



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

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
E. de Groot
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2024004389

2024004389

Datum 21 februari 2024
Betreft Pakketadvies evinacumab (Evkeeza®)

Dit betreft een aangepaste versie van het pakketadvies wat reeds op 13 december is verstuurd. In tabel 1 en 3 van de budgetimpactanalyse zijn regels toegevoegd die per abuis waren weggelaten, dit leidt tot kleine aanpassingen van de meerkosten. De meerkosten zijn ook aangepast in deze brief.

Geachte mevrouw Helder,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van evinacumab (Evkeeza®) voor de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van evinacumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen voor de geneeskundige behandeling van volwassen en adolescente patiënten in de leeftijd van twaalf jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Geregistreerde indicatie:

Evinacumab is geïndiceerd als aanvulling op een dieet en andere low density-lipoproteïne cholesterol (LDL-C) verlagende therapieën voor de behandeling van volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor patiënten van 12 jaar en ouder met HoFH, die ondanks optimaal gebruik van lipidenverlagende behandelingen onvoldoende LDL-C daling bereiken.

Pakketadvies

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat evinacumab, voor patiënten van 12 jaar en ouder met HoFH, die ondanks optimaal gebruik van lipidenverlagende behandelingen onvoldoende LDL-C daling bereiken, voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutisch gelijke waarde met lomitapide (Lojuxta®). Het Zorginstituut adviseert u daarom om evinacumab voor de genoemde indicatie op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs voor een behandeling met evinacumab na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van een

behandeling met lomitapide. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket (ACP) in het algemeen aan het Zorginstituut heeft geadviseerd dat de prijs van een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 februari 2024

Onze referentie
2024004389

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen:

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie.

Het Zorginstituut heeft evinacumab beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk, de budgetimpact, en kosteneffectiviteit. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de Wetenschap en Praktijk

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) is zeer een zeldzame genetische aandoening die gekenmerkt wordt door een extreem verhoogd *low-density* lipoproteïne cholesterol (LDL-C) plasmaspiegel. De aandoening wordt meestal veroorzaakt door een *loss-of-function* (LoF) mutatie in het gen dat codeert voor de *low-density* lipoproteïne receptor (LDLR), welke normaliter het LDL-C uit de bloedsomloop verwijderd.

De prevalentie van HoFH wordt geschat op circa 1:300.000.

Patiënten met HoFH worden in principe allemaal behandeld vanuit, of in nauw overleg met, een van de drie Nederlandse expertisecentra Amsterdam UMC, Erasmus MC en het Radboud medisch centrum. Vanwege de landelijke opsporing van patiënten met gecentraliseerde behandeling van HoFH bestaat een goed inzicht in het aantal patiënten. De populatie adolescente en volwassen HoFH-patiënten in Nederland wordt ingeschat op ongeveer 50 patiënten.

De ernst van HoFH is gelegen in de atherosclerose die zich ontwikkelt als gevolg van de uitzonderlijk hoge LDL-C spiegels. Zonder adequate behandeling leidt deze tot cardiovasculaire morbiditeit vóór het twintigste levensjaar en overlijden voor het dertigste levensjaar. HoFH-patiënten ontwikkelen vaak al in de kindertijd

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

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

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren.

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke.

ernstige en progressieve atherosclerose en cardiovasculaire ziekte, zoals acuut coronair syndroom, myocard infarct en aortastenose, leidend tot vroegtijdig overlijden. Hartinfarcten voor het twintigste levensjaar komen bij HoFH patiënten voor.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 februari 2024

Onze referentie
2024004389

Het primaire doel van de behandeling is het voorkomen van sterfte en cardiovasculaire morbiditeit. Een surrogaat marker voor deze cruciale uitkomst maat is verlaging van het LDL-C. Bij HoFH patiënten is reductie van het LDL-C gehalte geassocieerd met het voorkomen van overlijden en hart- en vaatziekte, net als bij patiënten zonder genetische predispositie.

Patiënten in Nederland worden behandeld volgens de consensus statement van de *European Atherosclerosis Society* (2023). Wanneer de LDL-streefwaarde niet bereikt wordt met hoge dosering statine gecombineerd met ezetimib en *subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) remmer is behandeling met lomitapide, evinacumab en/of LDL-afereze aangewezen. Volgens de werkgroep Dyslipidemie van de Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG) heeft evinacumab een plaats in het behandelalgoritme naast lomitapide en LDL-afereze. Het Zorginstituut heeft in 2015 geconcludeerd dat lomitapide een meerwaarde heeft ten opzichte van LDL-afereze. Hierom wordt lomitapide als vergelijkende behandeling genomen.

De gunstige en ongunstige effecten van evinacumab bij de geregistreerde indicatie zijn onderzocht in 65 patiënten in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase drie onderzoek, de ELIPSE-HoFH studie. Naast placebo of evinacumab ontvingen patiënten in deze studie ook optimale lipiden verlagende therapie. Na 25 weken was het LDL-C gehalte in de evinacumab groep gedaald met 47,1% ten opzichte van baseline. In de placebogroep was het LDL-C gehalte gestegen met 1,9% ten opzichte van baseline. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verandering in LDL-C waarde ten opzichte van baseline bedroeg daarmee -49,0% (95%-BI: -65,0% tot -33,1%; $p < 0,001$). Behandeling met evinacumab resulteert in een statistisch significant en klinisch relevante verlaging van het LDL-C als surrogaat voor verlaging van sterfte en hart- en vaatziekten. De werkzaamheid van lomitapide is onderzocht in een enkelarmige, open-label, multicenter fase III studie (UP1002). Na 26 weken verlaagde lomitapide het percentage LDL-C met gemiddeld 40% (95% BI -51,9 tot -28,2, $p < 0,001$) ten opzichte van de uitgangswaarde.

Middels een naïeve indirecte vergelijking kan gesuggereerd worden dat de percentuele reductie van evinacumab ongeveer gelijkwaardig is aan die van lomitapide.

Het effect van evinacumab t.o.v. lomitapide op de incidentie van ernstige ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker vanwege de naïeve indirecte vergelijking. De puntschatters suggereren een afname van de kans op ernstige ongunstige effecten en staken als gevolg van ongunstige effecten t.o.v. lomitapide, maar door de zeer brede 95% betrouwbaarheidsintervallen is dit effect zeer onzeker. Evinacumab heeft echter wel een gunstiger bijwerkingen profiel met betrekking tot gastro-intestinale en hepatische bijwerkingen, welke kenmerkend zijn voor behandeling met lomitapide. Het lange termijn veiligheidsprofiel van evinacumab is niet bekend.

Alles tezamen genomen komt het Zorginstituut tot de conclusie dat evinacumab bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van lomitapide.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 31 patiënten van 12 jaar en ouder met HoFH, die ondanks optimaal gebruik van lipidenverlagende behandelingen onvoldoende LDL-C daling bereiken, met evinacumab worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten van een flacon met evinacumab bedragen €7000. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €364.000. Het macrokostenbeslag van opname van evinacumab in het basispakket komt hiermee op ongeveer € 10 tot 12 miljoen per jaar. In de BIA zijn de kosten van de vergelijkende behandeling, lomitapide, geraamd op € 316.214,10 per jaar (op basis van de lijstprijs). Rekening houdend met substitutie zal de toepassing van evinacumab bij de behandeling van HoFH gepaard gaan met meerkosten van ongeveer € 4,4 tot 4,6 miljoen per jaar. Daarbij merkt het Zorginstituut op dat lomitapide vergoed wordt middels het GVS en evinacumab een intramuraal middel betreft.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de gelijke therapeutische waarde van evinacumab ten opzichte van de standaardbehandeling heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Gepast gebruik

Om gepaste inzet van evinacumab te monitoren en te volgen, dienen gepast gebruik afspraken te worden opgezet. Hierin zullen afspraken worden vastgelegd over onder andere start- en stopcriteria en een indicatiecommissie.

Pakketadvies

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat evinacumab, voor patiënten van 12 jaar en ouder met HoFH, die ondanks optimaal gebruik van lipidenverlagende behandelingen onvoldoende LDL-C daling bereiken, voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutisch gelijke waarde met lomitapide. Het Zorginstituut adviseert u daarom om evinacumab voor de genoemde indicatie op te nemen in het basispakket, met de volgende voorwaarden:

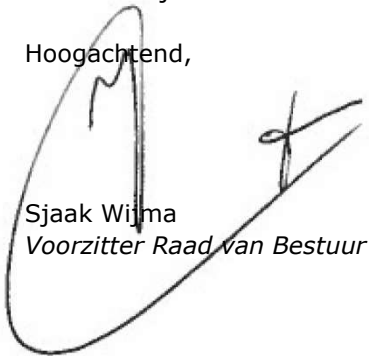
- De nettoprijs voor een behandeling met evinacumab na succesvolle prijsonderhandelingen mag niet hoger zijn dan de nettoprijs van een behandeling met lomitapide. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket (ACP) in het algemeen aan het Zorginstituut heeft geadviseerd dat de prijs van een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.
- Er dienen gepast gebruik afspraken gemaakt te zijn.

In de praktijk zal opname van evinacumab, ook bij een gelijke prijs, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget vanwege de (verwachte) bredere toepassing van het middel bij HoFH patiënten ten opzichte van de

toepassing van lomitapide.

Als laatste constateert het Zorginstituut dat VWS een vertrouwelijk prijsarrangement overeengekomen is met betrekking tot de prijs van lomitapide. In dit kader, heeft de registratiehouder aangegeven open te staan voor een vertrouwelijke onderhandeling over de prijs van evinacumab.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
FT rapport
BIA

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 februari 2024

Onze referentie
2024004389



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport evinacumab
(Evkeeza®) bij de behandeling van
homozygote familiale hypercholesterolemie
(HoFH)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 9 oktober 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022042237
Volgnummer	2023034917
Contactpersoon	dr. E. de Groot, plv. secretaris WAR CG edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Drs. R. Al Dulaimi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 25

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 27

3.7 Gebruiksgemak 29

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 40

Bijlage 5: Baseline tabel 41

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ALAT	Alanine-aminotransferase
ASAT	Aspartaat aminotransferase
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	European Medicine Agency
EL	Endotheellipase
EPAR	European public assessment reports
FH	Familiale hypercholesterolemie
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HeFH	Heterozygote familiale hypercholesterolemie
HDL	<i>High density</i> lipoproteïne
HoFH	Homozygote familiale hypercholesterolemie
HR	Hazard ratio
LDL-C	Low density-lipoproteïne cholesterol
LoF	Loss-of-function
LPL	Lipoproteïnelypase
MACE	<i>Major adverse cardiovascular event</i>
MAIC	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
PCSK9	Proteïne convertase subtilisin/kexin type 9
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SMI	Stil myocardinfarct
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TIA	Transient ischemic attack
TG	<i>Triglyceriden</i>
ULN	Bovengrens van normaal (<i>upper limit of normal</i>)
VLDL	<i>very low density</i> -lipoproteïne

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van evinacumab (Evkeeza®) bij de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). Evinacumab is daarbij vergeleken met lomitapide op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) is een zeldzame genetische aandoening die gekenmerkt wordt door een extreem verhoogd *low-density* lipoproteïne cholesterol (LDL-C) plasmaspiegel. De aandoening wordt meestal veroorzaakt door een *loss-of-function* (LoF) mutatie in het gen dat codeert voor de *low-density* lipoproteïne receptor (LDLR), welke normaliter het LDL-C uit de bloedsomloop verwijderd. In de literatuur zijn onbehandelde waarden beschreven van 12,9-31,1 mmol/L (normaal waarde 2,5 mmol/L). Langdurig hoge cholesterolwaarden zijn schadelijk door hun effect op de bloedvatwanden.

Voor de behandeling van HoFH zijn geen recente Nederlandse richtlijnen beschikbaar. De werkgroep Dyslipidemie van de Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG) heeft aangegeven dat patiënten in Nederland behandeld worden volgens de consensus statement van de *European Atherosclerosis Society* (2023). De consensus statement adviseert patiënten met HoFH eerst te behandelen met hoge dosering statine met ezetimib. Dit heeft de voorkeur boven de monotherapie met statine. Daarna dient binnen acht weken een *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) remmer overwogen te worden. Hoewel patiënten met een PCSK9-remmer een reductie van ongeveer 30% kunnen bereiken, welke vertaald wordt in een reductie op de kans op hart- en vaatziekte, wordt veelal de LDL-C streefwaarde niet bereikt. In dat geval is behandeling met lomitapide, evinacumab (als ANGPTL3-gerichte therapie) en/of LDL-afereze aangewezen. Volgens de werkgroep heeft evinacumab een plaats in het behandelalgoritme naast lomitapide en LDL-afereze. Het Zorginstituut heeft in 2015 geconcludeerd dat lomitapide een meerwaarde heeft ten opzichte van LDL-afereze. Hierom wordt lomitapide als vergelijkende behandeling genomen.

Evinacumab toegevoegd aan de standaard LDL-C verlagende behandeling is onderzocht in een placebogecontroleerd, dubbelblinde, multicenter fase drie studie; de ELIPSE-HoFH studie. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verandering in LDL-C waarde na 25 weken ten opzichte van baseline bedroeg -49,0% (95%-BI: -65,0% tot -33,1%; $p < 0,001$). Het effect van evinacumab op de verlaging van sterfte en hart- en vaatziekten is waarschijnlijk klinisch relevant.

Er is geen direct vergelijkende studie tussen evinacumab en lomitapide. Lomitapide is onderzocht in een enkelarmige fase drie studie. Na 26 weken verlaagde lomitapide het percentage LDL-C met gemiddeld 40% (95% BI -51,9 tot -28,2, $p < 0,001$) ten opzichte van de uitgangswaarde. Middels een naïeve indirecte vergelijking kan gesuggereerd worden dat de percentuele reductie van evinacumab ongeveer gelijkwaardig is aan die van lomitapide. Echter is grote voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van deze indirecte vergelijking door het grote risico op bias.

Het effect van evinacumab t.o.v. lomitapide op de incidentie ernstige ongunstige

effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker vanwege de naïeve indirecte vergelijking. De puntschatter suggereert een afname van de kans op ernstige ongunstige effecten t.o.v. lomitapide, maar door de zeer brede 95% betrouwbaarheidsintervallen is dit effect zeer onzeker. De puntschatter voor de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten t.o.v. lomitapide is niet te berekenen omdat er geen stakers in de evinacumab groep zitten. Evinacumab heeft echter wel een gunstiger bijwerkingen profiel met betrekking tot gastro-intestinale en hepatische bijwerkingen, welke kenmerkend zijn voor behandeling met lomitapide. Het lange termijn veiligheidsprofiel van evinacumab is niet bekend.

Ondanks de zeer onzekere aard van deze indirecte vergelijking heeft het Zorginstituut argumenten om genoeg te nemen met bewijs van lagere kwaliteit:

- Er is sprake van een uiterst zeldzame aandoening;
- Er is geen sprake van patiënt en klinische equipoise wat een gerandomiseerd onderzoek met evinacumab en lomitapide moeilijk uitvoerbaar maakt;
- Het effect van evinacumab t.o.v. placebo toegevoegd aan alle mogelijke achtergrondbehandelingen voor HoFH, waaronder lomitapide en LDL-afereze, is op zichzelf significant en klinisch relevant;
- De werkgroep dyslipidemie van de NVIVG heeft aangegeven beide middelen op dezelfde plek te zien in het behandelalgoritme. Daarmee geeft de werkgroep aan evinacumab als gelijkwaardig aan lomitapide te beschouwen.

Tot slot kent evinacumab een bredere toepasbaarheid en een groter gebruiksgemak dan lomitapide. Wel is de ervaring logischerwijs nog beperkt.

Eindconclusie

Alles tezamen genomen komt het Zorginstituut tot de conclusie dat evinacumab bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 9 oktober 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van evinacumab bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam evinacumab (Evkeeza®) type toedieningsvorm
Geregistreerde indicatie^[1]: Evkeeza is geïndiceerd als aanvulling op een dieet en andere low density-lipoproteïne cholesterol (LDL-C) verlagende therapieën voor de behandeling van volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).
Claim van de registratiehouder: Bij de behandeling van patiënten van 12 jaar en ouder met HoFH, die ondanks optimaal gebruik van lipidenverlagende behandelingen onvoldoende LDL-C daling bereiken, heeft evinacumab een therapeutische gelijke waarde aan lomitapide en een therapeutische meerwaarde aan LDL-afereze.
Doseringsadvies^[1]: Voordat de behandeling met evinacumab gestart kan worden, dient de patiënt reeds optimale LDL-C verlagende behandeling te volgen (zie 1.2.4. Standaardbehandeling) De aanbevolen dosis is 15 mg/kg, eenmaal per maand (om de 4 weken) toegediend via een intraveneuze infusie van 60 minuten. Evinacumab mag alleen via intraveneuze infusie worden toegediend.
Samenstelling^[1]: Het betreft een concentraat voor oplossing voor infusie. Heldere tot enigszins opalescente, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing met een pH van 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 500 mmol/kg.
Werkingsmechanisme^[1]: Evinacumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam met specifieke binding aan en remming van het eiwit angiopoëtiëne-achtige eiwit 3, ANGPTL3. Dit eiwit komt voornamelijk voor in de lever en speelt hier een rol bij het reguleren van het lipidenmetabolisme door de remming van lipoproteïne lipase (LPL) en endotheellipase (EL). Blokkade van het ANGPTL3 eiwit door evinacumab zorgt voor verlaging van de triglyceriden (TG) en high density lipoproteïne cholesterol (HDL-C). Daarnaast zorgt evinacumab voor verlaging van <i>low-density</i> lipoproteïne cholesterol (LDL-C), ongeacht de aanwezigheid van LDL-receptoren. Dit komt door de verwerking van <i>very low density</i> -lipoproteïne (VLDL) te stimuleren en de klaring van het resterende VLDL stroomopwaarts van de LDL-aanmaak te bevorderen door middel van een EL-afhankelijke mechanisme.
Bijzonderheden: Evinacumab is een nieuwe actieve substantie ^[2] . Per 14 juli 2021 is evinacumab in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst voor de geregistreerde indicatie. In het kader van een <i>early access</i> programma worden er in Nederland momenteel 14 patiënten met evinacumab behandeld. Dit zijn zowel patiënten die evinacumab ontvangen vanuit hun deelname aan het klinische studieprogramma, als patiënten voor wie de registratiehouder evinacumab vanuit <i>compassionate use</i> gratis ter beschikking stelt.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) is een zeldzame genetische aandoening die gekenmerkt wordt door een extreem verhoogd *low-density* lipoproteïne cholesterol (LDL-C) plasmaspiegel. De aandoening wordt meestal veroorzaakt door een *loss-of-function* (LoF) mutatie in het gen dat codeert voor de *low-density* lipoproteïne receptor (LDLR), welke normaliter het LDL-C uit de bloedsomloop verwijderd. Door de LoF-mutatie in het LDLR-gen is er sprake van mutaties die een vermindering in de hoeveelheid aangemaakte LDLR of de functionele activiteit van de LDLR veroorzaken. Beide situaties leiden tot een vertraagde, of soms geheel afwezige hepatische klaring van LDL-C uit de bloedsomloop.^[2]

In tegenstelling tot patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH), waarbij slecht één van beide allelen sprake is van een mutatie, hebben patiënten met HoFH mutaties in beide allelen van het LDLR-gen. Er zijn verschillende genotypen^[3]:

1. Homozygote patiënten met dubbele '0' mutatie: deze patiënten zijn receptor negatief en bij hen ontbreekt de LDL-receptor. Dit leidt tot sterk verhoogde LDL cholesterolniveaus en vroegtijdig hart- en vaatlijden.
2. *Compound* heterozygote patiënten: bij deze vorm is sprake van een LDLR met verminderde functie (receptor defect). Hierbij is het fenotype afhankelijk van de soort mutaties.

De relatie tussen de exacte genotype en het fenotype is meer variabel dan men aanvankelijk dacht. Ook bij bepaalde heterozygote vormen van FH komen zeer hoge cholesterolspiegels voor.^[3]

1.2.2 Symptomen en ernst

Als gevolg van de verstoorde functie van de LDLR kunnen patiënten met HoFH (indien onbehandeld) geconfronteerd worden met zeer hoge LDL-C waarden. In de literatuur zijn onbehandelde waarden beschreven van 12,9-31,1 mmol/L (normaal waarde 2,5 mmol/L).^[4] Langdurig hoge cholesterolwaarden zijn schadelijk door hun effect op de bloedwanden.

HoFH-patiënten kunnen door afzetting van overtollig cholesterol ook uitwendige kenmerken (gaan) vertonen. Bekend zijn gele vlekken rond de oogleden (xanthelasma palpebrarum) of knobbelige verdikking (xanthomen) op sommige pezen, bijv. achillespees of strekpezen op de handdruk.^[4]

De ernstige symptomen van de ziekte zijn gerelateerd aan de progressieve atherosclerose die zich ontwikkelt onder invloed van de afzetting van cholesterol in de wanden van slagaders. Dit treedt voornamelijk op in de kransslagaders van het hart. Meer zeldzaam is atherosclerose in de slagaders van de hersenen en de perifere slagaders^[4]:

- Atherosclerose van kransslagaders treedt bij HoFH veel vroeger op dan in de vrede populatie. Dit kan aanleiding geven tot angina pectoris en, in later stadium, een myocardinfarct.
- Atherosclerose van de slagaders in de hersenen komt minder frequent voor. Dit kan aanleiding geven tot een transient ischemic attack (TIA) en, in een later stadium, een herseninfarct.
- Atherosclerose van perifere slagaders komt hoofdzakelijk voor bij FH-patiënten die roken. Bij hen kan pijn optreden tijdens het lopen die weggaat bij rust (claudicatio intermittens). Ook kunnen er problemen zijn met bloedvoorziening in de voeten (zoals gangreen).
- Wanneer vetten zich afzetten op de aortaklep (hartklep tussen linker ventrikel en aorta) kan aortaklepstenose optreden, gekarakteriseerd door

kortademigheid, borstpijn en episodes van duizeligheid of flauwvallen. In meer dan 50% van de homozygote FH-patiënten (maar bijna niet bij heterozygoten) komt een vernauwing van de aorta voor boven het niveau van de aortaklep (supravalvulaire aortastenose).

De ernst van HoFH is gelegen in de atherosclerose die zich ontwikkelt als gevolg van de uitzonderlijk hoge LDL-C spiegels. Zonder adequate behandeling leidt deze tot cardiovasculaire morbiditeit vóór het twintigste levensjaar en overlijden voor het dertigste levensjaar. HoFH-patiënten ontwikkelen vaak al in de kindertijd ernstige en progressieve atherosclerose en cardiovasculaire ziekte, zoals acuut coronair syndroom, myocard infarct en aortastenose, leidend tot vroegtijdig overlijden. Hartinfarcten voor het twintigste levensjaar komen bij HoFH patiënten voor.^[4]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

HoFH is een zeer zeldzame erfelijke aandoening. De prevalentie van HoFH wordt geschat op circa 1:300.000.^[3, 5, 6] Op een bevolking van 17.590.000 inwoners^[7] komt dit overeen met ongeveer 58 patiënten. In Nederland is in 1994 een landelijk screeningsprogramma gestart om alle patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH) op te sporen. Tot en met 2013 was er een landelijke screening van families waarin FH voorkomt. De opsporing van patiënten en families gebeurt vanaf 2014 door huisartsen, internetsite, cardiologen en erfelijkheidsartsen.

Patiënten met HoFH worden in principe allemaal behandeld vanuit, of in nauw overleg met, een van de drie Nederlandse expertisecentra Amsterdam UMC, Erasmus MC en het Radboud medisch centrum. Vanwege de landelijke opsporing van patiënten met gecentraliseerde behandeling van HoFH bestaat een goed inzicht in het aantal patiënten. De populatie adolescenten en volwassen HoFH-patiënten in Nederland wordt ingeschat op ongeveer 50 patiënten.^[8]

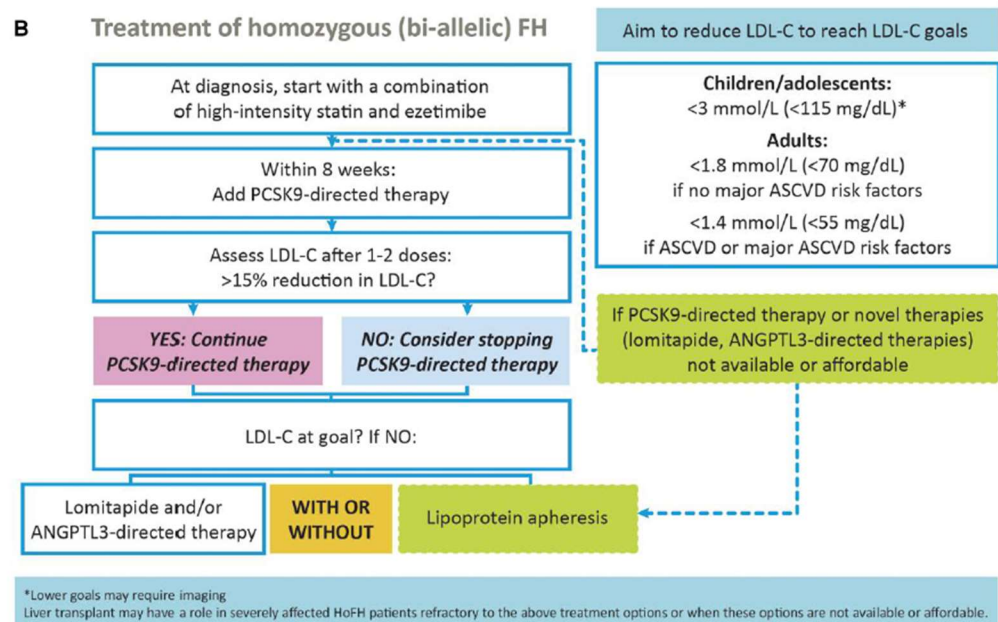
Niet alle patiënten zullen in aanmerking komen voor aanvullende behandeling met evinacumab, LDL-afereze of lomitapide, omdat zij met bestaande lipidenverlagende middelen uitkomen en cholesterol streefwaarden bereiken. Berekening van het totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een van deze drie behandelingen is te vinden in de budgetimpactanalyse, welke uitkomt op 32 patiënten per jaar. Van die 32 patiënten zullen naar schatting 24 tot 28 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met evinacumab.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Voor de behandeling van HoFH zijn geen recente Nederlandse richtlijnen beschikbaar. Het Zorginstituut heeft middels een scopingoverleg met de werkgroep Dyslipidemie van de Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG), navraag gedaan over de standaardbehandeling van patiënten met HoFH. De werkgroep gaf aan dat patiënten in Nederland behandeld worden conform de 2023 update van de *European Atherosclerosis Society (EAS) consensus statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance*.^[9]

Volgens de consensus statement wordt bij de behandeling van volwassen patiënten met HoFH een LDL-C waarde gestreefd van <1,8 mmol/L of <1,4 mmol/L bij additionele *accelerated atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)* risicofactoren, zoals een verhoogd lipoproteïne A gehalte of diabetes mellitus. Voor kinderen en adolescenten is de LDL-C streefwaarde <3,0 mmol/L. Echter kan het bereiken van deze streefwaarden volgens de expert panel van de consensus statement een uitdaging zijn; een streefwaarde van 1,8 mmol/L wordt immers bereikt door enkel 12% van de volwassen HoFH patiënten in hoge-

inkomenslanden.^[9] Het behandelalgoritme volgens de consensus statement is weergegeven in figuur 1.



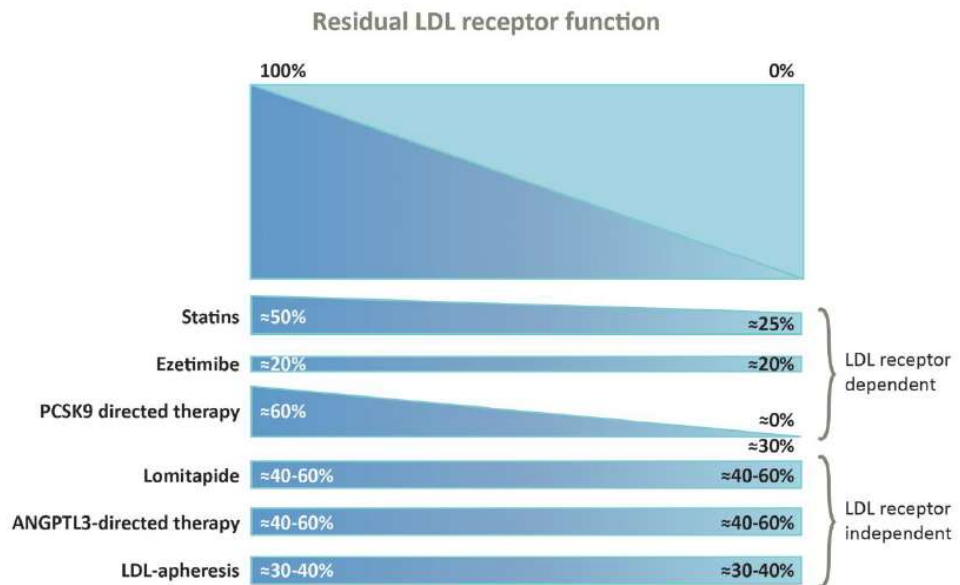
Figuur 1. **Standaardbehandeling van HoFH volgens de EAS HoFH consensus statement en de werkgroep Dyslipidemie van de NVIVG.**^[9]

Patiënten met HoFH dienen eerst te starten met een hoge dosering statine met ezetimib. Dit heeft de voorkeur boven de monotherapie met statine. Daarna dient binnen acht weken een *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) remmer overwogen te worden. De mate van respons op de genoemde middelen is afhankelijk van de rest activiteit van de LDL-receptoren (zie figuur 2). In Nederland is de PCSK9-remmer evolocumab (Repatha®) geregistreerd voor de behandeling van HoFH patiënten^[10] en het Zorginstituut heeft in 2015 een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor evolocumab ten opzichte van lomitapide, m.u.v. twee kleine subgroepen^{1, [11]} Indien patiënten na 1-2 doses evolocumab een minimale reductie van 15% bereiken van het LDL-C gehalte, dient de behandeling voortgezet te worden. Indien dat niet het geval is, dient overwogen te worden de PCSK9-therapie te stoppen. Hoewel patiënten met een PCSK9-remmer een reductie van ongeveer 30% kunnen bereiken, welke vertaald wordt in een reductie op de kans op hart- en vaatziekte, wordt veelal de LDL-C streefwaarde niet bereikt. In dat geval is additionele behandeling met lomitapide, evinacumab (als ANGPTL3-gerichte therapie) en/of LDL-afereze aangewezen.

Volgens de werkgroep heeft evinacumab een plaats in het behandelalgoritme naast lomitapide en LDL-afereze. De drie behandelingen, zoals aangegeven in figuur 1, staan op dezelfde plaats in het behandelalgoritme. De werkgroep verwacht dus evinacumab in te zetten bij HoFH patiënten die ondanks maximaal verdraagbare statine plus ezetimib, al dan niet in combinatie met een PCSK9-remmer, de LDL-C streefwaarde niet bereiken. Volgens de werkgroep gaat de voorkeur uit naar een

¹ De uitgezonderde subgroepen voor de therapeutische meerwaarde van evolocumab t.o.v. lomitapide zijn patiënten met homozygote 'nul-mutaties' van de LDL-receptor (zonder restactiviteit van de LDL-receptor) of autosomaal recessieve hypercholesterolemie (waarbij LDL-receptor ook niet werkzaam is).^[11]

medicamenteuze behandeling voor de genoemde populatie, gezien het feit dat LDL-afereze een zeer belastende behandeling is die patiënten wekelijks voor 2-3 uur moeten ondergaan. De afweging tussen de verschillende medicamenteuze opties, te noemen lomitapide of evinacumab, zal in samenspraak met de patiënt worden gemaakt.



Figuur 2. **Respons op statine, ezetimib en PCSK9-remmers is afhankelijk van de rest activiteit van de LDL-receptoren. De mate van respons op lomitapide, evinacumab en LDL-afereze is onafhankelijk van de rest activiteit van LDL-receptoren.^[9]**

Tevens gaf de werkgroep aan dat de verwachting is dat patiënten die momenteel met LDL-afereze behandeld worden zullen afbouwen naar een frequentie van een keer per maand of zelfs geheel stoppen na start met evinacumab. Op dit moment zijn circa 6-9 patiënten onder behandeling met LDL-afereze in het Amsterdam UMC (vergoeding behandeling op regionaal niveau afgesproken). LDL-afereze zal dus als een soort *rescue* behandeling ingezet worden indien LDL-C gehalte persistent hoog blijft ondanks optimale behandeling met evinacumab of lomitapide. Dit heeft verder geen invloed op de doseringsfrequentie van evinacumab of lomitapide. Daarnaast is de verwachting dat patiënten die met lomitapide behandeld worden zullen switchen naar evinacumab indien zij veel last hebben van gastro-intestinale bijwerkingen. Tot slot heeft de beroepsgroep aangegeven dat gelijktijdig gebruik van lomitapide en evinacumab zelden tot nooit zal voorkomen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet evinacumab (Evkeeza®) bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder met HoFH bij wie met maximaal verdraagbare statine plus ezetimib, al dan niet in combinatie met PCSK9-remmer, onvoldoende LDL-C daling bereikt wordt
Interventie	Evinacumab
Controle-interventie	Lomitapide
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Vermindering van sterfte en/of sterfte door hart en vaatziekte<ul style="list-style-type: none">◦ Primaire surrogaat uitkomstmaat: verlaging van het LDL-C• Incidentie ernstige ongunstige effecten• Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Voor een levenslange behandeling is een follow-up duur van ten minste 12 maanden minimaal vereist. Om een klinisch relevant effect van evinacumab te meten op de surrogaat uitkomstmaat LDL-C is een studieduur van minimaal 3 maanden nodig, maar bij voorkeur 12 maanden (omdat evinacumab een nieuwe actieve substantie is). Claims over gunstige effecten van evinacumab gebaseerd op surrogaatuitkomsten moeten ondersteund worden door lange termijn vervolgstudies. ^[12]
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat het uitvoeren van een gerandomiseerd onderzoek met evinacumab en lomitapide moeilijk uitvoerbaar is. ^a

^a Er is sprake van een uiterst zeldzame aandoening (prevalentie EU ~ 1 op de 300.000).^[2] Volgens de werkgroep en de consensus statement komen patiënten in aanmerking voor evinacumab indien zij de LDL-C streefwaarde niet bereiken na maximaal verdraagbare statine (met ezetimib) behandeling, al dan niet met PCSK9-remmer **of** na de genoemde behandelingen in combinatie met lomitapide. In feite komen patiënten in aanmerking voor evinacumab als maximale LDL-C verlagende behandeling niet leidt tot voldoende reductie in het LDL-C gehalte. Dit kan dus ook lomitapide zijn. Dit betekent dat een gerandomiseerde studie met lomitapide als controle behandeling moeilijk uitvoerbaar is, omdat patiënten die op het moment van randomisatie lomitapide gebruiken, geëxcludeerd dienen te worden van de studie. Dit leidt tot nog kleinere patiëntaantallen die gerandomiseerd moeten worden naar de interventie (evinacumab) of controle (lomitapide) arm. Tevens is er geen sprake van patiënt en klinische equipoise. Behandeling met lomitapide gaat volgens de werkgroep dyslipidemie van de NVIVG gepaard met een uiterst streng

dieet. Het is namelijk noodzakelijk dat patiënten een streng vetbeperkt dieet (<20% calorieën uit vet) volgen omdat het werkingsmechanisme van lomitapide leidt tot accumulatie van levervetten.^[13] Daarnaast gaat het gebruik van lomitapide gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen en mogelijke hepatotoxiciteit.^[10] Het Zorginstituut heeft in eerdere beoordeling van lomitapide geconcludeerd dat de incidentie en ernst van de gastro-intestinale bijwerkingen tijdens het gebruik van lomitapide kunnen leiden tot het vroegtijdig staken van de behandeling.^[10] Hierdoor kunnen patiënten en behandelaren een voorkeur uitspreken voor evinacumab t.o.v. lomitapide. Het Zorginstituut acht daarom een studiedesign met een niet-gecontroleerde opzet en daarmee een lagere bewijskracht als acceptabel.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Vermindering van sterfte en hart- en vaat ziekten^[12]

Het primaire doel van de behandeling is het voorkomen van sterfte en cardiovasculaire morbiditeit. De voorkeur gaat uit naar een samengestelde uitkomstmaat van grote cardiovasculaire events, zoals (cardiovasculaire) dood, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte (3-punts MACE). Indien voor cardiovasculaire dood in plaats van dood ongeacht oorzaak wordt gekozen, dienen de effecten op niet-cardiovasculaire mortaliteit ook betrokken te worden. De inclusie van andere events zoals een TIA, stil myocardinfarct (SMI), onstabiele angina pectoris of de noodzaak voor therapeutische interventies (percutane coronaire interventie (dotteren)) wordt in sommige klinische studies toegepast om statische efficiëntie te verhogen. De inclusie van deze zachtere eindpunten, welke minder objectief vast te stellen zijn, kan de interpretatie van de resultaten bemoeilijken en wordt daarom door de EMA afgeraden. Het lipidenverlagende effect dient bepaald te worden ten opzichte van de lipidenpiegel voorafgaand aan behandeling, gemeten onder gestandaardiseerde, nuchtere condities. Het onderzoek dient te starten met een gestandaardiseerde dieetperiode van geschikte duur, voorafgaand aan de randomisatie. Lipidenverlagende therapie dient geoptimaliseerd te zijn.^[12]

Verlaging van het LDL-C als surrogaat voor vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten

Verlaging van het LDL-C is een surrogaatuitkomstmaat. LDL-C meet de hoeveelheid cholesterol in alle LDL-partikels.^[14] Volgens de CVRM-richtlijn is het bewijs dat vermindering van plasma LDL-C het risico op hart- en vaatziekten vermindert ondubbelzinnig.^[15] De resultaten van epidemiologische onderzoeken en onderzoeken naar statines, ezetimib of PCSK9-antilichamen met klinische eindpunten bevestigen dat verlaging van LDL-C een belangrijk doel is bij de preventie van (recidief) hart- en vaatziekten.^[16] Ook bij HoFH patiënten is reductie van het LDL-C gehalte geassocieerd met het voorkomen van overlijden en hart- en vaatziekte.^[17] De EMA acht een relatieve reductie van het LDL-C acceptabel, onder de voorwaarde dat de geclaimde therapeutische waarde ook uitsluitend betrekking heeft op het lipidenverlagende effect en dat in de SmPC tekst staat dat harde uitkomsten ontbreken. Dit is voor evinacumab het geval.^[1]

Klinische relevantiegrens: zoals hierboven vermeld wordt volgens de consensus statement een LDL-C waarde gestreefd van <1,8 mmol/L of <1,4 mmol/L bij additionele ASCVD-risicofactoren. Dit komt overeen met de aanbevolen streefwaarden voor patiënten met respectievelijk een hoog en zeer hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen volgens de *European Society of Cardiology (ESC)* en *EAS* richtlijn uit 2019, *Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*.^[5] Volgens deze richtlijn wordt een LDL-C reductie ten opzichte van baseline van $\geq 50\%$ beschouwd als klinisch relevant.^[5] Echter heeft de werkgroep dyslipidemie van de NIVIVG aangegeven dat de klinische relevantie afhangt van 1) het absolute risico van de patiënt bij baseline en de

absolute waarde van de LDL-C gehalte bij baseline. Bij een hoog baseline risico kan een lager percentuele daling in het LDL-C gehalte namelijk een zeer hoge absolute winst behaald worden. Tevens gaat elke mmol LDL-C reductie gaat gepaard met een percentage afname van het risico op hart- en vaatziekte. Bij patiënten met HoFH is zowel het absolute risico als ook de absolute LDL-C gehalte bij baseline, ondanks medicatie, vaak nog hoog. Hierom concludeert de werkgroep dat de klinische relevantie van een interventie sneller optreedt dan bij hoog risico patiënten met "gewone" hypercholesterolemie. Derhalve acht de werkgroep een additioneel LDL-C reductie van >30% als klinisch relevant. Uit de cohortstudie van Raal et al. naar de impact van lipidenverlagende middelen op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in 149 patiënten met HoFH, bleek een gemiddelde LDL-C reductie van 26,4% geassocieerd te zijn met een hazard ratio (HR) van 0,34 en 0,49 voor respectievelijk de eindpunten sterfte en *major adverse cardiovascular events* (MACE).^[17] Het Zorginstituut vindt het derhalve aannemelijk dat HoFH-patiënten, ook gezien de praktijkervaring met het behalen van streefwaarden en het absolute risico van patiënten met HoFH bij baseline, een klinisch relevant effect bereiken bij >30% reductie in het LDL-C gehalte.

Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Indien deze niet zijn gerapporteerd, dan beoordeelt het Zorginstituut de interventiegerelateerde ongunstige effecten. Daarnaast geeft het Zorginstituut in dit rapport een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij evinacumab.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over evinacumab en lomitapide bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Enkelarmige studies van evinacumab of lomitapide;
- Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek van evinacumab met

placebo of lomitapide;

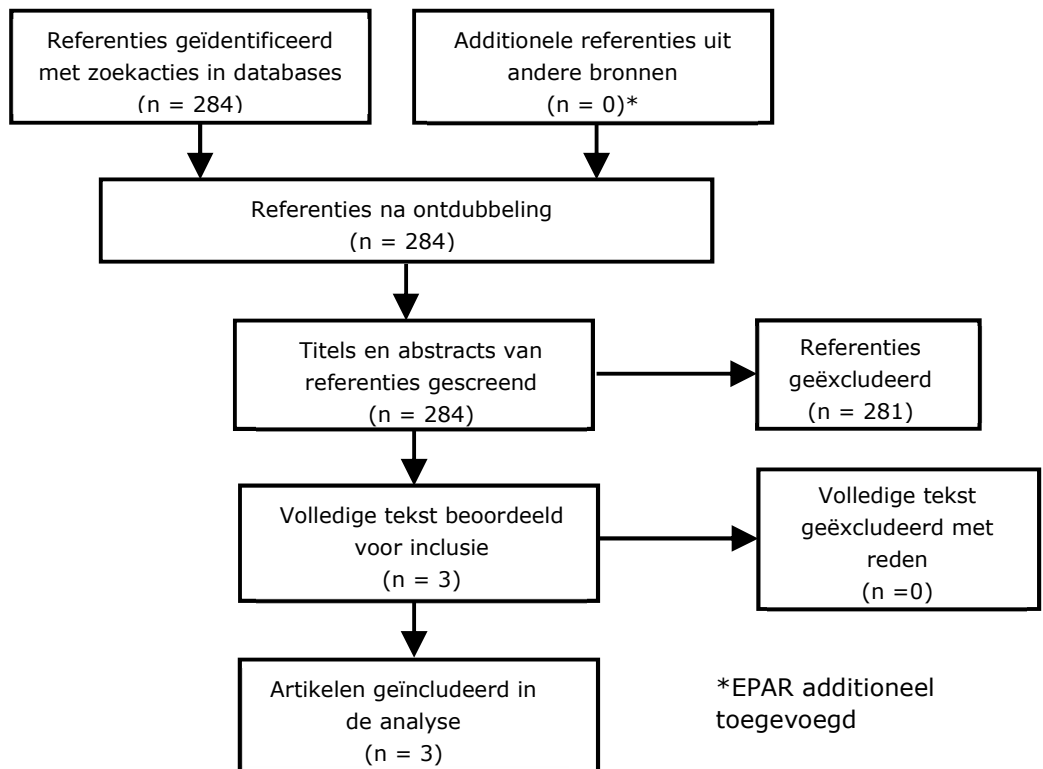
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 284 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn 3 studies geïncludeerd

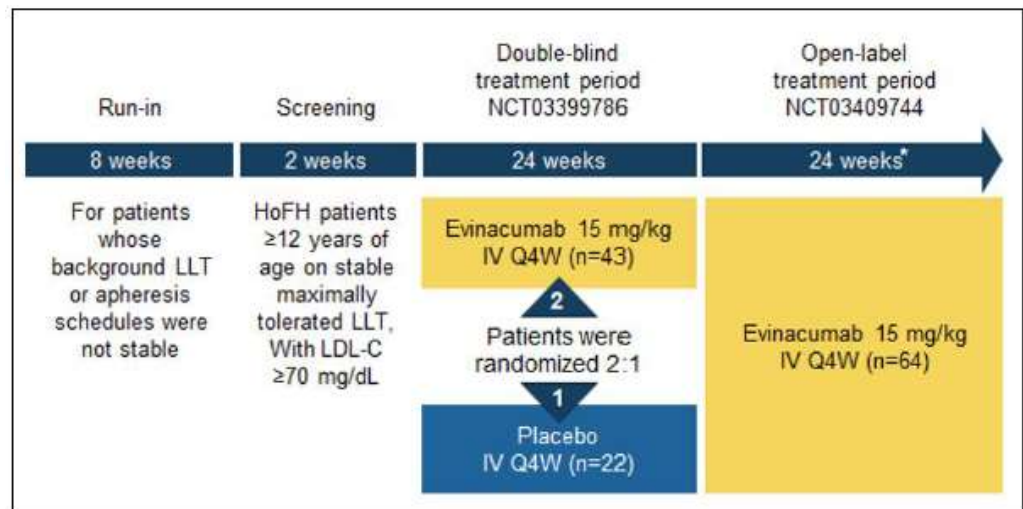
- Een publicatie van Raal et al. naar het effect van evinacumab in de fase drie studie ELIPSE-HoFH;^[18]
- Een publicatie van Cuchel et al. naar het effect van lomitapide in een enkelarmige fase drie studie;^[19]
- Een publicatie van Blom et al. met lange termijn gegevens uit de extensie studie van de fase drie studie van lomitapide;^[20]

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

Evinacumab: ELIPSE-HoFH studie^[18]

De werkzaamheid van evinacumab is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase drie onderzoek, de ELIPSE-HoFH studie. De opzet van de studie is te zien in figuur 3.



Figuur 3. **Studieopzet ELIPSE-HoFH**

De studie begon met een inlooffase van acht weken, waarin patiënten hun genotypering moesten laten bepalen of de lipidenverlagende achtergrondbehandeling optimaliseren. Vervolgens werden patiënten in de twee weken daaropvolgend gescreend voor studie toegankelijkheid, waarna ze in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd werden naar een 24 weken dubbelblinde onderzoeksfase met respectievelijk evinacumab 15 mg/kg intraveneus (IV) eenmaal per maand (Q4W) of placebo. Aansluitend op de dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeksfase vond de open-label behandelingsfase van nog eens 24 weken plaats, waarin alle patiënten evinacumab 15 mg/kg IV Q4W toegediend kregen. Patiënten kregen vervolgens de mogelijkheid aangeboden om na afloop van de ELIPSE-HoFH de behandeling met evinacumab te continueren in de open-label extensiestudie (OLE; R1500-CL-1719). Patiënten die afzagen van de OLE studie werden 24 weken na de laatste evinacumab toediening gevolgd. Interim resultaten van de OLE zijn beschreven in de EPAR.

Geïnccludeerde patiënten waren 12 jaar en ouder met een bevestigde diagnose van HoFH o.b.v. genetische of klinische diagnose. Klinische diagnose werd gedefinieerd als een onbehandelde totaal cholesterolgehalte van minimaal 12,9 mmol/l met de aanwezigheid van cutane xanthomen (gele vetophoping onder de huid) voor het tiende levensjaar, of gedocumenteerde onbehandelde totaal cholesterollevel van 6,5 mmol/l in beide ouders. Patiënten dienden ondanks behandeling met stabiele lipidenverlagende therapie in maximaal verdraagbare dosering een LDL-C gehalte van ten minste 1,8 mmol/l te hebben. Gemiddeld genomen hadden patiënten bij baseline een LDL-C gehalte van 6,7 mmol/L in de evinacumab groep en 6,4 mmol/L in de placebogroep. Patiënten werden geëxcludeerd indien zij geen stabiele lipidenverlagende behandeling voorafgaand aan de screening hadden of een niet stabiel LDL-afereuse schema hadden. In totaal zijn 65 patiënten geïnccludeerd, waarvan 43 patiënten naar de evinacumab-arm gerandomiseerd werden en 22 naar de placebo-arm. Van de 65 geïnccludeerde patiënten hadden 53 patiënten een genetisch bevestigde diagnose HoFH; 21 patiënten daarvan (39,6%) had de null-null LDL-receptor variant (minder dan 15% activiteit LDLR activiteit). Daarnaast gebruikten de meeste patiënten statines (94%) als achtergrond therapie, gevolgd door een PCSK9-remmer (77%), ezetimib (75%), LDL-afereuse (34%) en lomitapide (22%). In totaal gebruikte 63% van de geïnccludeerde patiënten minimaal drie lipidenverlagende behandelingen. Verder waren de baselinekenmerken van de twee patiëntpopulaties goed vergelijkbaar (zie bijlage 5).

De primaire uitkomstmaat van de studie was de percentuele verandering van de LDL-C serumspiegel vanaf baseline tot het einde van de gerandomiseerde behandelingsperiode na 24 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren de absolute verandering van het LDL-C serumspiegel en percentuele verandering in ApoB, non-HDL-C en totaal cholesterol vanaf baseline tot het eind van de gerandomiseerde behandelingsperiode na 24 weken.

Lomitapide: UP1001 + extensie studie en registerstudie^[19, 20]

De werkzaamheid van lomitapide is onderzocht in een enkelarmige, open-label, multicenter fase III studie (UP1002) en de extensie studie (AEGR-733-005) van de UP1001. Geïnccludeerde patiënten waren 18 jaar en ouder met een bevestigde diagnose HoFH op basis van genetische testen die mutaties in beide allelen van de LDLR aantoonde of o.b.v. klinische parameters. Gedurende 78 weken werd de veiligheid en effectiviteit van lomitapide onderzocht in 29 patiënten. De studie vond in vier internationale behandelcentra plaats. Vanaf 6 weken voor aanvang van de behandeling met lomitapide tot en met ten minste week 26 ontvingen patiënten de gebruikelijke behandeling voor verlaging van het LDL-C: een vetarm dieet (<20% calorieën uit vet) en andere lipidenverlagende behandeling, inclusief LDL-afereze. Van de geïnccludeerde patiënten gebruikte 93% een statine, 76% ezetimib, 10% nicotinezuur, 3% galzuurbindende stof en 62% LDL-afereze bij aanvang van de behandeling met lomitapide. Bij baseline hadden patiënten een gemiddelde LDL-C waarde van $8,7 \pm 2,9$ mmol/L. De behandeling met lomitapide werd gestart met 5 mg/dag en verhoogd tot een individueel vastgesteld maximaal verdraagbare dosis (maximum dosering: 60 mg/dag).

De primaire uitkomstmaat van de studie was de procentuele verandering van de LDL-C spiegel vanaf baseline tot het einde van de behandelingsperiode na 26 weken. Belangrijke secundaire uitkomstmaten zijn procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden in andere lipide waarden (totaalcholesterol, non-HDL-C, HDL-C, TG, VLDL-C en ApoB, lange termijn veiligheid, verandering in hepatische vetpercentage en farmacokinetiek van lomitapide i.c.m. andere lipidenverlagende behandelingen na 26, 56 en 78 weken.

Van de 29 patiënten die in de pivotale studie werden geïnccludeerd hebben 19 patiënten deelgenomen aan de extensiestudie, waarvan 17 patiënten in de 126 weken (78 weken pivotale studie + 48 weken extensie studie) analyse van het primair eindpunt zijn geïnccludeerd.^[20]

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

3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

3.3.1

Evinacumab versus placebo

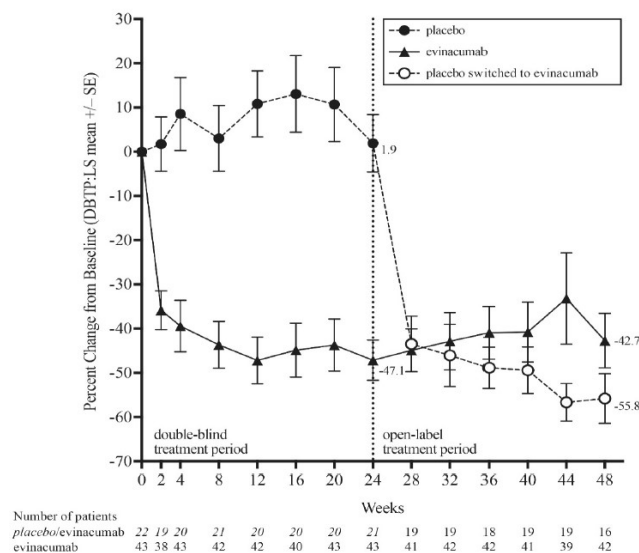
Vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten

Het effect van evinacumab t.o.v. lomitapide op sterfte en hart- en vaatziekten is niet gerapporteerd.

Gradeconclusie: Het effect van evinacumab op sterfte en hart- en vaatziekten is onbekend. Dit komt omdat het bewijs voor deze uitkomstmaat ontbreekt.

Verlaging van LDL-cholesterol (LDL-C) als surrogaat voor vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten

In week 24 was het LDL-C gehalte in de evinacumab groep gedaald met 47,1% ten opzichte van baseline. In de placebogroep was het LDL-C gehalte gestegen met 1,9% ten opzichte van baseline. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verandering in LDL-C waarde ten opzichte van baseline bedroeg daarmee -49,0% (95%-BI: -65,0% tot -33,1%; $p < 0,001$). De gemiddelde daling in het LDL-C gehalte in week 48 van de OLE ten opzichte van baseline was 46,3%. In totaal namen 64 patiënten aan de OLE. Een gelijke afname in LDL-C werd tevens gezien bij patiënten die van placebo over zijn gestapt naar evinacumab in de OLE (zie figuur 4).^[2]



Figuur 4. Berekende gemiddelde percentuele reductie in het LDL-C gehalte ten opzichte van baseline over 24 weken (dubbelblinde behandelperiode) en geobserveerde gemiddelde percentuele reductie in LDL-C gehalte van week 24 tot 48 (OLE).^[2]

Uit een subgroepanalyse naar het effect van evinacumab toegevoegd aan verschillende achtergrondbehandelingen op de gemiddelde verandering van het LDL-C gehalte, blijkt dat evinacumab een consistent effect laat zien (zie figuur 5). Dit betekent dat toevoeging van evinacumab aan de optimale LDL-C verlagende behandeling, ongeacht welk achtergrondbehandeling het is, leidt tot een klinisch relevante reductie in het LDL-C gehalte (32 tot 51%; zelf berekend door het Zorginstituut op basis van gepubliceerde percentages van figuur 4). Dit is ook te verwachten vanwege het werkingsmechanisme van evinacumab, welke specifiek is voor zijn soort en niet overeenkomt met de werkingsmechanismen van de achtergrondtherapieën. Het werkingsmechanisme is ook onafhankelijk van functionele LDL-receptoren en gebruikt dus een ander aangrijpingspunt voor LDL-C reductie. Dit zorgt ervoor dat evinacumab toegevoegd aan elk ander LDL-C verlagende therapie (inclusief lomitapide) zal leiden tot additionele reductie in het LDL-C gehalte.

Background Therapy at Baseline, mean (SD)*	Background Therapy at Baseline		No Background Therapy at Baseline	
	Placebo IV Q4W	Evinacumab 15 mg/kg IV Q4W	Placebo IV Q4W	Evinacumab 15mg/kg IV Q4W
Statin		N=61		N=4
	2.2 (32.3)	-47.3 (30.6)	-5.7 (22.7)	-46.2 (11.0)
Ezetimibe		N=49		N=16
	-2.0 (30.6)	-53.1 (21.0)	12.2 (34.1)	-28.0 (45.5)
Lomitapide		N=14		N=51
	-17.2 (47.6)	-49.6 (22.5)	4.5 (28.4)	-46.4 (32.3)
PCSK9 inhibitor		N=50		N=15
	1.7 (30.3)	-49.5 (31.9)	0.7 (36.2)	-38.9 (20.1)
Apheresis		N=22		N=43
	-7.3 (34.3)	-46.2 (18.1)	6.8 (29.2)	-47.8 (34.4)

*Patients were taking these medications with or without other medications.

Figuur 5. Percentage gemiddelde verandering in het LDL-C gehalte op basis van de verschillende achtergrondtherapieën.^[18]

Gradeconclusie: evinacumab resulteert in een statistisch significant en klinisch relevante verlaging van het LDL-C als surrogaat voor verlaging van sterfte en hart- en vaatziekten. Het effect op verlaging van sterfte en hart- en vaatziekten is waarschijnlijk klinisch relevant (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege indirect bewijs [LDL-C betreft een surrogaat uitkomstmaat]).

3.3.2

Evinacumab versus lomitapide

Gegevens over het relatieve effect van evinacumab op het LDL-C gehalte ten opzichte van lomitapide ontbreekt. Voor een uitspraak over de relatieve effectiviteit van evinacumab ten opzichte dient een indirecte vergelijking gemaakt te worden, bijvoorbeeld middels een *matching adjusted indirect comparison* (MAIC). Het Zorginstituut heeft om een dergelijke vergelijking gevraagd, echter gaf de registratiehouder aan dat een MAIC niet mogelijk is. Dit komt door grote verschillen tussen de ELPISE-HoFH en de lomitapide studie, wat leidt tot een te kleine *effective sample size* voor een goed te interpreteren MAIC (zie bijlage 6). Hierom zal het Zorginstituut het effect van evinacumab op een naïeve indirecte wijze vergelijken met lomitapide.

Verlaging van LDL-cholesterol (LDL-C) als surrogaat voor vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten

Lomitapide verlaagde na 26 weken het percentage LDL-C met gemiddeld 40% (95% BI -51,9 tot -28,2, $p < 0,001$) ten opzichte van de uitgangswaarde in de ITT-populatie ($n=29$, inclusief 6 patiënten die uitvielen gedurende de effectiviteitsfase). De LDL-C bloedwaarden ten opzichte van de uitgangswaarden bleven verlaagd met 44% na 56 weken (95% BI -57 tot -31, $p < 0,0001$) en met 38% na 78 weken (95% BI -52 tot -24, $p < 0,0001$).^[4] Additionele lange termijngegevens van 17 patiënten die de OLE van 126 weken hebben volbracht laten een gemiddelde percentuele LDL-C daling van 45,5% ten opzichte van baseline zien (95% BI -61,6 tot -29,4; $p < 0,001$).^[20]

De percentuele LDL-C reductie die bereikt wordt met toevoeging van evinacumab aan de standaardbehandeling (-47,1%) is vergelijkbaar met de percentuele LDL-C reductie die bereikt wordt met lomitapide (-40%) na respectievelijk 25 en 26 weken follow-up. De puntschatter van het effect van evinacumab zit hierbij in het 95% BI

van het effect van lomitapide. Lange termijngegevens van beide evinacumab en lomitapide laten zien dat het effect op LDL-C reductie redelijk stabiel blijft bij langdurig gebruik.

Deze (naïeve) indirecte vergelijking moet echter met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Een vergelijk van deze aard is zeer onzeker vanwege een zeer ernstige risico op bias, omdat de studiepopulaties van de afzonderlijke studies niet overeenkomen door verschillen in baselinekarakteristieken en in de ELIPSE-HoFH studie lomitapide (de vergelijkeerde behandeling) onderdeel was van de achtergrondbehandeling. Tevens valt voor de verschillende eigenschappen niet te corrigeren middels een MAIC, omdat dit leidt tot een te kleine gematchte populatie om een uitspraak te kunnen doen over de relatieve effectiviteit. Tot slot is er sprake van indirect bewijs omdat verlaging van het LDL-C een surrogaat is voor de uitkomst sterfte en hart- en vaatziekten.

Gradeconclusie: het effect van evinacumab ten opzichte van lomitapide op verlaging van het LDL-C als surrogaat voor sterfte en hart- en vaatziekten is onzeker. Dit resulteert in een zeer onzekere effect op sterfte en hart- en vaatziekten (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege een ernstig risico op bias en indirect bewijs [LDL-C betreft een surrogaat uitkomstmaat]).

3.3.3

Overige overwegingen

Het bewijs voor de relatieve effectiviteit van evinacumab t.o.v. lomitapide op de surrogaat uitkomstmaat LDL-C reductie en de uitkomst sterfte en hart- en vaatziekte is erg onzeker door het gebrek aan een direct vergelijkende studie. De naïeve indirecte vergelijking gaat gepaard met grote mate van onzekerheid omdat niet gecorrigeerd wordt voor verschillen tussen de twee studies. Het Zorginstituut acht het echter acceptabel dat een dergelijk naïeve indirecte vergelijking gemaakt wordt omdat de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst aangeeft dat een direct vergelijkende studie met lomitapide moeilijk uitvoerbaar is vanwege de uiterst zeldzame aandoening en de patiënt en klinische equipoise. Het Zorginstituut heeft naast de passend onderzoek argumenten tevens voldoende vertrouwen in de gelijkwaardige effectiviteit van evinacumab t.o.v. lomitapide, ondanks de zeer lage kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijking, om de volgende redenen:

- Het effect van evinacumab t.o.v. placebo toegevoegd aan alle mogelijke achtergrondbehandelingen voor HoFH, waaronder lomitapide en LDL-afereze, is significant en klinisch relevant. In de eerdere beoordeling van lomitapide heeft het Zorginstituut tevens hetzelfde geconcludeerd voor lomitapide; behandeling met lomitapide toegevoegd aan de standaard behandeling voor HoFH resulteert in een klinisch relevante verlaging van het LDL-C gehalte. Het is derhalve aannemelijk, gezien het feit dat beide interventies afzonderlijk leiden tot een klinisch relevante verlaging van het LDL-C gehalte, de relatieve effectiviteit van evinacumab gelijkwaardig is aan lomitapide.
- De werkgroep dyslipidemie van de NVIVG heeft aangegeven beide middelen op dezelfde plek te zien in het behandelalgoritme. Daarmee geeft de werkgroep aan evinacumab als gelijkwaardig aan lomitapide te beschouwen. De keuze voor een van beide interventies hangt af van patiënt karakteristieken en zal altijd in samenspraak met de patiënt worden gemaakt.

Combinatie evinacumab en lomitapide

In de ELIPSE-HoFH studie wordt het effect van evinacumab toegevoegd aan gebruikelijke LDL-C verlagende behandeling voor HoFH onderzocht. Zoals eerder benoemd valt lomitapide daar ook onder. Op basis van de subgroepanalyse van de ELIPSE-HoFH studie kan geconcludeerd worden dat combinatie behandeling met

evinacumab en lomitapide zal leiden tot een klinisch relevante reductie van het LDL-C gehalte. Er zijn dus wetenschappelijk onderbouwde aanwijzingen dat combinatiegebruik van evinacumab en lomitapide zal leiden tot een klinisch relevant voordeel op reductie van het LDL-C gehalte. Zoals beschreven in het 1.2.4 Standaardbehandeling verwacht de beroepsgroep echter dat de combinatiegebruik lomitapide en evinacumab zelden tot nooit voor zal komen.

3.4 Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van evinacumab is onderzocht in de pivotale fase III studie (ELIPSE-HoFH), de OLE van de pivotale fase III studie en een fase II studie in patiënten met persistente hypercholesterolemie. In totaal hebben 199 patiënten evinacumab in verschillende doseringen ontvangen, waarvan 95 patiënten met HoFH gediagnostiseerd waren.^[2] De vaakst optredende bijwerkingen zijn nasofaryngitis (13,7%), influenza-achtige ziekte (7,7%), duizeligheid (6,0%), rugpijn (5,1%) en nausea (5,1%). De ernstige bijwerking is anafylaxie (0,9%).

Het veiligheidsprofiel van lomitapide is gebaseerd op 20 klinische studies met lomitapide.^[21] de vaakst optredende bijwerkingen zijn maag-darmklachten. Deze werden door 27 van de 29 (93%) patiënten in de pivotale fase III studie gemeld. Ernstige bijwerkingen die het meest werden gemeld waren diarree (4 proefpersonen, 14%), braken (3 proefpersonen, 10%), en een opgezette buik en een verhoging van ALAT (ieder 2 proefpersonen, 7%).^[22]

Tabel 2: Ongunstige effecten van Evinacumab vergeleken met lomitapide bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

evinacumab ^[1]		lomitapide ^[22]	
meest frequent (≥10%)	Nasofaryngitis	Maagarmstelselaandoening:	Diarree, misselijkheid, braken, ongemak van de buik, dyspepsie, buikpijn, pijn in de bovenbuik, flatulentie, opgezette buik, obstipatie
		Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust
		Onderzoeken:	Verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT), verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT) Gewichtsafname
ernstig	Anafylaxie	Diarree, braken, een opgezette buik en verhoging van ALAT	

Incidentie ernstige ongunstige effecten

De incidentie ernstige ongunstige effecten was 4,5% voor evinacumab en 0% voor placebo (RR niet te berekenen). De incidentie ernstige ongunstige effecten voor lomitapide was 10,3% (RR 0,44, 95%-BI 0,078 – 2,47). De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is niet gerapporteerd.

Gradeconclusie: het effect van evinacumab t.o.v. lomitapide op de incidentie ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege een ernstig risico op bias [naïeve indirecte vergelijking] en onnauwkeurigheid [de puntschatter suggereert een kleiner effect, maar het 95%-BI overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen]).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten voor evinacumab en de

placebo waren beide 0%. De incidentie stakers voor lomitapide was 13,8% (RR niet te berekenen).

Gradeconclusie: het effect van evinacumab t.o.v. lomitapide op de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege een ernstig risico op bias [naïeve indirecte vergelijking] en onnauwkeurigheid [*optimal information size* niet behaald]).

3.4.1

Overige overwegingen

Gastro-intestinale en hepatische bijwerkingen

Het Zorginstituut concludeerde in het beoordelingsrapport van lomitapide (2015) dat behandeling met lomitapide gepaard gaat met gastro-intestinale bijwerkingen (93% van de 29 patiënten), waaronder ook ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (21%; 6 van de 29 patiënten). Voor 4 van deze 6 patiënten waren deze gastro-intestinale bijwerkingen de reden geweest voor vroegtijdig staken van de behandeling.^[4] Gastro-intestinale bijwerkingen komen daarentegen voor bij 21% van de patiënten die evinacumab gebruiken.^[2] Dit is een belangrijk verschil ten gunste van evinacumab, aangezien patiënten in de Nederlandse praktijk volgens de werkgroep dyslipidemie van de NVIVG vaak door deze bijwerkingen doseringsverlaging van lomitapide behoeven of lomitapide behandeling voortijdig staken. Tevens concludeerde het Zorginstituut dat behandeling met lomitapide gepaard gaat met een verhoging van de leverenzymen ALAT en/of ASAT: van de 29 patiënten waren bij 10 patiënten ten minste 1x tijdens de studieduur deze enzymwaarden verhoogd ($\geq 3x$ de bovengrens van normaal; ULN). Dit gaf geen aanleiding tot het permanent staken van de behandeling, maar wel tot dosisreductie of tijdelijke onderbreking van de behandeling. Van de 23 patiënten die de 26 weken follow-up completeerden ontwikkelden 18 patiënten hepatische steatose (levervet $>5,56\%$).^[4] Hoewel er geen gevallen van leverfunctiestoornis of leverfalen zijn gemeld, is men van mening dat er een risico bestaat dat lomitapide steatohepatitis induceert die na verloop van een aantal jaren kan overgaan in levercirrose. Uit klinische onderzoek zijn deze negatieve uitkomsten waarschijnlijk niet naar voren gekomen vanwege de kleine omvang en de korte studieduur van de behandeling.^[22] Behandeling met lomitapide moet daarom gepaard gaan met regelmatige controle van de leverfunctie en controle op steatohepatitis/fibrose.^[22] Er zijn geen aanwijzingen dat behandeling met evinacumab dergelijke negatieve effecten veroorzaakt: het percentage patiënten met onregelmatige leverwaarden was laag ($<5\%$) en ongeveer gelijk in de placebo- en evinacumabgroep.^[2] Ook dit is een belangrijk verschil in ongunstige effecten tussen evinacumab en lomitapide, ten gunste van evinacumab.

Langetermijn veiligheid van evinacumab in HoFH patiënten is nog niet bekend. Echter is dit gezien de zeldzame aard van de aandoening en de duur van de studie te verwachten. Hierom is de registratiehouder gebonden aan een *post authorisation safety study* waarin langetermijn veiligheid van evinacumab geëvalueerd wordt. Hieronder vallen ook hospitalisaties, gevallen van sterfte en MACE uitkomsten.^[2]

3.5

Ervaring

De ervaring met Evinacumab is weergegeven in tabel 3. De ervaring met evinacumab is per definitie beperkt (<3 jaar op de markt). Lomitapide is sinds 2013 geregistreerd, maar door de zeldzame aard van de aandoening is het aannemelijk dat er nog geen 100.000 voorschriften zijn.

Tabel 3: Ervaring met evinacumab vergeleken met lomitapide

	<i>evinacumab</i>	<i>lomitapide</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2021)	X (2013; <100.000 voorschriften)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6

Toepasbaarheid

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

Contra-indicaties

Evinacumab kent naast de contra-indicatie overgevoeligheid voor de werkzame stof geen contra-indicatie. Lomitapide daarentegen kent naast de overgevoeligheid voor de werkzame stof de volgende contra-indicaties:

- Matige of ernstige leverfunctiestoornis en onverklaarbare aanhoudende abnormale leverfunctietestwaarden;
- Bekende significante of chronische darmaandoening zoals inflammatoire darmziekte of malabsorptie;
- Gelijktijdige toediening van > 40 mg simvastatine;
- Gelijktijdig gebruik met krachtige of matige CYP3A4-remmers.

Specifieke groepen

Jongeren <18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van lomitapide bij jongeren onder de 18 jaar is niet onderzocht en wordt derhalve niet aanbevolen voor deze populatie. Evinacumab is daarentegen onderzocht in een populatie van 12 tot 17 jaar oud. De werkzaamheid en veiligheid voor jongeren onder de 12 jaar is echter niet vastgesteld.

Leverfunctiestoornis en nierfalen

De dosis van lomitapide bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) en patiënten met nierfalen in het eindstadium die tevens dialyse ondergaan is maximaal 40 mg/dag. Voor evinacumab is geen dosisreductie nodig voor de genoemde patiënten.

Ouderen

Er is slechts beperkte ervaring opgedaan met lomitapide bij patiënten van 65 jaar of ouder. Grote voorzichtigheid is geboden bij deze populatie. Dit geldt niet voor evinacumab.

Interacties

Er is met evinacumab geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd. Tussen evinacumab en andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn echter geen interacties waargenomen. Lomitapide kent in tegenstelling tot evinacumab een relatief groot aantal interacties:

- Lomitapide is substraat voor het CYP3A4-metabolisme. Gebruik van lomitapide samen met krachtige of matige CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd. Bij gebruik met zwakke CYP3A4-remmers is dosisverlaging van lomitapide nodig.

- Gelijktijdig gebruik van lomitapide en CYP3A4-inductoren kan de werkzaamheid van lomitapide verminderen. Bij chronisch gebruik van een CYP3A4-inductor is frequentere LDL-C meting nodig. Eventuele verhoging van de dosis lomitapide kan aangewezen zijn.
- Galzuurbindende harsen kunnen absorptie van lomitapide beïnvloeden. Toediening van deze middelen dient ten minste vier uur vóór of vier uur na lomitapide plaats te vinden.
- Lomitapide verhoogt de plasmaconcentraties van statines. Patiënten die lomitapide als aanvulling op een statine toegediend krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van hoge doses statines. Doses simvastatine >40 mg mogen niet worden toegediend in combinatie met lomitapide. Wanneer lomitapide samen met atorvastatine wordt toegediend, moet er óf een tijdsinterval zijn van 12 uur tussen de inname van beide geneesmiddelen óf de dosis lomitapide moet worden gehalveerd.
- Lomitapide verhoogt de plasmaconcentraties van coumarine-anticoagulantia zoals fenprocoumon en acenocoumarol. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken, moet de INR regelmatig worden gecontroleerd.
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lomitapide in combinatie met mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen. Het effect van gelijktijdig gebruik is niet bekend; extra leverfunctie-testen zijn te overwegen.
- Lomitapide kan werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen beïnvloeden door afname van hormoonabsorptie t.g.v. diarree en/of braken. Bij aanhoudende of ernstige diarree en/of braken zijn tot en met 7 dagen na het verdwijnen van de symptomen aanvullende anticonceptie maatregelen nodig.
- Lomitapide remt P-glycoproteïne (P-gp). Bij gelijktijdige toediening van lomitapide met P-gp-substraten (zoals colchicine, dabigatran-etexilaat, digoxine) moet dosisverlaging van het P-gp-substraat worden overwogen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Zoals beschreven in de ongunstige effecten gaat behandeling met lomitapide gepaard met afwijkende leverenzymen en leverfunctie. Hierom is het noodzakelijk om tijdens het eerste jaar voorafgaand aan iedere dosisverhoging levergerelateerde testen (ten minste ALAT en ASAT) uit te voeren. Na het eerste jaar dienen deze testen minstens iedere drie maanden en voor iedere dosisverhoging te worden uitgevoerd. Dosis lomitapide moet verlaagd worden als er verhoging van aminotransferasen worden waargenomen en de behandeling moet worden gestaakt als er aanhoudende of klinisch significante verhogingen optreden ($\geq 5x$ ULN). Patiënten op lomitapide moeten tevens bij aanvang van de behandeling en daarna jaarlijks gecontroleerd worden op steatohepatitis/fibrose.

Evinacumab toediening kan gepaard gaan met overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie en infuusreacties. Indien er tekenen of symptomen van ernstige overgevoelighedsreacties of ernstige infuusreacties optreden, moet behandeling met evinacumab worden stopgezet, een behandeling volgens de zorgstandaard worden ingesteld en worden gemonitord tot de symptomen verdwijnen.

Conclusie toepasbaarheid

Evinacumab kent een bredere toepasbaarheid dan lomitapide voor de geregistreerde indicatie. Lomitapide is niet geregistreerd voor patiënten <18 jaar en moet met voorzichtigheid toegepast worden bij ouderen (65 jaar of ouder). Daarnaast kent lomitapide meer interacties, contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen.

3.7

Gebruiksgemak

Voor toediening van evinacumab moeten patiënten een infusie van 60 minuten ondergaan in het ziekenhuis. Patiënten kunnen overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en infuusreacties krijgen. Indien de patiënt tekenen van ongewenste reacties vertoont, waaronder infuusreacties, kan de infuussnelheid worden vertraagd of onderbroken worden. Bij ernstige reacties dient de toediening gestaakt te worden.

Voor toediening van lomitapide moet gelet worden op gastro-intestinale bijwerkingen. De dosering moet geleidelijk verhoogd worden tot de streefdosering om gastro-intestinale bijwerkingen en verhoging van aminotrasferase (leverfunctie) te minimaliseren. De lomitapide-capsules dienen zonder voedsel, vóór het slapengaan (minstens 2 uur na de avondmaaltijd) op een lege maag te worden ingenomen. Door de werking in de dunne darm kan lomitapide absorptie van in vet oplosbare voedingsstoffen verminderen. Patiënten dienen daarom dagelijks supplementen met vitamine E en essentiële vetzuren in te nemen, volgens voorschrift van de arts. Deze dienen niet tegelijkertijd te worden ingenomen met lomitapide. Daarnaast dienen patiënten een strikt vetarm dieet te volgen (<20% van de energie mag afkomstig zijn uit vetten) om (met name gastro-intestinale en hepatische) bijwerkingen te minimaliseren. Tot slot moet regelmatig de leverfunctie gecontroleerd worden, zoals hierboven omschreven.

Het gebruiksgemak van evinacumab en lomitapide zijn weergegeven in tabel 4.

Conclusie gebruiksgemak: ondanks de eenvoudige toedieningswijze van lomitapide (orale tabletten) t.o.v. evinacumab (maandelijkse intraveneuze toediening) kent evinacumab een grote gebruiksgemak dan lomitapide. Dit komt door de kleine toedieningsfrequentie van evinacumab en de uitgebreide gebruiksinstructie van lomitapide (inname van aanvullende supplementen, bijhouden van een strikt vetarm dieet, regelmatige controle van de leverwaarfunctie).

Tabel 4: Gebruiksgemak van evinacumab vergeleken met lomitapide

	<i>evinacumab</i>	<i>lomitapide</i>
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie van 60 minuten	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eenmaal per 4 weken	Eenmaal daags minstens 2 uur na de avondmaaltijd

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Een groot deel van de patiënten met HoFH bereiken ondanks de huidige standaard LDL-C verlagende therapieën geen optimale LDL-C waarden. In Nederland worden deze patiënten volgens de EAS consensus statement behandeld met statine i.c.m. ezetimib, PCSK9-remmers, lomitapide en/of LDL-afereze. Volgens de werkgroep Dyslipidemie van de NVIVG is behandeling met evinacumab een gewenste toevoeging aan het behandelarsenaal. De werkgroep ziet een plaats voor evinacumab in het behandelalgoritme op dezelfde plaats als lomitapide.

Uit een placebogecontroleerde, dubbelblinde fase drie studie blijkt dat evinacumab toegevoegd aan de standaard LDL-C verlagende behandeling waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevante reductie in sterfte en hart- en vaatziekte. Het is echter onzeker hoe evinacumab zich verhoudt tot lomitapide. De naïeve indirecte vergelijking met lomitapide laat zien dat de percentuele LDL-C reducties bereikt met lomitapide en evinacumab redelijk overeenkomen. Deze vergelijking is echter zeer onzeker vanwege een grote risico op bias en indirect bewijs. Ondanks de zeer onzekere aard van deze vergelijking heeft het Zorginstituut argumenten om genoeg te nemen met bewijs van lagere kwaliteit:

- Er is sprake van een uiterst zeldzame aandoening. Behandeling met evinacumab is geïndiceerd voor HoFH patiënten die ondanks optimale LDL-C verlagende behandeling en dieet onvoldoende LDL-C reductie bereiken. Onder deze LDL-C verlagende therapieën valt ook de behandeling met lomitapide. In een uiterst zeldzame populatie leidt uitsluiting van patiënten die lomitapide gebruiken als achtergrond behandeling tot een te kleine patiëntpopulatie voor een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie;
- Er is geen sprake van patiënt en klinische equipoise: behandeling met lomitapide gaat gepaard met een uiterst streng vetarm dieet (<20% calorieën uit vet), omdat het werkingsmechanisme van lomitapide leidt tot accumulatie van levervetten. Daarnaast gaat het gebruik van lomitapide gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen en mogelijke hepatotoxiciteit welke kunnen leiden tot het vroegtijdig staken van de behandeling. Hierdoor kunnen patiënten en behandelaren een voorkeur uitspreken voor evinacumab t.o.v. lomitapide, wat een gerandomiseerd onderzoek met evinacumab en lomitapide moeilijk uitvoerbaar maakt;
- Het effect van evinacumab t.o.v. placebo toegevoegd aan alle mogelijke achtergrondbehandelingen voor HoFH, waaronder lomitapide en LDL-afereze, is significant en klinisch relevant. In de eerdere beoordeling van lomitapide heeft het Zorginstituut tevens hetzelfde geconcludeerd voor lomitapide; behandeling met lomitapide toegevoegd aan de standaard behandeling voor HoFH resulteert in een klinisch relevante verlaging van het LDL-C gehalte. Het is derhalve aannemelijk, gezien het feit dat beide interventies afzonderlijk leiden tot een klinisch relevante verlaging van het LDL-C gehalte, de relatieve effectiviteit van evinacumab gelijkwaardig is aan lomitapide;
- De werkgroep dyslipidemie van de NVIVG heeft aangegeven beide middelen op dezelfde plek te zien in het behandelalgoritme. Daarmee geeft de werkgroep aan evinacumab als gelijkwaardig aan lomitapide te beschouwen. De keuze voor een van beide interventies hangt af van patiënt karakteristieken en zal altijd in samenspraak met de patiënt worden gemaakt.

Het effect van evinacumab t.o.v. lomitapide op de incidentie ernstige ongunstige

effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker vanwege de naïeve indirecte vergelijking. De puntschatter suggereert een afname van de kans op ernstige ongunstige effecten t.o.v. lomitapide, maar door de zeer brede 95% betrouwbaarheidsintervallen is dit effect zeer onzeker. De puntschatter voor de kans op staken als gevolg van ongunstige effecten t.o.v. lomitapide is niet te berekenen omdat er geen stakers in de evinacumab groep zitten. Evinacumab heeft echter wel een gunstiger bijwerkingen profiel met betrekking tot gastro-intestinale en hepatische bijwerkingen, welke kenmerkend zijn voor behandeling met lomitapide. Het lange termijn veiligheidsprofiel van evinacumab is niet bekend.

Tot slot kent evinacumab een bredere toepasbaarheid en een groter gebruiksgemak dan lomitapide. Wel is de ervaring logischerwijs nog beperkt.

4.2

Eindconclusie

Alles tezamen genomen komt het Zorginstituut tot de eindconclusie dat evinacumab bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

In een eenarmige, open-label studie is aangetoond dat lomitapide als toevoeging aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie (medicatie en LDL-afereze) bij volwassen patiënten met bevestigde homozygote familiale hypercholesterolemie het LDL-cholesterol verder kan verlagen (met 40% na 26 weken). Over de veiligheid zijn beperkt gegevens beschikbaar, om die reden is dit geneesmiddel onderworpen aan aanvullende monitoring. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten. Controle van de leverfunctie is nodig in verband met de kans op steatohepatitis, die over kan gaan in levercirrose.

5.2 Nieuw advies

Start bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) met een hoge dosering statine met ezetimib. Voeg binnen acht weken een *proproteïn convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9)-remmer. Hoewel patiënten met een PCSK9-remmer een reductie van ongeveer 30% kunnen bereiken, en daardoor een reductie van de kans op sterfte en hart- en vaatziekte, wordt de LDL-C streefwaarde meestal niet bereikt. In dat geval is behandeling met lomitapide of evinacumab (als ANGPTL3-gerichte therapie) aangewezen.

In een eenarmige, open-label studie is aangetoond dat lomitapide als toevoeging aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie (medicatie en LDL-afereze) bij volwassenen met bevestigde HoFH het LDL-cholesterol verder kan verlagen (met 40% na 26 weken). In een placebogecontroleerd fase drie studie is aangetoond dat evinacumab als toevoeging aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie bij HoFH patiënten van 12 jaar en ouder het LDL-cholesterol verder kan verlagen (met ca. 49% na 24 weken). Over de veiligheid van evinacumab zijn beperkt gegevens beschikbaar, om die reden is dit geneesmiddel onderworpen aan aanvullende monitoring.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2023 met de volgende zoektermen:

Pubmed:

- (((evinacumab) OR (evkeeza)) AND ((homozygous familial hypercholesterolaemia) OR (HoFH)))
- (((lomitapide) OR (Lojuxta)) AND ((homozygous familial hypercholesterolaemia) OR (HoFH)))

Cochrane:

- (evinacumab or lomitapide) and homozygous familial hypercholesterolaemia

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Raal et al. 2020 (ELIPSE-HoFH studie)	Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase-III onderzoek Follow-up duur 24 weken dubbelblind + 24 weken open-label	ITT = 65 patiënten; Evinacumab: 43 Placebo: 22	Patiënten met HoFH van 12 jaar en ouder met sterk verhoogd LDL-c ondanks standaardbehandeling	<u>Interventie</u> : evinacumab toegevoegd aan standaard LDL-C verlagende therapie, 15 mg/kg IV toediening eenmaal per 4 weken <u>Vergelijkende behandeling</u> : placebo toegevoegd aan standaard LDL-C verlagende therapie, IV toediening eenmaal per 4 weken	Percentuele verandering in het LDL-C gehalte ten opzichte van baseline Incidentie (ernstige) ongunstige effecten Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten	Baselinekenmerken tussen de interventie- en placeboarm waren goed gebalanceerd. Achtergrond behandeling van de patiënten was suboptimaal in enkele gevallen. Dit bleek echter een verwaarloosbaar effect te hebben op de uitkomstmaat percentuele verandering in het LDL-C gehalte.

Cuchel et al 2013 Blom et al. 2018	Enkelarmig, open label, fase III onderzoek Follow-up duur: deel I: wk 0- 26: effectiviteit deel II: wk 27 – 78: continuering in extensiestudie (78 – 126 weken + compassionate use (mediane totale behandelduur 5,1 jaar)	ITT = 29 patiënten	Patiënten met HoFH (vastgesteld door mutaties in beide allelen van het LDLR) van 18 jaar of ouder met een sterk verhoogd LDL-C ondanks standaardbehandeling	lomitapide: dosisescalatie 5 mg/dag tot maximaal tolereerbaar (max. 60 mg/dag) mediaan: 45 mg/dag wk 26 40 mg/dag wk 78	Percentuele verandering in het LDL-C gehalte ten opzichte van baseline Incidentie (ernstige) ongunstige effecten Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten	Door de enkelarmige studiedesign en de naïeve indirecte vergelijking met evinacumab is er sprake van een ernstig risico op bias. Baselinekenmerken van patiënten in de lomitapide arm komen niet goed overeen met de evinacumab arm.
---	--	-----------------------	--	---	---	---

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
n.v.t.	

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken evinacumab
EMA / CBG ^[2]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) evinacumab
EMA / CBG ^[21]	2013	European Public Assessment Report (EPAR) lomitapide
ESC ^[9]	2023	Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	ELIPSE-HoFH		Lomitapide studie
	Evinacumab (N=43)	Placebo (N=22)	Lomitapide (N=29)
Leeftijd (gemiddeld)	44,3±16,8	36,7±11,5	30,7±10,6
Geslacht			
Man, n (%)	19 (47)	11 (50)	16 (55)
Vrouw, n (%)	24 (53)	11 (50)	13 (45)
Ras, n (%)			
Kaukasisch	31 (72)	17 (77)	25 (86)
Zwart	2 (5)	0	1 (3)
Aziatisch	6 (14)	4 (18)	2 (7)
Niet gerapporteerd	4 (9)	1 (5)	1 (4)
Body mass index	26,1±5,9	24,6±5,7	25,8±5,4
Voorgeschiedenis coronaire ziekte, n (%)	38 (88)	21 (95)	27 (93)
Methode voor HoFH diagnose, n (%)			
Genotypering	29 (67)	15 (68)	29 (100)
Klinische diagnose	14 (33)	7 (32)	0
LDL-receptor activiteit, n (%)			
<2%	8 (19)	2 (9)	-
<15%	15 (35)	6 (27)	-
Cholesterol, mmol/L			
Berekende LDL	6,7±4,5	6,4±4,0	8,7±2,9
HDL	1,1±0,4	1,2±0,4	-
Non-LDL	7,3±4,5	7,0±4,1	-
Totaal cholesterol	8,4±4,4	8,2±3,9	-
Mediane triglyceride gehalte (IQR) mmol/L	1.0 (0,7-1,6)	1,2 (0,7-2,1)	-
Mediane lipoproteïne a (IQR), nmol/L	59 (22-173)	53 (32-60)	-
Apolipoproteïne B mg/dl	169,1±82,8	175,9±98,8	-
Lipide verlagende behandeling, n (%)			
Statine	41 (95)	20 (91)	27 (93)

Ezetimib	33 (77)	16 (73)	22 (76)
LDL-afereze	14 (33)	8 (36)	18 (62)
PSCK9-remmer	34 (79)	16 (73)	-
Lomitpide	11 (26)	3 (14)	-
Fibraten	-	-	1 (3)
Galzuurbindende harsen	-	-	1 (3)
Nicotinezuurderivaten	-	-	3 (10)
Combinatie lipide verlagende behandeling, n (%)			-
Statine + ezetimib + PSCK9-remmer	21 (49)	8 (36)	-
Statine + ezetimib + PSCK9-remmer + lomitapide	4 (9)	3 (14)	-
Minimaal drie lipide verlagende behandelingen	30 (70)	11 (50)	-

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Evinacumab versus placebo

	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
Raal 2020	+	+	+	●	+	+	?

Blinding of outcome assessment: de sponsor was betrokken bij het verzamelen, analyseren en interpreteren van de studiegegevens.

Other bias: Achtergrond behandeling van de patiënten was suboptimaal in enkele gevallen. In een post-hoc analyse bleek dat dit een kleine invloed had op het behandelingseffect van evinacumab, namelijk dat het effect iets kleiner was. De placebo gecorrigeerde gemiddelde verandering in LDL-C gehalte in week 24 t.o.v. baseline was volgens de post-hoc analyse -46,4% (95%-BI 31,3 - 62,6%; $p=0,001$). Dit effect is nog steeds statistisch significant en klinisch relevant.

Evinacumab versus lomitapide

Interventie arm ELIPSE-HoFH studie vergeleken met enkelarmige studie met lomitapide – beoordeeld op basis van de *Newcastle Ottawa Scale for cohort studies*^[23]

<p>Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.</p>
<p>SELECTION</p>
<p>1) Representativeness of the exposed cohort</p> <p>Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).</p> <p>a) Truly representative of the average Dutch HoFH patients in the community * b) Somewhat representative of the average _____ in the community * c) Selected group of users eg nurses, volunteers d) No description of the derivation of the cohort</p>
<p>2) Selection of the non exposed cohort</p> <p>a) Drawn from the same community as the exposed cohort * b) Drawn from a different source c) No description of the derivation of the non exposed cohort</p>
<p>3) Ascertainment of exposure</p> <p>a) Secure record (e.g. surgical records) * b) Structured interview * c) Written self report d) No description</p>
<p>4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</p> <p>a) Yes * (Dit gaat over in hoeverre de uitkomst (differentiële) invloed heeft gehad op misclassificatie van de interventie. Dit speelt vooral een rol bij retrospectieve studies (case-control), waarin patiënten zelf moeten aangeven of ze de interventie hebben gehad (bijv. patiënten die een bepaalde uitkomst hebben herinneren zich beter dat ze de interventie hebben gehad). In de voorliggende beoordeling is dit niet aan de orde. Wie de interventie c.q. controle kreeg was reeds vastgelegd) b) No</p>

<p>Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.</p>
<p>COMPARABILITY</p>
<p>1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis</p> <p>A maximum of 2 stars can be allotted in this category. Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)</p> <p>a) De twee cohorten die indirect met elkaar vergeleken worden sluiten niet goed op elkaar aan. De LDL-C verlagende achtergrond therapieën verschilden in de lomitapide en evinacumab studiearmen. In de evinacumab studiearm gebruikten patiënten tevens lomitapide als achtergrondbehandeling. Baseline karakteristieken tussen de evinacumab en lomitapide studiearmen verschilden op leeftijd, methode voor diagnose van HoFH, en baseline LDL-C levels (respectievelijk 6,7 en 8,7 mmol/L. Tot slot verschilt de follow-up duur in beide studies.</p> <p>b) Het Zorginstituut heeft de registratiehouder gevraagd om een <i>matching adjusted indirect comparison</i> (MAIC). Bij een MAIC wordt gecorrigeerd voor eventuele verschillen in predictoren en effectmodificatoren (=covariaten) tussen de evinacumab en lomitapide studiearm. De registratiehouder heeft echter aangegeven dat een MAIC tussen de twee studies niet mogelijk was, omdat correctie voor verschillen tussen de twee studies leidt tot een te kleine populatie. Dit weerspiegelt de grote mate van onzekerheid m.b.t. de indirecte vergelijking met de twee studiearmen.</p>
<p>OUTCOME</p>
<p>1) Assessment of outcome</p> <p>In de evinacumab arm was de effectenbeoordelaar wel geblindeerd, in de lomitapide arm niet.</p>
<p>2) Was follow up long enough for outcomes to occur?</p> <p>An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants)</p> <p>a) Yes* Minimale follow-up duur is 3 maanden. Beide studiearmen hadden een studieduur van langer dan 3 maanden. b) No</p>

Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

3) Adequacy of follow up of cohorts

This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.

a) **Complete follow up – all subject accounted for ***

b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias, small number lost: > ...% (*select and adequate %*) follow up) or description provided of those lost *

c) Follow up rate < ...% (*select an adequate %*) and no description of those lost

d) No statement

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking evinacumab versus placebo bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH): GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Evinacumab	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Verlaging van LDL-C als surrogaat voor vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten (schaal van: -100 tot 100); klinische relevantiegrens: -30%												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet gevonden	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	Percentuele verandering t.o.v. baseline -47.1%	Percentuele verandering t.o.v. baseline 1,9%	-	49.0% (-65,0% tot - 33,1%; p<0,001)	⊕⊕⊕○ Redelijk	cruciaal
Incidentie ernstige ongunstige effecten (niet beoordeeld of het gerelateerd is aan de interventie); default grenswaarde RR 0,75 – 1,25												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet gevonden	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	2/44 (4.5%)	0/21 (0.0%)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	cruciaal
Stakers als gevolg van ongunstige effecten; default grenswaarde RR 0,75 – 1,25												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet gevonden	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	0/44 (0.0%)	0/21 (0.0%)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	cruciaal

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Toelichting

- Verlaging van het LDL-C gehalte is een surrogaatuitkomstmaat voor de uitkomst vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten. Volgens de GRADE methodiek moet het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat gepaard gaan met het afwaarderen van de kwaliteit van bewijs met 1 of 2 levels. Gezien het feit dat de correlatie tussen LDL-C verlaging en het voorkomen van sterfte en hart- en vaatziekten is aangetoond, ook voor HoFH patiënten, wordt slechts met een niveau afgewaardeerd.
- Er zijn geen events in een of beide behandelarmen waardoor er geen sprake is van een optimal information size. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico namelijk aanzienlijk. Daarom is er twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Indirecte vergelijking evinacumab versus lomitapide bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH): GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Evinacumab (44)	Lomitapide (29)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten

0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Verlaging van LDL-C gehalte als surrogaat voor vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten (schaal van: -100 tot 100); klinische relevantiegrens: -30%

2	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet te berekenen	niet gevonden	Percentuele verandering t.o.v. baseline -47,1% (±4,6)	Percentuele verandering t.o.v. baseline -40% (95% BI: -51,9 tot -28,2)	Niet te berekenen	-7,1% ten gunstige van evinacumab	⊕○○○ Zeer laag	cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	-------------------	---------------	---	--	-------------------	--------------------------------------	-------------------	----------

Interventie gerelateerde ongunstige effecten (niet beoordeeld of het gerelateerd is aan de interventie); default grenswaarde RR 0,75 – 1,25

2	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^c	niet gevonden	2/44 (4.5%)	3/29 (10.3%)	RR 0.4400 ^d (0.078 tot 2.47)	58 minder per 1.000 (from 95 minder tot 152 meer)	⊕○○○ Zeer laag	cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	-------------	--------------	--	--	-------------------	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten; default grenswaarde RR 0,75 – 1,25

2	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^e	niet gevonden	0/44 (0.0%)	4/29 (13.8%)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag	cruciaal
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	-------------	--------------	-------------------	-------------------	-------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Toelichting

- Dit betreft een naïeve indirecte vergelijking tussen de actieve interventie arm van een dubbelblind RCT (evinacumab; ELIPSE-HoFH studie) en een enkelarmige fase 3 studie met lomitapide. De twee cohorten die indirect met elkaar vergeleken worden sluiten niet goed op elkaar aan en verschillen in baseline karakteristieken en follow-up duur. Er is derhalve met twee niveaus afgewaardeerd.
- Verlaging van het LDL-C gehalte is een surrogaatuitkomstmaat voor de uitkomst vermindering van sterfte en hart- en vaatziekten. Volgens de GRADE methodiek moet het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat gepaard gaan met het afwaarderen van de kwaliteit van bewijs met 1 of 2 levels. Gezien het feit dat de correlatie tussen LDL-C verlaging en het voorkomen van sterfte en hart- en vaatziekten is aangetoond, ook voor HoFH patiënten, wordt slechts met een niveau afgewaardeerd.
- Afgewaardeerd met twee niveaus omdat het 95%-betrouwbaarheidsinterval beide default grenswaardes doorkruist
- Berekend door het Zorginstituut op basis van het aantal patiënten met ernstige ongunstige effecten in de evinacumab groep (2/44) en lomitapide groep (3/29)
- Er zijn geen events in een of beide behandelarmen waardoor er geen sprake is van een optimal information size. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico namelijk aanzienlijk. Daarom is er twee keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). Evinacumab (Evkeeza®) 2021 [cited 2023 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evinacumab-product-information_nl.pdf.
2. EMA. European Public Assessment Report (EPAR). Evinacumab (Evkeeza®) 2021 [cited 2023 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evinacumab-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf.
3. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9):560-5.
4. Zorginstituut Nederland. GVS-advies lomitapide (Lojuxta®) bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) 2015 [cited 2023 aug]. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2015/03/23/gvs-advies-lomitapide-lojuxta-bij-homozygote-familiaire-hypercholesterolemie-hofh-lomitapide-lojuxta-bij-homozygote-familiaire-hypercholesterolemie-hofh>.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
6. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022;399(10326):719-28.
7. Centraal Bureau voor de Statistiek, Den Haag/Heerlen; CBS Statline: 2022 [cited 2023 aug]. Available from: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/37296ned/table?ts=1664188924700>.
8. Zorginsituut Nederland. Horizonscan geneesmiddelen: evinacumab (Evkeeza®) 2023 [cited 2023 aug]. Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/evinacumab-cardiovasculaire-aandoeningen-lipidenverlagende-medicatie/versie6>.
9. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277-91.
10. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddelen: evolocumab (Repatha®) [cited 2023 aug]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/evolocumab>.
11. Zorginstituut Nederland. GVS-advies evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie homozygote familiale hypercholesterolemie 2015 [cited 2023 aug]. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2015/12/14/gvs-advies-evolocumab-repatha-bij-hypercholesterolemie-en-gemengde-dyslipidemie-homozygote-familiaire-hypercholesterolemie>.
12. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. 2016. [cited 2022 Feb 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid-disorders-revision-3_en.pdf.

13. Tromp TR, Cuchel M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(6):326-35.
14. Federatie Medisch Specialisten. Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn 2018 [cited 2023 aug]. Available from: https://richtlijnen database.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemie_in_de_2e_en_3e_lijn/startpagina_dyslipidemie.html.
15. NHG, NIV en NVVC. Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) 2019 [cited 2023 aug]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement>.
16. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-818.
17. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-7.
18. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383(8):711-20.
19. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381(9860):40-6.
20. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, Hegele RA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* 2017;136(3):332-5.
21. EMA. European Public Assessment Report (EPAR). Lomitapide (Lojuxta®) 2013 [cited 2023 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lojuxta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
22. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). Lomitapide (Lojuxta®) 2016 [cited 2023 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information_nl.pdf.
23. GA Wells BS, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell, . The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [cited 2023 aug]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.



Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden budget impact analyse met datum 9 oktober 2023, waarin in tabel 1 en 3 regels zijn toegevoegd die per abuis waren weggelaten, dit leidt tot kleine aanpassingen van de meerkosten.

Budget impact analyse van evinacumab Evkeeza® als aanvulling op een dieet en andere low density-lipoproteïne cholesterol (LDL-C) verlagende therapieën voor de behandeling van volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 25 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022042237
Volgnummer	2023035682
Contactpersoon	dr. E. de Groot plv. secretaris WAR CG edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	P.C.G. Klein
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Ultragenyx

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—12
2.3	Kosten per patiënt per jaar—12
2.4	Aannames—13
3	Budgetimpactanalyse—15
4	Conclusie—19
5	Referenties—21

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor evinacumab (Evkeeza®) als aanvulling op een dieet en andere low density-lipoproteïne cholesterol (LDL-C) verlagende therapieën voor de behandeling van volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 **Geregistreerde indicatie**

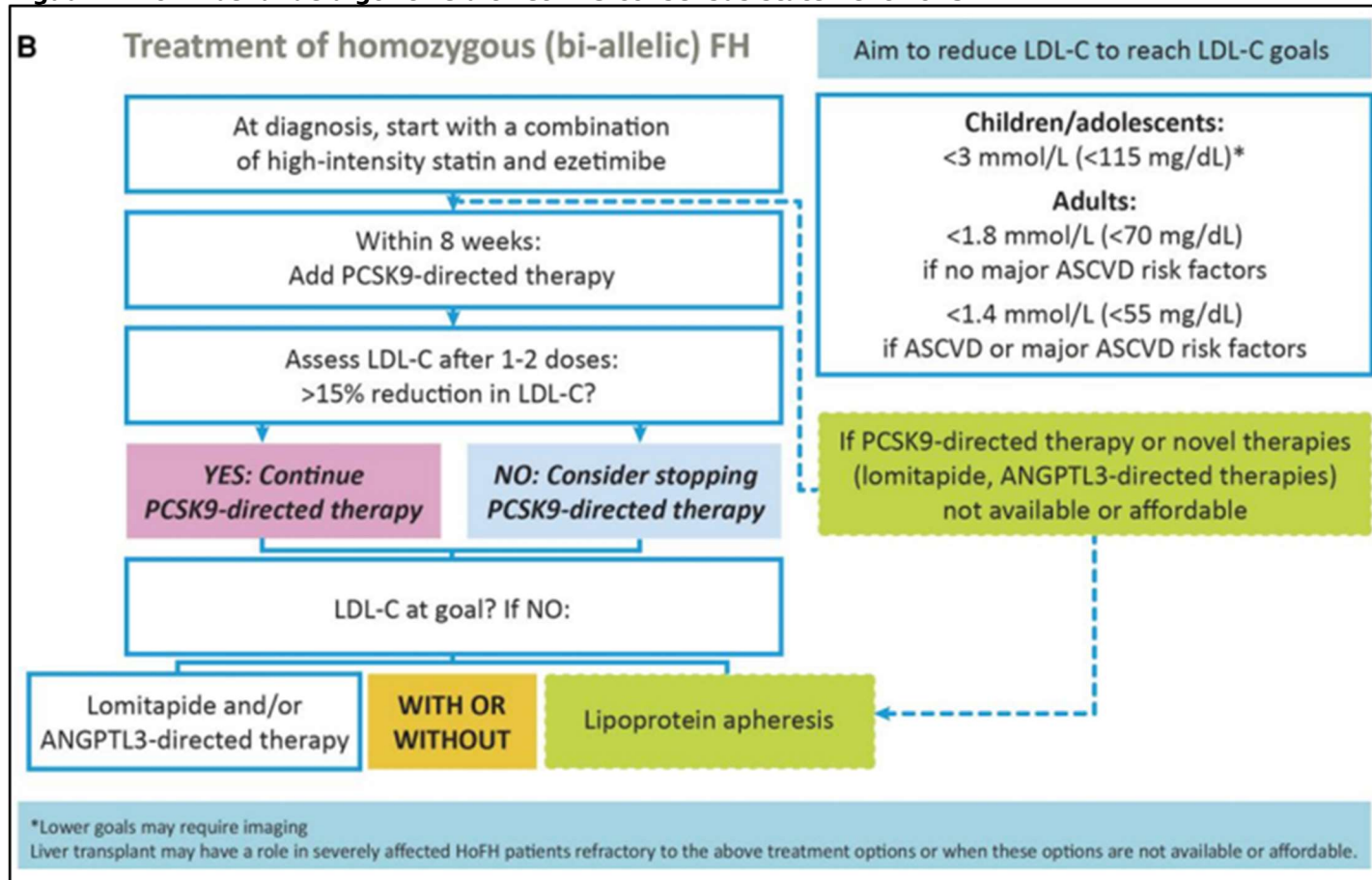
Evinacumab (Evkeeza®) is geregistreerd als aanvulling op een dieet en andere low density-lipoproteïne cholesterol (LDL-C) verlagende therapieën voor de behandeling van volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).^[1] Dit is ook de indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt.

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

De huidige behandeling van HoFH, zoals weergegeven in Figuur 1, bestaat uit het streven naar een maximale verlaging van het LDL-C, gebruikmakend van (gecombineerde) lipiden verlagende middelen. Wanneer met deze lipiden verlagende middelen niet het gewenste resultaat wordt bereikt kunnen evinacumab (een ANGPTL3-directed therapie), lomitapide en/of LDL-afereze ingezet worden. Het Zorginstituut heeft in een eerder advies geconcludeerd dat lomitapide een meerwaarde heeft ten opzichte van LDL-afereze.^[2] LDL-afereze is een interventie waarbij het LDL-C uit het bloed van de patiënt gefilterd wordt. Deze ingreep kan qua intensiviteit en impact op de patiënt vergeleken worden met nierdialyse en wordt in Nederland off-label toegepast. LDL-afereze wordt door de beroepsgroep gezien als een 'last resort' voor patiënten die onvoldoende geholpen worden met het huidige (vergoede) behandelingsarsenaal. Deze BIA richt zich enkel op geneesmiddelkosten waardoor kosten voor LDL-afereze niet meegenomen zijn.

De registratiehouder van evinacumab positioneert het nieuwe geneesmiddel op dezelfde plaats als lomitapide. De registratiehouder beargumenteert dat evinacumab mogelijk voordelen heeft ten opzichte van lomitapide omdat deze behandeling als belangrijk nadeel heeft dat de behandeling vaak slecht getolereerd wordt vanwege het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen. Om deze gastro-intestinale bijwerkingen zo veel mogelijk te beperken dienen patiënten een strikt vetarm dieet te volgen. Ook krijgen patiënten supplementen met vet-oplosbare vitamines en moet de leverfunctie regelmatige gecontroleerd worden.^[3-5, 2] Dit aanvullend dieet en vitamine supplementen zijn niet nodig bij behandeling met evinacumab.

Figuur 1. HoFH behandelalgoritme uit het EAS consensus statement 2023^[6]



Figuur 1 laat zien dat lomitapide, evinacumab en LDL-afereze in principe tegelijk toegepast kunnen worden. Het Zorginstituut merkt op dat, zonder uitspraken te kunnen doen met betrekking tot kosteneffectiviteit, gelijktijdig gebruik van deze middelen onwenselijk lijkt vanwege de hoge lijstprijzen van deze geneesmiddelen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het gelijktijdig gebruik van lomitapide en evinacumab in theorie mogelijk is maar dat dit in de praktijk zelden tot nooit zal voorkomen. Echter, zoals reeds in het farmacotherapeutisch rapport vermeld, kwam combinatie gebruik van deze (dure) middelen wel degelijk voor in de klinische studie. Om de impact van combinatie gebruik op de budgetimpact te schatten neemt het Zorginstituut in deze BIA aan dat een enkele patiënt op deze manier behandeld zal worden (zie hoofdstuk 2.1).

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens een recente schatting van Nederlandse klinisch experts zijn er in Nederland ongeveer 50 adolescente en volwassen HoFH-patiënten zijn.^[7] Echter, niet al deze patiënten zullen in aanmerking komen voor behandeling met evinacumab omdat een deel van deze patiënten voldoende reductie in LDL-C bereikt met de beschikbare lipiden verlagende behandelingen. Deze BIA richt zich alleen op de HoFH patiënten die momenteel niet met lipiden verlagende behandelingen uitkomen. In de praktijk zijn deze patiënten aangewezen op behandeling met lomitapide en/of LDL-afereze.

Voor de berekening van het aantal in aanmerking komende HoFH patiënten identificeert de registratiehouder 4 relevante patiëntgroepen. Het Zorginstituut heeft deze groepen en de omvang daarvan gevalideerd met de beroepsgroep in een scopingoverleg. Het merendeel van de aannames rondom de patiënt aantallen in deze BIA zijn dan ook gebaseerd op de inschattingen van de beroepsgroep. De groepen zijn hieronder nader toegelicht.

- 1 *Prevalente patiënten reeds onder behandeling met evinacumab*
De registratiehouder geeft aan dat er momenteel al 14 patiënten met evinacumab behandeld worden in het kader van een 'early access programma'. Dit zijn 9 patiënten die behandeld worden in het kader van de open label extensiestudie (ELIPSE-OLE) en 5 'compassionate use' patiënten. Voor deze 14 patiënten heeft de registratiehouder evinacumab tijdelijk beschikbaar gesteld in afwachting van vergoeding. Nederlandse klinisch experts verwachten dat deze patiënten de behandeling zullen continueren als evinacumab vergoed wordt. Gedurende een laatste consultatie met de beroepsgroep bleek dat reeds 3 patiënten gestopt zijn met de behandeling met evinacumab. Het Zorginstituut rekent daarom in deze BIA met 11 patiënten die reeds onder behandeling zijn met evinacumab.
- 2 *Prevalente patiënten onder behandeling met lomitapide*
Uit de meest recente gegevens uit de GIPdatabank blijkt dat er in 2022 in totaal 9 Nederlandse HoFH patiënten behandeld werden met lomitapide.^[8]
- 3 *Prevalente patiënten aangewezen op LDL-afereze*
De beroepsgroep weet dat er momenteel 7 HoFH patiënten aangewezen zijn op chronische behandeling met LDL-afereze.
- 4 *Incidente patiënten die voor het eerst in aanmerking komen voor behandeling met evinacumab en/of lomitapide en/of LDL-afereze*
De beroepsgroep schat dat er jaarlijks maximaal 3 patiënten zullen zijn die voor het eerst in aanmerking komen voor behandeling met evinacumab, lomitapide of LDL-afereze.

Zodoende beredeneert het Zorginstituut dat er maximaal 30 Nederlandse HoFH patiënten (=11 + 9 + 7 + 3) zijn die in aanmerking komen en/of behandeld worden met evinacumab, lomitapide en/of LDL-afereze. In de praktijk kunnen patiënten ook met twee of drie van deze therapieën tegelijk behandeld kunnen worden. Daardoor

is het geschatte aantal patiënten in deze BIA mogelijk een overschatting. In hoeverre dit daadwerkelijk het geval is, is voor het Zorginstituut niet duidelijk.

Marktpenetratie

Door de vergelijkbare effectiviteit en het verhoogde gebruiksgemak van evinacumab ten opzichte van lomitapide (en LDL-afereze) verwacht de registratiehouder dat het grootste deel van de Nederlandse HoFH patiënten, die niet uitkomen met huidige lipiden verlagende middelen, behandeld zal gaan worden met evinacumab. Ook de beroepsgroep verwacht dat evinacumab snel opgenomen zal worden in het behandelingsarsenaal, waarbij patiënten die momenteel nog niet met evinacumab behandeld worden de behandeling in het eerste jaar na vergoeding zullen starten. Het Zorginstituut rekent daarom al vanaf het eerste jaar in de budgetimpactanalyse met onderstaande aannames rondom de marktpenetratie.

1 *Prevalente patiënten onder behandeling met evinacumab*

Van de 11 patiënten die momenteel met evinacumab behandeld worden schat de beroepsgroep dat ongeveer 80% met lomitapide behandeld zouden zijn als evinacumab niet beschikbaar was gesteld. Het Zorginstituut gaat daarom uit van gemiddeld 9 patiënten ($11 * 0,80 = 8,8$) die met lomitapide behandeld zouden zijn. De overige 2 patiënten zouden aangewezen zijn op LDL-afereze.

2 *Prevalente patiënten onder behandeling met lomitapide*

Van de 9 patiënten die behandeld worden met lomitapide zullen er, naar verwachting van de beroepsgroep, 6 patiënten overstappen naar behandeling met evinacumab. Bij de overige 3 patiënten is sprake van gewenning aan het volgen van het strikte dieet en het strakke behandelingschema. Voor deze groep patiënten is er in principe geen klinische aanleiding om van behandeling te veranderen. Echter, omdat gelijktijdig gebruik van evinacumab en lomitapide mogelijk is binnen het label maakt het Zorginstituut een additionele aanname dat 1 patiënt van de overige 3 patiënten alsnog behandeld zal worden met een combinatie van evinacumab en lomitapide. Hierdoor zullen uiteindelijk 7 van de 9 patiënten behandeld worden met evinacumab. In totaal zullen 3 patiënten behandeld worden met lomitapide: de overgebleven 2 patiënten die alleen met lomitapide behandeld zullen worden (zonder evinacumab) en de patiënt die de combinatie zal gebruiken.

3 *Prevalente patiënten aangewezen op LDL-afereze*

Van de 7 patiënten die momenteel aangewezen zijn op LDL-afereze zullen er naar verwachting van de beroepsgroep 2 patiënten volledig overstappen op behandeling met evinacumab. De beroepsgroep geeft ook aan te verwachten dat bij de overige 5 patiënten gebruik van evinacumab kan leiden tot minder frequente behoefte aan LDL-afereze. Bijvoorbeeld in plaats van wekelijkse afereze slechts eens per twee of vier weken. Het is echter moeilijk om op dit moment een inschatting van te maken van hoeveel van de overige 5 patiënten evinacumab zal gaan gebruiken en de gevolgen daarvan op LDL-afereze. Dit zal na markttoelating van evinacumab per patiënt afzonderlijk bekeken dienen te worden. Bij gebrek aan gegevens neemt het Zorginstituut vanuit een conservatief oogpunt aan dat ook deze 5 patiënten allen behandeld zullen worden met evinacumab. De beroepsgroep heeft deze aanname bevestigd in de meest recente consultatie ronde

4 *Incidente patiënten die voor het eerst in aanmerking komen voor behandeling met evinacumab, lomitapide en/of LDL-afereze*

Van de 3 nieuwe HoFH patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met evinacumab, lomitapide en/of LDL-afereze schat de beroepsgroep dat er 2

patiënten behandeld zullen worden met evinacumab. Indien evinacumab niet vergoed wordt zullen deze 2 patiënten met lomitapide behandeld worden. De overige patiënt zal aangewezen zijn op LDL-afereze of zal niet aanvullend behandeld worden.

Uit de klinische studie van evinacumab blijkt dat er geen stakers waren binnen de studieperiode van 24 weken. Op basis van dit studieresultaat neemt het Zorginstituut geen stakers mee in de berekening van de BIA. Ook neemt het Zorginstituut aan dat er geen patiënten uitvallen vanwege overlijden.

In totaal komt het Zorginstituut op 29 (jaar 1) tot 33 (jaar 3) patiënten (zie Tabel 1) die in de situatie met evinacumab (=situatie waarin evinacumab beschikbaar is) behandeld zullen gaan worden (met evinacumab en/of lomitapide): 11 patiënten die momenteel al evinacumab ontvangen, 6 patiënten die overstappen van behandeling met lomitapide naar behandeling met evinacumab plus 1 patiënt die de middelen gelijktijdig voorgeschreven krijgt, 2 patiënten die behandeld zullen blijven worden met lomitapide, 7 patiënten die momenteel met LDL-afereze behandeld worden (waarvan 2 volledig zullen overstappen en 5 gelijktijdig gebruik maakt van evinacumab en LDL-afereze) en 2 nieuw te behandelen patiënten per jaar.

Tabel 1. Geschat aantal patiënten behandeld in een situatie met evinacumab

Patiëntgroepen	Aantal patiënten		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Blijven op evinacumab	11	11	11
Stappen over van lomitapide naar evinacumab	6	6	6
Wordt behandeld met combinatie van lomitapide en evinacumab	1	1	1
Blijven behandeld worden met lomitapide	2	2	2
Stappen over van LDL-afereze naar evinacumab (of gelijktijdig gebruik)	7	7	7
Nieuwe patiënten behandeld met evinacumab	2	2	2
Continuering behandeling van (nieuwe) patiënten uit voorgaand(e) jaar(/jaren)		2	4
Totaal	29	31	33

Indien evinacumab niet vergoed wordt in Nederland zullen er naar schatting 20 (jaar 1) tot 24 (jaar 3) patiënten (zie Tabel 2) behandeld worden met lomitapide: 9 patiënten die momenteel evinacumab ontvangen, 9 patiënten die die al behandeld worden met lomitapide, en 2 nieuw te behandelen patiënten per jaar (of 6 incidentie patiënten in jaar 3).

Tabel 2. Geschat aantal patiënten behandeld in een situatie zonder evinacumab

Patiëntgroepen	Aantal patiënten		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Stappen over van evinacumab naar lomitapide	9	9	9
Blijven op lomitapide	9	9	9
Nieuwe patiënten behandeld met lomitapide	2	2	2

Continuering behandeling van (nieuwe) patiënten uit voorgaand(e) jaar(/jaren)		2	4
Totaal	20	22	24

Therapietrouw

In deze BIA wordt gerekend met 100% therapietrouw voor zowel evinacumab als lomitapide.

Indicatieverbreding en (risico op) off-label gebruik

De registratiehouder voorziet mogelijk op korte termijn een uitbreiding voor de behandeling van kinderen met HoFH tussen 5 en 11 jaar. De registratiehouder geeft aan dat hier recent positieve resultaten van een fase-3 studie beschikbaar gekomen zijn.

Off-label gebruik van evinacumab is niet voor de hand liggend gezien het werkingsmechanisme van het middel en de geregistreerde indicatie.

2.2 Substitutie

Evinacumab zal op dezelfde plaats in het behandelalgoritme komen als lomitapide. Patiënten met HoFH die niet voldoende lipiden verlaging bereiken met de standaardbehandelingen en/of lomitapide zijn aangewezen op chronische behandeling met LDL-afereze. De kosten van LDL-afereze worden niet meegenomen in deze BIA omdat deze buiten het farmaciebudget vallen. De aannames die deze BIA hanteert met betrekking tot de substitutie die optreedt bij vergoeding van evinacumab staan in hoofdstuk 2.1 van de BIA onder de kop marktpenetratie.

Het label sluit gelijktijdig gebruik van evinacumab, lomitapide en/of LDL-afereze niet uit. De beroepsgroep heeft aangegeven dat gelijktijdig gebruik van evinacumab en lomitapide zelden tot nooit voor zal komen in de praktijk. Gelijktijdig gebruik van deze therapieën wordt in de BIA meegenomen door aan te nemen dat een enkele patiënt gebruik zal maken van deze combinatie op jaarbasis.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van een injectieflacon met 2,3 ml concentraat met 345 mg evinacumab bedraagt €7.000, excl. BTW. Dit komt overeen met €20,29 per mg evinacumab.

De aanbevolen dosering bedraagt 15 mg/kg toegediend via een intraveneuze infusie van 60 minuten, om de vier weken. In de ECLIPSE studie was het mediane lichaamsgewicht van de studiebevolking 70 kg.^[9, 10] De beroepsgroep heeft aangegeven dat het gemiddelde gewicht van de Nederlandse HoFH patiënten 75,6 kg bedraagt. Het Zorginstituut rekent met dit gemiddelde gewicht in deze BIA. Afgaand op een gemiddeld gewicht van 75,6 kg gebruikt een gemiddelde patiënt ongeveer 3,3 flacons. Afgerond naar boven, vanwege spillage, zijn er 4 flacons nodig om een gemiddelde patiënt te behandelen. Evinacumab wordt eenmaal per vier weken toegediend en het aantal toedieningsmomenten per jaar bedraagt daarmee 13 per patiënt. Een gemiddelde patiënt gebruikt hierdoor per jaar 52 flacons. De kosten per patiënt per jaar komen daarmee uit op €364.000 (=52 flacons x €7.000 per flacon).

De AIP per lomitapide capsule met daarin 5, 10, of 20 mg werkzame stof bedraagt €721,95, excl. BTW. Omdat de kosten per capsule niet verschillen van elkaar, ondanks het verschil in de dosering van de werkzame stof per capsule, hangen de kosten van lomitapide af van het aantal tabletten dat de patiënt per dag inneemt.

In de praktijk blijkt dat circa 4 van de 5 patiënten behandeld worden met één capsule per dag. Slechts 1 op de 5 patiënten gebruikt meer dan 1 capsule per dag. Uit een recente studie blijkt dat de gemiddelde HoFH patiënt 1,2 capsules lomitapide per dag inneemt.^[4] Hiervan uitgaand rekent het Zorginstituut met een gemiddelde kosten van behandeling met lomitapide van €316.214,10 per jaar (= 1,2 capsules * €721,95 per capsule * 365 dagen).

Het Zorginstituut rekent met een bedrag van € 680.214,10 excl. BTW (=€ 364.000,00 +€ 316.214,10) voor de combinatie behandeling van lomitapide en evinacumab op basis van de lijstprijzen van deze middelen.

Het Zorginstituut constateert dat VWS een vertrouwelijk prijsarrangement is overeengekomen met betrekking tot de lijstprijs van lomitapide. In dit kader, heeft de registratiehouder aangegeven open te staan voor een vertrouwelijke onderhandeling over de lijstprijs van evinacumab.

2.4 Aannames

De berekeningen in deze BIA zijn gebaseerd op de volgende aannames:

Hoofdstuk 2.1:

- De komende drie jaar zullen jaarlijks maximaal 27 (jaar 1) tot 31 (jaar 3) HoFH patiënten met evinacumab behandeld gaan worden, waarvan 1 patiënt gelijktijdig behandeld zal worden met lomitapide en evinacumab. Indien evinacumab vergoed wordt zullen er verder 2 patiënten behandeld blijven worden met lomitapide.
- Op dit moment worden in Nederland al 11 patiënten met evinacumab behandeld en zij zullen de behandeling met evinacumab continueren.
 - Mocht evinacumab niet al beschikbaar zijn geweest, dan zou een deel van deze patiënten met lomitapide behandeld zijn. De beroepsgroep geeft aan dat dit om ongeveer 80% van de patiënten zou gaan. In de BIA gaat het Zorginstituut daarom uit van 9 patiënten die behandeld zouden zijn met lomitapide. De overige 2 patiënten zouden aangewezen zijn op LDL-afereze, of zou niet aanvullend behandeld zijn.
- De beroepsgroep weet dat er momenteel 7 patiënten aangewezen zijn op LDL-afereze.
 - Hiervan zullen er 2 patiënten volledig overstappen op evinacumab.
 - De overige 5 patiënten zou mogelijk aanvullend behandeld kunnen worden met evinacumab met als mogelijk gevolg minder frequent aangewezen te zijn op LDL-afereze. Vanuit conservatief oogpunt, en bij gebrek aan gegevens, gaat het Zorginstituut ervan uit dat deze patiënten allen behandeld zullen worden met evinacumab gedurende de tijdshorizon van de BIA. De aannames rondom de schattingen van deze patiënten zijn bevestigd door de beroepsgroep.
- Van de 9 patiënten die momenteel met lomitapide behandeld worden zullen er 6 volledig overstappen naar behandeling met evinacumab. De beroepsgroep acht dit aannemelijk door het betere gebruiksgemak van evinacumab. Van de overige 3 patiënten zal 1 patiënt aanvullend

behandeld worden met evinacumab, naast de behandeling met lomitapide. De overige twee patiënten zal behandeld blijven worden met lomitapide (zonder evinacumab).

- De verwachting van de beroepsgroep is dat evinacumab snel in het behandelingsarsenaal opgenomen zal worden. Daarom neemt het Zorginstituut in deze BIA aan dat patiënten die momenteel nog niet met evinacumab behandeld worden de behandeling in het eerste jaar na het beschikbaar komen van evinacumab zullen starten.
- Jaarlijks zullen er maximaal 3 patiënten voor het eerst in aanmerking komen voor aanvullende behandeling met evinacumab en/of lomitapide en/of LDL-afereze. Hiervan zullen 2 patiënten daadwerkelijk behandeld worden met evinacumab of lomitapide. De overige patiënt zal aangewezen zijn op LDL-afereze.
- Het Zorginstituut neemt in deze BIA aan dat er geen stakers zijn. Dit komt overeen met de resultaten van de klinische studie van evinacumab, waarin 0 patiënten de behandeling staakte.
- Het Zorginstituut neemt ook aan dat er gedurende de 3 jaar in de BIA geen HoFH patiënten uitvallen door overlijden.
- De BIA rekent met een therapietrouw van 100%.

Hoofdstuk 2.2:

- Gelijktijdig gebruik van evinacumab en lomitapide wordt meegenomen in de BIA door te rekenen met 1 patiënt die gebruik maakt van deze combinatie. De beroepsgroep heeft aangegeven dat combinatie gebruik zelden tot nooit zal voorkomen in de praktijk, maar dat dit niet uitgesloten kan worden.

Hoofdstuk 2.3:

- Het gemiddelde gewicht van HoFH patiënten is 75,6 kg, op basis van gegevens van de beroepsgroep.
- Gemiddeld neemt een patiënt 1,2 capsules lomitapide per dag.^[4]
- De prijs van combinatie behandeling met lomitapide en evinacumab is € 680.214,10 op basis van de lijstprijzen van deze middelen.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer evinacumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie HOFH. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3. Resultaten budgetimpactanalyse evinacumab

Situatie met evinacumab				Situatie zonder evinacumab				Totale kosten/jaar inclusief substitutie
Patiëntengroep	Aantal patiënten evinacumab/ lomitapide	Kosten/jaar evinacumab/ lomitapide	Totale kosten/jaar evinacumab/ lomitapide	Patiëntengroep	Aantal patiënten lomitapide	Kosten/jaar lomitapide	Totale kosten/jaar lomitapide	
Jaar 1	29		€ 10.412.642,30	Jaar 1	20		€ 6.008.067,90	€ 4.404.574,40
Prevalente patiënten op evinacumab	24	€ 364.000,00	€ 8.736.000,00	Prevalente patiënten op lomitapide	18	€ 316.214,10	€ 5.691.853,80	
Combinatiegebruik lomitapide + evinacumab	1	€ 680.214,10	€ 680.214,10	Nieuwe patiënten op lomitapide	2	€ 158.107,05*	€ 316.214,10	
Patiënten die behandeld blijven worden met lomitapide	2	€ 316.214,10	€ 632.428,20					
Nieuwe patiënten op evinacumab	2	€ 182.000,00*	€ 364.000,00					
Jaar 2	31		€ 11.504.642,30	Jaar 2	22		€ 6.956.710,20	€ 4.547.932,10
Prevalente patiënten op evinacumab	24	€ 364.000,00	€ 8.736.000,00	Prevalente patiënten op lomitapide	18	€ 316.214,10	€ 5.691.853,80	
Combinatiegebruik lomitapide + evinacumab	1	€ 680.214,10	€ 680.214,10	(Nieuwe) patiënten op lomitapide jaar 1	2	€ 316.214,10	€ 632.428,20	
Patiënten die behandeld blijven worden met lomitapide	2	€ 316.214,10	€ 632.428,20	Nieuwe patiënten op lomitapide jaar 2	2	€ 316.214,10	€ 632.428,20	
(Nieuwe) patiënten op evinacumab jaar 1	2	€ 364.000,00	€ 728.000,00					
Nieuwe patiënten op	2	€ 364.000,00	€ 728.000,00					

evinacumab jaar 2								
Jaar 3	33		€ 12.232.642,30	Jaar 3	24		€ 7.589.138,40	€ 4.643.503,90
Prevalente patiënten op evinacumab	24	€ 364.000,00	€ 8.736.000,00	Prevalente patiënten op lomitapide	18	€ 316.214,10	€ 5.691.853,80	
Combinatiegebruik lomitapide + evinacumab	1	€ 680.214,10	€ 680.214,10	(Nieuwe) patiënten op lomitapide jaar 1 + jaar 2	4	€ 316.214,10	€ 1.264.856,40	
Patiënten die behandeld blijven worden met lomitapide	2	€ 316.214,10	€ 632.428,20	Nieuwe patiënten op lomitapide jaar 3	2	€ 316.214,10	€ 632.428,20	
(Nieuwe) patiënten op evinacumab jaar 1 + jaar 2	4	€ 364.000,00	€ 1.456.000,00					
Nieuwe patiënten op evinacumab jaar 3	2	€ 364.000,00	€ 728.000,00					

* standaard half-cycle correctie toegepast voor nieuwe patiënten in het eerste jaar.

4 Conclusie

Het Zorginstituut schat dat 27 (jaar 1) tot 31 (jaar 3) HoFH patiënten behandeld zullen worden met evinacumab (Evkeeza®), waarvan 1 patiënt behandeld zal worden met de combinatie van lomitapide (Lojuxta®) en evinacumab (Evkeeza®). Eveneens zullen er na vergoeding van evinacumab (Evkeeza®) 2 patiënten behandeld blijven worden met het reeds vergoedde lomitapide (Lojuxta®). Zodoende zullen er in totaal 29 (jaar 1) tot 33 (jaar 3) HoFH patiënten behandeld worden indien evinacumab (Evkeeza®) vergoed wordt. De kosten per patiënt voor behandeling met evinacumab (Evkeeza®) zijn € 364.000 per jaar. In de BIA zijn de kosten van lomitapide (Lojuxta®), geraamd op € 316.214,10 per jaar. Het macrokostenbeslag van de situatie met evinacumab in het basispakket komt hiermee op ongeveer € 10,4 tot 12,2 miljoen. Indien evinacumab niet vergoed zal worden schat het Zorginstituut dat er 20 (jaar 1) tot 24 (jaar 3) HoFH patiënten behandeld zullen worden met lomitapide (Lojuxta®). De kosten hiervan liggen tussen de 6,0 (jaar 1) en 7,6 miljoen (jaar 3). Rekening houdend met substitutie zal de toepassing van evinacumab (Evkeeza®) bij de behandeling van HoFH gepaard gaan met meerkosten van ongeveer € 4,4 (jaar 1) tot 4,6 (jaar 3) miljoen per jaar. Daarbij merkt het Zorginstituut op dat lomitapide (Lojuxta®) vergoed wordt middels het GVS en evinacumab (Evkeeza®) een intramuraal middel betreft.

Het is voor het Zorginstituut niet voldoende duidelijk of, en zo ja hoe vaak, gelijktijdige inzet van evinacumab (Evkeeza®) en lomitapide (Lojuxta®) voor zal komen in de praktijk. De beroepsgroep heeft aangegeven dat gelijktijdig gebruik zelden tot niet voor zal komen in de praktijk, maar dat gelijktijdig gebruik niet uitgesloten kan worden.

Door de claim van de registratiehouder wordt evinacumab (Evkeeza®) vergeleken met lomitapide. LDL-afereze kan ook worden toegepast en wordt door de beroepsgroep als 'rescue' therapie gezien voor patiënten die met aanvullende therapie met lomitapide (Lojuxta®) niet uitkomen of niet behandeld kunnen worden met lomitapide. LDL-afereze wordt in Nederland off-label toegepast en wordt niet vergoed vanuit het farmaciebudget. De kosten van LDL-afereze zijn buiten beschouwing gelaten in deze BIA. Wel zijn er de kosten meegenomen voor enkele patiënten die naar verwachting volledig zullen overstappen van LDL-afereze naar behandeling met evinacumab (Evkeeza®). De beroepsgroep heeft aangegeven dat evinacumab er ook voor kan zorgen dat huidige patiënten die aangewezen zijn op LDL-afereze minder frequent behoefte zouden hebben hieraan. Dit kan kostenbesparingen buiten het farmaciebudget opleveren die niet meegenomen zijn in deze BIA. De mate waarin dit zal gaan gebeuren is voor de beroepsgroep en het Zorginstituut nog onduidelijk.

Als laatste constateert het Zorginstituut dat VWS een vertrouwelijk prijsarrangement overeengekomen is met betrekking tot de prijs van lomitapide (Lojuxta®). In dit kader, heeft de registratiehouder aangegeven open te staan voor een vertrouwelijke onderhandeling over de prijs van evinacumab (Evkeeza®). Bij een gelijke therapeutische waarde adviseert het Zorginstituut dat behandeling met evinacumab (Evkeeza®) niet duurder (per patiënt per jaar) mag zijn dan behandeling met lomitapide (Lojuxta®). Echter, in de praktijk zal opname van evinacumab (Evkeeza®), ook bij een gelijke prijs, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget vanwege de (verwachte) bredere toepassing van het middel bij HoFH patiënten ten opzichte van de toepassing van lomitapide.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 oktober 2023.

5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken evinacumab (Evkeeza). 2022.
2. Zorginstituut Nederland. GVS-advies lomitapide (Lojuxta®) bij homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). 2015.
3. van Lennep JR, Averna M and Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: experiences with lomitapide. *Journal of clinical lipidology* 2015; 9: 607-17.
4. d'Erasmus L, Steward K, Cefalu AB, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *European journal of preventive cardiology* 2022; 29: 832-41.
5. Tromp TR and Cuchel M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Current Opinion in Lipidology* 2022; 33: 326.
6. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *European Heart Journal* 2023: ehad197.
7. Zorginstituut Nederland. Horizonscangeneesmiddelen. Evinacumab. 2023.
8. GIPdatabank. Aantal gebruikers 2018-2022 voor ATC-subgroep C10AX12 : Lomitapide. 2022.
9. EMA. European assessment report evinacumab (Evkeeza). 2022.
10. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 711-20.