandeling met een statine ± ezetimib. Uit de resultaten blijkt dat zowel evolocumab als alirocumab een statistisch significant en waarschijnlijk ook klinisch relevant effect hebben op het voorkomen van cardiovasculaire events. Uit de studies blijkt niet dat evolocumab effect heeft op de kans op sterfte ongeacht oorzaak, waarschijnlijk vanwege de te korte follow-up duur van de studies. Alirocumab heeft wel een statistisch significant effect op de kans op sterfte ongeacht oorzaak, maar de klinische relevantie van dit effect is onzeker.

Het aantal ezetimibgebruikers in beide studies was zeer laag, terwijl een PCSK9-remmer in de Nederlandse praktijk pas ingezet dient te worden indien de LDL-C streefwaarden niet worden behaald met een statine in combinatie met ezetimib. Uit verschillende publicaties blijkt dat het gemiddelde LDL-C van de Nederlandse patiënten met HVZ die nu met een statine, ezetimib en een PCSK9-remmer wordt behandeld, veel hoger ligt dan bij de geïnccludeerde patiënten in de FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES studies. Aangezien een hogere LDL-C gerelateerd is aan een hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, betekent dit dat er meer gezondheidswinst te behalen is door behandeling met een PCSK9-remmer bij de patiënten in de Nederlandse praktijk vergeleken met de patiënten uit de studies.

De nieuwe vergoedingsclaim betreft alle patiënten met eerder vastgestelde HVZ. De definitie van HVZ die is opgesteld door de beroepsgroep is breder dan het type patiënten die in de studies zijn geïnccludeerd. Patiënten met stabiele angina pectoris, of een aorta-aneurysma zijn bijvoorbeeld niet geïnccludeerd in de FOURIER of ODYSSEY OUTCOMES studies, maar vallen wel onder de definitie van patiënten met HVZ volgens de CVRM-richtlijn. Omdat atherosclerose een belangrijke oorzaak is van deze aandoeningen, is het aannemelijk dat de PCSK9-remmers ook effectief zijn bij deze patiënten. PCSK9-remmers verlagen namelijk de kans op atherosclerose door het verlagen van de LDL-C spiegels. Uit verschillende studies met statines bij patiënten met een abdominaal aorta-aneurysma blijkt bijvoorbeeld dat LDL-C verlagings resulteert in verlagings van de kans op een cardiovasculair event en verlagings van de kans op (cardiovasculaire) sterfte.. Daarnaast ondersteunt een subgroepanalyse van de FOURIER studie bij patiënten die al langer dan 1 jaar geleden een MI hadden gehad, de werkzaamheid van PCSK9-remmers bij patiënten met stabiele angina pectoris, vanwege een vergelijkbaar cardiovasculair risico. Deze visie wordt ondersteund door de beroepsgroep. Verder blijkt uit een subgroepanalyse bij patiënten met PAV (hieronder kunnen claudicatio intermittens, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose en perifere revascularisatie worden geschaard) dat evolocumab effectief is in het voorkomen van 3p-MACE ongeacht of een patiënt eerder al wel of geen MI of beroerte heeft gehad.

Zowel evolocumab als alirocumab heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten. Hierbij is echter niet onderzocht of de ernstige ongunstige effecten interventiegerelateerd waren. Het aantal patiënten dat de behandeling staakt vanwege deze ongunstige effecten was in beide studies zeer

laag (<4%). Uit lange termijn data van de FOURIER-OLE studie blijkt dat evolocumab ook gedurende een lange periode (>5 jaar) veilig kan worden gebruikt. Deze lange termijndata wijst er ook op dat PCSK9-remmers zo snel mogelijk moeten worden ingezet wanneer LDL-C doelen niet worden gehaald.

Verder blijkt uit een Nederlandse studie dat ongeveer 7% van de patiënten die in aanmerking kunnen komen voor behandeling met een PCSK9-remmer, intolerant is voor ezetimib (i.e. onoverkomelijke bijwerkingen). Ook blijkt uit een evaluatie van ZIN dat er signalen zijn dat ezetimib in een te lage dosering wordt gebruikt of wordt voorgeschreven maar niet wordt ingenomen, om zo te voldoen aan de vergoedingsvoorwaarden van de PCSK9-remmers. Het Zorginstituut vindt dit voldoende aanleiding om de eis van verplicht gebruik van ezetimib te laten vervallen bij patiënten met een gedocumenteerde intolerantie. Patiënten dienen ezetimib dus wel eerst voldoende lang te hebben geprobeerd.

4.2

Eindconclusie

De PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten die de LDL-C streefwaarde conform de vigerende CVRM richtlijn niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat toevoeging van een PCSK9-remmer aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Bij hypercholesterolemie is een statine de eerste keus ter verlaging van het LDL-cholesterol; atorvastatine, rosuvastatine of simvastatine heeft de voorkeur. Intensiveer de lipidenverlagende therapie wanneer de streefwaarde niet bereikt wordt door het ophogen van de dosis als de maximumdosering nog niet bereikt is of door te switchen naar een potentere statine. Bij onvoldoende effect van een statine in de maximale (te verdragen) dosering kan bij een patiënt ≤ 70 jaar of bij niet-kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten (HVZ), ezetimib worden toegevoegd.

Een PCSK9-remmer zoals evolocumab of alirocumab heeft alleen een plaats in de behandeling bij hoog-risicopatiënten (familiaire heterozygote hypercholesterolemie, secundaire preventie) als toevoeging aan de combinatie van een maximaal te verdragen statine + ezetimib, indien hiermee onvoldoende effect wordt bereikt. Evolocumab en alirocumab verlagen het (LDL-)cholesterol en het relatief risico op hart- en vaatziekten. Over de lange-termijnveiligheid is nog weinig bekend.

5.2 Nieuw advies

Bij hypercholesterolemie is een statine de eerste keus ter verlaging van het LDL-cholesterol; atorvastatine, rosuvastatine of simvastatine heeft de voorkeur. Intensiveer de lipidenverlagende therapie wanneer de streefwaarde niet bereikt wordt door het ophogen van de dosis als de maximumdosering nog niet bereikt is of door te switchen naar een potentere statine. Bij onvoldoende effect van een statine in de maximale (te verdragen) dosering kan bij een patiënt ≤ 70 jaar of bij niet-kwetsbare ouderen met hart- en vaatziekten (HVZ), ezetimib worden toegevoegd.

Evolocumab en alirocumab hebben een plaats in de behandeling bij hoog-risicopatiënten met familiale heterozygote hypercholesterolemie en bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekte (volgens de definitie van de multidisciplinaire CVRM-richtlijn), als toevoeging aan de combinatie van een maximaal te verdragen statine en ezetimibe, indien hiermee onvoldoende effect wordt bereikt. In cardiovasculaire uitkomsten studies is een effect op morbiditeit en mogelijk ook op mortaliteit aangetoond.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in januari 2023 met de volgende zoektermen:

((evolocumab[Title/Abstract]) OR (alirocumab[Title/Abstract])) AND (cardiovascular[Title/Abstract])AND (trial[Title/Abstract])

Aangezien uit eerdere beoordelingen van het Zorginstituut is gebleken dat de resultaten van de eerste cardiovasculaire uitkomstenstudies van de PCSK9-remmers vanaf 2017 zijn verschenen, is de literatuursearch beperkt tot de periode van 2017 tot heden. Deze search leverde 195 resultaten op in PubMed. Hiervan zijn 3 artikelen geïncludeerd in de beoordeling. Daarnaast zijn de SmPC en de EPAR van evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) geïncludeerd.

Tot slot is er in de Cochrane Library in januari 2023 gezocht naar reviews van de PCSK9-remmers. Er werd 1 review gevonden met de volgende zoekopdracht: (PCSK9):ti,ab,kw OR ((alirocumab):ti,ab,kw AND (evolocumab):ti,ab,kw) AND (cardiovascular):ti,ab,kw - in Cochrane Reviews.

Uiteindelijk zijn er dus 8 gepubliceerde studies geïncludeerd:

- Sabatine et al. (2017): FOURIER ^[15];
- Schwartz et al. (2018): ODYSSEY OUTCOMES ^[4];
- O'Donoghue et al. (2022): FOURIER-OLE ^[14];
- Schmidt et al. (2020): Cochrane Review ^[16];
- SmPC evolocumab (2022) ^[13];
- SmPC alirocumab (2021) ^[12];
- EPAR evolocumab (2018) ^[18];
- EPAR alirocumab (2019) ^[17].

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
FOURIER studie Sabatine, 2017	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie Mediane follow-up: 2,2 jaar	N= 27564 Evolocumab: N=13784 Placebo: N=13780	<ul style="list-style-type: none"> • 40-85 jaar • MI, ischemische beroerte of symptomatisch perifeer vaatlijden in de historie • Tenminste 1 grote risicofactor of 2 kleinere CV risicofactoren* • Onvoldoende controle van de cholesterolspiegels met maximaal verdraagbare statines (eventueel icm ezetimib) • LDL-C >1,8 mmol/L, non-HDL >2,6 mmol/L, triglyceriden in nuchtere toestand <4,5 mmol/L • 	Evolocumab versus placebo, toegevoegd aan een statine ±ezetimib	Primair: <ul style="list-style-type: none"> • CV overlijden, MI, beroerte, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie (samengesteld) Secundair: <ul style="list-style-type: none"> • Algehele sterfte • CV sterfte • MI • Beroerte • Hospitalisatie voor instabiele AP • Ischemische beroerte of TIA (samengesteld) • CV sterfte, myocardinfarct of beroerte (samengesteld) • Coronaire revascularisatie • CV sterfte of verslechtering van HF (samengesteld)

<p>ODYSSEY OUTCOMES Schwartz, 2018</p>	<p>Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie</p> <p>Mediane follow-up: 2,8 jaar</p>	<p>N= 18924</p> <p>Alirocumab: N=9462 Placebo: N=9462</p>	<ul style="list-style-type: none"> • >40 jaar • ACS (MI of instabiele AP) <1 jaar geleden • Onvoldoende controle van de cholesterolspiegels met maximaal verdraagbare statines (eventueel icm ezetimib) • LDL-C >1,81 mmol/L, non-HDL >2,59 mmol/L of apo-lipoB >80 mg/dl 	<p>Alirocumab versus placebo, toegevoegd aan een statine ±ezetimib</p>	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overlijden door coronaire hartziekte, NF-MI, F/NF ischemische beroerte of hospitalisatie voor instabiele angina (samengesteld) <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overlijden door coronaire hartziekte, NF-MI, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie (samenstelling) • overlijden door coronaire hartziekte of NF-MI (samenstelling) • CV sterfte, NF-MI, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie (samenstelling) • sterfte ongeacht oorzaak, NF-MI of non-fatale ischemische beroerte (samenstelling) • Overlijden door coronaire hartziekte; • CV overlijden • Sterfte ongeacht oorzaak.
--	--	---	--	--	---

<p>Cochrane review: PCSK9 inhibitors</p>	<p>Review van RCTs</p> <p>Minimale follow-up: 24 weken</p>	<p>34 referenties betreffende 24 studies.</p> <p>N= 60997 patiënten Alirocumab: N= 26538 (18 studies) Evolocumab: N= 34435 (6 studies)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • >18 jaar • Wel of geen historie van HVZ • Normale lipidenpiegels of hypercholesterolemie • Ongeacht aanwezigheid van comorbiditeiten 	<p>Alirocumab of evolocumab versus placebo, <u>eventueel</u> toegevoegd aan een statine ±ezetimib</p>	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat (urgente coronaire revascularisatie, instabiele angina pectoris, non-fatale en fatale myocardinfarct, non-fatale en fatale beroerte en overlijden door coronaire hartziekte) • Sterfte ongeacht oorzaak • Myocardinfarct • Beroerte <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ongewenste effecten (influenza, DM2, kanker, hypertensie)
--	--	--	--	---	--

*Grote risicofactoren: diabetes mellitus type 1 of 2, leeftijd >65 jaar, MI of ischemische beroerte <6 maanden bij screening, meerdere MI's of ischemische beroertes in de voorgeschiedenis, dagelijks gebruik van sigaretten, combinatie van perifeer arterieel vaatlijden én MI of ischemische beroerte in de voorgeschiedenis. Kleine risicofactoren: non-MI gerelateerde coronaire revascularisatie, residuaal vaatlijden met ≥40% stenose in ≥2 grote vaten, HDL-C <1,0 mmol/L bij mannen en <1,3 mmol/L bij vrouwen, hsCRP >2,0 mg/L, LDL-C >3,4 mmol/L, non-HDL-C >4,1 mmol/L of metabool syndroom.

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[13]	2022	Samenvatting van de productkenmerken evolocumab
EMA ^[12]	2021	Samenvatting van de productkenmerken alirocumab
EMA ^[17]	2019	European Public Assessment Report (EPAR) alirocumab
EMA ^[18]	2019	European Public Assessment Report (EPAR) evolocumab
NHG/NIV/NVVC ^[7]	2019	NHG Standaard Cardiovasculair risicomanagement

Bijlage 4: Baseline tabel

Variabele	FOURIER		ODYSSEY OUTCOMES	
	Evolocumab N=13784	Placebo N=13780	Alirocumab N=9462	Placebo N=9462
Leeftijd (jaren), gemiddeld (SD)	62,5 (9,1)	62,5 (8,9)	58,5 (9,3)	58,6 (9,4)
Geslacht, aantal (%)				
Man	10397 (75,4)	10398 (75,5)	7072 (74,7)	7090 (74,9)
Vrouw	3387 (24,6)	3382 (24,5)	2390 (25,3)	2372 (25,1)
Wit (aantal, %)	11748 (85,2)	11710 (85,0)	7500 (79,3)	7524 (79,5)
Gewicht, kg (SD)	85,0 (17,3)	85,5 (17,4)	Onbekend	Onbekend
BMI, gemiddeld (SD)	Onbekend	Onbekend	28,5 (4,9)	28,5 (4,8)
Afkomst, aantal, (%)				
Noord-Amerika	2287 (16,6)	2.284 (16,6)	1435 (15,2)	1436 (15,2)
Europa	8666 (62,9)	8.669 (62,9)	4803 (50,7)	4809 (50,8)
Latijns-Amerika	913 (6,6)	910 (6,6)	1293 (13,7)	1295 (13,7)
Azië en overig	1918 (13,9)	1917 (13,9)	1931 (20,4)	1922 (20,3)
Medische historie				
Doorgemaakt MI, aantal, (%)	11145 (80,9)	11206 (81,3)	7875 (83,2)*	7836 (82,8)*
Instabiele angina	Onbekend	Onbekend	1568 (16,6)*	1614 (17,1)*
Beroerte, aantal (%)	2686 (19,5)	2651 (19,2)	306 (3,2)	305 (3,2)
Perifeer arterieel vaatlijden, aantal (%)	1858 (13,5)	1784 (12,9)	373 (3,9)	386 (4,1)
CV risicofactoren, aantal (%)				
Hypertensie	11045 (80,1)	11039 (80,1)	6205 (65,6)	6044 (63,9)
DM2	5054 (36,7)	5027 (36,5)	2693 (28,5)	2751 (29,1)
Roken	3854 (28,0)	3923 (28,5)	2282 (24,1)	2278 (24,1)
Gebruik van statines, aantal (%)				
Hoge intensiteit	9585 (69,5)	9518 (69,1)	8380 (88,6)	8431 (89,1)
Middelmatig/lage intensiteit of onbekend	4199 (30,5)	4262 (30,9)	849 (9,0)	804 (8,5)
Gebruik van ezetimib, aantal (%)	726 (5,3)	714 (5,2)	269 (2,8)	285 (3,0)
Gebruik van andere CV medicatie, aantal (%)				
Aspirine/P2Y12-inhibitor	12766 (92,7)	12666 (92,0)	9350 (98,8)	9354 (98,9)

Betablokker	10441 (75,8)	10374 (75,4)	7998 (84,5)	7992 (84,5)
ACE-remmer/ARB/aldosteronantagonist	10803 (78,4)	10730 (77,9)	7356 (32,7)	7360 (77,8)
Lipiden (IQR)				
LDL cholesterol (mg/dl)	92 (80-109)	92 (80-109)	87 (73-104)	87 (73-104)
LDL cholesterol (mmol/L)#	2,38 (2,07-2,82)	2,38 (2,07-2,82)	2,25 (1,89-2,69)	2,25 (1,89-2,69)
Totaal cholesterol (mg/dl)	168 (151-188)	168 (151-189)	Onbekend	Onbekend
HDL cholesterol (mg/dl)	44 (37-53)	44 (37-53)	43 (37-50)	42 (36-50)
Triglyceriden (mg/dl)	134 (101-183)	133 (99-181)	129 (94-181)	129 (95-183)
Lipoprotein-A (nmol/L)	37 (13-166)	37 (13-164)	21 (7-59)	22 (7-60)

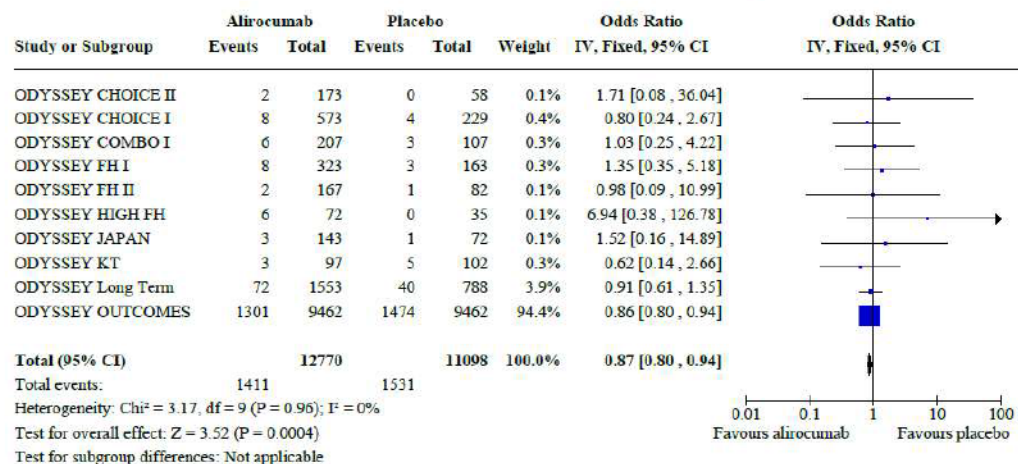
*hierbij geldt dat het acuut coronair event 1-12 maanden voorafgaand aan de inclusie heeft plaatsgevonden.

#omgerekend naar andere eenheid

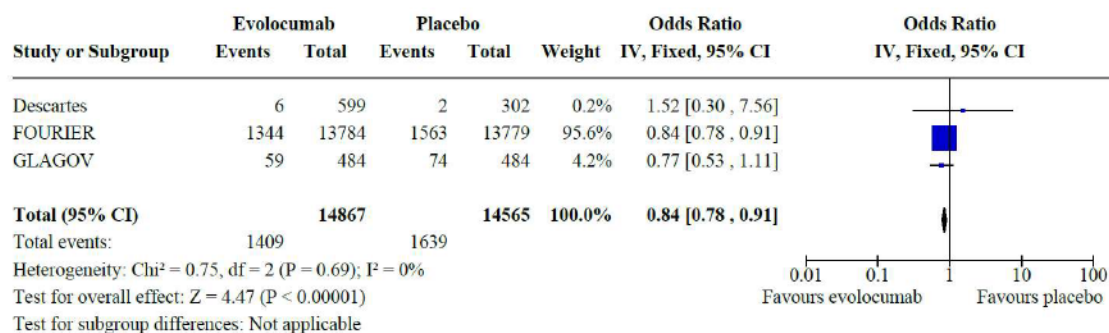
Bijlage 5: Belangrijkste resultaten uit de Cochrane review

Samenstelling: *Composite endpoint of CVD, defined as urgent coronary revascularisation, unstable angina pectoris, non-fatal and fatal myocardial infarction (MI), non-fatal and fatal stroke, and CHD death.*

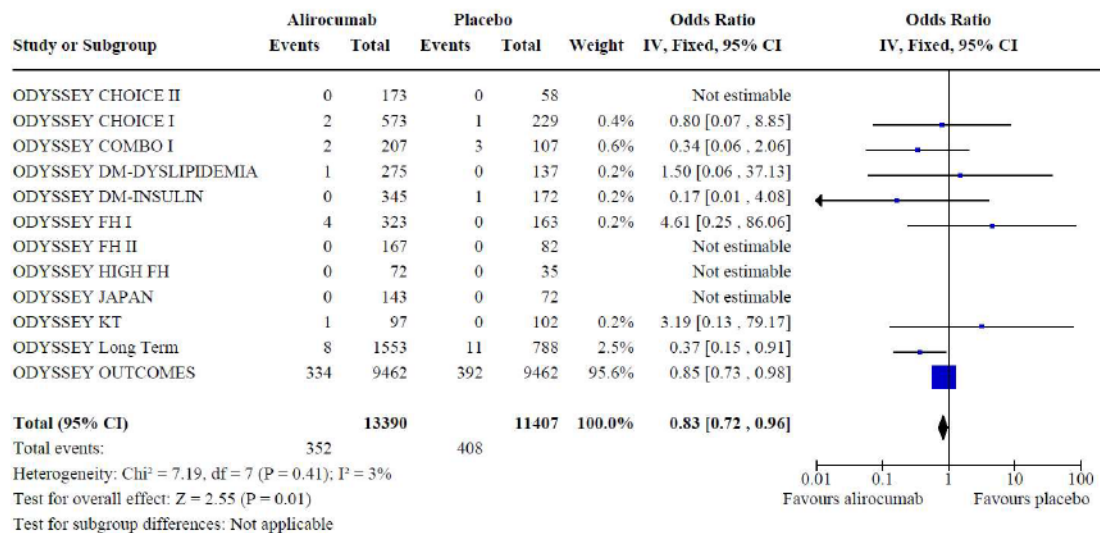
Analysis 1.1. Comparison 1: Alirocumab versus placebo, Outcome 1: Any cardiovascular disease



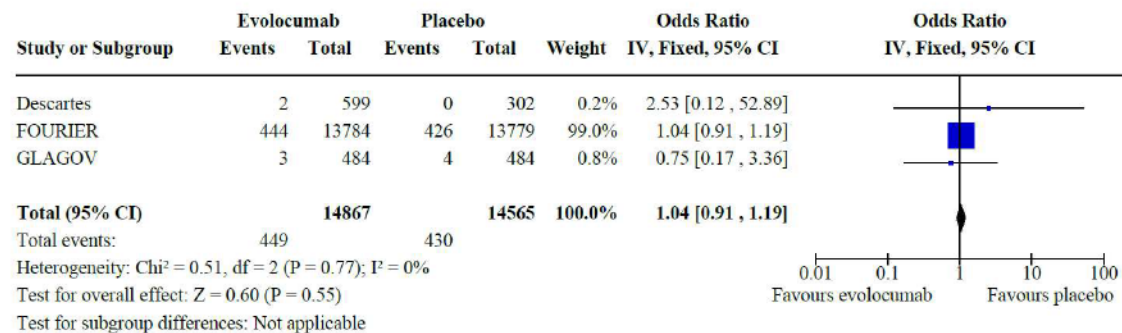
Analysis 2.1. Comparison 2: Evolocumab versus placebo, Outcome 1: Any cardiovascular disease



Analysis 1.2. Comparison 1: Alirocumab versus placebo, Outcome 2: All-cause mortality



Analysis 2.2. Comparison 2: Evolocumab versus placebo, Outcome 2: All-cause mortality



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
FOURIER 2017	+	+	+	+	+	+	+
ODYSSEY OUTCOMES	+	+	+	+	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking **evolocumab** versus placebo, beide toegevoegd aan de standaardbehandeling, Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie en een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten (**FOURIER studie**): GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Evolocumab	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat (follow up: mediaan 2.2 jaar; klinische relevantiegrens: NNT 50 over 10 jaar → NNT 227 over 2,2 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	1344/13784 (9.8%)	1563/13780 (11.3%)	HR 0.85 (0.79 tot 0.92) NNT - 2,2 jaar: 63 (44 tot 116)	16 minder per 1.000 (van 23 minder tot 9 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: mediaan 2.2 jaar; klinische relevantiegrens: NNT 50 over 10 jaar → NNT 227 over 2,2 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	444/13784 (3.2%)	426/13780 (3.1%)	HR 1.04 (0.91 tot 1.19) NNH - 2,2 jaar: 771 (NNH>185 of NNT>354)	1 meer per 1.000 (van 3 minder tot 6 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten (default klinische relevantiegrenzen: 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	3410/13784 (24.7%)	3404/13780 (24.7%)	RR 1.00 (0.96 tot 1.04)	15 minder per 1.000 (van 27 minder tot 5 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (default klinische relevantiegrenzen: 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	226/13784 (1.6%)	201/13780 (1.5%)	RR 1.12 (0.93 tot 1.36)	2 meer per 1.000 (van 1 minder tot 5 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Relatief risico; **NNT:** number needed to treat; **NVT:** niet van toepassing

Verklaringen:

- a. Een zeer laag percentage patiënten gebruikte een statine in combinatie met ezetemib in de studie (5,2%). Volgens de Nederlandse behandelrichtlijn is het toevoegen van ezetemib aan de behandeling met een statine de 2^e behandelstap in het algoritme. Alleen indien zij onvoldoende cholesterolverlaging bereiken met die combinatie, komen zij in aanmerking voor een PCSK9-remmer (tenzij er sprake is van een intolerantie). Daarnaast zijn enkel patiënten met een eerder doorgemaakt myocardinfarct, beroerte of perifeer symptomatisch vaatlijden geïnccludeerd in de studie. Dit omvat niet alle patiënten met een zeer hoog risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten.
- b. Er bestaat onzekerheid, aangezien één van de twee default klinische relevantiegrenzen wordt overschreden (RR=1,25).

Directe vergelijking **alirocumab** versus placebo, beide toegevoegd aan de standaardbehandeling, Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie en een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten (**OYDSSEY OUTCOMES studie**): GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Alirocumab	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat (follow up: mediaan 2,8 jaar; klinische relevantiegrens: NNT 50 over 10 jaar → NNT 178 over 2,8 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	1301/9462 (13.7%)	1474/9462 (15.6%)	HR 0.87 (0.81 tot 0.94) NNT - 2,8 jaar: 55 (36 tot 122)	19 minder per 1.000 (van 28 minder tot 9 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: mediaan 2,8 maanden; klinische relevantiegrens: NNT 50 over 10 jaar → NNT 178 over 2,8 jaar)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	334/9462 (3.5%)	392/9462 (4.1%)	HR 0.85 (0.73 tot 0.98) NNT - 2,8 jaar: 164 (87 tot 1522)	6 minder per 1.000 (van 11 minder tot 1 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten (default klinische relevantiegrenzen: 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	2202/9462 (23.3%)	2350/9443 (24.9%)	RR 0.94 (0.89 tot 0.98)	15 minder per 1.000 (van 27 minder tot 5 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (default klinische relevantiegrenzen: 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	nvt	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	343/9462 (3.6%)	324/9462 (3.4%)	RR 1.06 (0.91 tot 1.23)	2 meer per 1.000 (van 3 minder tot 8 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Relatief risico; **NNT:** number needed to treat; **nvt:** niet van toepassing.

Verklaringen

- a. Een zeer laag percentage patiënten gebruikte een statine in combinatie met ezetemib in de studie (2,9%). Volgens de Nederlandse behandelrichtlijn is het toevoegen van ezetemib aan de behandeling met een statine de 2^e behandelstap in het algoritme. Alleen indien zij onvoldoende cholesterolverlaging bereiken met die combinatie, komen zij in aanmerking voor een PCSK9-remmer (tenzij er sprake is van een intolerantie). Daarnaast zijn enkel patiënten met een eerder doorgemaakt CVE geïnccludeerd in de studie. Dit omvat niet alle patiënten met een zeer hoog risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten.
- b. Er bestaat onzekerheid, aangezien één van de twee klinische relevantiegrenzen wordt overschreden (NNT 178 over 2,8 jaar).

Literatuur

1. Zorginstituut Nederland. GVS-advies evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie/homozygote familiäre hypercholesterolemie. 2016.
2. Zorginstituut Nederland. GVS-advies alirocumab (Praluent®) bij primaire hypercholesterolemie 2016.
3. Zorginstituut Nederland. GVS-advies evolocumab (Repatha®) herbeoordeling aanpassing bijlage 2 voorwaarden. 2019.
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-107.
5. Voedingscentrum. Hart- en vaatziekten. Geraadpleegd op 30-09-2022 via <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/hart-en-vaatziekten.aspx>.
6. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport bempedoïnezuur (Nilemdo®) voor gebruik bij volwassenen met niet-familiäre hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie. 2022.
7. NHG, NIV en NVVC. Richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement. 2019.
8. Specialisten FM. Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn. 2018.
9. VZinfo.nl: cholesterol. 2022. Geraadpleegd op via <https://www.vzinfo.nl/cholesterol/leeftijd-en-geslacht>.
10. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 2015; 36: 1012-22.
11. EMA. GUIDELINE ON THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION. 2008.
12. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): alirocumab (Praluent®). 2021.
13. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): evolocumab (Repatha®). 2022.
14. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22.
16. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10: Cd011748.
17. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) alirocumab (Praluent®):. 2019.
18. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) evolocumab (Repatha®):. 2018.
19. MedCalc Software Ltd. Relative risk calculator. Geraadpleegd op 09-09-2022 via https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.
20. Stoekenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? *Atherosclerosis* 2018; 270: 205-10.
21. Galema-Boers A. Klinisch onderzoek en klinische praktijk: PCSK9-remmers bij hart- en vaatziekten. *Cordiaal* 2021; 1.
22. Robinson JG, Jayanna MB, Bairey Merz CN, et al. Clinical implications of the log linear association between LDL-C lowering and cardiovascular risk reduction:

- Greatest benefits when LDL-C >100 mg/dl. *PLoS One* 2020; 15: e0240166.
23. Khan SU, Riaz H, Rahman H, et al. Association of baseline LDL-C with total and cardiovascular mortality in patients using proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2019; 13: 538-49.
 24. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2016; 316: 1289-97.
 25. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018; 319: 1566-79.
 26. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338-50.
 27. Gencer B, Mach F, Murphy SA, et al. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 952-7.
 28. Josan K, Majumdar SR and McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Cmaj* 2008; 178: 576-84.
 29. Khashram M, Williman JA, Hider PN, et al. Management of Modifiable Vascular Risk Factors Improves Late Survival following Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg* 2017; 39: 301-11.
 30. Nastasi DR, Norman R, Moxon JV, et al. The Potential Benefits and Costs of an Intensified Approach to Low Density Lipoprotein Cholesterol Lowering in People with Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 62: 643-50.
 31. Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, et al. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2016; 103: 1626-33.
 32. Risum Ø, Sandven I, Sundhagen JO, et al. Editor's Choice - Effect of Statins on Total Mortality in Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 61: 114-20.
 33. Erviti J, Wright J, Bassett K, et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. *BMJ Open* 2022; 12: e060172.
 34. Marc S. Sabatine M, MPH, Stephen D. Wiviott, MD, Anthony C. Keech, MD, Peter S. Sever, PhD, FRCP and Robert P. Giugliano, MD, SM. Letter to the Editor RE: "Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data". *BMJ Open*. 2022;12:3060172. *BMJ Open* 2023.
 35. Alings M, Descamps O, Guillon B, et al. Implementation of clinical practices and pathways optimizing ACS patients lipid management: Focus on eight European initiatives. *Atheroscler Suppl* 2020; 42: e59-e64.
 36. Khader. AO, Liem. A, Hamer. B, et al. PENELOPE study: Prevalence of reaching target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in very high-risk patients using high intensity lipid-modifying therapy. *MANUSCRIPT*.

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij de behandeling van volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico en dan specifiek bij:

- **patiënten met één doorgemaakt cardiovasculair event zonder DM2 of een vastgestelde statine-intolerantie**
- **Patiënten zonder dat zij een CVE hebben doorgemaakt. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten met stabiele angina pectoris, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens (perifeer arterieel vaatlijden), coronaire of perifere revascularisatie.**

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 10 maart 2023 gesproken over de vraag of evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de twee fabrikanten, Sanofi en Amgen, gezamenlijk ingesproken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen zij hebben ingebracht. *“De fabrikanten lichten toe dat de uitbreiding van de indicatie op verzoek van de beroepsgroep tot stand is gekomen en dat de Sanofi en Amgen hiervoor een gezamenlijk dossier hebben ingediend. De fabrikanten benadrukken de meerwaarde van het middel op het voorkomen van cardiovasculaire events en dat de WAR de ICER van ruim 69.000 euro per QALY het meest realistisch vond. Daarbij merken de fabrikanten op dat de Nederlandse patiënten gemiddeld een hogere LDL-C-waarde hebben en meer te winnen hebben waardoor de kosteneffectiviteit gunstiger zou uitpakken. Ook is de onderhandelde prijs niet verwerkt in het kosteneffectiviteitsmodel en niet meegenomen in de budgetimpact-analyse. Ook vinden de fabrikanten de inschatting van de marktpenetratie hoog en is hun inschatting dat de budgetimpact in werkelijkheid lager zal liggen.*

Een behandelaar heeft op verzoek van de commissie namens de beroepsgroep een aantal vragen beantwoord. Die gingen over mogelijk toekomstige indicatie-uitbreidingen, over de praktijk rond de inzet van ezetimib als voorwaarde voor het kunnen voorschrijven van PCSK9-remmers, over de grootte van de patiëntengroep waar het hier om gaat en over de discussie rond de streefwaarde binnen de beroepsgroep. Inspreker gaf aan het vooral belangrijk te vinden goed samen te werken met de huisartsen zodat de patiënten die een risico lopen daadwerkelijk worden behandeld.

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- De behandeling met PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk omdat uit de onderzoeksresultaten blijkt dat zowel evolocumab als alirocumab een statistisch significant en waarschijnlijk ook klinisch relevant effect hebben op het voorkomen van

cardiovasculaire events.

- Er zijn wel enige onzekerheden, namelijk over de grootte van het effect van de PCSK9 remmers op overleving en over de grootte van het effect van de PCSK9-remmers in de Nederlandse praktijk doordat de vergelijkende arm en de geïncludeerde patiënten niet één op één overeenkomen met de Nederlandse praktijk.
- De onzekerheid over de effectiviteit vertaalt zich ook door in de kosteneffectiviteit. Uit standaard onzekerheidsanalyses blijkt dat wanneer de effectmaat op (cardiovasculaire) sterfte waardes extreem wordt gevarieerd (binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval) de kosteneffectiviteit kan variëren tussen de €48.653/QALY tot €150.257/QALY. De inschatting van de WAR is echter dat een ICER van €69.026/QALY het meest realistisch is. Uitgaande van een in beginsel maximale referentiewaarde van 20.000 euro, die van toepassing is bij de ziektelast van deze aandoening (0.16), is het middel niet kosteneffectief.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn bovenstaande punten als volgt gewogen:

- Een reden dat de referentiewaarde op basis van de ziektelast niet het bedrag is dat je als samenleving wilt betalen voor deze middelen is het feit dat er nog onzekerheden zijn over de (kosten)effectiviteit.
- Een ander argument is dat er sprake is van een uitbreiding van de indicatie, hetgeen wil zeggen dat gedane investeringen al grotendeels zijn terugverdiend. De kosten van een indicatie-uitbreiding liggen aanzienlijk lager, doordat fabrikanten een deel van de kosten niet meer hoeven te maken (zoals de ontwikkeling van het geneesmiddel zelf), alleen de kosten voor het uitvoeren van het onderzoek naar de nieuwe indicatie.
- Gegeven de bovenstaande argumenten is de commissie van mening dat een maatschappelijk verantwoorde prijs voor deze middelen ver beneden de referentiewaarde zou moeten liggen, dus meer dan een prijsreductie van 65%, waarbij de prijs op de referentiewaarde ligt.
- De commissie heeft besproken of zij een advies kan geven welke prijsreductie minimaal gehaald zou moeten worden. Daar zijn echter op dit moment nog te weinig handvatten voor. Daarom adviseert de commissie om de prijsreductie aanzienlijk hoger dan 65% te laten zijn.
- De commissie vindt het van belang dat in de praktijk, specifiek de inzet bij ouderen en patiënten met comorbiditeit, goed wordt gemonitord, ook ten aanzien van het stoppen met deze middelen wanneer de meerwaarde voor patiënten nog maar beperkt wordt geacht.

Advies

De commissie komt alles afwegende tot het advies om deze twee middelen voor deze gevraagde indicatie alleen in het basispakket op te nemen wanneer een prijsreductie aanzienlijk hoger dan 65% kan worden behaald. Daarnaast adviseert de commissie de beroepsgroep in de praktijk het voorschrijfbeleid goed te volgen en vraagt het Zorginstituut dit te monitoren.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van PCSK9-remmers
evolocumab (Repatha®) en alirocumab
(Praluent®) bij de behandeling van volwassenen
met een zeer hoog cardiovasculair risico
vanwege eerder vastgestelde hart- en
vaatziekten

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

Datum 13 februari 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021021958
Volgnummer	2021024071
Contactpersoon	mw. drs. M.J.S de Vries, plv. secretaris WAR-CG mdevries@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. dr. M. El Alili mw. R. Efe mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Amgen en Sanofi

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—11

3 Budgetimpactanalyse—13

- 3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten—13
- 3.2 Budgetimpact: op basis van vergoeding per patiënt—14

4 Conclusie—15

5 Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan wanneer de bijlage 2 voorwaarden van Evolocumab + Alirocumab (Repatha® + Praluent®) worden uitgebreid. 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.

1.1 Geregistreerde indicatie

Evolocumab en alirocumab zijn beiden geregistreerd voor de volgende indicaties:^[1, 2]

- Volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet.
- Volwassenen met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (in deze BIA hart- en vaatziekten (HVZ) genoemd) om het cardiovasculaire risico te verminderen door LDL-C-spiegels te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren.

Voor beide indicaties geldt dat de PCSK9-antilichamen zijn geregistreerd in combinatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken of alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen/statine intolerant zijn of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Evolocumab is daarnaast in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen ook nog geregistreerd bij volwassenen en jongeren van 10 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie (FH).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Evolocumab en alirocumab worden momenteel vergoed voor patiënten die voldoen aan de volgende nadere voorwaarden (bijlage 2 voorwaarden GVS):

Bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe niet de behandeldoelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kan evolocumab of alirocumab als volgt worden ingezet:

- 1 In combinatie met zowel een statine als ezetimibe of;
- 2 In combinatie met enkel ezetimibe indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022).

Patiënten met voldoende hoog risico zijn gedefinieerd als één van onderstaande groepen:*

- 1 Heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) patiënten;
- 2 Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event (CVE) én een recidief CVE;

- 3 Patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) én een doorgemaakt CVE;
- 4 Patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd.

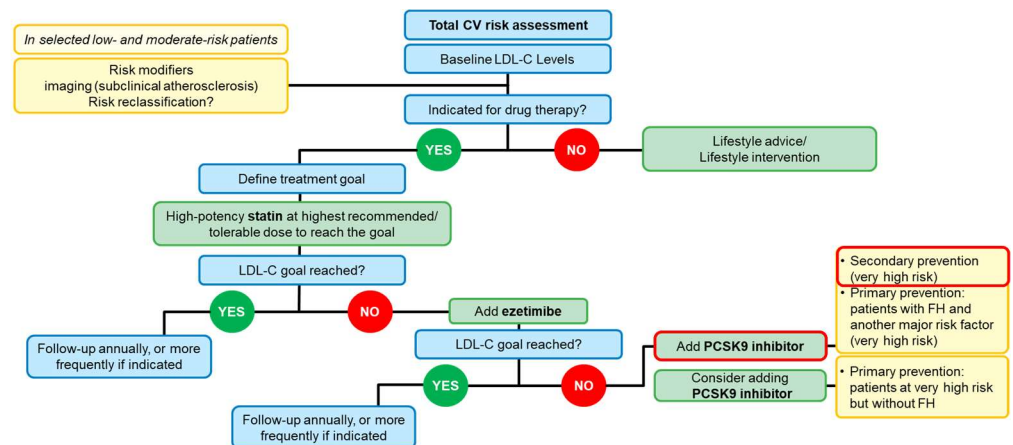
* Voor evolocumab hoort daar ook nog de groep 'homozygote familiere hypercholesterolemie patiënten die niet-LDL-receptor negatief zijn' bij.

De registratiehouders van evolocumab en alirocumab vragen nu gezamenlijk om de bijlage 2 voorwaarden aan te passen naar alle patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde HVZ. De aanpassing van de bijlage 2 voorwaarden heeft alleen gevolgen voor de non-FH patiëntengroepen, aangezien patiënten met een hoog cardiovasculair risico vanwege FH reeds onder de huidige vergoedingsvoorwaarden vallen.

De uitbreiding van de non-FH populatie waarvoor vergoeding wordt gevraagd, betreft dus:

- 1 Patiënten met één doorgemaakt CVE zonder DM2 of een vastgestelde statine-intolerantie
- 2 Patiënten met een zeer hoog CV risico, zonder dat zij een CVE hebben doorgemaakt. Dit zijn bijvoorbeeld patiënten met stabiele angina pectoris, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens (perifeer arterieel vaatlijden), coronaire of perifere revascularisatie.

De positie van de PCSK9-remmers in het behandelalgoritme blijven hierbij onveranderd (zie Figuur 1).



CV, cardiovasculair; FH, familiel hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.
1. Mach F, et al. *Eur Heart J*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print.]

Figuur 1. Plaats in het behandelalgoritme

Bron: bewerking van figuur 4 van de ESC/EAS richtlijn 2019 door de registratiehouders

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens de GIP databank werden over de periode 2016-2020 jaarlijks ruim 2 miljoen patiënten behandeld met een lipidenverlagend middel.^[3] Om een schatting te maken van het aantal non-FH patiënten dat een lipidenverlagend middel gebruikt en potentieel in aanmerking komt voor behandeling met evolocumab en alirocumab na uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden, is gebruik gemaakt van een representatief cohort (PHARMO database). Op verzoek van de registratiehouders heeft PHARMO een analyse in hun database uitgevoerd om een schatting te maken van het aantal patiënten met een zeer hoog risico op HVZ dat de streefwaarde in Nederland niet behaalt ondanks geoptimaliseerde lipidenverlagende therapie.

De basispopulatie uit de PHARMO database bestaat uit 420.869 patiënten en is volgens de registratiehouders representatief voor de Nederlandse bevolking.^[4] Hieruit is het basiscohort geselecteerd, welke bestaat uit 83.842 patiënten die worden behandeld met een lipidenverlagend middel. Van dit basiscohort was een LDL-C meting beschikbaar voor 59.236 patiënten. Van deze 59.236 patiënten hadden 33.840 patiënten hun streefwaarde conform CVRM richtlijn (<1.8 mmol/L [leeftijd <70] of < 2.6 mmol/L [leeftijd 70+]) niet bereikt. Van deze 33.840 patiënten vielen 12.269 patiënten onder de categorie 'zeer hoog risico vanwege vastgestelde HVZ'^a conform CVRM richtlijn of hoog risico vanwege FH. Van deze 12.269 patiënten komen 5.833 patiënten al in aanmerking voor vergoeding.^b Van de patiënten die nog niet in aanmerking komen voor vergoeding (12.269-5.833=6.436) werden 339 patiënten behandeld met een statine + ezetimibe of ezetimibe alleen. Het hanteren van deze achtergrondtherapie leidt mogelijk tot een overschatting van het aantal patiënten omdat patiënten die niet de maximaal verdraagbare dosering statine krijgen wel meegeteld kunnen worden. Bovendien is het mogelijk dat patiënten die alleen ezetimibe gebruiken niet statine intolerant zijn.

De 339 patiënten kunnen worden gezien in verhouding tot het aantal patiënten waarvan de LDL-C bekend is (n=59.236), of het totaal aantal patiënten die werden behandeld met een lipidenverlagend middel (n=83.842). Hierdoor kan er enerzijds worden aangenomen dat de gebruikers waarvan de LDL-C waarde niet bekend is een waarde hebben die vergelijkbaar is met de patiënten waarvan de LDL-C wel bekend is. Anderzijds is het mogelijk dat de patiënten waarvan geen LDL-C waarde bekend is reeds de streefwaarde hebben bereikt. Om deze reden zijn er twee scenario's berekend. In het hoofdsenario wordt het aannemelijk geacht dat de patiënten waarvan geen LDL-C waarde bekend is reeds de streefwaarde hebben bereikt en dus geen aanvullende behandeling nodig hebben (339/83.842). In het maximale scenario wordt aangenomen dat de eigenschappen van beide groepen (wel/geen LDL-C bekend) vergelijkbaar zijn (339/59.236).

^a Onder een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde HVZ worden, conform 2019 CVRM richtlijn, de volgende groepen verstaan: eerder vastgestelde HVZ, 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 HVZ'

^b Patiënten die al in aanmerking voor vergoeding komen conform de huidige vergoedingsvoorwaarden zijn de patiënten met: een doorgemaakt CVE + recidief CVE (n=2.958), een doorgemaakt CVE + diabetes type 2 (n=2.560), een CVE + statine intolerantie (n=121), en patiënten met FH (n=171 + 23)

Het Zorginstituut kan niet beoordelen of de PHARMO database representatief is voor de Nederlandse bevolking, maar is hier in de berekening wel van uitgegaan aangezien in voorgaande BIA's voor evolocumab en alirocumab het PHARMO cohort eveneens als uitgangspunt is gebruikt voor het schatten van de patiënten aantallen.

Tabel 1 hieronder geeft een overzicht van de patiënten selectie in het PHARMO cohort.

Tabel 1. Overzicht patiënten selectie PHARMO cohort.

	PHARMO cohort	Percentage van totaal aantal patiënten op lipidenverlagend middel
Aantal patiënten behandeld met een lipidenverlagend middel	83.842	100%
Waarvan LDL-C bekend	59.236	70,7%
Waarvan LDL-C streefwaarde niet bereikt	33.840	40,4%
Waarvan zeer hoog risico vanwege vastgestelde HVZ of hoog risico FH patiënten conform CVRM richtlijn	12.269	14,6%
Waarvoor PCSK9-remmers reeds vergoed	5.833	7%
Waarvoor PCSK9-remmers nog niet vergoed	6.436	7,7%
Waarvan behandeld met statine + ezetimibe of ezetimibe alleen	339	0,4%
Minimale percentage patiënten dat aan uitbreiding nadere voorwaarden voldoet en in aanmerking komt voor behandeling met PCSK9-remmers (hoofdscenario)	0,40% (339/83.842)	
Maximale percentage patiënten dat aan uitbreiding nadere voorwaarden voldoet en in aanmerking komt voor behandeling met PCSK9-remmers (maximaal scenario)	0,57% (339/59.236)	

Vervolgens zijn de hierboven (zie Tabel 1) berekende percentages toegepast op de aantallen uit de GIP databank om het totaal aantal potentieel te behandelen patiënten in Nederland te berekenen.^[3] Van 2017 tot en met 2021 is het aantal patiënten dat met cholesterolverlagende middelen behandeld werd ieder jaar met gemiddeld 0,65% gestegen.^c Als deze stijging wordt geëxtrapoleerd naar het derde jaar na uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden zal het aantal patiënten stijgen tot ongeveer 2,1 miljoen. Het aantal additionele patiënten dat in het derde jaar na uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden in aanmerking komt voor PCSK9-remmers (evolocumab + alirocumab) wordt daarmee geschat op 8.382 tot 11.945 patiënten.

Marktpenetratie

In het eerste jaar van toetreding wordt de marktpenetratie door het Zorginstituut geschat op 45%, in het tweede jaar op 70%, en in het 3^e jaar op 96% (Tabel 2). Dit is gebaseerd op een berekening waarin het werkelijk aantal gebruikers van PCSK9-remmers volgens de GIP databank gedeeld werd door het gemiddelde geraamde aantal patiënten dat door het Zorginstituut geschat werd in de eerdere BIA's van evolocumab en alirocumab over de jaren 2017-2019.^[5-9] Aangezien dit een uitbreiding van nadere voorwaarden betreft en naar verwachting veel vraag naar zal zijn binnen de patiëntengroep, is de marktpenetratie over het eerste jaar van introductie (2016) buiten beschouwing gelaten.^[9]

^c Het jaar 2020 is niet meegenomen in deze berekening, omdat dit geen representatief jaar wordt geacht voor het aantal patiënten vanwege het effect van de COVID-19 pandemie.

Het Zorginstituut merkt hierbij op dat de eerdere BIA schattingen op basis van de PHARMO gegevens rond het aantal gebruikers vrij accuraat blijken te zijn: het geraamde aantal patiënten komt in het 3^e jaar vrij goed overeen met het daadwerkelijke aantal patiënten (96% van wat er geschat werd). Meer recente gebruiksdata tonen echter wel een verdere stijging in het aantal gebruikers in de jaren daarna. Zo lag het aantal gebruikers van de PCSK9-remmers in 2021 in totaal ruim boven de 20.000. Voor de BIA's die het Zorginstituut opstelt is het echter van belang om een goede schatting te maken voor de eerste 3 jaar na marktintroductie. De PHARMO data kunnen daarvoor dus goed gebruikt worden. Het Zorginstituut vermoedt echter dat de analyse op basis van de PHARMO gegevens wel een onderschatting geeft van het totaal aantal gebruikers dat in aanmerking komt voor de PCSK-9 remmers. Het is daarom belangrijk om in acht te nemen dat het aantal gebruikers (en dus ook de kosten) nog verder kunnen oplopen in jaar 4 en verder. In een recente expert meeting (november 2022) gaven artsen aan dat er uiteindelijk mogelijk wel zo'n 40.000 patiënten behandeld zullen worden met de PCSK-9 remmers. Het zal echter wel even duren voordat dit maximale aantal bereikt wordt.

Tabel 2. Berekende marktpenetratie op basis van geraamd aantal in eerdere BIA's en daadwerkelijk aantal gebruikers in de GIP databank.

Jaar	Aantal patiënten wat in aanmerking komt (min , max)*	Gemiddeld aantal patiënten wat in aanmerking komt	Daadwerkelijk behandeld aantal patiënten volgens GIP databank (evolocumab + alirocumab)	Berekende marktpenetratie
2016	13.373	16.363	2.996	18%
	19.353			
2017	13.663	16.765	7.574	45%
	19.867			
2018	13.963	17.182	12.076	70%
	20.401			
2019**	14.343	17.565	16.783	96%
	20.786			

** Geen schatting voor 2019: aantal patiënten wat in aanmerking komt is de som van de patiënt aantallen o.b.v. de som van 50% marktpenetratie voor evolocumab + alirocumab (verdere extrapolatie van aantal patiënten uit de eerdere BIA's van het Zorginstituut^{5, 6})

In Tabel 3 wordt het geschatte aantal patiënten dat behandeld zal worden met PCSK9-remmers per jaar weergegeven voor het hoofdsценario en het maximaal scenario.

Tabel 3. Geschatte aantal patiënten met hypercholesterolemie dat na het wijzigen van bijlage 2 voorwaarden in aanmerking komt voor behandeling met PCSK9-remmers.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Patiënten behandeld met cholesterolverlagende middelen (jaarlijkse stijging van 0,65%)	2.068.432	2.081.952	2.095.560
Hoofdsценario (0,4%)	8.274	8.328	8.382
Maximaal scenario (0,57%)	11.790	11.867	11.945
Marktpenetratie	45%	70%	96%
Totaal aantal additionele patiënten dat jaarlijks met PCSK9-remmers behandeld zal worden			
Hoofdsценario (0,4%)	3.723	5.829	8.047

Maximaal scenario (0,57%)	5.306	8.307	11.467
---------------------------	-------	-------	--------

2.2 Substitutie

Er zal geen sprake zijn van substitutie. De PCSK9-remmers worden toegevoegd aan de behandeling met een statine en/of ezetimibe.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De aanbevolen dosering van evolocumab bestaat uit éénmaal per twee weken een injectie met 140 mg evolocumab of éénmaal per vier weken een injectie met 420 mg evolocumab. In overeenstemming met de voorgaande BIA worden in deze berekening alleen de kosten geraamd van de tweewekelijkse dosering. De AIP voor evolocumab is €195 per 140 mg wegwerpspuit. De kosten voor behandeling met evolocumab per patiënt per jaar bedragen €5070 bij 100% therapietrouw $((52/2)*195)$.

De aanbevolen dosering van alirocumab bestaat uit éénmaal per twee weken een injectie met 75 mg alirocumab of een maximale dosering van 150 mg alirocumab éénmaal per twee weken. Deze doseringen hebben dezelfde prijs: de AIP voor alirocumab is €210,10 per 75 mg of 150 mg wegwerpspuit. De kosten voor behandeling met alirocumab per patiënt per jaar bedragen €5.462,60 bij 100% therapietrouw $((52/2)*210,10)$.

Ervan uitgaande dat beide middelen een evenredig deel van de markt zullen krijgen, komen de gemiddelde kosten per patiënt per jaar neer op €5.266,30 $((5.070+5462.60)/2)$.

Echter, uit het evaluatierapport van de PCSK9-remmers van juni 2021 blijkt dat er meer verschil zit tussen de werkelijke kosten en de geraamde kosten van PCSK9-remmers dan tussen het werkelijk aantal gebruikers en het geraamde aantal gebruikers sinds de invoering van de pakketadviezen (2016-2019).^[10] Dit is onder andere te verklaren doordat de geraamde kosten zijn berekend voor een heel jaar terwijl patiënten in de loop van het jaar kunnen starten en/of stoppen, en omdat er sprake kan zijn van suboptimale therapietrouw. Om hiervoor te corrigeren wordt voor de berekening van de budgetimpact in een scenarioanalyse de gemiddelde kosten per patiënt per jaar gebruikt gebaseerd op de vergoeding per gebruiker uit de GIP databank.^[7, 8] Voor evolocumab was dit €4.157 in het jaar 2021, voor alirocumab €4.425. Ervan uitgaande dat beide middelen een evenredig deel van de markt zullen krijgen, komen de gemiddelde kosten per patiënt per jaar neer op €4.291 $((4.157+4.425)/2)$, zie Tabel 4.

Tabel 4. Gemiddelde kosten per patiënt per jaar – op basis van behandelregime én vergoeding per gebruiker GIP databank

	Kosten
Evolocumab –	€5.070
Alirocumab –	€5462,60
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€5.266,30
Evolocumab – vergoeding per gebruiker (2021)	€4.157
Alirocumab – vergoeding per gebruiker (2021)	€4.425
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar (GIP databank)	€4.291

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het percentage patiënten uit de PHARMO database dat aan de inclusiecriteria voldoet, is representatief voor de hele Nederlandse patiëntenpopulatie.
- Het aantal patiënten dat in Nederland met lipidenverlagende middelen wordt behandeld, stijgt jaarlijks met 0,65%.
- Om te corrigeren voor suboptimale compliance en start/stop therapie gedurende het jaar, zijn de kosten berekend met de vergoeding per gebruiker uit de GIP databank in een scenarioanalyse.
- Bij berekening van de gemiddelde kosten per patiënt per jaar gaat het Zorginstituut uit van een gelijke marktverdeling van evolocumab en alirocumab.
- De marktpenetratie zal het eerste jaar 45% bedragen, het tweede jaar 70% en het derde jaar 96%.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer de bijlage 2 voorwaarden worden uitgebreid zodat alle patiënten die ten minste één CVE hebben gehad en de LDL-C streefwaarde niet hebben bereikt in aanmerking komen voor behandeling met PCSK9-remmers. In de tabel zijn de schattingen voor zowel het aantal patiënten in het hoofdsценario als het maximumscenario gepresenteerd. Alleen de geneesmiddelkosten zijn meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5. Raming van de kosten van PCSK9-remmers bij uitbreiding van bijlage 2 voorwaarden

Jaar	Aantal patiënten	Marktpenetratie	Aantal patiënten na correctie marktpenetratie	Totale kosten PCSK9-remmers/jaar
Jaar 1				
Hoofdsценario	8.274	45%	3.723	€ 19.607.371
Maximaal scenario	11.790	45%	5.306	€ 27.940.504
Jaar 2				
Hoofdsценario	8.328	70%	5.829	€ 30.699.714
Maximaal scenario	11.867	70%	8.307	€ 43.747.093
Jaar 3				
Hoofdsценario	8.382	96%	8.047	€ 42.377.660
Maximaal scenario	11.945	96%	11.467	€ 60.388.165

3.2 Budgetimpact: op basis van vergoeding per patiënt

In Tabel 6 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer de bijlage 2 voorwaarden worden uitgebreid zodat alle patiënten die ten minste één CVE hebben gehad en de LDL-C streefwaarde niet hebben bereikt in aanmerking komen voor behandeling met PCSK9-remmers. In de tabel zijn de schattingen voor zowel het aantal patiënten in het hoofdsценario als het maximumscenario gepresenteerd. Alleen de geneesmiddelenkosten zijn meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. In dit scenario zijn de kosten per patiënt per jaar gebaseerd op de daadwerkelijke vergoeding per patiënt uit de GIP databank.

Tabel 6. Raming van de kosten van PCSK9-remmers bij uitbreiding van bijlage 2 voorwaarden

Jaar	Aantal patiënten	Marktpenetratie	Aantal patiënten na correctie marktpenetratie	Totale kosten PCSK9-remmers/jaar
Jaar 1				
Hoofdsценario	8.274	45%	3.723	€ 15.976.156
Maximaal scenario	11.790	45%	5.306	€ 22.766.022
Jaar 2				
Hoofdsценario	8.328	70%	5.829	€ 25.014.237
Maximaal scenario	11.867	70%	8.307	€ 35.645.287
Jaar 3				
Hoofdsценario	8.382	96%	8.047	€ 34.529.468
Maximaal scenario	11.945	96%	11.467	€ 49.204.492

4 Conclusie

Rekening houdend met 8.047 tot 11.467 additionele patiënten die met PCSK9-remmers behandeld kunnen worden en een marktpenetratie van 96% in het derde jaar zal de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden van het GVS gepaard gaan met meerkosten van ten laste van het farmaciebudget van €42,4 miljoen tot €60,4 miljoen in het derde jaar na uitbreiding. De kosten per patiënt per jaar zijn €5.266. Wanneer er uitgegaan wordt van de vergoeding per patiënt per jaar zoals gerapporteerd op de GIP databank (€4.291), dan lopen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €34,5 miljoen tot €49,2 miljoen in het derde jaar na uitbreiding.

Bij de berekeningen bestaat er onzekerheid over het werkelijke aantal patiënten dat onvoldoende resultaat behaalt met de huidige behandeling. Om deze reden is er een hoofdsценario en een maximaal scenario gepresenteerd in plaats van een enkele schatting. Daarnaast bestaat er onzekerheid over de werkelijke marktpenetratie. Ook is er een scenario gepresenteerd waarin voor de kosten de vergoeding per patiënt aangehouden is zoals vermeld in de GIP databank. Tot slot kan opgemerkt worden dat er door VWS reeds vertrouwelijk is onderhandeld over de prijs van de PCSK9-remmers, wat maakt dat de gebruikte lijstprijs in deze BIA hoger is dan wat er momenteel daadwerkelijk wordt betaald en dus vergoed voor deze geneesmiddelen. Hierdoor zullen de werkelijke meerkosten lager liggen dan nu is berekend.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 februari 2023.

5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): alirocumab (Praluent®). 2021.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): evolocumab (Repatha®). 2022.
3. GIPdatabank. Aantal gebruikers 2017-2021 per ATC-hoofdgroep C : Hartvaatstelsel 2022.
4. PHARMO. Report: Population size of hypercholesterolemia patients at very high cardiovascular risk. May 12, 2021. pagina's. Geraadpleegd op via.
5. Nederland Z. GVS-advies evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemiehomozygote familiale hypercholesterolemie. 2016.
6. Nederland Z. GVS-advies alirocumab (Praluent®) bij primaire hypercholesterolemie 2016.
7. GIPdatabank. Aantal gebruikers/vergoeding per gebruiker evolocumab 2022.
8. GIPDatabank. Aantal gebruikers/vergoeding per gebruiker alirocumab 2022.
9. Amgen & Sanofi. Berekening marktpenetratie: Data on file 2022.
10. Veltman L and van Oeffelen L. Evaluatierapport PCSK9-remmers (evolocumab en alirocumab) bij hypercholesterolemie. 2021.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor de PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij de behandeling van volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten

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

Datum 13 februari 2023

Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2021021958 2022032754
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG
Auteur(s)	Mevr. dr. C. Sweegers Dhr. dr. M. El Alili
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Amgen en Sanofi

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11

- 1.1 Geregistreerde indicatie—11
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—13
- 1.3 Epidemiologie—13
- 1.4 Onderzoeksvraag—13
- 1.5 Literatuurstudie—13

2 Methoden—17

- 2.1 PICO—17
- 2.2 Modelsettings—23
- 2.3 Inputgegevens—25
 - 2.3.1 Transities tussen gezondheidstoestanden—25
 - 2.3.2 Utiliteiten—27
 - 2.3.3 Kosten—30
 - 2.3.4 Modelaannames—33
- 2.4 Validatie—35
 - 2.4.1 Validatie van het conceptuele model—35
 - 2.4.2 Validatie van de input data—35
 - 2.4.3 Technische validatie—36
 - 2.4.4 Output validatie—36
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—36
 - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—37
 - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—37
 - 2.5.3 Scenarioanalyses—37
 - 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—40

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—41

- 3.1 Ziektelast—41
- 3.2 Incrementele en totale effecten—41
- 3.3 Incrementele en totale kosten—41
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—42
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—42
 - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses—42
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—45
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—45
 - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—46

4 Discussie en Conclusies—47

5 Referenties—49

Bijlage 1: Klinische studies—51

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse—53

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses—55

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van twee PCSK9-remmers (Repatha® en Praluent®) in het kader van een indicatie-uitbreiding binnen het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouders zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouders zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

In dit dossier wordt een uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden behandeld van twee PCSK9-remmers. De registratiehouders vragen vergoeding aan voor evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ die de LDL-C streefwaarde niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie.

Het economische model dat in dit dossier behandeld wordt is gebaseerd op een studie van één van de twee PCSK9-remmers waarvoor vergoeding wordt aangevraagd, namelijk alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES studie). De aanname wordt gedaan dat de uitkomsten gegeneraliseerd kunnen worden naar de andere PCSK9-remmer. In een belangrijke scenario analyse wordt het economische model gebaseerd op de gegevens uit de andere PCSK9-remmer, namelijk evolocumab (FOURIER studie).

Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de PCSK9-remmers voor bovenstaande uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouders hebben een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 2,8 jaar (mediaan) zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van ruim 40 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 kosteneffectiviteitsanalyse is alirocumab vergeleken met placebo met in beide armen achtergrondbehandeling met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie. In dit rapport wordt dit verder aangeduid als PCSK9-remmers vs. placebo.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouders rapporteren een gemiddelde gezondheid van 15,87 QALYs per patiënt door inzet van PCSK9-remmers. Bij placebo is dit 15,14 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,74 QALY per patiënt ten opzichte van placebo. De winst in QALY wordt met name gedreven door de langere overleving.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddelde van 18,66 door inzet van PCSK9-remmers, bij placebo is dit 17,96. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,71 levensjaren per patiënt ten opzichte van placebo.

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 €74.317 voor PCSK9-remmers en €23.488 voor placebo. De incrementele kosten per patiënt bedragen €50.829. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van PCSK9-remmers.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouders rapporteren een ICER van €69.026 per gewonnen QALY ten opzichte van placebo.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor het behandelingseffect op cardiovasculaire sterfte (langere overleving door inzet van PCSK9-remmers).

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouders laten zien dat de kans dat PCSK9-remmers kosteneffectief is ten opzichte van placebo bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY ongeveer 0% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouders deden was €77.247 per gewonnen QALY, deze ligt ruim €8.000 hoger dan de deterministische ICER.

De volgende scenarioanalyses, met een grote invloed op de ICER, zijn uitgevoerd:

- Analyse (op verzoek van het Zorginstituut) waarbij gebruik is gemaakt van gegevens uit de FOURIER studie waarin evolocumab is onderzocht. De ICER komt hierbij uit op €140.034 per gewonnen QALY. De patiëntenpopulatie in de FOURIER studie is erg verschillend van de patiëntenpopulatie in de ODYSSEY OUTCOMES studie. Een belangrijk verschil is bijvoorbeeld de tijd tot het laatst

doorgemaakte cardiovasculair event (CVE). Deze was bij ODYSSEY OUTCOMES maximaal een jaar, maar was bij FOURIER gemiddeld ruim 3 jaar. Ook had de FOURIER studie een kortere follow up, waardoor mogelijk minder overlevingsvoordeel gemeten kon worden

- Analyse met een verkorte tijdshorizon: €268.600 per gewonnen QALY bij een tijdshorizon van 10 jaar.
- Analyse waarbij er geen onderscheid wordt gemaakt tussen jaar 1 en jaar 2+ voor het bepalen van de HR voor het doormaken van een CVE. Dit komt uit op een ICER van €115.611 per gewonnen QALY.

Discussie

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.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij het volgende aspect:

- De patiënten die zijn onderzocht in de ODYSSEY OUTCOMES studie komen niet helemaal overeen met de patiënten die in Nederland behandeld zullen gaan worden. Er zijn verschillen geconstateerd in LDL-C waarde, leeftijd en type cardiovasculair event. Dit brengt onzekerheid met zich mee. Verder startten alle patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie binnen één jaar na een CVE met alirocumab. In de Nederlandse situatie zullen er in het begin ook patiënten zijn met een langer interval tussen het doorgemaakte CVE en het starten met de behandeling met een PCSK9-remmer. Nederlandse klinische experts verwachten echter dat de situatie in Nederland over een paar jaar wel beter overeenkomt met ODYSSEY OUTCOMES omdat men van plan is om in de toekomst al kort na een CVE een behandeling met een PCSK9-remmer te starten.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het effect op cardiovasculaire sterfte is nog erg onzeker. De deterministische gevoeligheidsanalyses tonen aan dat een minder gunstige hazard rate voor cardiovasculaire sterfte voor een forse stijging van de ICER zorgt.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY zijn de PCSK9-remmers niet kosteneffectief ten opzichte van placebo. De ICER die door de registratiehouders is berekend komt op €69.026 per QALY. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €74.817 per QALY.

Er bestaat veel onzekerheid over de precieze hoogte van de ICER. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door de onzekerheid over de langetermijneffecten van de PCSK9-remmers: het is nog niet bekend wat het effect op overleving precies zal zijn. Hoewel deze onzekerheden dus een rol spelen, lijkt de ICER die de registratiehouders rapporteren op dit moment wel de beste schatting.

Wanneer wordt uitgegaan van de deterministische ICER van €69.026/QALY dan zou de prijs van de PCSK9-remmers met ruim 65% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 februari 2023.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
ARR	Absolute risico reductie
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
CVE	Cardiovasculair event
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
HR	Hazard Rate
HVZ	Hart- en vaatziekten
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PCSK-9 remmers	monoklonale IgG2-antilichamen die selectief binden aan het enzym proproteïne convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9)
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

WTP	Willingness to pay
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. Ook bij uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden is dit het geval.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van de PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) voor de behandeling van volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouders 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 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor PCSK9-remmers.^[1, 2] Hieronder volgt eerst een opsomming van de geregistreerde indicaties van de PCSK9-remmers. Vervolgens wordt de huidige vergoedingsstatus van beide middelen toegelicht. Tot slot zal de nieuwe vergoedingsaanvraag aan bod komen.

Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

Evolocumab en alirocumab zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie met heterozygote familiale hypercholesterolemie als toevoeging aan een dieet:

1. in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
2. alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte

Evolocumab en alirocumab zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden) om het cardiovasculaire risico te verminderen door LDL-C-spiegels te verlagen, als aanvulling op de correctie van

andere risicofactoren:

1. in combinatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere lipidenverlagende behandelingen of,
2. alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Evolocumab is daarnaast ook geregistreerd voor de volgende indicatie:

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Evolocumab is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie

De huidige vergoedingsvoorwaarden van evolocumab en alirocumab zijn als volgt:^[3-5]

Bij patiënten met hypercholesterolemie (familiaire en niet-familiaire) en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimib niet de behandeldoelstelling bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard, kan alirocumab worden ingezet als volgt:

- 1 in combinatie met zowel een statine als ezetimib of;
- 2 in combinatie met enkel ezetimib indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022).

Patiënten met voldoende hoog risico zijn gedefinieerd als één van onderstaande groepen:

- 1 Heterozygote familiale hypercholesterolemie patiënten;
- 2 Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én een recidief cardiovasculair event;
- 3 Patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt cardiovasculair event;
- 4 Patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event én echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd.
- 5 **Enkel bij evolocumab ook:** Homozygote familiale hypercholesterolemie patiënten die niet LDL-receptor negatief zijn;

In dit dossier wordt uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden behandeld.

De registratiehouders vragen vergoeding aan voor: evolocumab en alirocumab toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekte (HVZ) die de LDL-C streefwaarde niet bereiken met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie.

In de nieuwe vergoedingsaanvraag worden patiënten met non-familiaire hypercholesterolemie en een zeer hoog cardiovasculair risico dus gedefinieerd als alle patiënten met eerder vastgestelde HVZ, in tegenstelling tot de bestaande vergoedingsvoorwaarden waarbij die groep wordt gedefinieerd als patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event (CVE) én een recidief CVE, met diabetes mellitus 2 én een doorgemaakt CVE of met een doorgemaakt CVE én een echte statine-intolerantie die is vastgesteld en gedocumenteerd.

Meer informatie over de beoordelingsgeschiedenis van beide middelen door het Zorginstituut vindt u in het farmacotherapeutisch dossier, paragraaf 1.1.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 Epidemiologie

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van PCSK9-remmers in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in PCSK9-remmers in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van PCSK9-remmers ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 Literatuurstudie

De registratiehouders hebben een literatuuronderzoek uitgevoerd in MEDLINE® In-Process. Het eerste onderzoek betrof alleen Nederlandse publicaties; de registratiehouders hebben daarna op verzoek van het Zorginstituut ook een internationaal onderzoek gedaan.

Voor dit farmaco-economisch dossier zijn de FOURIER^[6] en de ODYSSEY OUTCOMES^[7] studies het meest relevant. In bijlage 1 staan de belangrijkste karakteristieken van deze klinische studies die zijn uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

De FOURIER studie van Sabatine et al.^[6] is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van evolocumab, toegevoegd aan een behandeling met statines en eventueel ezetimibe, is onderzocht bij volwassen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte of perifere symptoomatisch vaatlijden). Geïnccludeerde patiënten hadden een LDL-C van $\geq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL) of een non-HDL-C van $\geq 2,6$ mmol/L (100 mg/dL). Na randomisatie kregen patiënten evolocumab subcutaan (140 mg per 2 weken of 420 mg per maand) of placebo. Stratificatie vond plaats op basis van LDL-C ($< 2,2$ of $\geq 2,2$ mmol/L) en regio.

Het primaire eindpunt van de studie was een samenstelling van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte, hospitalisatie voor instabiele angina of coronaire revascularisatie. Belangrijke secundaire eindpunten waren algehele sterfte en een samenstelling van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of beroerte.

In totaal werden er 27.564 patiënten geïnccludeerd in de FOURIER studie, waarvan 13.784 patiënten evolocumab en 13.780 patiënten placebo kregen. De mediane follow-up was 26 maanden (interkwartielrange: 22-30 maanden).

De ODYSSEY OUTCOMES studie van Schwartz et al.^[7] is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase III studie waarin de effectiviteit en veiligheid van alirocumab, toegevoegd aan een behandeling met statines, is onderzocht bij volwassen patiënten die in het afgelopen jaar een acuut coronair syndroom (ACS) hebben gehad. Geïnccludeerde patiënten hadden een LDL-C van $\geq 1,8$ mmol/L (70

mg/dL), een non-HDL-C van $\geq 2,6$ mmol/L (100 mg/dL) of een Apo-B van ≥ 80 mg/dL. Na randomisatie kregen patiënten alirocumab subcutaan (75 mg per 2 weken) of placebo. Stratificatie vond plaats op basis van regio.

Het primaire eindpunt van de studie was een samenstelling van overlijden door coronaire hartziekte, non-fataal myocardinfarct, fatale/non-fatale ischemische beroerte of hospitalisatie voor instabiele angina.

In totaal werden er 18.924 patiënten geïncludeerd in de ODYSSES OUTCOMES studie, waarvan 9.462 patiënten alirocumab en 9.462 patiënten placebo kregen. De mediane follow-up was 2,8 jaar (interkwartielrange: 2,3-3,4 jaar).

Het Zorginstituut merkt op dat er een verschil zit in de geïncludeerde populaties in bovengenoemde studies: de patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie hadden een myocard infarct (MI) binnen 1 jaar voor deelname aan de studie terwijl bij een aanzienlijk deel van de FOURIER populatie er meer dan 1 jaar tussen het event en de studie inclusie zat. In paragraaf 2.1 wordt nader ingegaan op de representativiteit van deze patiënten voor de Nederlandse situatie.

De registratiehouders hebben ook onderzoek gedaan naar kosteneffectiviteitsstudies waarbij gegevens uit bovengenoemde FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES studies zijn gebruikt. Dit resulteerde in zes publicaties,^[8-13] welke kort door de registratiehouders worden besproken. Een overzicht hiervan is te vinden in tabel 1. De meeste studies tonen aan dat de behandeling met PCSK9-remmers niet kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling. De studies zijn echter zeer heterogeen, en uitgevoerd in verschillende landen, vanuit verschillende perspectieven. Het is daardoor lastig hier een eenduidige conclusie uit te trekken.

Tabel 1: kosteneffectiviteitsstudies waarbij gegevens uit de ODYSSEY OUTCOMES en FOURIER studie zijn gebruikt.

Study	Country	Reference year costs	Model	Model population	Target population	Intervention	Comparator	ICER cost/QALY base case original currency
Bhatt et al. ^[9]	USA	2018	Markov	ACS from ODYSSEY OUTCOMES trial	CVD	Alirocumab + statin	Statin	US \$92.200
Kazi et al. ^[11]	USA	2018	CVDPM	NHANES and ODYSSEY OUTCOMES trial	CVD	Alirocumab + statin	Statin	US \$308.000
Landmesser et al. ^[13]	Sweden	2018	Markov	MI from FOURIER outcomes trial	CVD	Evolocumab + ezetimibe + statin	Ezetimibe + statin	EU €59.220 (recent MI) EU €43.723 (MI + risk factor) EU €43.546 (MI + 2nd event)
Fonarow et al. ^[10]	USA	2018	Markov	Very high risk ASCVD US from FOURIER outcomes trial	CVD	Evolocumab + standard background therapy (statin with/without ezetimibe)	Statin	US \$56.655
Kazi et al. ^[12]	USA	2017	CVDPM	NHANES (FOURIER inclusion criteria)	CVD	Evolocumab + statin	Ezetimibe + statin	US \$450.000
Arrieta et al. ^[8]	USA	2016	Markov	FOURIER Trial with ASCVD	Mixed	Evolocumab + statin	Statin	US \$337.729

2 Methoden

Belangrijk om vooraf te vermelden is dat het model is gebaseerd op de gegevens uit de ODYSSEY OUTCOMES studie waarin alirocumab werd onderzocht. In een scenario analyse worden de resultaten uit de FOURIER studie gebruikt. Volgens de registratiehouders zijn beide studiestudiepopulaties representatief voor de Nederlandse situatie. Dit hebben zij ook gevalideerd tijdens een expert meeting in november 2022. De 5 Nederlandse (klinische) experts geven aan dat de ODYSSEY OUTCOMES studie de gewenste behandelsituatie betreft: kort na een CVE starten met de behandeling met een PCSK9-remmer. De FOURIER studie betreft een meer heterogene patiëntenpopulatie, maar ook deze is representatief voor de patiënten die straks in de Nederlandse situatie behandeld zullen worden. De experts staan achter de keuze om het model te baseren op de ODYSSEY OUTCOMES studie, met name omdat deze studie een langere follow-up heeft dan de FOURIER studie. Ook zijn zij van mening dat deze studie een betere representatie geeft van hoe de behandeling in de toekomst ingezet zal worden: al kort na een CVE.

2.1 PICO

In tabel 2 staat de PICO beschreven. Tabel 3 bevat patiëntgegevens uit de ODYSSEY OUTCOMES studie.

Tabel 2: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie en een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ, bij wie behandeling met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie onvoldoende is om de behandelingsdoelstelling in de vigerende CVRM richtlijn te behalen.
Interventie	Alirocumab (dus toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie)
Controle-interventie	Placebo (dus toegevoegd aan de maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie)
Uitkomsten	Samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat (morbiditeit en mortaliteit) Sterfte ongeacht oorzaak Incidentie ernstige ongunstige effecten Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten

Tabel 3: Patiëntkenmerken van de ODYSSEY OUTCOMES studie

Variabele	ODYSSEY OUTCOMES	
	Alirocumab N=9462	Placebo N=9462
Leeftijd (jaren), gemiddeld (SD)	58,5 (9,3)	58,6 (9,4)

Geslacht, aantal (%)		
Man	7.072 (74,7)	7.090 (74,9)
Vrouw	2.390 (25,3)	2.372 (25,1)
Wit (aantal, %)	7.500 (79,3)	7.524 (79,5)
Gewicht, kg (SD)	Onbekend	Onbekend
BMI, gemiddeld (SD)	28,5 (4,9)	28,5 (4,8)
Afkomst, aantal, (%)		
Noord-Amerika	1.435 (15,2)	1.436 (15,2)
Europa	4.803 (50,7)	4.809 (50,8)
Latijns-Amerika	1.293 (13,7)	1.295 (13,7)
Azië en overig	1.931 (20,4)	1.922 (20,3)
Medische historie		
Doorgemaakt MI, aantal, (%)	7.875 (83,2)	7.836 (82,8)
Instabiele angina	1.568 (16,6)	1.614 (17,1)
Beroerte, aantal (%)	306 (3,2)	3.05 (3,2)
Perifeer arterieel vaatlijden, aantal (%)	373 (3,9)	386 (4,1)
CV risicofactoren, aantal (%)		
Hypertensie	6.205 (65,6)	6.044 (63,9)
DM2	2.693 (28,5)	2.751 (29,1)
Roken	2.282 (24,1)	2.278 (24,1)
Gebruik van statines, aantal (%)		
Hoge intensiteit	8.380 (88,6)	8.431 (89,1)
Middelmatig/lage intensiteit of onbekend	849 (9,0)	804 (8,5)
Gebruik van ezetimib, aantal (%)	269 (2,8)	285 (3,0)
Gebruik van andere CV medicatie, aantal (%)		
Aspirine/P2Y12-inhibitor	9.350 (98,8)	9.354 (98,9)
Betablokker	7.998 (84,5)	7.992 (84,5)
ACE-remmer/ARB/aldosteronantagonist	7.356 (77,7)	7360 (77,8)
Lipiden (IQR)		
LDL cholesterol (mg/dl)	87 (73-104)	87 (73-104)
Totaal cholesterol (mg/dl)	Onbekend	Onbekend
HDL cholesterol (mg/dl)	43 (37-50)	42 (36-50)
Triglyceriden (mg/dl)	129 (94-181)	129 (95-183)
Lipoproteïn-A (nmol/L)	21 (7-59)	22 (7-60)

In bijlage 1 staat bovenstaande tabel nogmaals, maar dan aangevuld met de patiëntkenmerken van de FOURIER studie. Het grootste verschil tussen beide studies is dat de ODYSSEY OUTCOMES studie duidelijk een meer acute populatie bevat dan de FOURIER studie (mediane tijd vanaf meest recente index event respectievelijk 2,6 en 41 maanden). Hieraan gerelateerd waren patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie iets jonger (gemiddeld 59 jaar) dan patiënten in FOURIER (gemiddeld 63 jaar).

De registratiehouders hebben vrij uitgebreid onderzoek gedaan naar de representativiteit van patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES en FOURIER studies voor de Nederlandse praktijk. Hieronder worden enkele belangrijke punten uit deze vergelijking besproken.

Uit een onderzoek van Stoekenbroek et al.^[14] blijkt dat het LDL-C bij aanvang van de behandeling met een PCSK9-remmer hoger ligt bij patiënten met non-familiäre hypercholesterolemia die behandeld werden in het Amsterdam Medisch centrum, namelijk 3,80 mmol/L. Dit komt overeen met de resultaten van een onderzoek van Galema-Boers,^[15] waarin ook een gemiddeld LDL-C van 3,80 mmol/L bij patiënten met non-FH bij aanvang van de behandeling met een PCSK9-remmer in het Erasmus MC werd gevonden. Uit meerdere meta-analyses is gebleken dat een hoger LDL-C gerelateerd is aan een hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.^[16-19] Dit betekent dat er meer gezondheidswinst te behalen is door behandeling met een PCSK9-remmer bij de patiënten in de Nederlandse praktijk vergeleken met de patiënten uit de studies.

Er is door de registratiehouders ook onderzoek gedaan op basis van gegevens uit de PHARMO database (niet gepubliceerd). Het PHARMO Datanetwerk is een netwerk van databanken met geanonimiseerde gegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsen, openbare- en ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Met behulp van deze gegevens is bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar het gebruik van lipidenverlagende behandeling en de uitkomsten van gedocumenteerde LDL-C metingen bij personen met een hoog cardiovasculair risico. Een ander onderzoek uit 2019 geeft inzicht in het real-world gebruik van PCSK9-antilichamen in Nederland. Op verzoek van het Zorginstituut hebben de registratiehouders bovendien een analyse uitgevoerd naar het aantal patiënten in de PHARMO database met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde HVZ dat lipidenverlagende therapie gebruikt en een LDL-C heeft boven de streefwaarde in de multidisciplinaire CVRM richtlijn (de patiënten die relevant zijn voor de huidige vergoedingsaanvraag, zie ook bijbehorende budgetimpactanalyse).^[20, 21] De gegevens van deze patiënten staan in tabel 4.

Tabel 4: Karakteristieken van de patiënten in de PHARMO database met zeer hoog cardiovasculair risico vanwege vastgestelde HVZ die lipidenverlagende therapie gebruiken en een LDL-C hebben boven de streefwaarde in de CVRM richtlijn.

Karakteristiek	PHARMO database (n=12.075)
Leeftijd	
Gemiddelde (± SD)	67 ± 10
Mediaan (IQR)	66 (61-73)
Geslacht, n (%)	
Vrouw	5.171 (43%)
LDL-C op index datum	

Gemiddeld (\pm SD)	2,8 \pm 0,8
Mediaan (IQR)	2,7 (2,3-3,2)
Medische historie, n (%)	
Hypertensie	9.300 (77%)
Diabetes Mellitus	3.633 (30%)
Huidig roker	1.872 (22%)
Medicatiegebruik, n (%)	
Statine intensiteit	
<i>Hoog</i>	2.729 (23%)
<i>Gemiddeld</i>	8.265 (68%)
<i>Laag</i>	826 (7%)
<i>Geen huidig statine gebruik*</i>	255 (2%)
Ezetimibe	881 (7%)
Plaatjesremmers (alle)	7.962 (66%)
Aspirine of P2Y12 remmer	6.765 (56%)
Bètablokker	5.087 (42%)
ACE-remmer of angiotensine-receptor blokker	6.269 (52%)

Deze PHARMO database analyse laat zien dat het gemiddelde LDL-C (2,8 mmol/L) van de patiënten die centraal staan in deze vergoedingsaanvraag lager ligt dan zoals onderzocht in Stoekenbroek et al.^[14] Wel ligt het nog steeds iets hoger dan in de FOURIER en ODYSSEY OUTCOMES studies. Het is mogelijk dat de PCSK-9 remmers in de praktijk vooral worden ingezet bij patiënten met hogere LDL-C waarden, maar dat is op dit moment nog onduidelijk.

De PHARMO analyse suggereert verder dat de gemiddelde leeftijd van patiënten die in de toekomst met PCSK9-remmers behandeld worden hoger ligt dan zoals gemeten in de FOURIER of ODYSSEY OUTCOMES studies. Zo was de gemiddelde leeftijd in de ODYSSEY OUTCOMES studie 59 jaar en toont PHARMO een gemiddelde van 67 jaar. In de studie van Stoekenbroek et al.^[14] was de gemiddelde leeftijd 58 jaar.

Een ander verschil tussen de patiënten uit de studies en de patiënten die volgens de nieuwe claim in aanmerking komen voor een PCSK9-remmer is de definitie van eerder vastgestelde hart- en vaatziekten. In de FOURIER studie zijn enkel patiënten onderzocht die eerder een myocardinfarct, beroerte of perifeer

symptomatisch vaatlijden (PAV) hebben gehad. In de ODYSSEY OUTCOMES studie zijn enkel patiënten geïncludeerd die recent (<1 jaar) een ACS hebben gehad. De vergoedingsclaim is breder dan enkel de in de FOURIER of ODDYSEY OUTCOMES geïncludeerde patiëntenpopulaties, aangezien vergoeding wordt gevraagd voor alle patiënten met eerder vastgestelde hart- en vaatziekten. Volgens de NHG-richtlijn bestaat deze groep onder andere uit patiënten met acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Patiënten met stabiele angina pectoris of een aorta-aneurysma zijn bijvoorbeeld niet specifiek geïncludeerd in de FOURIER of ODYSSEY OUTCOMES studies. Omdat deze patiënten ook een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten hebben en omdat atherosclerose een belangrijke oorzaak is van deze aandoeningen, is het aannemelijk dat de PCSK9-remmers ook effectief zijn bij deze patiënten. Deze visie wordt ondersteund door de beroepsgroep. In het farmaco-therapeutisch rapport van het Zorginstituut wordt dit onderwerp nog uitgebreider besproken in paragraaf 3.3.1.

Gezien de verschillen tussen de patiënten populaties in de FOURIER, ODDYSEY OUTCOMES en PHARMO data, bestaat er enige onzekerheid over de extrapolatie van de FOURIER en ODDYSEY OUTCOMES data naar de Nederlandse praktijk.

In tabel 5 en 6 staat een overzicht van de klinische effecten die gevonden werden in de ODYSSEY OUTCOMES en FOURIER studie. In paragraaf 2.3 wordt uitgelegd hoe deze klinische effecten in het model zijn gebruikt.

Tabel 5: Gunstige effecten van alirocumab vs. placebo toegevoegd aan maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie in de ODYSSEY OUTCOMES studie.

Eindpunt (tijd tot eerste event), n (%)	Alirocumab (n=9.462)	Placebo (n=9.462)	HR (95% CI)	p-waarde
Primair eindpunt				
overlijden, niet-fataal MI, fatale of niet-fatale ischemische beroerte of instabiele AP	903 (9,5%)	1.052 (11,1%)	0,85 (0,78-0,93)	p<0,001
	ARR: 1,6%			
Secundaire eindpunten				
Elk CHZ event ^a	1.199 (12,7%)	1.349 (14,3%)	0,88 (0,81-0,95)	P=0,001
	ARR: 1,6%			
Ernstig CHZ event ^b	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,80-0,96)	P=0,006
	ARR: 1,1%			
Elk CV event ^c	1.301(13,7%)	1.474 (15,6%)	0,87 (0,81-0,94)	p<0,001
	ARR: 1,9%			
Overlijden ongeacht de oorzaak,	973(10,3%)	1.126 (11,9%)	0,86	p<0,001

niet-fataal MI of niet-fatale ischemische beroerte.	ARR: 1,6%		(0,79-0,93)	
CHZ overlijden.	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76-1,11)	P=0,38
CV overlijden.	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74-1,05)	P=0,15*
Overlijden ongeacht de oorzaak	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73-0,98)	P=0,026*

Bron: Schwartz et al. NEJM 2018.^[7]

- * De hiërarchische testprocedure werd gestopt na de eerste niet-significante p-waarde. Dientengevolge zijn de p-waarden voor CV overlijden en overlijden ongeacht de oorzaak exploratief en is de p-waarde voor overlijden ongeacht de oorzaak alleen nominaal significant.
- CHZ overlijden, niet-fataal MI, ziekenhuisopname voor instabiele AP of ischemie-gedreven coronaire revascularisatie.
 - CHZ overlijden of non-fataal MI.
 - CV overlijden, niet-fatale ischemische beroerte, niet-fataal MI, ziekenhuisopname voor instabiele AP of ischemie-gedreven coronaire revascularisatie.

Tabel 6: Gunstige effecten van evolocumab vs. placebo toegevoegd aan maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie in de FOURIER studie.

Eindpunt (tijd tot eerste event), n (%)	Evolocumab (n=13.784)	Placebo (n=13.780)	HR (95% CI)	p-waarde
Primair eindpunt				
CV overlijden, MI, beroerte, coronaire revascularisatie of ziekenhuisopname voor instabiele AP	1.344 (9,8%)	1.563 (11,3%)	0,85 (0,79-0,92)	p<0,001
	ARR: 1,5%			
Belangrijkste secundaire eindpunt				
CV overlijden, MI of beroerte	816 (5,9%)	1.013 (7,4%)	0,80 (0,73-0,88)	P<0,001
	ARR: 1,5%			
Overige secundaire eindpunten				
CV overlijden	251 (1,8%)	240 (1,7%)	1,05 (0,88-1,25)	P=0,62
Overlijden ongeacht de oorzaak	444 (3,2%)	426 (3,1%)	1,04 (0,91-1,19)	P=0,54
MI (fataal/niet-fataal)	468 (3,4%)	639 (4,6%)	0,73 (0,65-0,82)	p<0,001*

Beroerte (fataal/niet-fataal) ^a	207 (1,5%)	262 (1,9%)	0,79 (0,66-0,95)	P=0,01*
Coronaire revascularisatie	759 (5,5%)	965 (7,0%)	0,78 (0,71-0,86)	P<0,001*
Ziekenhuisopname voor instabiele AP	239 (1,7%)	236 (1,7%)	0,99 (0,82-1,18)	P=0,89
CTTC eindpunt: CHZ overlijden, niet-fataal MI, beroerte, coronaire revascularisatie	1.271 (9,2%)	1.512 (11,0%)	0,83 (0,77-0,90)	P<0,001*

Bron: *Sabatine et al. NEJM 2017.*^[6] * Gezien de hiërarchische testprocedure moeten de p-waarden voor het primaire en secundaire eindpunt als significant worden beschouwd. Alle overige significante p-waarden zijn exploratief en alleen nominaal significant.

a. Het behandelingseffect op beroerte werd veroorzaakt door een vermindering van het risico op ischemische beroerte; er was geen effect op hemorragische beroerte of niet-gespecificeerde beroerte.

Discussie PICO

Er zijn enkele verschillen tussen de patiënten die centraal staan in deze vergoedingsaanvraag en de patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie. Het verschil voor wat betreft het LDL-C niveau is hoogstwaarschijnlijk geen kritiekpunt omdat het verwachte effect in Nederlandse patiënten mogelijk juist groter is. Een ander verschil betreft de gemiddelde leeftijd, deze ligt in Nederland mogelijk iets hoger. In een scenario analyse hebben de registratiehouders laten zien dat wanneer je uitgaat van een iets hogere leeftijd (67 jaar) de ICER met ongeveer €4.000 stijgt.

2.2 Modelsettings

In tabel 7 staan de belangrijkste modelparameters. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Het model bevat 13 gezondheidstoestanden welke ingericht zijn rond cardiovasculaire gebeurtenissen. De patiënt start in de 'initial post-ACS state'; dit is overeenkomstig de opzet van de ODYSSEY OUTCOMES studie waar alle patiënten een recent CVE hebben gehad. De patiënt kan vervolgens stabiel blijven, of een CVE doormaken: een acuut coronair syndroom, een ischemische beroerte of een revascularisatie. Dit betreffen allemaal verschillende gezondheidstoestanden. Na twee jaar van stabiliteit komt de patiënt in een chronische toestand terecht. Ook vanuit deze chronische toestand kan de patiënt een CVE doormaken. Vanuit elke gezondheidstoestand is er een kans om te overlijden (aan een CVE of vanwege een andere oorzaak).

De registratiehouders hebben een jaarlijks stoppercentage van 4% aangehouden; dit is gebaseerd op de ODYSSEY OUTCOMES studie. Tijdens de expert meeting werd aangegeven dat een verdubbeling hiervan (8%) ook denkbaar is. Het was interessant geweest om te zien hoe dit zou doorwerken in de berekening van de ICER, maar de registratiehouders hebben hiervoor geen scenario aangeleverd.

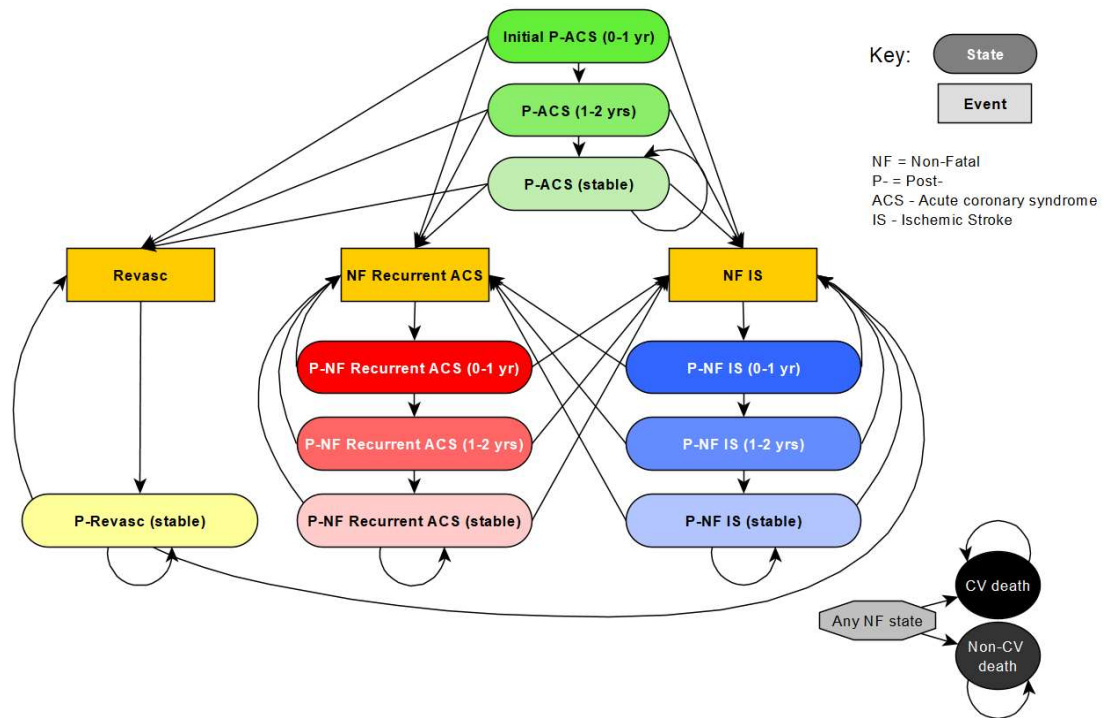
Tabel 7: Modelsettings

Type model	<i>Markov model</i>
Gezondheidstoestanden	<i>Zie aparte tabel hieronder</i>

Cyclusduur	<i>Eén jaar</i>
Cohortgrootte	<i>1 patiënt</i>
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	<i>Patiënt start in: initial post-ACS (0-1 years) state</i>
Tijdshorizon	<i>Tot de patiënt 99 jaar is</i>
Perspectief	<i>Maatschappelijk</i>
Discontering	<i>1,5% effecten en 4% kosten</i>
Analysetechniek	<i>Kosten utiliteit (KUA)</i>

Tabel 8: Gezondheidstoestanden in het model

Health States	Definition
Initial P-ACS (0-1 year)	▪ Starting state in the model for recent ACS (0-1 year) patients
P-ACS (1-2 years)	▪ Second state in the model for recent ACS (0-1 year) patients
P-ACS (Stable)	▪ Third state in the model for recent ACS (0-1 year) patients
Stable P-Revasc	▪ Patients with an elective revascularization in the model
Post-non-fatal ACS event (P-NF ACS 0-1 year)	▪ Patients with a non-fatal ACS event in the model – first year after the event
Post-non-fatal ACS event (P-NF ACS 1-2 years)	▪ Patients with a non-fatal ACS event in the model – second year after the event
Stable CHD P-MI	▪ Patients with a history of non-fatal ACS event in the model – more than two years after the event
Post-non-fatal ischemic stroke (0-1 year) (P-NF IS 0-1 yrs)	▪ Patients with a non-fatal ischemic stroke in the model – first year after the event
Post-non-fatal ischemic stroke (1-2 years) (P-NF IS 1-2 yrs)	▪ Patients with a non-fatal ischemic stroke in the model – second year after the event
Stable post-non-fatal IS (stable P-IS)	▪ Patients with a history of ischemic stroke in the model – more than two years after the event
CV deaths	▪ All patients who have died due to a CV event
Non-CV deaths	▪ All patients who have died due to any non-CV cause
All-cause death (scenario)	▪ Death due to any cause (includes CV events and non-CV events)



Figuur 1 : Modelstructuur van het Markov model voor PCSK9-remmers bij volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten.

Discussie modelsettings

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen modelstructuur. Er is wel enige onzekerheid over het startpunt van het model en de daarbij behorende initiële verdeling van patiënten over de gezondheidstoestanden. In het model wordt er vanuit gegaan dat alle patiënten starten in de 'initial P-ACS' toestand, dus tot aan één jaar na een CVE. Dit is zo gedaan omdat dit overeenkomt met de patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie. Het Zorginstituut kan zich echter voorstellen dat er in Nederland ook patiënten zijn die voldoen aan de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden, maar al langer geleden een CVE hebben doorgemaakt. Tijdens de expert validatiesessie hebben de registratiehouders dit punt besproken met de aanwezige experts. Zij gaven aan dat er in het begin inderdaad een diverse groep patiënten behandeld zal worden, omdat er patiënten zijn die al een poos geleden een CVE hebben doorgemaakt. Voor 'nieuwe patiënten' is het behandeladvies echter heel eenduidig: zo snel mogelijk na een CVE starten met een PCSK9-remmer. Het model reflecteert dus eigenlijk meer de situatie zoals die over enkele jaren zal zijn.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de ODYSSEY OUTCOMES studie. De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 2,8 (mediaan) jaar. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over de tijd van de effecten van de werking van PCSK9-remmers en placebo.

In onderstaande tabel 9 staan de uitgangrisico's van patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie. Op basis van deze risico's kan de patiënt een nieuw CVE

doormaken.

Het model houdt er rekening mee dat wanneer een patiënt reeds een CVE heeft doorgemaakt, de kans op overlijden, dan wel het nóg eens doormaken van een CVE verhoogd is. Dit is gedaan op basis van de Smolina et al.^[22] factor. Deze aanpak bevat onzekerheid omdat het onduidelijk is of de Smolina factor, welke gemeten is in het Verenigd Koninkrijk, vergelijkbaar is bij Nederlandse patiënten. Deze onzekerheid wordt onderzocht in gevoeligheidsanalyses.

Een andere aanpassing van de baseline risico's betreft een bijstelling van de risico's voor patiënten:

- die zowel een acuut coronair syndroom hebben gehad als ook een ischemische beroerte (HR = 1,89);
- die zowel een acuut coronair syndroom hebben gehad én revascularisatie hebben gehad (HR = 0,97).

Dit is gedaan op basis van de The Health Improvement Network (THIN) patiënten database uit het Verenigd Koninkrijk.^[23] Er zijn HR's berekend die vervolgens zijn toegepast op de baseline risico's. Ook hier geldt het punt dat het onduidelijk is of deze aanpassingen een goede weerspiegeling zijn van de situatie bij Nederlandse patiënten.

Tot slot worden de risico's jaarlijks opgehoogd vanwege de verhoogde kans op CVE's bij een hogere leeftijd.

Tabel 9: Baseline event risks zoals geobserveerd in de ODYSSEY OUTCOMES trial^[7]

CV Risk Category	ACS (0-1 year)
ACS	3,5%
NF MI	3,2%
Unstable Angina	0,3%
Revascularization	2,6%
NF IS	0,6%
CV Death	0,6%
Baseline LDL-C Level (mmol/L)	2,4
Mean Age	58,6

In tabel 6 was reeds te zien dat alirocumab een gunstig effect heeft op het doormaken van verschillende CV events. Dit is vertaald naar hazard ratio's (HR) die in het model worden toegepast. In tabel 10 worden deze HR's weergegeven. Ter vergelijking worden ook de HR's van de FOURIER studie weergegeven in tabel 11; de betrouwbaarheidsintervallen zijn niet beschikbaar voor alle events. Het valt het Zorginstituut op dat de getallen erg verschillen. Met name het verschil in de HR voor cardiovasculaire sterfte zal een grote invloed hebben op de resultaten van het model.

Tabel 10: Hazard ratio's voor alirocumab ten opzichte van placebo, gebaseerd op de ODYSSEY OUTCOMES trial

HR	Mean Value (95% Confidence Interval)	
	1 st Year	> 1 Year (Stable)
Non-fatal MI	0,98 (0,83 - 1,15)	0,68 (0,57 - 0,80)
Unstable Angina requiring Hospitalization	0,76 (0,44 - 1,32)	0,43 (0,21 - 0,88)
Coronary Revascularization	0,96 (0,83 - 1,11)	0,69 (0,59 - 0,81)
IS	0,60 (0,39 - 0,92)	0,78 (0,54 - 1,12)
Vascular Death	1,10 (0,80 - 1,51)	0,68 (0,51 - 0,90)

Tabel 11: Hazard ratio's voor evolocumab ten opzichte van placebo, gebaseerd op de FOURIER trial

HR	Mean Value	
	1 st Year	> 1 Year (Stable)
Non-fatal MI	0,79 (0,67 - 0,93)	0,64 (0,54 - 0,76)
Unstable Angina requiring Hospitalization	0,97 (nr)	0,99 (nr)
Coronary Revascularization	0,84 (0,74 - 0,96)	0,72 (0,63 - 0,82)
IS	0,74 (0,55 - 1,00)	0,75 (0,58 - 0,98)
Vascular Death	1,00 (nr)	0,87 (nr)

nr = not reported.

Discussie transitie tussen gezondheidstoestanden

Het Zorginstituut kan zich vinden in de aanpak rond de transitie in het model. Er worden echter wel grote verschillen geconstateerd in de HR's van beide klinische studies.

2.3.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden hebben de registratiehouders de ODYSSEY OUTCOMES studie als uitgangspunt genomen. In deze studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-3L vragenlijst. De scores zijn aangepast naar het Nederlandse tarief op basis van de studie van Lamers et al.^[24]

Er wordt uitgegaan van de baseline utiliteit van 0,877. Deze baseline utiliteit wordt vervolgens naar beneden bijgesteld na het doormaken van een CVE. Voor een korte periode van 3 maanden (acute fase) wordt er een disutiliteit verrekend. Daarna

wordt er overgegaan op een meer chronische utiliteit. Deze is apart berekend voor het eerste en het tweede jaar na een event. Na twee jaar blijft de utiliteit stabiel (op voorwaarde dat de patiënt geen event doormaakt).

Het is bekend dat er kort na een CVE vaak weinig gegevens worden verzameld, waardoor de gemeten disutiliteit mogelijk onderschat wordt. De registratiehouders benadrukten dit in hun dossier, waarop het Zorginstituut hen verzocht om hierover aanvullende gegevens aan te leveren. Het gaat dan specifiek om het interval tussen het doormaken van een CVE en het afnemen van de EQ-5D-3L vragenlijst. Deze gegevens laten zien dat er inderdaad in de eerst twee weken na een beroerte weinig vragenlijsten zijn afgenomen. In de periode daarna (tot aan 3 maanden), zijn er echter verschillende meetmomenten geweest. Voor de overige CVE's is dit effect minder sterk, en zijn de meetmomenten meer gelijk verdeeld over de eerste 3 maanden. De utiliteiten in het ingediende dossier lijken daarom grotendeels representatief voor de onderzochte populatie. In tabel 12 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouders in het model zijn verwerkt.

In zijn algemeenheid wil het Zorginstituut nog wel opmerken dat de utiliteiten in het dossier aan de hoge kant lijken te zijn – met name ook de baseline utiliteit. Deze is zelfs hoger dan de gemiddelde utiliteit van de algemene Nederlandse bevolking. Tussen een gemiddelde leeftijd van 50 tot en met 70 jaar en ouder, loopt deze uiteen van 0,852 tot 0,857.^[25]

Tabel 12: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

	Mean (SE) NL tariffs			Source
	First year	Second year	Stable beyond 2 years	
Non-fatal MI	0,856 (0,004)	0,860 (0,003)	0,864 (0,003)	ODYSSEY OUTCOMES
Unstable Angina	0,876 (0,015)	0,885 (0,006)	0,889 (0,006)	ODYSSEY OUTCOMES
Recurrent ACS	0,858 (0,004)	0,862 (0,003)	0,866 (0,003)	Derived from NF-MI and Unstable Angina ratio
Revascularization	0,885 (0,004)	0,891 (0,003)	0,895 (0,003)	ODYSSEY OUTCOMES
IS	0,813 (0,011)	0,817 (0,007)	0,821 (0,007)	ODYSSEY OUTCOMES

De registratiehouders hebben contact gehad met een cardioloog in het LUMC en hem gevraagd om zijn visie te geven op de hoogte van de utiliteiten uit de ODYSSEY OUTCOMES trial. De cardioloog heeft aangegeven dat de disutiliteiten zoals geobserveerd in de klinische studies erg laag liggen; lager dan wat hij in zijn dagelijkse praktijk observeert. Als mogelijke reden hiervoor noemt hij de intensieve monitoring en supervisie in de klinische studie. Dit is anders dan in de Nederlandse praktijk.

Ook tijdens een recente expert validatiesessie zijn de utiliteiten besproken. Hoewel de experts aangaven dat zij dit een lastig onderwerp vinden, konden ze wel aangeven dat de utiliteit na een beroerte erg hoog leek.

Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verzocht om de onzekerheid rond de utiliteiten te onderzoeken in scenario analyses. Er zijn twee scenario's aangeleverd:

- 1) Een scenario waarbij utiliteiten zijn gebruikt zoals beschreven in een artikel van Matza et al.^[26] De utiliteiten zijn hier berekend op basis van een time-trade-off analyse in het Verenigd Koninkrijk. Deze utiliteiten zijn vervolgens omgerekend naar de Nederlandse setting.

Tabel 13: utiliteiten horende bij scenario 1.

CVE	Utility values		
	1st year	2nd year	Stable beyond 2nd year
MI	0,833	0,873	0,873
UA	0,833	0,873	0,873
ACS	0,833	0,873	0,873
Revascularisation*	0,885	0,891	0,895
IS	0,503	0,555	0,555

- 2) Een scenario waarbij de registratiehouder gebruik maakt van baseline utiliteiten en daarnaast van zogenoemde multipliers zoals gezien in de NICE beoordeling van cardiovasculaire ziekte (CG181).^[27] Deze methode is ook gebruikt in het vergoedingsdossier van icosapent-ethyl dat het Zorginstituut recent heeft beoordeeld.^[28]

Tabel 14: utiliteiten horende bij scenario 2

CVE	Utility values		
	1st year	2nd year	Stable beyond 2nd year
MI	0,753	0,781	0,785
UA	0,755	0,781	0,785
ACS	0,753	0,781	0,785
Revascularisation	0,715	0,718	0,721
IS	0,556	0,558	0,560

Tijdens de expert validatie sessie gaven de experts aan dat van beide scenario analyses, scenario 2 (met een lage utiliteit voor beroerte) volgens hen een realistische inschatting lijkt.

In het model wordt geen rekening gehouden met disutiliteiten ten gevolge van bijwerkingen. De registratiehouders hebben inzicht gegeven in de frequentie van diverse bijwerkingen. Hieruit blijkt dat er vrijwel geen verschillen zitten tussen de placebo groep en de alirocumab groep. Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen aanpak.

Discussie utiliteiten

Het is opvallend dat de utiliteiten in ODYSSEY OUTCOMES erg hoog zijn. Ze zijn zelfs hoger dan die van de gemiddelde Nederlander met dezelfde leeftijd. De gehanteerde methode is echter wel juist en het Zorginstituut heeft op dit onderwerp dan ook geen vragen meer open staan.

2.3.3

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 registratiehouders hebben kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2021.

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 die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

In tabel 15 staat een overzicht van de geneesmiddelkosten. Er wordt uitgegaan van de gemiddelde lijstprijs van de twee PCSK9-remmers. Hierbij kan wel opgemerkt worden dat voor beide geneesmiddelen reeds prijsafspraken zijn gemaakt, de uitkomst hiervan is echter onbekend. De prijs van alirocumab is inmiddels bijgewerkt naar €210,10 in de Z-index.

Tabel 15: Geneesmiddelkosten

Medication	Dose	Calculation	Price per year	Source
Average PCSK9-antibodies	-	(€ 5.465,32 + € 5.083,65) / 2	€ 5.274,48	Calculation
Alirocumab (50%)	75 mg and 150 mg	€209,64 x 26,07	€ 5.465,31	Z-Index (2022)
Evolocumab (50%)	140 mg	€195,00 x 26,07	€ 5.083,65	Z-Index (2022)

Background therapy (% used in placebo arm and PCSK9-antibody arm)				
Lipitor (atorvastatin)	20 mg	4,4%	€ 7,27	Z-Index (2021)
	40 mg	30,5%	€ 10,11	Z-Index (2021)
	80 mg	13,8%	€ 21,31	Z-Index (2021)
Crestor (rosuvastatin)	10 mg	4,4%	€ 9,86	Z-Index (2021)
	20 mg	30,5%	€ 14,21	Z-Index (2021)
	40 mg	13,8%	€ 20,33	Z-Index (2021)
Ezetrol (ezetimibe)	10 mg	2,8%	€ 15,08	Z-Index (2021)

Per CVE worden kosten gerekend. Deze staan weergegeven in tabel 16. Voor het vaststellen van de meeste kosten is gebruik gemaakt van een Nederlandse publicatie uit 2012. Deze kosten zijn aangepast naar het jaar 2021. Het valt het Zorginstituut op dat de kosten voor revascularisatie en ischemische beroerte hoger zijn dan in recente rapporten zoals dat van bempedoïnezuur.^[29] Op verzoek van het Zorginstituut hebben de registratiehouders daarom enkele dure kostenposten met experts besproken tijdens de validatiesessie. De registratiehouders hebben naar aanleiding van die sessie nu in hun dossier beter uitgelegd waarom bepaalde kosten zo hoog zijn.

Tabel 16: kosten per cardiovasculair event.

Cardiovascular event costs	1st year	2nd year	Stable beyond 2nd year	Source
Non-fatal MI	€ 5.601,11	€ 3.112,62	€ 3.112,62	Burgers et al. 2014 ^[30]
Unstable angina	€ 6.335,00			OPENDIS database ^[31]
Revascularization	€ 9.118,01	€ 5.462,94		Camaro et al. 2022 ^[32]
IS	€ 15.710,01	€ 3.874,09	€ 3.874,09	Burgers et al. 2014 ^[30]
CV death	€ 7.730,98			Burgers et al. 2014 ^[30]
Non-CV death	€ 2.419,52			Burgers et al. 2014 ^[30]

Het model bevat geen aparte kosten voor monitoring. De registratiehouders leggen uit dat het wél includeren hiervan mogelijk voor dubbeltelling zou kunnen zorgen omdat dit type kosten ook al in de studie van Burgers et al. wordt meegenomen. Daarnaast schatten zij in dat dit type kosten erg laag zal zijn. Het Zorginstituut gaat er daarom mee akkoord dat deze kosten niet nog apart meegenomen worden.

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. Per CVE worden er ook reiskosten berekend. In sommige gevallen is vervoer met een ambulance noodzakelijk, waardoor het hier hoge kosten betreft.

Tabel 17: reiskosten per CV event.

Cardiovascular event costs	1 st year	Source
Non-fatal MI	€ 581,61	Dutch costing manual ^[33]
Unstable angina	€ 581,61	Dutch costing manual ^[33]
Revascularization	€ 6,27	Dutch costing manual ^[33]
IS	€ 581,61	Dutch costing manual ^[33]

In het model wordt ook uitgegaan van mantelzorg. De inschatting hiervan is gebaseerd op expert opinie. De gehanteerde waardes zijn terug te vinden in tabel 18. De aantallen lijken in sommige gevallen erg hoog. Uit de gevoeligheidsanalyses blijkt echter dat deze kostenpost geen grote invloed heeft op de ICER (minder dan €1000 verschil). Het Zorginstituut constateert daarmee dat dit onderdeel onzeker is, maar niet van grote impact.

Tabel 18: aantal uur mantelzorg per CV event

Event	Hours per year BA report	Clinical expert estimations	Costs
Non-fatal MI, year 1	804	0	0
Non-fatal MI, > year 1	402	0	0
Unstable angina, year 1	804	0	0
Unstable angina, > year 1	402	0	0
Revascularization year 1	n.a.	121	€ 1.874,03
Revascularization > year 1	n.a.	0	0
Stroke, year 1	1242	1607	€ 24.987,01
Stroke, > year 1	585	756	€ 11.758,59

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.

De registratiehouders hebben productiviteitskosten meegenomen in het model. Hierbij is rekening gehouden met de volgende factoren:

- Loon per uur, voor mannen en vrouwen; er wordt een verdeling 75% vs. 25% aangehouden voor mannen en vrouwen.
- Arbeidsparticipatie is voor mannen 86% en voor vrouwen 75%
- 19% van de mannen werkt part-time; voor vrouwen is dit 72,3%

Dit komt neer op een dagelijks loon van €247,73 voor mannen en €61,36 voor vrouwen. Op basis van een onderzoek in Zweden is vervolgens bepaald hoeveel ziekte-dagen patiënten opnemen per CVE.^[34] De resultaten hiervan staan in tabel 19. Wanneer de patiënt overlijdt wordt de volledig frictieperiode toegepast.

Tabel 19: Berekende productiviteitsverliezen in het model.

Cardiovascular event	Type of absence	Number of productivity days	Number of work weeks	Cost per week	Productivity loss
Non-fatal MI	Short-term	25 days	3,57	€ 1.103,72	€ 3.941,85
Unstable angina	Short-term	17 days	2,43		€ 2.838,13
Revascularization	Short-term	14 days	2		€ 2.207,44
IS	Short-term	47 days	6,71		€ 7.568,36
CV Death	Long-term, > friction period	143 days	20,43		€ 22.543,59
Non-CV Death	Long-term, > friction period	143 days	20,43		€ 22.543,59

Discussie kosten

Er is grote onzekerheid over de mantelzorgkosten omdat deze enkel gebaseerd zijn op expert opinie. De invloed daarvan op de ICER lijkt echter klein. De overige kosten zijn voldoende uitgewerkt in het dossier van de registratiehouder.

2.3.4 Modelaanname

In tabel 20 worden de aanname weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 20: Overzicht van gedane aannames

No	Assumption	Source/Substantiation
1	Patient characteristics and efficacy of the PCSK9i treatments were derived from the ODYSSEY OUTCOMES trial and were assumed to be representative of the Dutch high-risk population for which extension of the annex 2 conditions is requested.	The population in the ODYSSEY OUTCOMES trial does not include the entire high-risk population but is a good representative of a high-risk CV patient population. It is not expected that the relative effect of PCSK9i compared to placebo would differ when looking at the entire high-risk population for which extension of annex 2 is requested.
2	There is a delay in treatment effect, as the relative treatment effect in the first year deviates from that in the subsequent years. This is accounted for in the cost-effectiveness model applying HRs reflecting the first year, and the following years.	<p>In the ODYSSEY OUTCOMES trial, it is observed that the Kaplan-Meier curves, representing the 5-point composite MACE outcome, do not separate immediately but only after several months, showing a delay in the treatment benefit in terms of CV risk reduction and an improvement in clinical benefit over time.^[7]</p> <p>The delay in the treatment effect of PCSK9-antibodies to occur, was also concluded in the FOURIER study.^[6]</p> <p>The impact is tested in scenario analysis, where a cumulative HR approach is taken instead.</p>
3	Extrapolation of relative treatment effect.	<p>The HR on the treatment effect is assumed to be stable, irrespective of whether the patient suffers the first or a subsequent event. This comes from the assumption that the patient stays adherent to the treatment during the full treatment duration as specified in the model, even after the event. Therefore, the treatment effect remains stable over time.</p> <p>The persistent beneficial effect of PCSK9i is further substantiated by open-label extension studies. Sustained reductions in LDL-C were observed over 4 years of evolocumab treatment in the open-label, randomized extension study OSLER-1,^[35] showing the persistent beneficial efficacy of evolocumab.</p>
4	Increase in CV morbidity and mortality by age.	<p>It is medically indisputable that a history of CV event(s) increases the likelihood of subsequent events. Based on a large, international, prospective registry including Dutch patients, Wilson et al.^[36] identified risk factors related to CV disease burden that are statistically significantly associated with greater rates of recurrent CV events of patients with clinically evident ASCVD.</p> <p>In addition, an increase in CV death by age also seen in</p>

		Dutch CBS data of the general population (note: CV death has been taken out of the general population mortality data).
5	Differentiation of events in acute and post-acute phase.	Health states in general differ by proximity to an event and include a 0-1 year post-CV event state, a 1-2 year post-CV event state, and a > 2 years post-event state (equivalent to a stable post-CV event state). The rationale for choosing states in this manner is strong evidence from CV risk analysis data on file that ACS event risk remains substantially elevated during 0-1 years post-ACS, with the risk reducing—but remaining elevated—during 1-2 years post-ACS, and only after 24 months does the risk stabilizes. This differentiation results in the model effectively integrating the impact on various outcomes due to varying levels of absolute CV risk reductions over time.
6	The Smolina factor for the increased risk of death or recurrent event after first or recurrent MI was also based on the UK data. ^[22]	It was assumed to be representative for the Dutch population and is additionally tested in a sensitivity and scenario analysis.
7	The post-IS and revascularization risk of CV events was derived using UK THIN, which is a database collecting the patient records in the UK. ^[23]	The use of UK THIN post-event HR is assumed to be applicable for The Netherlands and is further assessed in a sensitivity and scenario analysis.

2.4 Validatie

In november 2022 hebben de registratiehouders op verzoek van het Zorginstituut een extra validatieronde georganiseerd. Aan deze bijeenkomst namen 5 klinische experts deel die o.a. werkzaam zijn als cardioloog of internist in Nederland. De registratiehouders hebben verschillende discussiepunten voorgelegd tijdens deze expert sessie. Enkele punten hiervan worden hieronder besproken.

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouders hebben een overzicht aangeleverd van gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies in het relevante ziektegebied. De gebruikte modelstructuur met de diverse gezondheidstoestanden lijkt passend bij het ziektebeeld. Hoewel de structuur niet identiek is aan eerdere modellen, komen veel aspecten daarvan wel overeen met andere modellen. Er zijn geen klinisch experts geconsulteerd om het conceptuele model te valideren.

2.4.2 Validatie van de input data

Tijdens de expert meeting hebben de registratiehouders aan de experts gevraagd in welke mate zij de ODYSSEY OUTCOMES en FOURIER studie representatief vinden

voor de Nederlandse situatie. Zij geven duidelijk aan dat beide studies representatief zijn. De ODYSSEY OUTCOMES studie reflecteert echter beter hoe de situatie in de nabije toekomst zal zijn: dat men al snel na een CVE start met de behandeling van een PCSK-9 remmer. De experts geven verder aan dat zij de keuze om het model te baseren op de ODYSSEY OUTCOMES studie begrijpen. Deze studie heeft een wat langere follow up en representeert beter de 'wenselijke situatie' (snel na een CVE behandelen).

De experts geven verder aan dat de toekomstige patiënten in Nederland mogelijk iets minder gezond zijn dan de patiënten in de klinische studies. Dit is echter volgens hen voor de verwachte effecten alleen maar gunstig: "In de praktijk is je risicoreductie groter vanwege de ernstigere staat van de gezondheid van de patiënt."

De kosten zijn ook gevalideerd door de klinische experts. Zij hebben onder andere aangegeven dat de kosten voor revascularisatie inderdaad hoog zijn, en dat er een jaar later ook nog kosten worden gemaakt.

De klinische experts hebben verder ook input gegeven omtrent mantelzorg. Zij geven echter aan dat zij dit lastig vinden om in te schatten. Dit maakt de schattingen hieromtrent erg onzeker.

De aanpak rond productiviteitsverliezen is ook afgestemd met de klinische experts.

2.4.3 *Technische validatie*

Er heeft een uitgebreide technische validatie plaatsgevonden door medewerkers van Sanofi die niet betrokken waren bij het opstellen van het model.

2.4.4 *Output validatie*

De output van het model is vergeleken met de studieresultaten van de ODYSSEY OUTCOMES trial. Daarnaast is het model gebruikt om resultaten uit een andere studie te reproduceren. Het betreft hier de publicatie van Fonarow et al.^[10] waarin de kosteneffectiviteit van evolocumab werd onderzocht. Bij deze exercitie zijn diverse inputparameters aangepast. De registratiehouders geven aan dat het huidige (aangepaste) model een goede schatting geeft van de resultaten in Fonarow et al.^[10]

De resultaten zijn tot slot ook voorgelegd aan klinisch experts om te valideren of deze overeenkomen met de Nederlandse praktijk. De modelresultaten omtrent de gemiddelde levensverwachting van de betreffende patiëntgroep (zij worden gemiddeld ongeveer 80 jaar) lijkt hen realistisch. Ook achten zij een winst van 1,54 levensjaren door inzet van PCSK-9 remmers realistisch.

Tot slot komt tijdens de expert meeting duidelijk naar voren dat geen van de experts een verschillend behandel effect verwacht van alirocumab t.o.v. evolocumab. De modeluitkomsten zijn daarmee representatief voor beide middelen.

Discussie validatie

Het Zorginstituut vindt de uitgevoerde validatie door de registratiehouders voldoende.

2.5 **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.

2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouders geven aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. Medicijnkosten zijn hierin niet meegenomen. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Voor de PSA hebben de registratiehouders 1.000 simulaties gerund.

2.5.3 *Scenarioanalyses*

Zie tabel 21 voor de uitgevoerde scenario analyses. Hieronder worden enkele belangrijke scenario's nader toegelicht.

- Er is een scenario analyse uitgevoerd waarbij gebruik is gemaakt van een subgroep van de patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie. Het gaat om patiënten met een $LDL \geq 100$ mg/dL, waarbij het gemiddelde op 127,9 mg/dL lag. Deze analyse is uitgevoerd omdat de registratiehouders aangeven dat deze LDL waarde meer overeenkomt met die van de patiënten die straks behandeld zullen worden met een PCSK9-remmer. Hierbij zijn twee aspecten relevant om te noemen. Ten eerste hebben de registratiehouders een analyse uitgevoerd op basis van de PHARMO registratie. Deze analyse is gedaan om te onderzoeken hoeveel patiënten er straks aanvullend behandeld kunnen worden met een PCSK9-remmer – en wat de kenmerken van deze patiënten zijn. Uit deze analyse komt naar voren dat deze patiënten onder andere een LDL-C waarde hebben van 2,8 mmol/L oftewel 108 mg/dL. Deze waarde ligt inderdaad hoger dan het gemiddelde in de ODYSSEY OUTCOMES studie (92 mg/dL), maar weer lager dan die van de subgroep met een gemiddelde van 127,9 mg/dL. Ten tweede is nog relevant om te noemen dat er ook gegevens zijn van de LDL-C waarden van de huidige PCSK9-remmer-gebruikers. Uit een onderzoek van Stoekenbroek et al.^[14] blijkt dat het LDL-C van deze patiënten bij baseline 4,37 mmol/L (169 mg/dL) is. Het is mogelijk dat de nieuwe middelen vooral ingezet zullen worden bij patiënten met hoge LDL-C waarden, maar dat is nu niet met zekerheid te stellen. Naar verwachting zal de gemiddelde LDL-C waarde bij aanvang in ieder geval wel hoger liggen dan die in de ODYSSEY OUTCOMES studie. Uit meerdere meta-analyses is gebleken dat een hogere LDL-C gerelateerd is aan een hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.^[16-19] Dit betekent dat er meer gezondheidswinst te behalen is door behandeling met een PCSK9-remmer bij de patiënten in de Nederlandse praktijk vergeleken met de patiënten uit de studies. Mogelijk is de kosteneffectiviteit in de Nederlandse situatie gunstiger dan gepresenteerd in de huidige base-case analyse.
- De registratiehouders hebben op verzoek van het Zorginstituut een scenario analyse uitgevoerd waarbij de effectiviteitsdata uit de FOURIER studie (met evolocumab) zijn gebruikt. Dit is een relevant scenario omdat het hier een gezamenlijke vergoedingsaanvraag betreft voor beide PCSK9-remmers. De populaties in beide studies zijn echter wel deels verschillend; de patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES trial lijken een hoger risico te hebben omdat zij recent een CVE hebben doorgemaakt. De registratiehouders benadrukken bij dit

scenario tevens dat de FOURIER studie niet gepowered was om een effect op overleving aan te tonen.

De registratiehouders hebben dit aanvullende scenario op twee manieren uitgevoerd: één waarbij de gehele FOURIER populatie is meegenomen en één waarbij alleen die patiënten zijn geselecteerd die net als in de ODYSSEY OUTCOMES studie een recent (<1 jaar) CVE hebben doorgemaakt. Volgens het Zorginstituut is deze subgroep selectie echter niet noodzakelijk omdat in de Nederlandse praktijk naar alle waarschijnlijkheid ook patiënten in aanmerking zullen komen voor behandeling die al langer geleden een CVE hebben doorgemaakt.

Bij beide scenario's wordt nog een correctie doorgevoerd om de verminderde kans op CV overlijden (door evolocumab) te bepalen. Dit is gedaan op basis van de relatieve risico reductie (RRR) voor het samengesteld eindpunt van fataal of niet-fataal myocardinfarct (MI<1 jaar subgroep). Deze risico reductie wordt toegepast op de kans op overlijden door hart- en vaatziekte in Nederland (37%).

Tabel 21: De uitgevoerde scenario analyses

Scenario	Description/Rationale
Discount rates	The discount rates associated with costs and outcomes are varied between 0 and 6%.
Time horizon	The incremental model results were analyzed when the model time horizon was set at respectively 10 and 20 years, in order to observe the accumulation and development of incremental costs and effects and ICER over different time periods.
LDL-C level at baseline	<p>One patient cohort from ODYSSEY with average baseline LDL values of 127.9 mg/dl (= patient cohort from ODYSSEY OUTCOMES trial with LDL ≥ 100 mg/dL) was analyzed to show the effect of increased baseline LDL-C levels, which are more in line with NL clinical practice.</p> <p>Notice that when a patient population, other than the base case population would be selected, the baseline CV event probabilities are adjusted. The CV event probabilities are adjusted for the average baseline LDL-C level and age of the modelled cohort. For example, in the base case the baseline LDL-C level and age are set to 2.39 mmol/L (equal to mean baseline LDL-C level in the trial) and 58 years (equal to median age in the trial), respectively. The adjustment is needed, because the change in the baseline characteristics would imply a change in the CV risk. The change in event probability due to LDL-C difference is calculated by applying the rate ratio (RR) per unit reduction in LDL-C estimated from the meta-analysis conducted by the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration on the patient level data from 170,000 participants in 26 randomized trials investigating the safety and efficacy of more intensive lowering of LDL cholesterol with statin therapy.^[37]</p> <p>The following equation is used to determine the specific event probability for the cohort to be modelled given the initial LDL-C level specified by the user.</p> $E_i = E_{0i}[\alpha_i^{(L_0 - L_i)}]$

	<p>Where:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L_0 is the baseline LDL-C level in mmol/L in the trial ▪ L is the user-defined LDL-C level in mmol/L ▪ E_{0i} is the one-year probability for experiencing event i at the baseline LDL-C level of L_0 ▪ E_i is the one-year probability for experiencing event i at the reduced LDL-C level of L ▪ α_i is the RR per unit reduction in LDL-C for event i <p>Again, not that the above adjustment in baseline risk only applies when a population is modelled with a baseline LDL-C level that differs from the LDL-C level at baseline of the patient cohort modelled in the base case.</p>
Delay in Relative treatment effect	A cumulative (overall) HR will be applied instead of specific HRs for 0-1 year, and >1 years.
Smolina factor for the increased risk of death after first or recurrent MI	Smolina factor will not be applied (HR =1) in a scenario analysis. In the base case, it is applied and a HR of 1.5 is used.
HRs post-IS and post-Revascularization	HR based on the UK THIN data to obtain post-IS and post-revascularization risk will not be applied in a scenario (HR =1).
HRs Wilson	The age-adjusted HRs for fatal and non-fatal CV events will not be applied in these two scenarios and set at 1.
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.
Efficacy data FOURIER study	As per request of ZIN, a model scenario will be included in which the clinical outcomes from the FOURIER study will be used to simulate the effectiveness of evolocumab. In addition, efficacy data from the subgroup analyses of patients with a recent MI (<1 year) from the FOURIER study will also be used, for further alignment with the population in the ODYSSEY trial.
Age adjusted to 67years	As per request of ZIN, the average age of the patients in the model is increased to 67 as to match the average age of patients in the PHARMO database. As this is above the current retirement age, productivity losses are

	excluded from this scenario.
Full friction period	In line with the recent SGLT2-inhibitor assessment by ZiN(22), the full friction period is employed for all CV events.
Alternative utilities Matza	Event utilities are derived from a British time trade-off study also seen in other CVOT based CEA's for PCSK9-antibodies(34, 46) and the original ZiN assessment of evolocumab.(60)
Alternative utilities NICE	Event utilities are derived from a NICE National Clinical Guideline Centre for lipid modification, which was also used for the recent ZiN assessment of icosapent ethyl. (62)
0% discontinuation	The discontinuation rate is set at 0% for the active treatment arm, as can also be observed in the recent ZiN assessment of bempedoic acid.(20) The discontinuation rate for placebo was already 0% at remains unchanged.

2.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

Deze is niet uitgevoerd door de registratiehouders.

Discussie gevoeligheidsanalyses

Hoewel er nog enkele scenario's interessant zijn (bv. een hoger stoppercentage), is de aangeleverde informatie nu wel voldoende voor besluitvorming.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (tabel 22) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,1 en 0,4 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 22: Berekening ziektelast van volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten

Resterende QALYs met standaard behandeling	18,02
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	21,42
Absoluut QALY verlies (fair innings)	3,47
Proportional shortfall	0,16

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met PCSK9-remmers resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van placebo (zie tabel 23).

Tabel 23: Incrementele effecten van behandeling met PCSK9-remmers versus placebo (met en zonder discontering)

	<i>PCSK9-remmers</i>	<i>placebo</i>	<i>incrementeel</i>
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	18,66	17,96	0,71
QALYs	15,87	15,14	0,74
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	22,43	21,47	0,95
QALYs	19,00	18,02	0,97

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met PCSK9-remmers resulteert in €50.829 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 24. voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De geneesmiddelenkosten van de PCSK9-remmers zijn hier de drijvende factor.

Tabel 24: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van PCSK9-remmers versus placebo, discontering 4%

Cost categories	Discount rate 4%		
	PCSK9-antibodies	Placebo	Difference
Background therapy costs	€ 205	€ 199	€ 6
Treatment costs	€ 54.790	€ 0	€ 54.790
ACS costs	€ 7.747	€ 9.766	- € 2.019
Revascularization costs	€ 1.329	€ 1.481	- € 152
Non-fatal IS costs	€ 2.644	€ 2.902	- € 258
CV death costs	€ 1.433	€ 1.715	- € 282
Indirect costs	€ 5.515	€ 6.816	- € 1.301
Non-CV death costs	€ 654	€ 609	€ 45
Total cost (discounted)	€ 74.317	€ 23.488	€ 50.829
	Discount rate 0%		
Total cost (undiscounted)	€ 111.117	€ 38.866	€ 72.251

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouders rapporteren de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €71.990 per gewonnen levensjaar en €69.026 per gewonnen QALY ten opzichte van placebo (zie tabel 25).

Tabel 25: Incrementele kosteneffectiviteit van PCSK9-remmers versus placebo

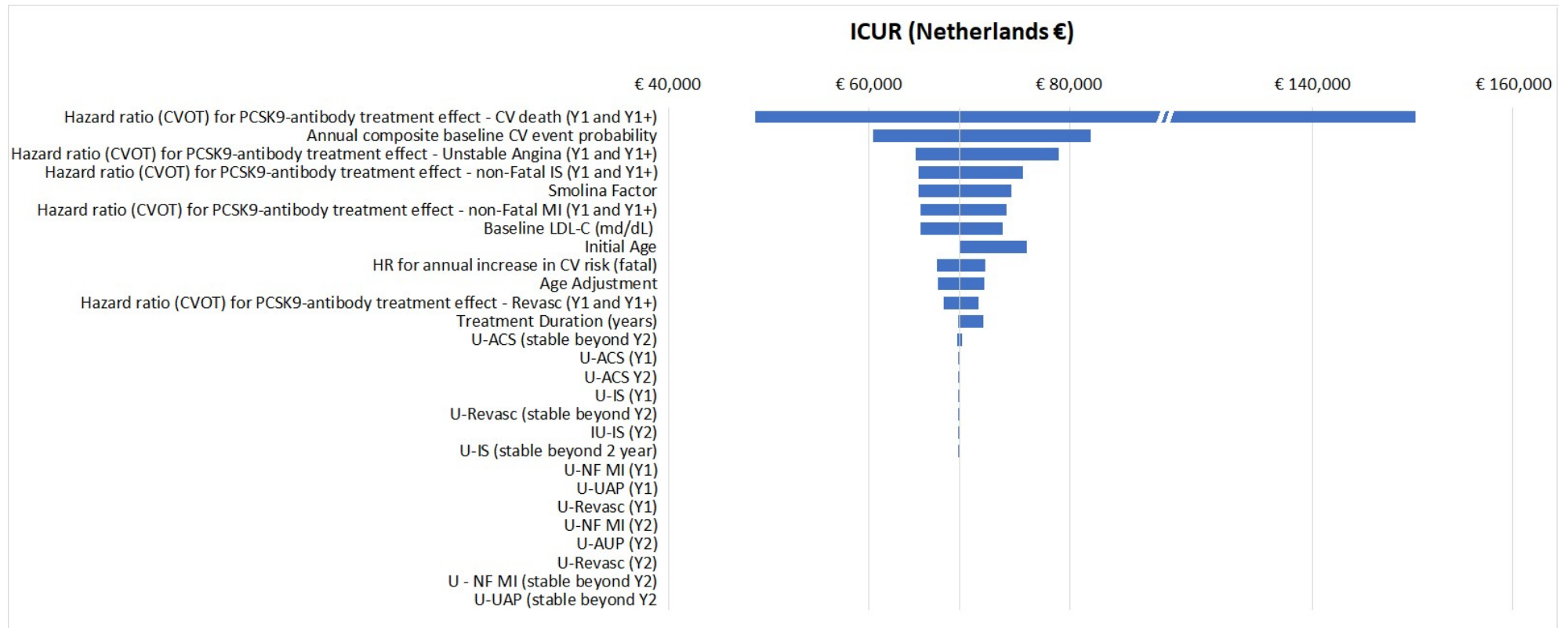
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 71.990/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 69.026/gewonnen QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 2 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Er is één variabele die veruit de

meeste invloed heeft op het model: de HR voor CV sterfte. In de basecase ligt deze op 1,10 voor het eerste jaar en op 0,68 voor jaar 2 en later. Wanneer de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van deze HR's wordt genomen (voor jaar 1: 0,80 en jaar 2+: 0,51) dan daalt de ICER naar €48.653/QALY. Wanneer de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval wordt genomen (voor jaar 1: 1,51 en jaar 2+: 0,90) dan stijgt de ICER naar €150.257/QALY.



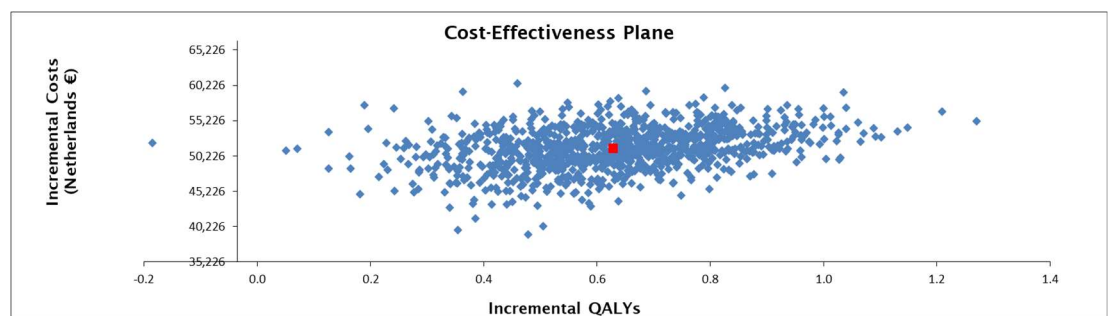
Figuur 2: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

3.5.2

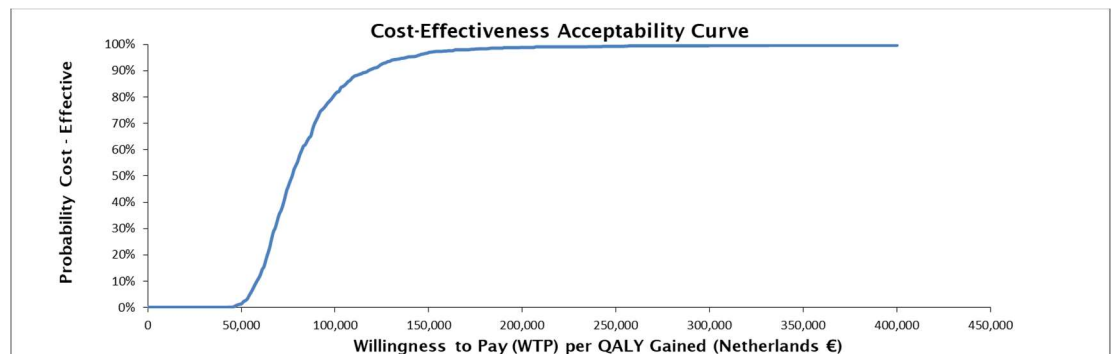
Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

De ICER op basis van 1.000 simulaties is €77.247/QALY. Deze ligt een aanzienlijk stuk hoger dan de deterministische ICER van €69.026/QALY.

Figuur 3 en 4 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van placebo weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is de kans dat PCSK9-remmers kosteneffectief is 0%. De cost-effectiveness (CE) plane laat zien dat er veel spreiding is in het aantal QALY's dat wordt gewonnen.



Figuur 3: Incrementele kosten en effecten van PCSK9-remmers ten opzichte van placebo: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 4: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen PCSK9-remmers en placebo (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).

3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 26 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het scenario waarbij wordt uitgegaan van de HR's uit de FOURIER studie (evolocumab zorgt voor een grote verandering in de ICER, deze stijgt van €69.026 naar €140.034/QALY. Verder zorgt een verkorte tijdshorizon voor een hogere ICER (€268.600/QALY bij 10 jaar). Tot slot zorgt het scenario waarbij er geen onderscheid wordt gemaakt in jaar 1 en jaar 2+ (dus één HR per CV event) ook voor een grote stijging van de ICER (naar €115.611/QALY).

Tabel 26: Resultaten scenarioanalyses

Scenario	Incremental QALYs	Incremental costs (€)	ICER (€/QALY)
<i>Base case</i>	<i>0,74</i>	<i>50.830</i>	<i>69.026</i>
Discount rates 0%	0,97	72.251	74.186
Discount rates 6%	0,36	44.151	123.917
Time horizon 10 years	0,13	34.019	268.600
Time horizon 20 years	0,42	46.708	112.263
LDL-C level at baseline ≥ 100 mg/dL	1,26	48.031	38.102
Delay in Relative treatment effect	0,44	50.989	115.611
Smolina factor not applied	0,65	51.202	78.559
IS and Revascularization HR not applied	0,72	50.823	70.149
HR Wilson not applied (Non-Fatal Events)	0,74	51.070	69.022
HR Wilson not applied (Fatal Events)	0,62	51.878	83.419
Caregiver costs not included	0,74	51.321	69.694
Travel costs not included	0,74	50.912	69.138
Productivity losses not included	0,74	51.639	70.125
Indirect medical costs included	0,74	55.094	74.817
Efficacy data FOURIER study (overall)	0,36	51.086	140.034
Efficacy data FOURIER study (MI <1 year)	0,37	51.064	136.538
Age adjusted upward to 67	0,61	44.334	73.243
Full friction period used	0,74	48.718	66.159
Alternative scenario utilities Matza et al.	0,74	50.830	68.565
Alternative scenario utilities NICE	0,81	50.830	62.805
0% discontinuation rate	1,14	71.501	62.942

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse
Deze is niet uitgevoerd.

4 Discussie en Conclusies

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.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij het volgende aspect:

- De patiënten die zijn onderzocht in de ODYSSEY OUTCOMES studie komen niet helemaal overeen met de patiënten die in Nederland behandeld zullen gaan worden. Er zijn verschillen geconstateerd in LDL-C waarde, leeftijd en type cardiovasculair event. Dit brengt onzekerheid met zich mee. Verder startten alle patiënten in de ODYSSEY OUTCOMES studie binnen één jaar na een CVE met alirocumab. In de Nederlandse situatie zullen er in het begin ook patiënten zijn met een langer interval tussen het doorgemaakte CVE en het starten met de behandeling met een PCSK9-remmer. Nederlandse klinische experts verwachten echter dat de situatie in Nederland over een paar jaar wel beter overeenkomt met ODYSSEY OUTCOMES omdat men van plan is om in de toekomst al kort na een CVE een behandeling met een PCSK9-remmer te starten.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Het effect op cardiovasculaire sterfte is nog erg onzeker. De deterministische gevoeligheidsanalyses tonen aan dat een iets minder gunstige HR voor cardiovasculaire sterfte voor een forse stijging van de ICER zorgt.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY zijn de PCSK9-remmers niet kosteneffectief ten opzichte van placebo. De ICER die door de registratiehouders is berekend komt op €69.026 per QALY. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €74.817 per QALY.

Er bestaat veel onzekerheid over de precieze hoogte van de ICER. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door de onzekerheid over de langetermijneffecten van de PCSK9-remmers: het is nog niet bekend wat het effect op overleving precies zal zijn. Hoewel deze onzekerheden dus een rol spelen, lijkt de ICER die de registratiehouders rapporteren op dit moment wel de beste schatting.

Wanneer wordt uitgegaan van de deterministische ICER van €69.026/QALY dan zou de prijs van de PCSK9-remmers met ruim 65% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): alirocumab (Praluent®). 2021.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): evolocumab (Repatha®). 2022.
3. Nederland Z. GVS-advies evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemiehomozygote familiale hypercholesterolemie. 2016.
4. Nederland Z. GVS-advies alirocumab (Praluent®) bij primaire hypercholesterolemie 2016.
5. Nederland Z. GVS-advies evolocumab (Repatha®) herbeoordeling aanpassing bijlage 2 voorwaarden. 2019.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-107.
8. Arrieta A, Hong JC, Khera R, et al. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1369-74.
9. Bhatt DL, Briggs AH, Reed SD, et al. Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2297-308.
10. Fonarow GC, van Hout B, Villa G, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of Evolocumab in Patients With Very High-risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 691-5.
11. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Cost-Effectiveness of Alirocumab: A Just-in-Time Analysis Based on the ODYSSEY Outcomes Trial. *Ann Intern Med* 2019; 170: 221-9.
12. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *Jama* 2017; 318: 748-50.
13. Landmesser U, Lindgren P, Hagström E, et al. Cost-effectiveness of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition with evolocumab in patients with a history of myocardial infarction in Sweden. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 31-8.
14. Stoekenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? *Atherosclerosis* 2018; 270: 205-10.
15. Galema-Boers A. Klinisch onderzoek en klinische praktijk: PCSK9-remmers bij hart- en vaatziekten. *Cordiaal* 2021; 1.
16. Robinson JG, Jayanna MB, Bairey Merz CN, et al. Clinical implications of the log linear association between LDL-C lowering and cardiovascular risk reduction: Greatest benefits when LDL-C >100 mg/dl. *PLoS One* 2020; 15: e0240166.
17. Khan SU, Riaz H, Rahman H, et al. Association of baseline LDL-C with total and cardiovascular mortality in patients using proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2019; 13: 538-49.
18. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2016; 316: 1289-97.
19. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A

- Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018; 319: 1566-79.
20. PHARMO. Report: Population size of hypercholesterolemia patients at very high cardiovascular risk. May 12, 2021. pagina's. Geraadpleegd op via.
 21. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse van PCSK9-remmers evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij de behandeling van volwassenen met een zeer hoog cardiovasculair risico vanwege eerder vastgestelde hart- en vaatziekten. 2022.
 22. Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 532-40.
 23. The Health Improvement Network (THIN) IMS Health Real World Evidence PSU 2015.
 24. Lamers L, Stalmeier P, McDonnell J, et al. Measuring the quality of life in economic evaluations: the Dutch EQ-5D tariff. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2005; 149: 1574-8.
 25. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value in Health* 2016; 19: 343-52.
 26. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:173.
 27. NICE. CG181: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2021.
 28. Zorginstituut Nederland. GVS-advies icosapent-ethyl (Vazkepa®), 16 september 2022.
 29. Zorginstituut Nederland. GVS-advies bempedoïnezuur (Nilemdo®) voor de behandeling van 2 vetstofwisselingsziekten. 2022.
 30. Burgers LT, Nauta ST, Deckers JW, et al. 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: 980-7.
 31. Nederlandse Zorgautoriteit. openDIS data 2021.
 32. Camaro C, Bonnes JL, Adang EM et al. Cost Analysis From a Randomized Comparison of Immediate Versus Delayed Angiography After Cardiac Arrest. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(5):e022238.33. Hakkaart-van Roijen L, van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: 2015: pagina's. Geraadpleegd op via.
 34. Swedish National Board of Health and Welfare. Socialstyrelsen. 2019.
 35. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *The Lancet* 2010; 376: 1658-69.
 36. Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012; 125: 695-703 e1.
 37. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet* 2010; 376: 1670-81.

Bijlage 1: Klinische studies

Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Variabele	FOURIER		ODYSSEY OUTCOMES	
	Evolocumab N=13784	Placebo N=13780	Alirocumab N=9462	Placebo N=9462
Leeftijd (jaren), gemiddeld (SD)	62,5 (9,1)	62,5 (8,9)	58,5 (9,3)	58,6 (9,4)
Geslacht, aantal (%)				
Man	10397 (75,4)	10398 (75,5)	7072 (74,7)	7090 (74,9)
Vrouw	3387 (24,6)	3382 (24,5)	2390 (25,3)	2372 (25,1)
Wit (aantal, %)	11748 (85,2)	11710 (85,0)	7500 (79,3)	7524 (79,5)
Gewicht, kg (SD)	85,0 (17,3)	85,5 (17,4)	Onbekend	Onbekend
BMI, gemiddeld (SD)	Onbekend	Onbekend	28,5 (4,9)	28,5 (4,8)
Afkomst, aantal, (%)				
Noord-Amerika	2287 (16,6)	2.284 (16,6)	1435 (15,2)	1436 (15,2)
Europa	8666 (62,9)	8.669 (62,9)	4803 (50,7)	4809 (50,8)
Latijns-Amerika	913 (6,6)	910 (6,6)	1293 (13,7)	1295 (13,7)
Azië en overig	1918 (13,9)	1917 (13,9)	1931 (20,4)	1922 (20,3)
Medische historie				
Doorgemaakt MI, aantal, (%)	11145 (80,9)	11206 (81,3)	7875 (83,2)*	7836 (82,8)*
Instabiele angina	Onbekend	Onbekend	1568 (16,6)*	1614 (17,1)*
Beroerte, aantal (%)	2686 (19,5)	2651 (19,2)	306 (3,2)	305 (3,2)
Perifeer arterieel vaatlijden, aantal (%)	1858 (13,5)	1784 (12,9)	373 (3,9)	386 (4,1)
CV risicofactoren, aantal (%)				
Hypertensie	11045 (80,1)	11039 (80,1)	6205 (65,6)	6044 (63,9)
DM2	5054 (36,7)	5027 (36,5)	2693 (28,5)	2751 (29,1)
Roken	3854 (28,0)	3923 (28,5)	2282 (24,1)	2278 (24,1)
Gebruik van statines, aantal (%)				
Hoge intensiteit	9585 (69,5)	9518 (69,1)	8380 (88,6)	8431 (89,1)
Middelmatig/lage intensiteit of onbekend	4199 (30,5)	4262 (30,9)	849 (9,0)	804 (8,5)
Gebruik van ezetimib, aantal (%)	726 (5,3)	714 (5,2)	269 (2,8)	285 (3,0)
Gebruik van andere CV medicatie, aantal (%)				
Aspirine/P2Y12-inhibitor	12766 (92,7)	12666 (92,0)	9350 (98,8)	9354 (98,9)
Betablokker	10441 (75,8)	10374 (75,4)	7998 (84,5)	7992 (84,5)
ACE-remmer/ARB/aldosteronantagonist	10803 (78,4)	10730 (77,9)	7356 (32,7)	7360 (77,8)
Lipiden (IQR)				
LDL cholesterol (mg/dl)	92 (80-109)	92 (80-109)	87 (73-104)	87 (73-104)
LDL cholesterol (mmol/L)#	2,38 (2,07-2,82)	2,38 (2,07-2,82)	2,25 (1,89-2,69)	2,25 (1,89-2,69)
Totaal cholesterol (mg/dl)	168 (151-188)	168 (151-189)	Onbekend	Onbekend
HDL cholesterol (mg/dl)	44 (37-53)	44 (37-53)	43 (37-50)	42 (36-50)
Triglyceriden (mg/dl)	134 (101-183)	133 (99-181)	129 (94-181)	129 (95-183)
Lipoprotein-A (nmol/L)	37 (13-166)	37 (13-164)	21 (7-59)	22 (7-60)

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

	Lower value	Upper value	Low (€)	Change in ICUR (€/QAL Y)	High (€)	Change in ICUR (€/QAL Y)
Hazard ratio (CVOT) for PCSK9-antibody treatment effect - CV death (Y1 and Y1+)	Lower bound 95% CI: 0,80 Y1, 0,51 Y1+	Upper bound 95% CI: 1,51 Y1, 0,90 Y1+	44.940	-18.609	136.061	72.512
Annual composite baseline CV event probability	80%	120%	75.306	11.757	55.791	- 7.758
Hazard ratio (CVOT) for PCSK9-antibody treatment effect - Unstable Angina (Y1 and Y1+)	Lower bound 95% CI: 0,44 Y1, 0,21 Y1+	Upper bound 95% CI: 1,32 Y1, 0,88 Y1+	59.843	- 3.707	71.648	8.099
Initial Age	86,20%	120,70%	62.233	- 1.316	71.061	7.512
Smolina Factor	80%	120%	68.309	4.759	59.805	- 3.744
Hazard ratio (CVOT) for PCSK9-antibody treatment effect - non-Fatal IS (Y1 and Y1+)	Lower bound 95% CI: 0,39 Y1, 0,54 Y1+	Upper bound 95% CI: 0,92 Y1, 1,12 Y1+	60.538	- 3.011	68.154	4.605
Baseline LDL-C (mmol/L)	73,92	110,88	67.305	3.756	60.147	- 3.403
Hazard ratio (CVOT) for PCSK9-antibody treatment effect - non-Fatal MI (Y1 and Y1+)	Lower bound 95% CI: 0,83 Y1, 0,57 Y1+	Upper bound 95% CI: 1,15 Y1, 0,80 Y1+	60.234	- 3.315	67.390	3.841
U-ACS (stable beyond Y2)	0,857	0,869	63.314	235	63.710	161
U - NF MI (stable beyond Y2)	0,856	0,867	63.369	180	63.700	151
U-ACS Y2)	0,847	0,859	63.398	151	63.652	103
U-NF MI (Y2)	0,846	0,857	63.433	116	63.646	97
U-ACS (Y1)	0,838	0,859	63.515	34	63.587	38
U-UAP (stable beyond Y2)	0,869	0,892	63.498	51	63.563	14
U-NF MI (Y1)	0,84	0,857	63.524	25	63.578	29
U-AUP (Y2)	0,859	0,882	63.517	32	63.558	9
IU-IS (Y2)	0,796	0,822	63.531	18	63.567	18
U-AUP (Y1)	0,821	0,881	63.540	9	63.558	9
U-IS (Y1)	0,783	0,825	63.544	5	63.554	5
U-Revasc (Y1)	0,863	0,879	63.549	0	63.549	0
U-Revasc (Y2)	0,878	0,888	63.549	0	63.549	0
U-Revasc (stable beyond Y2)	0,888	0,898	63.549	0	63.549	0
U-IS (stable beyond 2 year)	0,806	0,832	63.571	- 22	63.527	- 22

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Motivation for inclusion	Distribution
HR derived from the ODYSSEY OUTCOMES trial	To test the impact of uncertainty on treatment effect of alirocumab	Log-normal
Age adjustment	To test the impact of the applicability of the annual increase in fatal and non-fatal events risk with age to the Dutch population	Log-normal
RR per 1 mmol/L Reduction for Calculation of Baseline CV Risk	to test the impact of uncertainty around adjustment of the baseline CV risk of trial population to the modelled population based on LDL-C level	Log-normal
Patient population parameters:	To account for the uncertainty that the Dutch population might show some variation compared to the ODYSSEY OUTCOMES trial population	
Gender		Normal
Initial age		Normal
Baseline LDL-C level		Log-normal
Baseline utilities and CV events disutilities	To capture uncertainty around underlying utilities and the impact of CV events on HRQoL	Beta
Direct cost inputs	To capture uncertainty around direct costs of CV events	Gamma
Indirect costs inputs	To capture uncertainty around distance to hospital or general practitioner, cost per km, parking costs (travel costs), proportion of patients that work before, working hours, age and gender distribution and the value per working hour (productivity costs)	Gamma