

# WAR CG notulen PCSK9-antilichamen evolocumab + alirocumab (Repatha® en Praluent®)

**PCSK9-antilichamen evolocumab + alirocumab (Repatha® en Praluent®) bij bepaalde patiënten met een te hoog cholesterol, eerste bespreking**

10 oktober 2022

## FT-rapport

De beoordelaar licht het FT-dossier toe en stelt de op de voorlegger geformuleerde vragen

## Reactie van de WAR

Er worden veel aannames gedaan, bijvoorbeeld dat de relatieve risicoreductie constant blijft over de tijd en dat er dus een lineair verband bestaat tussen de absolute risicoreductie en de behandelduur. Het is onbekend of deze extrapolatie over 10 jaar mag worden uitgevoerd als de follow-up duur van de studies nog geen 3 jaar betreft. Hierdoor ontstaat er mogelijk een overschatting van het effect op de langere termijn. Daarnaast wordt de aanname gedaan dat het effect onafhankelijk is van de LDL-C spiegel bij baseline en van het gebruik van ezetimib. In de studies zijn er zeer weinig ezetimib-gebruikers, wat de subgroepanalyse bij deze populatie onzeker maakt. Er bestaat een groep patiënten waarvoor vergoeding wordt gevraagd, maar welke niet zijn geïncludeerd in de studies. Dit zijn patiënten die geen CVE hebben gehad en geen perifeer arterieel vaatlijden hebben, maar bijvoorbeeld stabiele angina pectoris hebben. Op basis van het werkingsmechanisme is het mogelijk dat de PCSK9-remmers ook effectief zijn in deze populatie. Er is op dit moment echter geen bewijs voor handen (bijvoorbeeld uit observationele studies of *real world evidence*) die deze aanname ondersteunt. Alvorens er een uitspraak zal worden gedaan over de stand van wetenschap en praktijk, wordt gevraagd of er een aanvullende onderbouwing gegeven kan worden voor gebruik van PCSK9-remmers bij de genoemde populatie.

In de nieuwe claim wordt genoemd dat patiënten in aanmerking kunnen komen voor een PCSK9-remmer indien de LDL-C spiegels de streefwaarde niet bereiken door behandeling met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie. Patiënten hoeven dus niet per se een statine of ezetimib te gebruiken in combinatie met een PCSK9-remmer, indien er sprake is van een intolerantie. Er wordt aangegeven dat het hierbij zeer belangrijk is om kritisch na te gaan of er daadwerkelijk sprake is van een intolerantie, wat slechts een paar procent van de patiënten zou moeten betreffen. Dit zou in de praktijk gevolgd kunnen worden.

## Reactie van de beoordelaar

De beroepsgroep geeft aan dat sommige patiënten inderdaad nog geen event hebben gehad, maar wel zeer hoog risico op een event hebben. Het is wenselijk om deze patiënten ook te behandelen met een PCSK9-remmer.

### Conclusie

De registratiehouder wordt gevraagd om met betere onderbouwing op basis van klinisch bewijs te komen om de aannames die zijn gedaan, beter te onderbouwen. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan observationele studies of *real-world evidence*. De WAR schort haar oordeel op in afwachting van de nieuwe informatie. Op dit moment wordt dus nog geen uitspraak gedaan over de stand van wetenschap en praktijk.

### BIA

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de op de voorlegger geformuleerde vragen

### Reactie van de WAR

De eerste referent kan zich vinden in de berekening van de marktpenetratie en vraagt of patiënten ezetimib moeten hebben gebruikt of niet. Dit blijkt niet duidelijk uit het rapport. De tweede referent vraagt waarom de LDL-C-waarde van een aanzienlijke groep niet bekend is. Het hanteren van een onder- en bovengrens en daarna een minimaal/hoofdscenario is verwarrend, dit zou anders moeten worden opgeschreven. Een WAR-lid vraagt welk scenario het meest waarschijnlijk is.

### Reactie van de beoordelaar

Er is een flowchart gebaseerd op farmadata van Nederlandse patiënten die deze middelen gebruiken. De flowchart wordt toegevoegd aan het rapport. Ten aanzien van de LDL-C-waarde geeft de beoordelaar aan dat de registratiehouder aangeeft dat dit voor een aantal patiënten niet gemeten is. Zij doen de aanname dat de streefwaarde is bereikt. Er wordt gesproken over een hoofdscenario omdat dit scenario het meest waarschijnlijk wordt geacht. In het verleden heeft het Zorginstituut in haar BIA's vaak overschattingen gemaakt, en met dit in ons achterhoofd, verwachten we dat deze schatting hier het meest realistisch is. Het antwoord op de vraag of het middel gebruikt moet zijn is 'ja'.

### FE

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de op de voorlegger geformuleerde vragen

### Reactie van de WAR

De eerste referent beantwoordt de eerste twee vragen met 'ja' (over de gemiddelde leeftijd in het model en de twijfel over de verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden bij start van het model). Referent heeft twijfels over de Smolina en THIN correcties. Dit is heel moeilijk in te schatten. De correcties zijn in het voordeel van het middel en brengen de populatie nog verder af van de Nederlandse populatie. Ook op de laatste vraag antwoordt referent 'ja' (de referent is het eens met de verdere kritiekpunten in het dossier). Het is voor de tweede referent niet duidelijk waarom de Smolinafactor is toegepast. De utiliteiten lijken hoog. De tabel uit het rapport laat andere getallen zien dan de utiliteiten in het model. Dit is onduidelijk. Het moet naar de registratiehouder duidelijk gemaakt worden dat de validatie onvoldoende is. Een belangrijk punt dat duidelijk

gemaakt moet worden is dat er ook mensen zijn die stoppen, dit moet worden aangepast in het model. De mantelzorg is erg laag ingeschat. Het verschil tussen deterministische en probabilistische ICER is heel groot; bij de PSA lijken de effecten kleiner. De registratiehouder moet uitleggen welk model het meest valide is. In Tabel 5 en 6 staan hazard rates uit de studie. Later komen andere hazard rates aan bod (uit het model). Het is onduidelijk hoe deze te herleiden zijn.

**Zorginstituut Nederland**

**PCSK9-antilichamen evolocumab + alirocumab (Repatha® en Praluent®)  
bij bepaalde patiënten met een te hoog cholesterol, eerste bespreking**

Zorginstituut Nederland

13 februari 2023

FT rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich vinden in de aangepaste eindconclusie. Er wordt genoemd dat de analyse van de FOURIER studie van Erviti et al. interessant is, maar dat er vanwege de opzet van de analyse geen conclusies aan verbonden kunnen worden. Het is goed en 'geruststellend' dat het Zorginstituut contact heeft gezocht met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) betreffende de inhoudelijke beoordeling van deze publicatie.

Conclusie

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

BIA rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de vragen zoals geformuleerd op de voorlegger

Reactie van de WAR

De referenten kunnen zich vinden in de tekstuele toevoeging in de BIA.

FE-rapport

De beoordelaar licht het dossier toe en stelt de in de oplegger geformuleerde vragen.

Reactie van de WAR

De referenten zijn tevreden over de georganiseerde validatiesessie, al verandert het de conclusies eigenlijk niet. Ze zijn iets meer overtuigd van de keuze om het model te baseren op de ODYSSEY OUTCOMES studie, maar het blijft wel enigszins wringen. De utiliteiten in de basecase zijn echt te hoog. Hoger dan de gemiddelde Nederlandse populatie is eigenlijk niet juist. Omdat de impact op de ICER klein is, is het acceptabel het nu te laten bij een opmerking in het rapport. Na enige discussie stemt de WAR ermee in om de ICER range los te laten en uit te gaan van één base case ICER, namelijk de ICER die de registratiehouders rapporteren. Hierbij moet wel extra nadruk gelegd worden op de onzekerheden omtrent overleving. De passage dat patiënten in Nederland minder fit zijn en dat het verwachte voordeel daarom groter zal zijn (en de ICER lager) hoort volgens de referenten niet thuis in de conclusie. Dit is namelijk

hoogst onzeker.

**Zorginstituut Nederland**

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de aangepaste rapporten. De conclusie van het FE rapport dient wel anders geformuleerd te worden.