Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon
mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

0530.2015159403

Datum 19 januari 2016
Betreft GVS rapport 16/01 evolocumab (Repatha®)

Onze referentie
2015159403

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 augustus 2015 (CIBG-15-0736) heeft u Zorginstituut Nederland (ZINL) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of evolocumab (Repatha®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Evolocumab is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse cholesterolverlagende middelen, de PCSK9-antilichamen. Het is beschikbaar als voorgevulde spuit voor subcutane injectie met 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing. Het is geregistreerd voor de volgende indicaties:

1. Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie:
bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:
- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

De aanbevolen dosis hierbij is 140 mg 1x/2 weken of 420 mg 1x/maand.

2. Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH):
in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiaire hypercholesterolemie.

De aanvangsdosis is subcutaan 420 mg 1x/maand; bij onvoldoende respons na 12 weken te verhogen naar 420 mg 1x/2 weken. De aanvangsdosis bij patiënten die aferese ondergaan is 420 mg 1x/2 weken.

Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
Evolocumab is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS vanwege een verschil in klinisch relevante eigenschappen en een verschil in toedieningsweg.

Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde te worden bepaald en tevens een farmaco-economische analyse.

Therapeutische waarde
Bij de behandeling van hypercholesterolemie als aanvulling op het dieet bij familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie:

- indien een max. verdraagbare statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een *therapeutische minderwaarde* ten opzichte van ezetimibe op grond van harde eindpunten.
- indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab *een therapeutische meerwaarde* ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico op grond van surrogaat eindpunten.

Patiënten met een voldoende hoog risico zijn daarbij gedefinieerd als:

1. patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote).
2. secundaire preventie bij de volgende groepen patiënten met een hoog cardiovasculair risico:
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
   - patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die voldoende is vastgesteld en gedocumenteerd[1]

Bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie:
als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft evolocumab bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van lomitapide, behalve bij 2 kleine subgroepen patiënten waarbij er geen restactiviteit is van de LDL receptor (waardoor een PCSK9-antilichaam niet zal werken):

- homozygote 'nul-mutaties' van de LDL receptor (zonder restactiviteit van de LDL-receptor);
- of autosomaal recessieve hypercholesterolemie (waarbij de LDL receptor ook niet werkzaam is).

Budget impact analyse
De budget impact analyse is opgesteld voor de behandeling van bovengenoemde patiëntgroepen waarvoor in het farmacotherapeutisch rapport een therapeutische meerwaarde is geconcludeerd. Evolocumab is het eerste middel van de nieuwe groep PCSK-9 inhibitors. Echter, er zullen snel meer middelen uit deze behandelklasse op de markt komen. Een maximale marktpenetratie van 50% lijkt reëel. Rekening houdend met 14.000 tot 20.400 potentiële patiënten en een maximale marktpenetratie van 50% over drie jaar, kan opname op lijst 1B van het GVS van evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie gepaard gaan met totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €42 - €62 miljoen in 2018. Indien alle patiënten worden meegenomen die in aanmerking komen voor behandeling met PCSK9-antilichamen zullen de kosten verdubbelen.

[1] Echte statine-intolerantie treedt bij max. 2% van de patiënten op; vermeende statine-intolerantie bij max. 30%. Bepalen van echte statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie (European Heart Journal 2015; 36:1012-22).

Bij deze schatting bestaat onzekerheid over het werkelijke aantal patiënten dat onvoldoende resultaat behaalt met (statine+) ezetimibe en de plaatsbepaling van evolocumab in het behandelalgoritme bij hypercholesterolemie.

Farmaco-economische analyse
De farmaco-economische analyse is van voldoende methodologische kwaliteit om de kosteneffectiviteit te kunnen berekenen.

De aanvragers hebben geen economische analyse gepresenteerd voor de zeer kleine groep patiënten met homozygote hypercholesterolemie. Het Zorginstituut heeft aangenomen dat de kosteneffectiviteit voor deze groep patiënten van dezelfde orde van grootte zal zijn als die voor de groep met heterozygote hypercholesterolemie.
De aanvragers rapporteren de volgende ICERs voor de drie patiëntengroepen: €31.032/QALY voor heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), €63.057/QALY voor statine intolerante (SI) patiënten en €90.473/QALY voor de very high risk (VHR) groep.
Het Zorginstituut is van mening dat het passender was geweest om in de analyse rekening te houden met extra ongemak als gevolg van toediening van evolocumab middels een injectie. Incorporeren van een passende kleine negatieve correctie op de kwaliteit van leven leidt tot ICERs van respectievelijk €33.811/QALY voor HeFH patiënten, €73.552 /QALY voor SI patiënten en €108.419/QALY voor VHR patiënten.

Gezien de ziektelast wordt voor de groep hoog risico SI patiënten een referentiewaarde van €20.000/QALY relevant geacht. Voor zowel de groepen VHR en HeFH, wordt een referentiewaarde van €50.000/QALY relevant geacht.
De ICERs voor zowel hoog risico SI patiënten als VHR patiënten liggen ruim €40.000/QALY boven de relevante referentiewaarde. Alleen de ICER voor HeFH patiënten is lager dan de referentiewaarde.

De kans dat behandeling met evolocumab ten opzichte van behandeling met placebo kosteneffectief is bij hoog risico SI patiënten, is 27% bij de relevant geachte referentiewaarde van €20.000/QALY. Bij HeFH is deze kans 95% en voor VHR patiënten is deze kans 0% ten opzichte van de referentiewaarde van €50.000/QALY. Indien de berekening wordt aangehouden met een negatieve correctie op kwaliteit van leven vanwege injecteren, bedragen deze kansen respectievelijk 20%, 89% en 0%.

Indien de prijs van het geneesmiddel met 30% wordt verlaagd, zal de ICER tevens voor de hoog risico SI groep onder de waarde van €20.000/QALY vallen. Echter, de grootste groep patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd, bestaat uit VHR patiënten. Indien de prijs van het geneesmiddel met 60% wordt verlaagd, kan de interventie voor alle drie de subgroepen als kosteneffectief worden beschouwd.

Advies
Evolocumab, de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse cholesterolverlagende middelen, de PCSK-9-antilichamen, is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Het komt op basis van een therapeutische meerwaarde en een voldoende onderbouwde kosteneffectiviteit in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Wij concluderen het volgende betreffende de kosteneffectiviteit:
- voor de patiëntengroep met heterozygote familiaire hypercholesterolemie acht het Zorginstituut de kans 95% dat behandeling met evolocumab kosteneffectief is bij een relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY. De kans is daarmee zeer groot dat de kosteneffectiviteit voor deze groep gunstig is. Wij veronderstellen dat kosteneffectiviteit voor de groep patiënten homozygote familiaire hypercholesterolemie van dezelfde orde van grootte zal zijn.
- voor de patiëntengroep van hoog risico statine intolerante patiënten is de kans 27% dat behandeling met evolocumab kosteneffectief is bij een relevant geachte referentiewaarde van €20.000/QALY. De kans is daarmee groot (73%) dat de kosteneffectiviteit ongunstig is;
- voor de very high risk patiëntengroep is de kans 0% dat behandeling met evolocumab kosteneffectief is bij een relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY. De kans is daarmee zeer groot dat de kosteneffectiviteit voor deze groep ongunstig is.

De geschatte budgetimpact van evolocumab voor de behandeling van bovengenoemde patiëntengroepen is aanzienlijk, namelijk €42 - €62 miljoen in 2018. Gegeven de beperkte toegestane groei van het zorgbudget en de zeer ongunstige kosteneffectiviteit van evolocumab bij SI en VHR patiënten, zal opname van evolocumab leiden tot verdringing van andere kosteneffectievere zorg. Dit leidt tot gezondheidsverlies op populatieniveau en is een zwaarwegend argument tegen handhaving van evolocumab in het verzekerde pakket bij de huidige prijsstelling.

Wij adviseren u om evolocumab alleen op te nemen in het GVS voor de patiëntengroep van familiaire hypercholesterolemie (homozygote en heterozygote). Voor de overige groepen adviseren wij om evolocumab niet op te nemen in het GVS, tenzij u door prijsonderhandeling de kosteneffectiviteit van het middel kunt verbeteren en de impact op het zorgbudget kunt reduceren. Naar onze inzichten zou de prijs van evolocumab met ten minste 60% moeten dalen om ook voor de patiëntengroepen van statine intolerante patiënten en very high risk patiënten, in de buurt te komen van de referentiewaarden voor kosteneffectiviteit die we voor deze groepen relevant achten.

Bij opname in het GVS is het bovendien van belang om bijlage 2 voorwaarden te verbinden aan de vergoeding voor die groepen in de geregistreerde patiëntenpopulatie waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld.

Evaluatie
Om het feitelijk gebruik in de praktijk te kunnen evalueren, zal het Zorginstituut het gebruik van evolocumab actief volgen door het uitvoeren van halfjaarlijkse metingen. Wij kijken hierbij naar de volgende punten:

- Het feitelijke aantal behandelde patiënten ten opzichte van het geraamde aantal behandelde patiënten;
- Gepast gebruik van behandeling met evolocumab, toegevoegd aan behandeling met (statines en) ezetimibe;
- De feitelijke kostenontwikkeling ten opzichte van de kostenraming;

Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om opnieuw de positie van evolocumab te beoordelen. Wij zullen u in 2018 informeren over het resultaat van onze metingen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
19 januari 2016

Onze referentie
2015159403

Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 16/01
evolocumab (Repatha®)

Datum 14 december 2015
Status definitief

Colofon

Zaaknummer	2015064741
Volgnummer	2015095321

Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5
1.1 Evolocumab (Repatha®)—5
1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2 Gelijke toedieningsweg n.v.t.—7
2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9
3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
3.3 Beoordeling budget impact analyse—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

1 Inleiding

In de brief van 10 augustus 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel evolocumab (Repatha®).

1.1 Evolocumab (Repatha®)

Samenstelling
Elke voorgevulde spuit voor s.c. injectie bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

Geregistreerde indicaties
Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie
bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:
• in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
• alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH)
in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiaire hypercholesterolemie. Het effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld.

Dosering
Primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie bij volwassenen:
De aanbevolen dosis is s.c. 140 mg 1x/2 weken of 420 mg 1x/maand; de twee doses zijn klinisch gelijkwaardig.
Homozygote familiaire hypercholesterolemie bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder: De aanvangsdosis is s.c. 420 mg 1x/maand; bij onvoldoende respons na 12 weken verhogen naar 420 mg 1x/2 weken. De aanvangsdosis bij patiënten die aferese ondergaan is 420 mg 1x/2 weken.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor een aantal subpopulaties van de geregistreerde indicatie, waarvoor de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ezetimibe claimt. Het betreft patiënten met hypercholesterolemie en een zeer hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen (CVE). Het gaat daarbij specifiek om patiënten bij wie, ondanks maximaal verdraagbare dosis statine, het niet lukt om de LDL-C waarde te reduceren tot onder de streefwaarde als gesteld in de gehanteerde richtlijnen van de beroepsgroep, en die een zeer verhoogd risico hebben op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
Deze claim is van toepassing op de volgende subpopulaties:
A. Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie, te weten
1. patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
2. patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
3. patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn
B. Patiënten met familiaire hypercholesterolemie (FH), waaronder
1. Heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), volwassenen

2. Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH), volwassenen en adolescenten >12 jaar.

Evolocumab is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS vanwege een verschil in klinisch relevante eigenschappen en een verschil in toedieningsweg en komt daarmee in aanmerking voor opname op lijst 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige cholesterolverlagende middelen die zijn opgenomen in het GVS in aanmerking. Statinen, ezetimibe, galzuurbindende harsen, fibraten, nicotinezuur(analoga) en lomitapide zijn in het GVS opgenomen voor de indicatie 'primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie en/of homozygote familiaire hypercholesterolemie'. Dit zijn echter allen middelen die oraal worden toegediend. Evolocumab wordt toegediend via een subcutane injectie. Om die reden zijn er geen middelen, waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst in het GVS.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied
n.v.t.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg
n.v.t.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
n.v.t.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen
n.v.t.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Evolocumab (Repatha®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS op grond van een verschil in toedieningsweg.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan evolocumab (Repatha®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of evolocumab in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Zie het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van evolocumab dat als bijlage is toegevoegd.

Bij de behandeling van hypercholesterolemie als aanvulling op het dieet bij familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

- indien een max. verdraagbare dosis statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een *therapeutische minderwaarde* ten opzichte van ezetimibe op grond van harde eindpunten.

- indien een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab *een therapeutische meerwaarde* ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico op grond van surrogaat eindpunten.

Patiënten met een voldoende hoog risico zijn daarbij gedefinieerd als:
1. patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote).
2. secundaire preventie bij de volgende groepen patiënten met een hoog cardiovasculair risico:
- patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
- patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
- patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die voldoende is vastgesteld en gedocumenteerd[1]

Bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie:
als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van lomitapide.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

De aanvrager claimt dat behandeling met evolocumab leidt tot een winst in QALYs en een toename in kosten. De aanvragers rapporteren de volgende ICERs voor de drie patiëntengroepen: €31.032/QALY voor HeFH, €63.057/QALY voor SI en €90.473/QALY voor VHR.

Het Zorginstituut is van mening dat de kleine disutiliteit voor het toedienen van evolucumab middels een injectie in de base case opgenomen had moeten worden. Incorporeren van de disutiliteit leidt tot ICERs van respectievelijk **€33.811/QALY** voor HeFH patiënten, **€73.552 /QALY** voor SI patiënten en **€108.419/QALY** voor VHR patiënten.

Veruit het grootste deel van de kosten in het model worden bepaald door de geneesmiddelkosten van evolocumab. Daardoor heeft de prijs van evolocumab zeer grote invloed op de hoogte van de ICER.

[1] Echte statine-intolerantie treedt bij max. 2% van de patiënten op; vermeende statine-intolerantie bij tot 30%. Bepalen van echte statine-intolerantie:
statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie (European Heart Journal 2015; 36:1012-22)

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant, laten zien dat de kans dat behandeling met evolocumab ten opzichte van behandeling met placebo kosteneffectief is bij hoog risico SI patiënten, 27% is bij een referentiewaarde van €20.000/QALY. Bij HeFH is deze kans 95% en voor VHR patiënten is deze kans 0% ten opzichte van de referentiewaarde van €50.000/QALY. Indien de base case met disutiliteit wordt aangehouden, bedragen deze kansen 20%, 89% en 0% respectievelijk.

Conclusie: de kosteneffectiviteit is voldoende onderbouwd.

3.3 Beoordeling budget impact analyse

Rekening houdend met 14.000 tot 20.400 potentiële patiënten, een maximale marktpenetratie van 50% over drie jaar kan opname op lijst 1B van het GVS van evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie gepaard gaan met totale meerkosten van ten laste van het farmaciebudget van €42- €62 miljoen in 2018.

Hierbij bestaat onzekerheid over het werkelijke aantal patiënten dat onvoldoende resultaat behaalt met (statine+) ezetimibe en de plaatsbepaling van evolocumab in het behandelalgoritme bij hypercholesterolemie.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Evolocumab (Repatha®) komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B.
Voor specifiek gedefinieerde zeer hoog risicopatiënten heeft toevoeging van evolocumab bij familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie een *therapeutische meerwaarde* indien een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is.

Opname in het GVS voor deze subgroepen gaat gepaard met meerkosten voor het farmaciebudget van €42- €62 miljoen in 2018.

De kosteneffectiviteit is voldoende onderbouwd.

Zorginstituut Nederland

Farmaco-Economisch rapport voor evolocumab (Repatha®) bij de behandeling van hypercholesterolemie

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

Datum 14 december 2015
Status definitief

Colofon

Zaaknummer	2015064741
Volgnummer	2015120250

Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. N. Dragt, P. Makai
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Amgen

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—9
1.1 Geregistreerde indicatie—9
1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—10
1.3 Epidemiologie—12
1.4 Ziektelast—12
1.5 Onderzoeksvraag—14

2 Methoden—15
2.1 Literatuurstudie—15
2.2 Keuze vergelijkende behandeling—17
2.3 Analyse techniek—17
2.3.1 Soort analyse—17
2.3.2 Economisch model—18
2.3.3 Modelaannames—20
2.3.4 Cohortgrootte—20
2.3.5 Cyclusduur—21
2.3.6 Tijdshorizon—21
2.3.7 Perspectief—21
2.3.8 Discontering—21
2.3.9 Discussie analyse techniek—21
2.3.10 Conclusie analyse techniek—22
2.4 Inputgegevens—22
2.4.1 Studiepopulatie—22
2.4.2 Effectiviteit—24
2.4.2.1 Klinische effecten—24
2.4.2.2 Transitiekansen—26
2.4.3 Utiliteiten—28
2.4.4 Kosten—29
2.4.4.1 Directe medische kosten—29
2.4.4.2 Directe niet-medische kosten—31
2.4.4.3 Indirecte niet-medische kosten—32
2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses—33
2.5.1 Validatie—33
2.5.1.1 Interne validatie—33
2.5.2 Gevoeligheidsanalyses—33
2.5.2.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—33
2.5.2.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses—35
2.5.2.3 Scenarioanalyses—35

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—37
3.1 Incrementele en totale effecten—37
3.2 Incrementele en totale kosten—38
3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio ’s—39
3.4 Gevoeligheidsanalyses—40
3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—40
3.4.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses—42
3.4.3 Scenarioanalyses—47

4 Discussie en Conclusies—53

5 Appendix A—55

6 Literatuur—59

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van evolocumab (Repatha®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Evolocumab (Repatha®) is geïndiceerd voor hypercholesterolemie. Vergoeding is aangevraagd voor drie groepen patiënten met hypercholesterolemie, allen met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, die onvoldoende respons hebben met de huidige lipidenverlagende therapie.
Het gaat om zeer hoog risico patiënten (VHR) met een historie van ≥2 cardiovasculaire events (CVE) of diabetes mellitus type 2 (DM2) en ≥1CVE, hoog risico patiënten met statine intolerantie (SI), patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), of patiënten met homozygote familiare hypercholesterolemie (HoFH).

Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde geconcludeerd van toevoeging van evolocumab aan een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe, vergeleken met toevoeging van placebo aan een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe bij patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote) en patiënten met een hoog cardiovasculair risico (doorgemaakt CVE èn een recidief CVE; DM2 èn een doorgemaakt CVE). Voor hoog risico (historie ≥1CVE) patiënten met een gedocumenteerde statine intolerantie heeft toevoeging van evolocumab aan ezetimibe een therapeutische meerwaarde vergeleken met placebo.
Bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie en als aanvulling op het dieet, indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lomitapide.

De aanvragers hebben een farmaco-economische evaluatie opgesteld voor de patiëntgroepen VHR, SI en HeFH.

Economische Evaluatie
De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. De aanvragers hebben een zeer uitgebreide en complexe analyse opgesteld. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. Er zijn 24 gezondheidstoestanden en er wordt gebruik gemaakt van een predictiemodel om de relatie tussen LDL-C verlaging en optreden van CVE te voorspellen voor bovengenoemde drie patiëntenpopulaties. De studieresultaten gemeten over een periode van 12 weken tot 4 jaren zijn geëxtrapoleerd naar een levenslange tijdsperiode. De analyse is uitgevoerd vanuit het volledig maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling
In de economische evaluatie is toepassing van statines+ezetimibe+evolocumab vergeleken met toepassing van statines+ezetimibe+placebo. Voor de groep statine-intolerante patiënten is de vergelijking ezetimibe+evolocumab versus ezetimibe+placebo gemaakt.

Effecten
De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG).
De aanvrager rapporteert voor de HeFH patiënten een gemiddelde gezondheidswinst van 1,65 QALY en 2,0 LYG per patiënt door inzet van evolocumab. Voor de hoog risico SI patiënten wordt een gemiddelde gezondheidswinst van 1,05 QALY en 1,06 LYG gerapporteerd. Voor de groep VHR patiënten wordt een gezondheidswinst van 0,59 QALY en en 0,61 LYG gerapporteerd.

Kosten
In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen.
De aanvragers rapporteren in de base case voor de HeFH patiënten gemiddelde incrementele kosten per patiënt van €66.572. Voor de hoog risico SI patiënten worden gemiddelde incrementele kosten van €66.574 gerapporteerd. Voor de VHR patiënten worden incrementele kosten van €46.357 gerapporteerd.

Kosteneffectiviteit
De aanvrager claimt dat behandeling met evolocumab leidt tot een winst in QALYs en een toename in kosten. De aanvragers rapporteren de volgende ICERs voor de drie patiëntengroepen: € 31.032/QALY voor HeFH, € 63.057/QALY voor SI en €90.473/QALY voor VHR.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van parameters die aangrijpen op de relatie van LDL-C verlaging en optreden van en overlijden als gevolg van CVE. Ook het includeren van een kleine disutiliteit voor het moeten toedienen van evolocumab middels een injectie, had een groot effect op de ICER bij de VHR en SI groep.
Het Zorginstituut is van mening dat de disutiliteit in de base case opgenomen had moeten worden. Incorporeren van de disutiliteit leidt tot ICERs van respectievelijk **€ 33.811/QALY** voor HeFH patiënten, **€ 73.552 /QALY** voor SI patiënten en **€ 108.419/QALY** voor VHR patiënten.

Veruit het grootste deel van de kosten in het model worden bepaald door de geneesmiddelkosten van evolocumab. Daardoor heeft de prijs van evolocumab zeer grote invloed op de hoogte van de ICER.

De ziektelast voor de groep HeFH patiënten is berekend op 0,49, voor hoog risico SI patiënten op 0,25 en voor VHR patiënten 0,40. Gezien de ziektelast wordt voor de groep hoog risico SI patiënten een referentiewaarde van €20.000/QALY als relevant geacht. Voor zowel de groepen VHR en HeFH, wordt een referentiewaarde van €50.000/QALY relevant geacht.
De ICERs voor zowel hoog risico SI patiënten als VHR patiënten liggen ruim €40.000/QALY boven de relevante referentiewaarde. Alleen de ICER voor HeFH patiënten is lager dan de referentiewaarde.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant, laten zien dat de kans dat behandeling met evolocumab ten opzichte van behandeling met placebo kosteneffectief bij hoog risico SI patiënten, 27% is bij een referentiewaarde van €20.000/QALY. Bij HeFH is deze kans 95% en voor VHR patiënten is deze kans 0% ten opzichte van de referentiewaarde van €50.000/QALY. Indien de base case met

disutiliteit wordt aangehouden, bedragen deze kansen 20%, 89% en 0% respectievelijk.

Indien de prijs van het geneesmiddel met 30% wordt verlaagd, zal de ICER tevens voor de SI groep onder de waarde van €20.000/QALY vallen. Echter, de grootste groep patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd, bestaat uit VHR patiënten. Indien de prijs van het geneesmiddel met 60% wordt verlaagd, kan de interventie voor alle drie de subgroepen als kosteneffectief worden beschouwd.

Eindconclusie
Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De gehanteerde analyse techniek
  - Er is gebruik gemaakt van een Britse database om het predictiemodel te valideren en calibratiefactoren te berekenen. Het is onduidelijk of deze calibratiefactoren goed zijn om in de Nederlandse situatie het juiste aantal CVEs te kunnen voorspellen voor alle subpopulaties. De aanvragers hebben een externe validatie uitgevoerd met een Nederlands VHR cohort in de ziekenhuissetting. Mogelijk dat het model voor de andere indicaties, die een lager risico op CVE hebben, een te hoog aantal CVE voorspelt.

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling.
  - Voor de groep hoog risico SI patiënten, bestaat de groep in het model uit patiënten met zowel een historie van ≥1CVE als DM2 zonder historie van CVE. Alleen voor de groep met een historie van ≥1CVE is echter een therapeutische meerwaarde geconcludeerd. In de rapportage is aangenomen dat de resultaten van de hele groep representatief zijn voor de subgroep met historie van ≥1CVE.
  - De inputgegevens van LDL-C verlaging en risico op CVE zijn verkregen door subgroepanalyses uit te voeren binnen vergelijkende studies. Uitleg over de gehanteerde aanpak is summier. Het is niet duidelijk of de patiëntkarakteristieken in de vergelijkende armen goed overeenkomen of dat gecorrigeerd had moeten worden.
  - In het model zijn Nederlandse basisutiliteiten gebruikt die worden gecombineerd met Engelse utiliteiten voor de gezondheidstoestanden voor CVE, die afkomstig zijn van een zeer kleine studie. De Britse utiliteiten worden met een correctiefactor opgehoogd, die gelijk is aan het verschil tussen Britse en Nederlandse basisutiliteiten.
  - De fabrikant heeft in een scenario analyse de impact onderzocht van het hanteren van een disutiliteit als gevolg van toediening middels injectie van evolocumab. De disutiliteit had in twee van de patiëntpopulaties een grote impact op de ICER. Het Zorginstituut is van mening dat de disutiliteit in de base case opgenomen had moeten worden.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat met bovenstaande kritiekpunten in acht nemend, de kosteneffectiviteitsanalyse van evolocumab bij de behandeling van hypercholesterolemie van voldoende methodologische kwaliteit is.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 december 2015.

1 Inleiding

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

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van evolocumab (Repatha®) voor de hypercholesterolemie.

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:
- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

Evolocumab is geregistreerd voor de indicaties:

"1. -bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:
• in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
• alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.
2. -in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH)".[1]

Er wordt vergoeding aangevraagd voor een beperktere populatie, namelijk patiënten met hoog 10 jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. De aanvragers benoemen de volgende subgroepen:
A. Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie, te weten
1. patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event (CVE) én een recidief CVE
2. patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) én een doorgemaakt CVE
3. patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn
B. Patiënten met familiaire hypercholesterolemie (FH), waaronder
1. Heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), volwassenen
2. Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH), volwassenen en adolescenten >12 jaar.

In het farmacotherapeutisch dossier is een therapeutische waarde geformuleerd voor de volgende patiëntenpopulaties en plaats in het behandelalgoritme:
- indien een max. verdraagbare statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een *therapeutische minderwaarde* ten opzichte van ezetimibe.

- indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab *een therapeutische meerwaarde* ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico.

Patiënten met een voldoende hoog risico zijn daarbij gedefinieerd als:

1. patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote).
2. secundaire preventie bij de volgende groepen patiënten met een hoog cardiovasculair risico:
    - patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
    - patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
    - patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die voldoende is vastgesteld en gedocumenteerd*

*Echte statine-intolerantie treedt bij max. 2% van de patiënten op; vermeende statine-intolerantie bij tot 30%. Bepalen van echte statine-intolerantie:
- het moet gaan om gedocumenteerde bewezen statine-intolerantie. Statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie.[2]
- bevestiging van de diagnose in aangewezen centra met voldoende expertise

<u>Bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie:</u>
als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van lomitapide, behalve bij 2 kleine subgroepen patiënten waarbij er geen restactiviteit is van de LDL receptor (waardoor een PCSK9-antilichaam niet zal werken):
- of homozygote 'nul-mutaties' van de LDL receptor (met geen restactiviteit van de LDL-receptor
- of autosomaal recessieve hypercholesterolemie (waarbij de LDL receptor ook niet werkzaam is)

<u>Discussie:</u>
De aanvragers hebben voor de groep statine intolerante patiënten alleen vergoeding aangevraagd voor hoog risico patiënten. Hoog risico definiëren zij als het hebben van DM2 of het hebben doorgemaakt van minstens één CVE. Op basis van de conclusies in het farmacotherapeutisch rapport ziet het Zorginstituut alleen plaats voor de groep patiënten met een historie van CVE.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Pathofysiologie aandoening
Hyperlipidemie, waaronder primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie, zijn vetstofwisselingsstoornisen, waarbij er sprake is van een abnormaal verhoogd lipidengehalte in het bloed. Bij primaire hypercholesterolemie is er een te hoog gehalte cholesterol in het bloed. De oorzaak van de vetstofwisseling kan verworven, maar ook erfelijk zijn (familiare hypercholesterolemie, HF).

LDL-cholesterol (low density cholesterol) is de primaire component van het totale cholesterolgehalte. Een verhoogde concentratie LDL cholesterol speelt een belangrijke rol bij de vorming van artherosclerotische plaques. Een belangrijke complicatie van te hoog (LDL) cholesterolgehalte is het optreden van hart- en vaatziekten (HVZ). De kans op hart- en vaatziekten (HVZ) neemt toe naarmate de concentratie LDL-cholesterol en totale cholesterol (TC) in het serum hoger is.

LDL cholesterol wordt in de normale situatie verwijderd uit de bloedsomloop door LDL-receptoren (LDLR) op levercellen. In geval van erfelijke hypercholesterolemie is er een autosomaal dominante genmutatie die de functie van deze LDL-receptor beïnvloedt. Er zijn patiënten met één normale en één abnormale kopie van het LDLR-gen, de heterozygote vorm (HeFH), en patiënten met de homozygote vorm van FH (HoFH) met twee abnormale kopieën.

Symptomen
De grootste groep patiënten met hypercholesterolemie heeft geen klachten of symptomen. Doordat patiënten met FH langdurig blootgesteld worden aan (zeer) hoge concentraties met LDL, kunnen bij deze patiënten symptomen optreden als hart- en vaatziekten voor het 60^{e} levensjaar.

Complicaties en risicofactoren
De aanleiding tot behandelen van hypercholesterolemie is het risico op HVZ. Doel van behandeling het voorkomen van cardiovasculaire events (CVE) door het verlagen van het LDL cholesterolgehalte.
Voorbeelden van CVE's met klinische manifestaties zijn onder andere: myocardinfarct, angina pectoris, beroerte (ischemic stroke), hartfalen, aneurysma aortae, perifeer vaatlijden, etc.

Het risico op HVZ is afhankelijk van de serumconcentratie van LDL. Uit eerdere klinische studies is op te maken dat patiënten met de laagste LDL-waardes, die worden behandeld met cholesterolverlagende middelen, ook de laagste kans hebben op HVZ. Gemiddeld genomen laat 1 mmol/L daling van LDL ongeveer 20% reductie van het relatieve risico (RR) op ziekte of sterfte door HVZ zien, en 10% daling op het RR op sterfte algemeen. Deze risico reductie geldt zowel voor patiënten, die al aan HVZ leiden als voor patiënten zonder HVZ, maar die wel een verhoogd risico op het krijgen van HVZ hebben.

Naast verhoogd LDL cholesterol alleen, zijn er meerdere factoren die het risico op het krijgen van HVZ beïnvloeden. Personen met diabetes mellitus type 2 (DM2) hebben een vier keer zo hoog risico op HVZ. Patiënten die reeds lijden aan HVZ hebben een verhoogd risico op een nieuwe CVE, vergeleken met patiënten die niet lijden aan HVZ. Hetzelfde geldt voor patiënten die reeds eerder een CVE hebben doorgemaakt. Patiënten met HF hebben eveneens een verhoogd risico op HVZ.

Behandeling
Als algemene ondergrens voor behandeling (primaire preventie) geldt volgens de NHG-standaard de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) een LDL-cholesterolgehalte van > 2,5 mmol/l en een geschat 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ ≥ 10-20%. Deze schatting van het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door hart- en vaatziekten is gebaseerd op systolische bloeddruk, TC/HDL-ratio, leeftijd, geslacht en rookgedrag (zie risicotabel NHG, nhg.org).[3,4] Voor patiënten met een hoog risico op HVZ wordt een streefwaarde van 1,8 mmol/L aangehouden.

De medicamenteuze behandeling bestaat allereerst uit starten met een statine, eventueel overstappen op een andere statine en/of verhogen van de dosering (zie stap 1-3).
stap 1: simvastatine 40 mg 1x/dag,
stap 2: bij onvoldoende resultaat: atorvastatine 20 of 40 mg 1x/dag, evt. rosuvastatine 10 of 20 mg 1x/dag.
stap 3: bij onvoldoende resultaat: atorvastatine tot max. 80 mg 1x/dag, evt. rosuvastatine tot max. 40 mg/dag.
stap 4: Bij niet-bereiken van de LDL-streefwaarde (≤ 2,5 mmol/l) met een statine en een 10-jaarsrisico op HVZ ≥ 20%:overweeg (toevoeging van een) galzuurbindend hars (colestyramine, colesevelam) of ezetimibe (een cholesterolabsorptieremmer)

Pas als met stappen 1-3 onvoldoende resultaten worden bereikt, kan worden gestart met andere lipideverlagende middelen, toegevoegd aan de maximale dosis statines.

Werkingsmechanisme evolocumab
De werking van evolocumab berust op remming van afbraak van LDL-receptoren, dat indirect tot een hogere expressie van LDL-receptoren leidt. Een hogere expressie van LDL-receptoren leidt tot meer afbraak van LDL en daarmee een verlaging van LDL-cholesterolconcentratie in het bloed.
Evolocumab is een humaan monoklonaal antilichaam (IgG2) dat specifiek bindt aan het PCSK-9 eiwit. Binding van evolucumab aan PCSK-9, inhibeert de binding van PCSK-9 aan LDL-receptoren. Door deze inhibitie wordt degradatie van LDL-receptoren voorkómen. [1]

De voorgestelde plaats van behandeling van evolocumab is in plaats van ezetimibe, toegevoegd aan statines. In geval van intolerantie voor statines, is de voorgestelde plaats van behandeling van evolocumab als monotherapie, in plaats van ezetimibe.

1.3 Epidemiologie

Gemiddeld heeft ongeveer 23% van de Nederlandse bevolking van 30 tot en met 70 jaar hypercholesterolemie, dat wil zeggen een totaal cholesterolgehalte ≥6,5 mmol en/of gebruik van cholesterolverlagende medicijnen. De prevalentie van hypercholesterolemie is gemiddeld iets hoger onder mannen (24%) dan onder vrouwen (22,6%) en neemt toe met de leeftijd[5].
Op dit moment worden in Nederland bijna 1,9 miljoen mensen behandeld met cholesterolverlagende middelen. [6] Geschat wordt, dat ongeveer 2-4% van alle mensen die behandeld worden voor hypercholesterolemie statine intolerant zijn.[6]

De heterozygote variant van HF treedt naar schatting op bij 1:200 tot 500 individuen. HoFH is zeer zeldzaam en treedt op bij 1:300.000 - 1.000.000 personen.[7] In Nederland zijn volgens de aanvragers 65 patiënten bekend met HoHF.

1.4 Ziektelast

Bij hypercholesterolemie treden er weinig symptomen op, maar is er risico op het optreden van ernstige cardiovasculaire aandoeningen (CVEs). Voorbeelden van CVE's met klinische manifestaties zijn: myocardinfarct, angina pectoris, beroerte (ischemic stroke), hartfalen, aneurysma aortae en perifeer vaatleiden.

Op basis van de parameters binnen het aangeleverde model heeft het Zorginstituut een berekening van de ziektelast bij hypercholesterolemie gemaakt bij de drie

relevante patiëntenpopulaties; ernstig hoog risico (VHR), statine intolerant en hoog risico (SI) en familiare hypercholesterolemie HeFH.

Hiertoe wordt de volgende formule gebruikt:
1 – (Kwaliteit van leven met hypercholesterolemie * levensverwachting met hypercholesterolemie) / Kwaliteit van leven zonder hypercholesterolemie * levensverwachting zonder hypercholesterolemie).

In de onderstaande tabel staat de berekende ziektelast weergegeven van de drie subpopulaties HeFH, VHR en SI. Met behulp van het model van de aanvragers zijn de resterende QALY's van de gezonde populatie (zonder cardiovasculaire ziekte of comorbiditeiten en een normaal LDL-C gehalte) en de zieke populatie berekend. In de tabel is tevens weergegeven op basis van welke cohorten de berekening is uitgevoerd.
Het model gebruikt Nederlandse algemene mortaliteitscijfers, zoals door het CBS geschat, en leeftijdsspecifieke utiliteiten. De berekende QALY cijfers voor de gezonde populatie zijn daarmee gebaseerd op de levensverwachting behorend bij de gemiddelde leeftijd van het cohort, in mindering gebracht met mortaliteit veroorzaakt door CVE. De zieke populatie is de populatie met hypercholesterolemie en alle comorbiditeiten en die met de standaardbehandeling wordt behandeld.

Tabel 1: Overzicht berekende ziektelast per relevante studiepopulatie

populatie	**Resterende QALYs**		**Ziektelast (ongedisconteerd)**
	Gezond	**Ziek**	
HeFH (Heuveling 2014)	25,21	12,76	0,49
VHR (Pharmo 2014)	13,6	8,1	0,40
SI (Gauss 2)	17,92	13,43	0,25

De ziektelast van hypercholesterolemie varieert van 0,25 voor de hoog risico statine intolerante patiënten tot 0,49 voor de patiënten met HeFH.

In onderstaande tabel staat een overzicht van door het Zorginstituut relevant geachte categorieën met ziektelast en referentiewaardes van kosten per QALY, gegeven die ziektelast.

Tabel 2: bandbreedte ziektelast in relatie tot referentiewaardes

Ziektelast	**Maximale meerkosten (€) per QALY**
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Vanaf 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Vanaf 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

Discussie:
De aanvragers hebben eveneens een berekening voor de ziektelast uitgevoerd. Zij hebben voor de berekening van de resterende QALY's van de gezonde populatie niet het model gebruikt, maar zijn uitgegaan van de resterende levensverwachting zoals door het CBS gerapporteerd per gemiddelde leeftijd van het cohort. Deze hebben zij vermenigvuldigd met de Nederlandse leeftijdsspecifieke baseline utiliteiten (zie sectie 2.4.3.). De berekening van beide methodes komt goed overeen en leidt maar tot slechts een klein verschil in schatting van de ziektelast, zonder effect op de

hoogte van de referentiewaardes.

Conclusie:
Op basis van de berekende ziektelast zou voor zowel de HeFH en VHR populatie een referentiewaarde van €50.000/QALY aan de orde zijn. Voor de populatie hoog risico SI patiënten kan een referentiewaarde van € 20.000/QALY als relevant worden beschouwd.

1.5 Onderzoeksvraag

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

De onderzoeksvraag, zoals geformuleerd door de aanvragers luidt:
"Wat is de kosteneffectiviteit van evolocumab + statine + ezetimibe versus placebo + statine + ezetimibe vanuit een Nederlands maatschappelijk perspectief in patiëntenpopulaties, bij wie de aandoening onvoldoende onder controle kan worden gehouden met behandeling met statine monotherapie.
Doelgroepen zijn patiënten met:
1) Very high risk (VHR): Zeer hoog risico op CVE (door een historie van meerdere CVE, of DM2 met historie van ≥1 CVE).
2) SI: Statine intolerantie en hoog risico op CVE (door DM2, of historie van ≥1 CVE)
3) HeFH."

Discussie:
De onderzoeksvraag sluit grotendeels aan bij de conclusies van het farmacotherapeutisch rapport, en bij de patiëntpopulaties waarvoor vergoeding is aangevraagd.

- De aanvragers hebben in de onderzoeksvraag voor de groep SI patiënten tevens een plaats voor evolocumab voor patiënten met alleen DM2 geformuleerd, zonder historie van CVE. In het farmacotherapeutisch rapport is alleen een plaats toegekend voor SI patiënten met een historie van ≥1 CVE.
- De kosteneffectiviteit voor de (zeer) kleine populatie HoFH wordt niet in deze farmaco-economische analyse onderzocht. Het Zorginstituut zal aannemen dat de kosteneffectiviteit voor deze groep patiënten gelijk is aan de kosteneffectiviteit van de minder ernstige HeFH patiënten.

Conclusie:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de onderzoeksvraag.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van reviews van buitenlandse beoordelingen

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 18 oktober 2015. De volgende zoektermen werden gebruikt: evolocumab, cost, cost-effectiveness en cost analysis.
Er werden geen relevante studies gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 3-4 geven weer welke van de gevonden klinische studies en andere bronnen zijn gebruikt.
In tabel 3 staan de klinische studies die zijn betrokken in de farmaco-economische analyse, zie sectie 2.4.

Tabel 3. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1e auteur en jaar van publicatie [ref]	*onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]*	*patiënten*		*interventie en controle*	*follow-upduur*	*belangrijkste uitkomstmaten*
		aantal	*kenmerken*			
LAPLACE-2, Robinson JAMA 2014[8] en Robinson Clin Cardiol 2014[9]	RCT, fase III, placebo- en ezetimibe-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=1117 evolocumab N=221 ezetimibe n=558 placebo	HeFH en niet-familiair. LDL-C ≥ 2,1 mmol/L (op intensieve statine); LDL-C ≥ 2,6 mmol/L en <4,9 mmol/L (op niet-intensieve statine); LDL-C ≥ 3,9 mmol/L (zonder statine). Achtergrond: (geen) statine	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: ezetimibe* of placebo	Co-primair: LDL reductie vanaf baseline, gemiddelde op wk 10 en 12 én op wk 12	Onduidelijk is of degene die patiënten insluit op de hoogte kan zijn van de randomisatievolgorde
RUTHERFORD-2, Raal, 2014[10]	RCT, fase III, placebo-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=220 evolocumab, n=98 placebo	HeFH. Achtergrond: statine (+ andere LLT)	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: placebo	Co-primair: LDL reductie vanaf baseline, gemiddelde op wk 10 en 12 én op wk 12	in de placebo armen: minder patiënten met CAD, iets meer vrouwen
GAUSS-2, Cho,2014[11] en Stroes, 2014[12]	RCT, fase III, ezetimibe-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=205 evolocumab, N-102 ezetimibe	HeFH en niet-familiair, intolerant voor >2 statines. Achtergrond: lage dosis statine, of andere LLT, of niets	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: ezetimibe	Co-primair: LDL reductie vanaf baseline, gemiddelde op wk 10 en 12 én op wk 12	Geblindeerde toediening (allocation concealment) is onduidelijk. Intolerantie/contra-indicatie voor statines is in de studie onvoldoende duidelijk

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	*uitgevende instantie*
EMA/CHMP	EMA/CHMP/748108/2013, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders[13]
EMA / CBG	Samenvatting van de productkenmerken van evolocumab (Repatha®)[1]
EMA / CBG	European Public Assessment Report (EPAR) evolocumab (Repatha ®)[14]
NHG	NHG standaard Cardiovasculair Risicomanagement (eerste herziening)[3].
NHG	Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement[4]
ESC/EAS	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)[15].
NICE	Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[16].
NHG	Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiaire hypercholesterolemie[17]
EAS	Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the EAS[18]
EAS	Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the EAS[19]
NICE	Appraisal consultation document. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia[20]
NICE	Familial hypercholesterolaemia: the Identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia[21].

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

In de FE-analyse wordt de kosteneffectiviteit van behandeling met evolucumab ten opzichte van de huidige behandeling onderzocht in drie populaties. Het gaat om drie aparte analyses bij de volgende populaties: Zeer hoog risico patiënten (VHR), patiënten met statine intolerantie en patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH).

Bij de VHR en HeFH populaties bestaat de vergelijking uit statines+ ezetimibe + evolocumab versus statines+ezetimibe+ placebo. Bij de SI populatie bestaat de vergelijking uit ezetimibe + evolocumab versus ezetimibe + placebo.

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

2.3 Analyse techniek

2.3.1 Soort analyse

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse en kosteneffectiviteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met evolocumab aan te kunnen tonen. De resultaten worden uitgedrukt in kosten per QALY en kosten

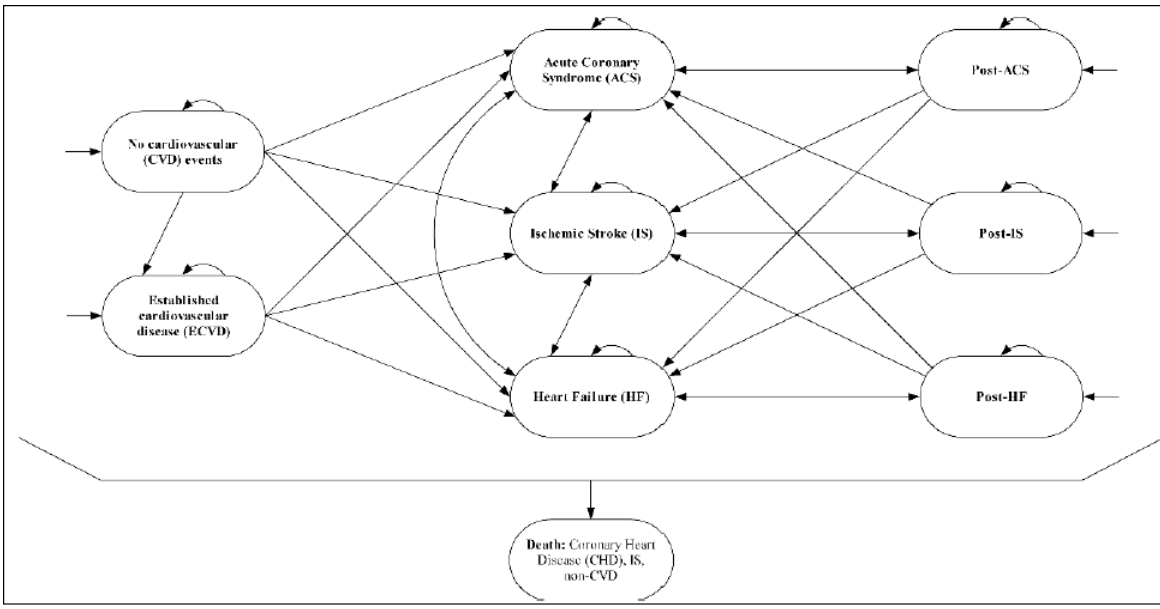
per gewonnen levensjaar (LYG).

2.3.2 Economisch model

Modelstructuur
De aanvragers hebben een Markov model ontwikkeld om de progressie van hart- en vaatziekten (HVZ) te simuleren over een levenslange tijdshorizon bij alle drie de patiëntengroepen (zie sectie 1.5). De aanvragers geven aan voor de structuur van het model, de gezondheidstoestanden en cyclusduur, de aanbevelingen uit NICE guidelines (CG181 lipid modification)[16] voor lipideverlagende therapieën, te hebben gevolgd.

Patiënten kunnen in het model verschillende CVE krijgen en overlijden. Het risico op CVE in het model wordt bepaald door een epidemiologisch predictiemodel dat is gekoppeld aan de LDL-concentratie.
Het verschil in effectiviteit tussen de twee behandelarmen wordt bepaald door het verschil in verlaging van het LDL cholesterolgehalte. Het behandeleffect vertaalt zich naar een verschil in risico op CVE en overlijden (zie sectie 2.4 effectiviteit)
In het predictiemodel zijn tevens andere factoren betrokken die effect hebben op het risico op HVZ. Het effect van LDL-verlaging op het risico op HVZ is leeftijdsafhankelijk. Alle transitiekansen in het model zijn (leef)tijdsafhankelijk.

In totaal heeft het model volgens de aanvragers 24 gezondheidstoestanden. Een schematisch overzicht van een deel van het model is weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: Schematische weergave Markov model, zoals door de aanvragers opgesteld.

In het (hoofd)model zijn de volgende gezondheidstoestanden opgenomen:
1. Geen historie van cardiovasculaire ziekte (No CVD)
2. Vastgestelde cardiovasculaire ziekte (established/ ECVD)
3. Acuut coronair sydroom (ACS)
4. Beroerte (IS)
5. Hartfalen (HF)
6. Post-ACS

7. Post-IS
8. Post-HF
9. Dood

De gezondheidstoestanden kunnen grofweg in drie categorieën worden opgedeeld: begintoestanden, acute toestanden en chronische (post-acute) toestanden. CVD en ECVD (1 en 2) zijn begintoestanden. De toestanden ACS, IS en HF (3-5) zijn acute toestanden. Post-ACS, post-IS en post-HF (6-8) zijn chronische toestanden. In deze laatste toestanden bevinden zich alleen patiënten die eerder één van acute events (ACS, IS en/of HF) hebben doorgemaakt. In onderstaande sectie wordt uitgelegd hoe patiënten door het model stromen en wat de gezondheidstoestanden inhouden.

Instroom in het model
Patiënten kunnen op verschillende plaatsen in het model starten. De plaats van instroom hangt af van de cardiovasculaire ziektehistorie van de patiënten. Patiënten zonder historie van cardiovasculaire ziekte starten in de toestand 1 NoCVD. De NoCVD toestand is een "echte" begin toestand in de zin dat in deze toestand geen instroom mogelijk is vanuit een andere toestand.
Patiënten met een historie van cardiovasculaire ziekte beginnen in het model in de ECVD toestand (2). Patiënten met een historie van ACS starten in de post-ACS toestand (6), patiënten met een historie van HF beginnen in de post-HF toestand (7), en patiënten met een eerder doorgemaakte beroerte starten in de post-IS toestand (8).

Uitleg gezondheidstoestanden en doorstroom in model
In de ECVD ('established'CVD) toestand kunnen patiënten starten, blijven of instromen vanuit de NoCVD toestand. De ECVD kan worden gezien als een soort gecombineerde niet-ernstige CVD toestand. Het gaat hierbij om cardiovasculaire events (CVE), die niet verder gemodelleerd zijn: revascularisatie zonder optreden van myocard infarct (MI), stabiele angina pectoris, TIA, perifeer arterieel vaatlijden, cartoid stenosis, aneurysma aortis abdominalis, of een historie van deze events.

Wanneer patiënten door het model lopen, kunnen zij een 'cardiovasculair event (CVE)' doormaken. Deze CVEs zijn gemodelleerd als gezondheidstoestanden. Het betreft de acute gezondheidstoestanden ACS (3), IS (4) en HF (5). De ACS toestand is een samengestelde toestand. Onder ACS vallen myocard infarct (MI) en instabiele angina (UA).

Na afloop van een 'event' kan een patiënt een nieuw event doormaken (één van de drie gemodelleerde CVE's). Als er geen nieuw CVE optreedt, gaat de patiënt naar één van de chronische toestanden (6-8), die past bij het laatst doorgemaakte event. Bijvoorbeeld na afloop van het event HF, zal een patiënt doorstromen naar de post-HF toestand. In de chronische gezondheidstoestanden zitten dus de patiënten met een historie van CVE.

Het is vanuit alle gezondheidstoestanden mogelijk om een event te krijgen. Echter, er kan per cyclus (van een jaar) maar 1 event optreden.
Er wordt ook aangenomen dat een patiënt na het doormaken van een CVE in een slechtere gezondheidstoestand zal verkeren dan vóór het doormaken van dat event. Het is daarom niet mogelijk om na een CVE terug te keren naar één van de begintoestanden zoals NoCVD, of ECVD. Bovendien is dat het doormaken van een CVE een risicofactor voor het optreden van een nieuw CVE. Dit is de aanleiding voor het hanteren van de chronische post-event toestanden. De aanvragers menen dat op deze wijze geheugen in model wordt gebouwd. Een patiënt heeft na het doormaken van een CVE niet meer dezelfde karakteristieken als voor het optreden

van dat CVE.

Naast bovengenoemde en in figuur 1 weergegeven 9 gezondheidstoestanden, bevat het model nog meerdere chronische *gecombineerde* gezondheidstoestanden.
Deze gecombineerde post-acute toestanden zijn gemaakt voor patiënten die een historie van verschillende events hebben. Deze patiënten hebben andere karakteristieken dan patiënten die maar één event hebben doorgemaakt, en daarmee andere risico's (transitiekansen) utiliteiten en zorgkosten.
De gecombineerde toestanden kunnen maximaal 3 doorgemaakte CVE's hebben. Onderstaand is een opsomming van de verschillende mogelijkheden.

˜ IS + ACS
o IS met Post ACS
o Post IS met ACS
o Post IS met Post ACS
˜ HF + ACS
o HF met Post ACS
o Post HF met ACS
o Post HF met Post ACS
˜ HF + IS
o HF met Post IS
o Post HF met IS
o Post HF met Post IS
˜ HF + IS + ACS
o HF met Post IS met Post ACS
o Post HF met Post IS met ACS
o Post HF met IS met Post ACS
o Post HF met Post IS met Post ACS

Omdat een Markov model geen geheugen heeft, proberen de aanvragers met behulp van deze combinatietoestanden de historie van de patiënten bij te houden. Op deze wijze wordt bijvoorbeeld voorkomen dat een patiënt na het doormaken van een zeer ernstig eerste event en een minder ernstig tweede event, in een gezondheidstoestand terechtkomt met een betere utiliteit dan hij na afloop van het 1e event had.

In de gecombineerde chronische gezondheidstoestanden geldt, dat de waarde van de utiliteit, kosten en transitiekans van de meest ongunstige component van de combinatie toegekend wordt. Er wordt daarmee geen correctie of extra utiliteitsverlaging voor comorbiditeiten gegeven.

2.3.3 Modelaannames

De aanvragers hebben een uitgebreid overzicht met assumpties en modelaannames opgesteld. Het overzicht is bijgevoegd in Appendix A.
De aannames zijn gegroepeerd per onderwerp: baseline risico's, behandeleffect en effectiviteitsdata, risico op CVE, modelstructuur, utiliteiten van gezondheidstoestanden en kosten van gezondheidstoestanden.

2.3.4 Cohortgrootte

Met ieder patiëntencohort is een aparte analyse gedaan. De cohortgrootte was 1000 patiënten.

2.3.5 Cyclusduur

De tijdsduur van het model moet zich aansluiten aan de duur van het ziekteproces. De cyclusduur bedraagt één jaar. De aanvragers onderbouwen hun keuze voor deze duur met de eerder genoemde NICE richtlijn uit 2014.[16] Er wordt tevens een halve-cyclus correctie uitgevoerd.

2.3.6 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De analyseperiode is levenslang.

2.3.7 Perspectief

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

De aanvragers hebben productiviteitsverliezen, reiskosten en mantelzorgkosten betrokken in de analyse.

2.3.8 Discontering

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

2.3.9 Discussie analyse techniek

- Het model bevat volgens de aanvragers 24 gezondheidstoestanden. Omdat een groot deel van deze toestanden bestaat uit gecombineerde chronische gezondheidstoestanden, maakt deze structuur het model zeer ingewikkeld. Het is moeilijk na te gaan of alle berekeningen en aannames kloppen en goed zijn verwerkt in het model.
- Het model wordt gedreven door de assumptie dat verlaging van LDL-C leidt tot reductie in het risico op cardiovasculaire events. Deze associatie is gebaseerd op onderzoek met behandeling met statines. Er wordt aangenomen dat een zelfde associatie geldt voor de behandeling met andere lipideverlagende middelen, zoals evolucumab en ezetimibe.
- Er zijn geen gezondheidseffecten of kosten als gevolg van bijwerkingen van de medicatie verwerkt in het model. Evolocumab wordt met een subcutane injectie toegediend, terwijl de andere middelen bestaan uit tabletten. De aanvragers hebben een kleine disutiliteit toegepast voor gebruik van evolocumab. Ook kan de tweewekelijkse toediendingswijze gepaard gaan met een minder grote therapietrouw dan een dagelijkse tablet. Deze aspecten zijn aan de kant van de effectiviteit niet onderzocht in de analyse, wel aan de kant van de kosten.
- De toestand ECVD is een grote verzameling van verschillende CVEs met verschillende utiliteiten, kosten en risico's op vervolg events.
- De cyclusduur is lang, maar in overeenstemming met NICE guidelines.
- De gekozen cyclusduur van één jaar heeft als gevolg dat patiënten in het model kosten en effecten van een CVE gedurende een heel jaar ervaren. Het is de vraag of dit overeenkomt met het klinisch beeld van ACS, HF en IS. Herstel van een CVE kan veel sneller plaatsvinden dan een geheel jaar. Bovendien kunnen er

verschillen in snelheid van herstel zijn tussen patiënten. Mede als gevolg van de cyclusduur van 1 jaar kunnen patiënten maar één event per jaar krijgen
Een goede schatting van (dis)utiliteiten en kosten, waarbij rekening met variatie wordt gehouden is belangrijk bij een dergelijk lange cyclusduur.

- Er worden in de base case geen correcties uitgevoerd voor multimorbiditeit. Patiënten in de gecombineerde chronische toestanden hebben van de componenten de slechtste utiliteit, de hoogste kosten en de hoogste transitiekans. Meerdere doorgemaakte events verhogen de kans op een volgend event niet verder dan de ernstigste eerder doorgemaakte event. Ook zal de utiliteit niet verder achteruit gaan na meerdere CVE. Op deze wijze wordt geen rekening gehouden dat multimorbide patiënten altijd een slechtere gezondheid hebben (en daarmee meer kosten), dan patiënten met maar één ziekte.[22] In een scenario analyse zijn de disutiliteiten en kosten bij multimorbiditeit op additieve wijze in het model verwerkt.
- De assumpties zijn verwerkt in het model: het relatieve risico op MI en UA in de toestand ACS is aan elkaar gelijk; het effect van verlaging LDL-C op HF en MI is dezelfde; assumptie dat 50% van het overlijden als gevolg van beroerte is en 50% als gevolg van CHD; het baseline risico op CVE van patiënten met DM2 en ≥1 CVE is gelijk aan patiënten zonder DM2 en ≥2 CVE. Dit lijken arbitraire assumpties, aangezien er geen klinische onderbouwing wordt gegeven.

2.3.10 Conclusie analyse techniek

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de gekozen modelstructuur.

2.4 Inputgegevens

2.4.1 Studiepopulatie

Zoals weergegeven in sectie 1.5, is de kosteneffectiviteit van behandeling met evolocumab onderzocht in drie de patiëntenpopulaties: Very High Risk (VHR), Hoog risico patiënten die statine intolerant zijn (SI)) en patiënten met heterozygote familiare hypercholesterolemie (HeFH).

De groep van VHR patiënten is een samengestelde groep, bestaand uit patiënten met DM2 en een historie van ≥1 CVE, of een historie van ≥ 2 CVE. De aanvragers nemen aan dat ze deze groep patiënten samen kunnen nemen, aangezien er geen gegevens zijn over verschillen tussen deze groepen.

De conclusie over de farmacotherapeutische waarde is bepaald op basis van de pivotal klinische trials: Rutherford-2[10] voor HeFH patiënten, Gauss-2[9] voor hoog risico statine intolerante patiënten en de LaPlace-2 studie[8] voor de VHR patiënten. Uit deze studies zijn alleen de resultaten gebruikt van patiënten die de dosering evolocumab van 1x/ 2 weken 1 ampul ontvingen. Er zijn geen resultaten gebruikt van patiënten in de trials die de dosering van 1x/maand met 3 ampullen ontvingen.

In de farmaco-economische analyse zijn de aanvragers in de base case zoveel mogelijk uitgegaan van populaties uit Nederlandse cohorten.
Voor de HeFH en VHR patiëntengroepen, zijn er twee cohorten beschikbaar die meer representatief zijn voor de Nederlandse situatie. Voor HeFH patiënten gaat het om de studiepopulatie van de studie van Besseling[23] (LEEFH cohort) en voor VHR de

registry van Pharmo[24]. Voor SI patiënten was geen Nederlands cohort beschikbaar. De aanvragers zijn voor deze groep patiënten uitgegaan van de pivotal klinische studie Gauss-2.
De studie van Besseling et al was een cross-sectioneel observationele studie op basis van 25809 HeFH patiënten. De aanvragers hebben binnen dit cohort een selectie laten maken van patiënten die werden behandeld met statines+ezetimibe, en die qua karakteristieken aansluiten bij de geregistreerde indicatie (volwassenen).[25]
De Pharmo VHR populatie was een cohortstudie met 670 hoog-risico patiënten zonder diabetes, en 2636 patiënten met diabetes. Volgens de aanvragers waren er geen gegevens beschikbaar specifiek van patiënten die werden behandeld met statines+ezetimibe. De aanvragers nemen aan dat de karakteristieken van het gehele cohort representatief zijn voor de subpopulatie, waarvoor de analyse is opgezet. De aanvragers hebben een correctie uitgevoerd op het LDL-C gehalte in het Pharmo cohort. Een deel van patiënten in het Pharmo cohort ontvangt alleen statines, en een deel statines+ ezetimibe. Het is volgens de aanvragers te verwachten dat patiënten die tevens met ezetimibe worden behandeld een lager LDL-C gehalte hebben. In een scenario analyse is de kosteneffectiviteit van de populatie zonder correctie berekend.
De patiënten van de Gauss-2 studie werden eveneens niet met ezetimibe behandeld. Ook bij deze patiënten is een correctie uitgevoerd op de baseline LDL-C waarde. De correctie voor het effect van ezetimibe bedroeg 20,52%, zoals eerder was bepaald in de LaPlace-2 RCT bij VHR patiënten.

De karakteristieken van de patiëntpopulaties zijn vermeld in tabel 5. Tevens zijn in deze tabel de karakteristieken van andere cohorten vermeld, die zijn betrokken in een aantal scenario analyses.

Het grootste verschil tussen de populaties uit de klinische studies voor HeFH en VHR patiënten en de aangepaste cohorten, is de gemiddelde leeftijd van de patiënten, percentage vrouwen en het 10-jaars risico op CVE (niet vermeld in tabel 5). De gemiddelde leeftijd van patiënten in het Pharmo cohort is bijvoorbeeld hoger dan in de Descartes studie, waar de effectiviteit op is gebaseerd (zie volgende sectie). Het percentage met een historie van CVE is lager in het Nederlandse HeFH cohort vergeleken met Rutherford, en als gevolg daarvan zal het risico op CVE ook lager zijn in de Nederlandse populatie.

Tabel 5. Patiëntkarakteristieken van klinische studies in de farmaco-economische analyse.

Populatie	HeFH : Hoving 2014	VHR : Pharmo	SI: GAUSS-2	HeFH: RUTHERFORD-2	VHR: DESCARTES	SI (no DM): GAUSS-2	VHR: SMART
Age (mean, years)	53,7100	70,0000	64,1067	52,1373	57,0563	65,4118	62,5478
Female (%)	0,4970	0,3800	0,5733	0,3480	0,3239	0,5588	0,2337
Smoking (%)	0,3620	0,2000	0,0800	0,1569	0,0986	0,0294	0,3007
Type 2 DM (%)	0,0660	1,0000	0,5467	0,0882	0,2254	0,0000	0,5929
Hypertensive therapy (%)	0,2870	0,8400	0,6800	0,3382	0,6901	0,4706	0,9119
Acetylsalicylic acid (%)	0,3920	0,6857	0,3600	0,4510	0,8028	0,4412	0,6857
SBP (mg Hg) (mean)	125,8025	136,0000	133,2133	126,6667	127,8028	132,4706	144,4080

BMI<20 (%)	0,0276	0,0100	0,0000	0,0000	0,0141	0,0000	0,0189
LDL-c (mean, mmol/L)	3,1200	2,0665	3,6235	3,8980	3,1948	3,9337	2,7706
Total-c (mean, mmol/L)	4,9200	3,9665	5,8713	5,8314	5,0473	6,1558	4,7606
HDL-c (mean, mmol/L)	1,1600	1,2000	1,3383	1,2650	1,2546	1,5044	1,1485
Number of vascular beds	1,2120	1,2120	1,2120	1,2120	1,2120	1,2120	1,2120
Atrial fibrillation (%)	0,1170	0,1170	0,1170	0,1170	0,1170	0,1170	0,1170
Previous CVD event (%)	0,2950	1,0000	0,4533	0,4657	1,0000	1,0000	1,0000

Discussie:
- Het doel van de farmaco-economische analyse is de kosteneffectiviteit te onderzoeken van toepassing van evolocumab in de Nederlandse situatie. Patiëntkarakteristieken en risicofactoren moeten zoveel mogelijk overeenkomen met die van de Nederlandse patiënten, of hier eventueel voor worden gecorrigeerd. De aanvragers zijn binnen de beschikbare cohorten zoveel mogelijk uitgegaan van de karakteristieken van patiënten die tevens werden behandeld met ezetimibe.
- Betreft de groep SI patiënten, is in de base case uitgegaan van de patiënten uit de Gauss-2 studie met zowel een historie van DM2 zonder CVE, als historie van ≥1 CVE. In het model is als extra scenario analyse een subgroep van de relevante patiëntpopulatie genomen van de Gauss-2 zonder DM. Gezien de aangepaste conclusie in het farmacotherapeutisch dossier, had dit de base case moeten zijn.
- De vergoedingsaanvraag geldt ook voor de (kleine) populatie met HoFH. Deze patiënten zijn niet gemodelleerd. Dit is een groep patiënten met een zeer hoog risico, waarvan verwacht wordt dat zij de meeste baat hebben bij een nieuw lipideverlagend middel. Het Zorginstituut neemt aan dat voor deze kleine groep patiënten een zelfde kosteneffectiviteitsratio geldt als voor de andere groepen. Mogelijk is dit een onderschatting van de werkelijke waarde.

Conclusie:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen studiepopulaties voor de base case en voor de scenario analyses.

2.4.2 Effectiviteit

2.4.2.1 Klinische effecten

Het model wordt gedreven door verlaging van de LDL concentratie. In Tabel 6 worden de uitgangswaardes voor het model weergegeven: het percentage LDL-C verlaging ten opzichte van baseline voor de drie populaties, voor placebo en evolocumab. Op basis van de gegevens in deze tabel wordt de LDL-C verlaging vertaald naar een reductie van de kans op CVE.
Voor de HeFH en VHR populaties geldt de toepassing van evolocumab en placebo

bovenop de behandeling met statines+ezetimibe. Voor de SI groep, geldt het effect bovenop de behandeling met ezetimibe.

De LDL-C verlaging is voor alle drie patiëntpopulaties bepaald in subgroepen van de studiepopulaties, die voldoen aan de karakteristieken waarvoor vergoeding is aangevraagd en een therapeutische meerwaarde is vastgesteld.
Een deel van de HeFH patiënten in de Rutherford-2 studie werd behandeld met ezetimibe. De aanvragers hebben een aanvullende subgroep analyse uitgevoerd op de populatie die als achtergrondbehandeling statines+ezetimibe ontvingen. De resultaten zijn aan het dossier toegevoegd.
In de pivotal klinische studie voor VHR patiënten, LaPlace-2, waren geen patiënten die naast statines en eventueel evolocumab ook met ezetimibe behandeld werden. Daarom is voor de effectiviteit voor deze groep patiënten uitgegaan van de Descartes studie[27]. In deze studie ontvingen patiënten 80mg atorvastine en ezetimibe als achtergrondbehandeling.
Voor de groep SI patiënten is er volgens de aanvragers geen studie beschikbaar waarin patiënten behandeld werden met ezetimibe+evolocumab en een vergelijking gemaakt kan worden met ezetimibe+placebo. De aanvragers zijn uitgegaan van de resultaten van de Gauss-2 studie, waarin evolocumab werd vergeleken met ezetimibe. De aanvragers beargumenteren dat het LDL-C verlagend effect van evolocumab in Gauss-2 in dezelfde orde van grootte is, als evolucumab toegevoegd aan ezetimibe+statines in de Descartes studie bij VHR patiënten en daarmee bruikbaar voor de farmaco-economische analyse.

Tabel 6. Overzicht uitgaanswaardes klinische effectiviteit in het model

Populatie	**Evolocumab Q2W**	**Placebo**	**Referentie**
HeFH (% verandering tov baseline na 10-12 weken)	-60,49 (-65,52; -55,45)	-0,25 (-7,39, 6,89)	Subgroep analyse uit Rutherford-2 studie[26]
VHR (% verandering tov baseline na 37-52 weken)	-57,94 (-62,91; 52,97)	1,35 (-5,70, 8,40)	Descartes studie[27]
SI (% verandering tov baseline na 10-12 weken)	-57,10 (-60.84;53,36)	0	Subgroep (DM2 of 1CVE z.DM2) uit Gauss-2 studie

Discussie*:*
- De klinische effectiviteit van evolocumab op LDL-C verlaging is één van de belangrijkste parameters in het model. De gebruikte studie resultaten laten zien dat evolocumab het percentage cholesterol in een hogere maat reduceert dan placebo in alle drie de populaties, wat in het model zal leiden in een hogere reductie van het optreden van CVE.
- De effectiviteitsparameters zijn alle afkomstig uit subgroepanalyses van vergelijkende studies. Op basis van de beschrijving van de aanvragers is niet geheel duidelijk of er is gekeken of de patiënten in de vergelijkende armen bij deze subgroepanalyses voldoende overeenkomen.

Conclusie*:*
Het Zorginstituut kan zich in de effectiviteitsgegevens vinden.

2.4.2.2 Transitiekansen

De basis van de transitiekansen is een epidemiologisch model dat de relatie tussen LDL-cholesterol verlaging en een verlaagd risico op CVE aantoont. Er wordt in het model onderscheid gemaakt in de bepaling van risico's van een eerste event, en van de risico's op een tweede en later event.
Voor het eerste event worden de risico's bepaald op basis van de Framingham studie[28] en voor tweede en verdere events, op basis van de Europese studie REACH.[29] Beide studies presenteren een predictiemodel met verschillende risicofactoren (predictors).

Om van LDL-verlaging to transitiekansen te komen hebben de aanvragers de volgende stappen genomen:

1. Voorspellen van het baseline risico op CVE
2. Validatie van de voorspellingsformules op twee externe datasets (Brits CPRD, Deens HeFH)
3. Door het toevoegen van medicatie gaat LDL-C niveau omlaag, en daarmee het risico op CVE
4. Op basis van deze reductie in risico zijn de transitiekansen bepaald

De aanvragers hebben een overzicht gepresenteerd van de predictors en de regressie-coëfficiënten die zijn opgenomen in de twee modellen (illustratie niet bijgevoegd).

De aanvragers veronderstellen een gelijke baseline risico voor de twee subpopulaties van VHR (DM2+≥1CVE, of ≥2CVE) en van de twee subpopulaties van SI (DM2 of ≥1CVE), wegens gebrek aan data. Voor de HeFH wordt een veel hogere baseline risico verondersteld, die eveneens met een calibratiefactor wordt bepaald (zie onder).

Vervolgens is een validatiestap uitgevoerd om te controleren of de predictiefuncties in staat zijn om het juiste aantal events te voorspellen. Voor de populaties van VHR en SI is hiertoe een Britse dataset gebruikt: de CPRD database. De CPRD database is een real-world, observationele dataset. Het voorspelde aantal events werd vergeleken met de daadwerkelijk aantal events. De oorspronkelijke predictiefuncties zijn vervolgens aangepast met calibratiefactoren om tot het juiste aantal voorspelde events te komen. De calibratiefactoren bestaan uit rate ratio's op de verhouding van geobserveerde en voorspelde events. De aanvragers geven aan in de gevoeligheidsanalyses de aannames rond de rate ratio's te hebben onderzocht: op basis van 95% betrouwbaarheidsintervallen van eerder gepubliceerde calibraties.[30,31]

De aanvragers geven aan dat de HeFH patiënten een veel hogere baseline CVD risico hebben dan op basis van de Framingham en REACH kan worden voorspeld. Voor de HeFH populatie is niet met CPRD database gecalibreerd, maar met een Deense studie waar HF patiënten en niet-HF patiënten met elkaar vergeleken werden. [32] Op basis van deze studie wordt voor de patiënten met HeFH een extra risico ratio (7,1) gebruikt op het voorspelde baseline risico door de Framingham/REACH predictiemodellen.

Op basis van de predictiemodellen zijn de relatieve risico's bepaald van het optreden van de events. Zie tabel 7 voor de resulterende relatieve risico's, zoals gebruikt in het model. Een verlaging van LDL met 1 mmol/L, reduceert de kans op alle CVEs, behalve op het optreden van een beroerte met fatale afloop.

Op basis van deze risico's zijn de overgangskansen in het model bepaald.

Tabel 7. Verandering in risico op CVE per mmol/L verlaging LDL-C.

Event	Rate Ratio (95% CI)	Reference
ACS	0.71 (0.58-0.87)	Baigent 2010 (24), 'non-fatal MI'
Any coronary revascularization	0.66 (0.60-0.73)	Baigent 2010 (24)
Ischemic Stroke	0.69 (0.50-0.95)	Baigent 2010 (24)
HF	0.71 (0.58-0.87)	Assumption: equal to ACS
ECVD	0.71 (0.58-0.87)	Assumption: equal to ACS
CHD death	0.80 (0.74-0.87)	Baigent 2010, (All cardiac) (24)
Fatal stroke	1.04 (0.77-1.44)	Baigent 2010, (Ischemic stroke) (24)

Het gebruikte predictiemodel is op basis van de Britse CPRD database gecalibreerd voor de VHR en SI populaties en voor de HeFH patiëntengroep een extra calibratiefactor op alle events. Om te kijken of dit model ook in de Nederlandse situatie het juist aantal CVE voorspelt, hebben de aanvragers een externe validatiestap uitgevoerd bij een Nederlands VHR cohort in ziekenhuissetting: SMART. Het voorspelde *risico* op events kwam volgens de aanvragers overeen. Volgens de aanvragers is het predictiemodel daarmee bruikbaar voor de Nederlandse situatie.

Discussie*:*

- In het Framingham predictiemodel voor het eerste event is de risicofactor cholesterolgehalte opgenomen. In het REACH predictiemodel voor de tweede en latere events is de concentratie LDL cholesterol geen voorspeller voor het risico op recidief CVE. Het wel of niet gebruiken van statines is wel een predictor. De verlaging van LDL-C door evolocumab heeft dus alleen een effect op het optreden van het eerste event, en geen effect op het optreden van tweede of meerdere events.
- De predictiemodellen die de risicoreductie op CVE door een verlaging van LDL-C voorspellen, zijn de drivers van het model. Het is zeer belangrijk dat ze het juiste aantal events voorspellen. De calibratie voor de VHR is uitgevoerd op een Britse database (CPRD). Om te weten of het model ook het goede aantal events kan voorspellen in de Nederlandse dagelijkse praktijk, had hercalibratie plaats moeten vinden op een Nederlands cohort.
  De aanvragers hebben laten zien dat in een zeer hoog risicogroep patiënten (een ziekenhuiscohort, met oudere patiënten met een hogere bloeddruk en een hoger cholesterolgehalte) het geschatte risico redelijk overeenkomt. De kans is groot dat het model voor de hier voorliggende patiëntgroepen een te hoog aantal CVE als baseline risico voorspelt. Door behandeleffect van evolocumab in het voorkómen van CVE zou daarmee door het model eveneens worden overschat, vergeleken met de dagelijkse praktijk. Als gevolg is het mogelijk dat de geschatte ICERs in werkelijkheid hoger liggen dan in deze analyse.
- Voor de HeFH patiënten wordt bovendien nog een extra calibratiefactor gebruikt. Deze calibratiefactor is berekend als relatief risico tussen HeFH patiënten en de algemene bevolking in de studie van Benn et al.[32] In de huidige analyse wordt het baseline risico van HeFH patiënten bepaald door de karakteristieken van het cohort uit de Rutherford-2 studie. Deze patiënten hebben reeds een hoger risico hebben dan de algemene bevolking. Mogelijk dat de calibratiefactor van het model het baseline risico van de patiënten te hoog maakt, en als gevolg de ICER lager uitvalt. NICE heeft in een recent assessment van hetzelfde model voor de toepassing van evolocumab voor de Britse situatie, deze conclusie getrokken.[20] In de univariate gevoeligheidsanalyse wordt het effect van variatie van de calibratiefactor op de ICER onderzocht.
  .

Conclusie:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de aanpak van het predictiemodel om op basis van LDL-C de kans op CVE te bepalen. Echter, het Zorginstituut is wel van mening dat er een risico is dat het model een te hoog aantal CVE voorspelt bij de groepen hoog risico SI en HeFH patiënten, en als gevolg een gunstigere schatting van de ICER produceert**..**

2.4.3 Utiliteiten

In het model worden leeftijdsspecifieke en geslachtsspecifieke Nederlandse baseline utiliteiten gebruikt.[33] Dit zijn utiliteitswaarden van gezonde personen en worden alleen gebruikt voor de NoCVD gezondheidstoestand.
Deze utiliteiten staan weergegeven in tabel 8.

Tabel 8. Nederlandse leeftijds- en geslachtsspecifieke basisutiliteiten

Age Band	Female	Male
45-54	0.877 (0.020)	0.902 (0.019)
55-64	0.866 (0.033)	0.913 (0.010)
64-75	0.894 (0.013)	0.878 (0.022)
75-80	0.787 (0.026)	0.910 (0.027)

Voor het bepalen voor utiliteiten van de gezondheidstoestanden hebben de aanvragers een studie opgezet in Groot-Brittanië.[34] Er werd door 200 personen door middel van TTO de specifieke gezondheidstoestanden van dit model gewaardeerd: het jaar waarin een CVE optreedt, en de chronische gezondheidstoestanden. Zie tabel 9. De aanvragers motiveren dat de waardering door de Britse deelnemers ook valide is voor Nederlanders.

Tabel 9. Utiliteitswaardes per gezondheidstoestand vóór calibratie

Health state	Acute+Short-term (Year1)	Subsequent years
ACS	0.672	0.824
(SD)	(0.340)	(0.174)
Ischemic Stroke	0.327	0.524
(SD)	0.456)	(0.377)
HF	0.602	0.571
(SD)	(0.381)	(0.322)

Britse baseline utiliteiten (0,794) liggen echter lager dan de Nederlandse (gemiddeld 0,882). Het is aannemelijk dat ook de utiliteitswaardes voor de zieke toestanden lager liggen dan de Nederlandse. De aanvragers hebben een calibratiefactor van 1,06 toegepast op de Britse utiliteiten van de zieke toestanden om te voorkómen dat er alleen utiliteitsverlies op zou treden wanneer er van de Nederlandse naar Britse waardes wordt overgegaan. Het getal 1,06 is gebaseerd op de verhouding van de gemiddelde baseline waardes.
De aanvragers geven aan dat er wel gegevens in de literatuur zijn over Nederlandse utiliteiten, maar deze niet goed in het model te verwerken zijn. De gegevens zijn uit veel verschillende studies, met verschillende studiepopulaties en aandoeningen die niet overeenkomen met de voorliggende patiëntpopulaties.

In het model worden tevens gecombineerde gezondheidstoestanden gehanteerd. In deze combinaties wordt met de laagste utiliteit gerekend van de componenten van de combinaties. Er worden in de base case geen correcties voor multimorbiditeit toegepast. In een scenario analyse worden de disutiliteiten voor de verschillende

componenten op additieve wijze in het model verwerkt. Dit geldt tevens voor de kosten.

Er zijn geen (dis)utilteiten in het model verwerkt voor het optreden van bijwerkingen als gevolg van de medicatie. Toediening van evolocumab vindt plaats door een tweewekelijkse injectie. Aangezien het aannemelijk is dat injecteren gepaard gaat met enig ongemak, hebben de aanvragers in een scenario analyse een kleine disutiliteit (-0,01) toegekend voor gebruik van evolocumab. De waarde is gebaseerd op resultaten uit enkele studies die utiliteitsverschillen rapporteren bij toediening van medicatie via injecties bij verschillende ziektebeelden.[35,36,37] In de studie van Matza et al werd bijvoorbeeld een disutiliteit van -0,02 gerapporteerd bij een wekelijkse injectie. De gehanteerde disutiliteit is het utiliteitsverlies over een heel jaar.

Discussie:
- Er is een combinatie van Nederlandse en Britse utiliteiten gebruikt, met een calibratiefactor om te compenseren voor het feit dat Britse utiliteiten lager uitvallen dan Nederlandse, en een overstap tussen Nederlandse en Britse utiliteiten een extra utiliteitsverlies met zich meebrengt. De hoogte van de compensatie is voor alle leeftijdscategorieën gelijk en gebaseerd op utiliteiten bij gezonde mensen. Er is daarmee aangenomen dat in zieke toestand een verschil van dezelfde grootte optreedt.
- Door in de base case bij gecombineerde gezondheidstoestanden uit te gaan van de laagste utiliteit van de losse componenten, wordt geen rekening gehouden met extra ongemak van comorbiditeit. Het lijkt logisch dat de slechtste CVE gecombineerd met een (milder) event meer ongemak oplevert dan de slechtste CVE alleen. Deze aanpak leidt mogelijk tot een overschatting van de utiliteit in geval van multimorbiditeit.
- Het Zorginstituut kan zich vinden in de gehanteerde aanpak van de disutiliteit als gevolg van toediening middels een injectie. Echter, deze disutiliteit had in de base case verwerkt moeten zijn. In de sectie resultaten worden daarom tevens de ICERs genoemd van de drie patiëntpopulaties indien de disutiliteit wel in de analyse was betrokken.

Conclusie:
De aanvrager had uit moeten gaan van Nederlandse utiliteitswaarden, of in ieder utiliteiten afkomstig uit één land binnen de analyse. Echter, er is voldoende inzichtelijk gemaakt wat het effect is indien wordt uitgegaan van minder slechte utiliteiten in de gezondheidstoestanden waarbij sprake is van CVE.
Het Zorginstituut kan zich in deze situatie vinden in de gekozen aanpak om de Britse utiliteitswaarden voor de gezondheidstoestanden te corrigeren.

2.4.4 Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. De aanvrager heeft directe medische, directe niet-medische kosten en indirect niet-medische kosten betrokken in het model.

Alle kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2014

2.4.4.1 Directe medische kosten

De direct medische kosten die in het model zijn opgenomen bestaan uit medicatiekosten, kosten voor monitoring van het cholesterolgehalte en kosten van events in de drie acute gezondheidstoestanden en de ECVD toestand. Het model gaat uit van langdurige zorgkosten na optreden van events in de ECVD, HF, IS en ACS toestanden. Tevens worden zorgkosten toegekend voor sterfte als gevolg van een beroerte en CHD.
Er worden geen kosten meegenomen als gevolg van bijwerkingen van de medicatie. De aanvragers motiveren dat de evolocumab over het algemeen goed wordt verdragen. Bijwerkingen die bekend zijn uit de klinische trials, waaronder nasopharyngitis, hoge luchtweginfectie, griepverschijnselen en misselijkheid zouden goed met zelfmedicatie te behandelen zijn. Om toch een kostenpost toe te voegen als gevolg van mogelijke bijwerkingen, hebben de aanvragers in een scenario analyse een extra bezoek aan de huisarts toegevoegd in de behandelarm met evolocumab.
In tabellen 10, 11 en 12 is een overzicht van de kosten weergegeven.

De weergegeven kosten gelden voor de cyclusduur van 1 jaar. De kosten van geneesmiddelen voor cholesterolverlagende behandeling zijn gebaseerd op de Z-index. In geval van monitoringskosten, wordt standaard uitgegaan van vier bezoeken per jaar. Voor deze bezoeken worden kostprijzen gebruikt.

Betreft kosten voor de cardiovasculaire events en lange termijn zorgkosten wordt niet uitgegaan van kostprijzen op basis van de kostenhandleiding. De aanvragers hebben gemiddelde prijzen berekend voor een heel jaar, die gepaard gaan met de CVE van de betreffende gezondheidstoestanden op basis van DBC-prijzen. De aanvragers hebben een analyse door DBC-Onderhoud laten uitvoeren naar de (DBC)prijs van behandeling als gevolg van de betreffende CVE. De onderbouwing van de berekening van de gemiddelde prijs is meegeleverd met het dossier. Aangenomen wordt dat onder revascularisatie alleen een dotterbehandeling of bypass valt.
Uit tabel 12 is op te maken dat voor behandeling van alle complicaties, behalve voor dotteren, uit is gegaan van de DBC-prijzen. Voor dotteren is wel een DBC-prijs beschikbaar, maar is gekozen voor het NZa-tarief. Dit tarief is 10 keer hoger dan de prijs van de DBC. De aanvragers argumenteren dat de DBC gegevens voor PCI onvolledig waren, aangezien er alleen follow-up gegevens beschikbaar waren. De aanvragers hebben gekozen voor het NZa tarief, en geven aan dit gevalideerd te hebben met experts. De aanvragers geven aan dat de huidige schatting van de PCI kosten eveneens overeenkomt met de prijs die in het Verenigd koninkrijk geldt, van bijna £5700.

Tabel 12 geeft eveneens de gekozen spreiding van de kosten van de gezondheidstoestanden weer. Deze is door de aanvragers op een arbitraire 10% gedefinieerd en slaat op de gekozen standaard error. De spreiding die is meegenomen in de gevoelingsheidsanalyses bedraagt de 95% betrouwbaarheidsintervallen (1,96 x standaard error van 10%). Op die wijze zou er een spreiding van bijna 20% worden genomen op de geagregeerde DBC-prijzen.

Tabel 10. Overzicht van geneesmiddelkosten per jaar

Cost Component (per year)	Input*	Reference	Assumption
Evolocumab	€5,980.00	Amgen	Amgen, listed in Z-Index (33)
Ezetimibe 10 mg	€456.12	Z-index February 2015 (33)	Lowest costs matching national guidelines and real world use
High intensity statins (atorvastatin 80 mg)	€115.58	Z-index February 2015 (33)	Lowest costs matching national guidelines and real world use

Tabel 11. Overzicht van monitoringkosten per jaar

Action	Cost (year)	Measuring unit	Frequency (per year)	2014 cost	Reference (for costs)
Appointment with GP	28.00 (2009)	Per visit	4	30.39	Handleiding voor kostenonderzoek, CVZ, 2010 (34)
Appointment for blood sample	10.64 (2015)	Per visit	4	10.64	SHL Groep, Tarieven 2015 (35)
Blood tests (Total-C, HDL-C, Liver transaminase)	9.98 (2015)	Per set of tests	4	9.98	SHL Groep, Tarieven 2015 (35)

Tabel 12. Direct medische kosten per gezondheidstoestand per jaar

Event/Health state	Acute+Short-term Year1	2014 cost	Subsequent years	2014 cost	Reference
No CV event	-	-	0	0	By definition no CV-related costs
Established CVD (SE)	-	-	1281.16	1358.70 (135.87)	Assumed equal to post-ACS
ACS (UA/MI) (SE)	5849.99*	6204.03 (620.40)	1281.16	1358.70 (135.87)	*DBC-Onderhoud* analyse hypercholesterolemie 2014 (36); 2011 tariff
Revascularization					
❑ PCI (SE)	5214.27	5397.40 (539.74)	-	-	NZa Zorgproductenviewer, 2012 tariffs (37)
❑ CABG (SE)	13978.95	14824.96 (148.25)	-	-	*DBC-Onderhoud* analyse hypercholesterolemie 2014 (36); 2011 tariff
Ischemic Stroke (SE)	4449.05	4718.30 (471.83)	636.97	675.51 (67.55)	DBC-Onderhoud analyse hypercholesterolemie 2014 (36); 2011 tariff
HF (SE)	3948.19	4187.14 (418.71)	940.63	997.56 (99.76)	*DBC-Onderhoud* analyse hypercholesterolemie 2014 (36); 2011 tariff
CHD death (SE)	954.20**	1011.95 (101.20)	-	-	Based on UK relative fatal CHD cost 14.8% of MI year 1 cost in Ara et al. 2009, Table 9 (38) Calculation details: ([UK CHD death costs] / [UK MI costs])•Dutch ACS costs
Stroke death (SE)	-	2156.26*** (215.63)	-	-	Based on UK relative fatal Stroke cost 45.7% of Stroke year 1 cost in Ara et al. 2009, Table 9 (38). Calculation details: ([UK stroke death costs] / [UK ischemic stroke costs])•Dutch ischemic stroke costs

2.4.4.2 Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De aanvragers hebben reiskosten en mantelzorgkosten in de base case analyse betrokken. Reiskosten worden in het model betrokken bij huisartsbezoek ten behoeve van monitoring, en ziekenhuisbezoek door het optreden van CVE.
Voor de reiskosten voor monitoring wordt een gemiddelde afstand van 1,1 kilometer tot de huisartspraktijk aangehouden. De aanvragers nemen aan dat 1/3 van de patiënten met de taxi zal reizen, 1/3 met openbaar vervoer en 1/3 met de auto. Voor de heen- en terugreis samen wordt uitgegaan van €4,32 reiskosten per huisartsbezoek. Er wordt uitgegaan van 4 huisartsbezoeken per jaar.
Voor het bepalen van reiskosten voor ziekenhuisopname als gevolg van CVE zijn de volgende aannames gemaakt:

- ACS & IS; ambulance vervoer heenreis à € 363,82, eigen vervoer terugreis à €8,54

- HF: eigen vervoer heen- en terugreis
- Overlijden ten gevolge van CHD en IS: 50% arriveert niet in het ziekenhuis of is al opgenomen in het ziekenhuis. 50% arriveert met de ambulance in het ziekenhuis
- Revascularisatie: eigen vervoer heen- en terugreis.

De aanvragers hebben mantelzorgkosten berekend via de methode van vervangingskosten. Er is het standaard tarief van €13,74 gebruikt.
Volgens de aanvragers zijn er geen Nederlandse gegevens beschikbaar over mantelzorggebruik bij patiënten met CVE als gevolg van hypercholesterolemie. De aanvragers hebben daarom gegevens uit een Australische studie gebruikt als proxy voor de Nederlandse situatie. [38] In deze studie werd het aantal uren gerapporteerd dat mantelzorgers per dag besteedden aan patiënten met een beroerte, tot 6 en 12 maanden na het optreden ervan. Tot 6 maanden na de beroerte werd gemiddeld 4,6 uur/dag besteed, tot 12 maanden werd gemiddeld 3,6 uur/dag besteed.
In het model is voor de acute toestanden ACS en IS 4,6 uur/dag aangenomen. Dit komt neer op €23.069 per jaar. Voor HF en de post-acute toestanden is 3,6 uur/dag berekend. Dit komt neer op €18.054 per jaar.

2.4.4.3 Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. De aanvragers hebben productiviteitsverliezen betrokken in het model. Ze hebben deze volgens de frictiekostenmethode berekend.

Productiviteitsverliezen zijn alleen berekend voor het eerste (acute) jaar van een CVE. Aangezien geen Nederlandse data beschikbaar was, hebben de aanvragers gekozen om uit te gaan van Zweedse data.[39] Deze bron is ook bij een eerder vergoedingsdossier gebruikt. De productiviteitsverliezen zijn alleen voor de populatie HeFH gebruikt (tabel 13). De aanvragers motiveren dat de gemiddelde leeftijd van de VHR en SI populatie bijna gelijk aan de pensioenleeftijd is. De gemiddelde leeftijd van de HeFH in de base case is bijna 54 jaar.
De kosten van productiviteitsverliezen zijn volgens de handleiding voor kostenonderzoek bepaald.

Tabel 13. Overzicht productiviteitsverliezen per jaar voor HeFH patiënten

Event or Health state	Cost productivity loss per day	Number of lost productivity days	Productivity loss (1st year)	Reference
UA	203.61	18	3664.98	Swedish Productivity loss study, Table 11. Banefelt, 2014 (39)
MI	203.61	25	5090.25	Swedish Productivity loss study, Table 11. Banefelt, 2014 (39)
IS	203.61	48	9773.28	Swedish Productivity loss study, Table 11. Banefelt, 2014 (39)
HF	203.61	5	1018.05	Swedish Productivity loss study, Table 11. Banefelt, 2014 (39)
Death	203.61	115	23415.15	(By definition)

Discussie:
- De aanvragers hebben reiskosten voor monitoring gekoppeld aan huisarts bezoek. In de praktijk zullen patiënten vaak enige tijd voorafgaand aan een

huisartsbezoek bloed moeten laten prikken en daardoor extra reiskosten maken. Het aantal huisartsbezoeken is in de base case geschat op vier bezoeken per jaar. Mogelijk dat dit aantal hoger is dan in de praktijk plaatsvindt. Daarnaast is in de scenario analyses voldoende inzichtelijk gemaakt, dat de impact van het includeren van reiskosten op de ICER, gering is.

- Voor kosten van CVE zijn prijzen gebruikt afkomstig uit DBCs, en geen kosten, zoals beschreven in het Handleiding voor kostenonderzoek. Het betreffen geaggregeerde kosten, waar onder andere de kosten voor diagnostische tests, medicatie en ziekenhuisligdagen al in zijn verrekent. Het is daardoor niet mogelijk in de gevoeligheidsanalyses al deze componenten te variëren. Het is daarom belangrijk een realistische spreiding rond de genoemde gemiddelde prijzen te definiëren. De aanvragers geven aan de gebruikelijke spreiding van bijna 20% te hebben gebruikt.
- De aanvragers hebben alle kostencategorieën behorend bij het maatschappelijk perspectief ingevuld. Productiviteitsverliezen en mantelzorg zijn volledig gebaseerd op buitenlandse data bij gebrek aan Nederlandse gegevens.

Conclusie:
Het Zorginstituut kan zich vinden de gekozen kostencategorieën, behorend bij het maatschappelijk perspectief.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

2.5.1 Validatie

2.5.1.1 Interne validatie

De aanvragers geven aan de modelstructuur te hebben ontwikkeld op basis van een literatuurstudie en op basis van de NICE guidelines voor lipideverlagende therapieën. De aanvragers melden dat de 'face validity' is getest in meerdere bijeenkomsten met model- en klinische experts, waaronder Nederlanders.[a]
De voorspellende waarde van het predictiemodel is getoetst op externe datasets, wat heeft geleid tot hercalibratie.

Een extern bedrijf heeft de consistentie en berekeningen van het model gecontroleerd en gerapporteerd. Het model is zowel in Excel als TreeAge geconstrueerd om te kijken of dezelfde uitkomsten werden gegenereerd.

Er is geen externe validatie uitgevoerd.

Conclusie:
het Zorginstituut kan zich vinden in de uitgevoerde interne validaties.

2.5.2 Gevoeligheidsanalyses

2.5.2.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 14 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyse met de bijbehorende spreidingen en kansverdelingen. Ter

[a] Namen bekend bij Zorginstituut Nederland

illustratie is hier alleen de tabel voor de populatie met HeFH patiënten weergegeven.

Tabel 14. Parameters univariate gevoeligheidsanalyse

Inputs				
Parameter	**Distribution**	**Base case analysis**	**Lower limit**	**Upper limit**
Treatment effectiveness				
HeFH patients: Evolocumab effect on LDL-C	Beta	0.6266	0.5917	0.6615
HeFH patients: Ezetimibe effect on LDL-C	Beta	0.2052	0.1701	0.2403
ACS: Effect of LDL-C lowering on CVD rate (rate ratio per mmol/L reduction)	Lognormal	0.7100	0.5800	0.8700
Ischemic stroke: Effect of LDL-C lowering on CVD rate (rate ratio per mmol/L reduction)	Lognormal	0.6900	0.5000	0.9500
CHD death: Effect of LDL-C lowering on CVD rate (rate ratio per mmol/L reduction)	Lognormal	0.8000	0.7400	0.8700
Fatal stroke: Effect of LDL-C lowering on CVD rate (rate ratio per mmol/L reduction)	None	1.0000	0.7700	1.0000
Any coronary revascularization: Effect of LDL-C lowering on CVD rate (rate ratio per mmol/L reduction)	Lognormal	0.6600	0.6000	0.7300
Baseline CVD risk correction for HeFH patients (HeFH rate ratio)	None	7.1000	5.7000	8.7000
Compliance evolocumab	None	1.0000	0.8780	1.0000
Treatment duration 10 years	None	Lifetime	10	69
CVD health state costs				
ACS	Gamma	6204	4988	7420
IS	Gamma	4718	3794	5643
HF	Gamma	4187	3366	5008
Post-ACS	Gamma	1359	1092	1625
Post-IS	Gamma	676	543	808
Post-HF	Gamma	998	802	1193
Revascularization	Gamma	10781	8668	12893
Monitoring costs	Gamma	204	164	244
Indirect costs				
ACS	Gamma	4593	3693	5493
IS	Gamma	9773	7858	11689
HF	Gamma	1018	819	1218
CHD death	Gamma	23415	18826	28004
IS death	Gamma	23415	18826	28004
CVD health state utilities				
ACS	Beta	0.6720	0.6249	0.7191
IS	Beta	0.3270	0.2638	0.3902
HF	Beta	0.6020	0.5492	0.6548
Post-ACS	Beta	0.8240	0.7999	0.8481
Post-IS	Beta	0.5240	0.4718	0.5762
Post-HF	Beta	0.5710	0.5264	0.6156

De aanvragers geven aan de calibratiefactoren uit risicoformules te hebben gevarieerd rond de 95% betrouwbaarheidsintervallen met een normale distributie. Daarnaast worden de baseline utiliteitswaarden en de utiliteiten in de ECVD toestand gevarieerd met een bètaverdeling.
De duur van behandeling is (arbitrair) gevarieerd: 5 jaar versus levenslang.

Discussie:
Nagenoeg alle parameters, zeker de parameters waarvan kan worden verwacht dat zij een grote impact op de uitkomsten hebben, zijn in het model opgenomen in de gevoeligheidsanalyses.

- De volgende parameters zijn niet in de univariate gevoeligheidsanalyses opgenomen:
  - Binnen samengestelde gezondheidstoestanden worden de proporties van de componenten niet gevarieerd.
  - De LDL effect vermindering vanuit noCVD toestand richting ECVD toestand is niet gevarieerd.
  - Het LDL effect vanuit ECVD naar hartfalen is niet gevarieerd.

2.5.2.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Binnen de probabilistische gevoeligheidsanalyse worden alle inputs gevarieerd die genoemd staan in de univariate gevoeligheidsanalyse. De rate ratio's voor HeFH, en rate ratio's afkomstig van de correcties op de CPRD database zijn volgens een lognormale verdeling gevarieerd.
De duur van behandeling is alleen in de univariate gevoeligheidsanalyse gevarieerd.

Conclusie:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen parameters voor de univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses.

2.5.2.3 Scenarioanalyses

De aanvragers hebben een aantal scenarioanalyses uitgevoerd:
- Een scenario waar geen discontering is toegepast.
- Er zijn een aantal scenario analyses uitgevoerd met verschillende (studie)populaties:
  - Voor de HeFH patiënten is een scenario met de populatie uit de Rutherford-2 studie uitgevoerd.
  - Voor de VHR patiënten is een scenario met de studiepopulatie uit Descartes studie uitgevoerd, een scenario waarin de effectiviteit alleen op basis van de resultaten op week 52 in de Descartes studie is bepaald, voor de hele Descartes populatie èn de VHR subpopulatie. Tot slot een scenario waarbij géén correctiefactor LDL-C voor ezetimibe wordt aangenomen.
  - Voor de SI patiënten is een scenario analyse uitgevoerd met de originele LDL-C van de populatie uit de Gauss-2 studie (zonder correctie voor ezetimibe), en een scenario met alleen de patiënten met 1CVE, zonder DM2
- Een scenario zonder de calibratiefactor op de Britse utiliteitswaardes voor (post)CVE gezondheidstoestanden.
- Er is een scenario analyse uitgevoerd, waarbij zowel de disutiliteiten als de kosten van CVE op additieve wijze zijn verwerkt in het model.
- Er zijn drie scenario analysis uitgevoerd met de kostencategorieën van het maatschappelijk perspectief: zonder reiskosten, zonder mantelzorgkosten in de post-acute fase, zonder mantelzorgkosten in de acute fase.
- Er is een scenario analyse uitgevoerd met disutiliteit voor het toedienen van een injectie voor evolocumab.

Conclusie:
Het Zorginstituut kan zich vinden in de scenarioanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

Onderstaande tabellen geven de resultaten weer, zoals de fabrikant die heeft gerapporteerd. De gepresenteerde resultaten voor HeFH en VHR groepen zijn afkomstig van de vergelijking van evolocumab toegevoegd aan statines+ezetimibe, versus placebo toegevoegd aan ezetimibe + statines. Bij de groep SI patiënten bestaat de vergelijking uit evolocumab+ezetimibe versus placebo+ezetimibe.
De gepresenteerde resultaten in de tabellen voor SI patiënten zijn van de subgroep in de Gauss-2 studie met zowel historie van ≥1CVE, als DM2 zonder CVE. Bij sectie 3.3 wordt tevens de ICER genoemd indien uit de Gauss-2 studie alleen de patiënten met ≥1CVE in de analyse worden betrokken.

3.1 Incrementele en totale effecten

In de base case is voor de groepen HeFH en VHR patiënten uitgegaan van patiëntkarakteristieken die aansluiten bij de dagelijkse Nederlandse praktijk: relevante subgroepen van het LEEFH en Pharmo cohort.

Tabel 15: Totale en incrementele effecten van behandeling met evolocumab bij HeFH, hoog risico SI en VHR patiënten

Incrementele effecten van behandeling met evolucumab versus ezetimibe, discontering 1,5% bij HeFH patiënten obv LEEFH			
	evolocumab + ezetimibe+statines	*Placebo + ezetimibe+statines*	*incrementeel*
Gewonnen levensjaren (LYG)	15,20	13,24	1,96
QALYs	12,86	11,02	1,85
QALYs incl disutiliteiten	12,71	11,02	1,70
Incrementele effecten van behandeling met evolucumab versus ezetimibe discontering 1,5% bij SI patiënten obv Gauss-2			
	evolocumab	*placebo*	*incrementeel*
Gewonnen levensjaren (LYG)	14,94	13,88	1,06
QALYs	12,57	11,52	1,05
QALYs incl disutiliteiten	12,42	11,52	0,9
Incrementele effecten van behandeling met evolucumab versus ezetimibe, discontering 1,5% bij VHR patiënten obv Pharmo cohort			
	evolocumab + ezetimibe+statines	*Placebo + ezetimibe+statines*	*incrementeel*
Gewonnen levensjaren (LYG)	9,76	9,15	0,61
QALYs	7,85	7,26	0,59
QALYs incl disutiliteiten	7,75	7,26	0,49

De incrementele effecten van toepassing van evolocumab bedragen tussen de 0,6 en 1,9 QALY's. Wanneer de disutiliteiten als gevolg van ongemak door injecties mee worden genomen, bedragen de gewonnen QALY's tussen de 0,5 en 1,7. Het is duidelijk uit de resultaten op te maken dat de vermindering in QALYs alleen aan de

zijde van de behandelarm met evolocumab optreedt en dat de orde van grootte is zoals verwacht (disutiliteit x LYG) (zie tabel 15).

De incrementele overlevingswinst bedraagt tussen de 0,6 en 2,0 levensjaren. De grootste winst in QALYs en LYG worden bij de HeFH patiëntgroepen waargenomen. Het aantal incrementele QALYs en LYG is voor de HeFH met 1,85 en 2,0 meer dan drie keer zoveel als de incrementele QALYs en LYG bij VHR patiënten met 0,59 en 0,61 respectievelijk.
Het valt op dat bij alle drie de studiepopulaties de incrementele QALY's per nagenoeg gelijk zijn aan het aantal incrementele levensjaren. De winst in QALY's lijkt dus bijna volledig te worden verklaard door de winst in levensjaren, in mindere mate de winst in kwaliteit van leven.

3.2 Incrementele en totale kosten

De aanvragers rapporteren dat behandeling met evolocumab resulteert in € 57.375 € 66.046 en € 53.335 incrementele kosten bij respectievelijk HeFH patiënten, hoog risico SI patiënten, en bij VHR patiënten. (Zie tabel 16).

Tabel 16: Totale en incrementele kosten van toevoeging van evolocumab bij HeFH, hoog risico SI en VHR patiënten.

Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van evolucumab versus ezetimibe discontering 4% bij HeFH patiënten obv LEEFH cohort

	evolocumab + ezetimibe+statines	*Placebo + ezetimibe+statines*	*incrementeel*
Directe medische kosten	€ 92.380	€ 25.808	€ 66.572
Waarvan geneesmiddelkosten	€ 77.436	€ 6.050	€ 71.386
Directe niet-medische kosten	€ 97.517	€ 103.985	- € 6.469
Indirecte kosten	€ 5.013	€ 7.741	- € 2.729
Totale kosten	€ 194.909	€ 137.535	€ 57.375

Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van evolucumab versus ezetimibe discontering 4% bij SI patiënten obv Gauss-2 studiepopulatie

	evolocumab	*placebo*	*incrementeel*
Directe medische kosten	€ 88.272	€ 21.698	€ 66.574
Waarvan geneesmiddelkosten	€ 75.304	€ 5.026	€ 70.278
Directe niet-medische kosten	€ 100.925	€ 101.131	- € 206
Indirecte kosten	€ 535	€ 858	- € 322
Totale kosten	€ 189.733	€ 123.686	€ 66.046

Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van evolucumab versus ezetimibe discontering 4% bij VHR patiënten obv Pharmo cohort

	evolocumab + ezetimibe+statines	*Placebo + ezetimibe+statines*	*incrementeel*
Directe medische kosten	€ 74.741	€ 28.384	€ 46.357
Waarvan geneesmiddelkosten	€ 53.538	€ 4.419	€ 49.119

Directe niet-medische kosten	€ 150.188	€ 143.211	€ 6.977
Indirecte kosten	€ -	€ -	€ -
Totale kosten	€ 224.929	€ 171.595	€ 53.335

Bij alle drie de patiëntpopulaties bestaat het grootste deel van de directe medische kosten uit geneesmiddelkosten van evolocumab. Deze toename is voornamelijk toe te schrijven aan de hogere kosten van evolocumab ten opzichte van ezetimibe
Het grootste deel van de totale kosten wordt bij alle drie de patiëntgroepen opgemaakt uit directe niet-medische kosten (mantelzorg). Bij HeFH patiënten wordt er een kleine besparing op mantelzorgkosten gemaakt. Bij SI patiënten zijn deze kosten nagenoeg gelijk en bij de VHR patiënten worden er in de evolocumab arm juist meer direct niet-medische kosten gemaakt.
Toepassing van evolocumab leidt in de subgroepen HeFH en SI tot een kleine besparing in indirecte kosten. In deze analyse bestaan indirecte kosten alleen uit productiviteitskosten.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvragers rapporteren de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs):
Bij een HeFH populatie op basis van de subpopulatie uit het LEEFH cohort bedraagt de ICER van toevoeging van evolocumab aan statines+ezetimibe € 31.032/ QALY ten opzichte van placebo+statines+ezetimibe.
Bij de hoog risico SI patiënten op basis van de subgroep hoog risico patiënten uit Gauss-2 bedraagt de ICER van behandeling met evolocumab+ezetimibe € 63.057/QALY ten opzichte van behandeling met ezetimibe alleen. Indien alleen de patiënten met een historie van ≥1CVE worden betrokken in de analyse bedraagt de ICER € 60.710
Bij een VHR patiëntenpopulatie op basis van het Pharmo cohort bedraagt de ICER van toevoegen van evolocumab aan statines+ezetimibe € 90.473/QALY ten opzichte van placebo+statines+ezetimibe (zie tabel 17).

Voor alle drie de groepen geldt, dat includeren van een disutiliteit voor het ongemak dat gepaard gaat met injecteren van evolocumab leidt tot een verhoging van de ICER. Het verschil is het grootst bij de VHR en SI groepen. De incrementele QALY winst was bij deze twee groepen klein. Een verdere reductie in gewonnen QALYs maakt de verhouding tussen kosten en effecten ongunstiger.
Het Zorginstituut acht de ICERs waar disutiliteiten van injecties zijn verwerkt als meest relevant. Voor de groep HeFH bedraagt de aangepaste ICER €33.811/QALY. Voor de groep SI inclusief de DM2 patiënten bedraagt de aangepaste ICER € 73.552/QALY. Indien de groep met DM2 wordt geëxcludeerd, bedraagt de ICER € 68.516/QALY (resultaat niet in tabel opgenomen). Voor de groep VHR patiënten stijgt de ICER tot € 108.419/QALY.

Tabel 17: Incrementele kosteneffectiviteit voor HeFH, hoog risico SI en VHR patiënten

Incrementele kosteneffectiviteit van evolucumab versus ezetimibe bij HeFH patiënten obv subpopulatie LEEFH cohort	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 29.299 /LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 31.032/QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) inclusief disutiliteiten	€ 33.811/QALY
Incrementele kosteneffectiviteit van evolucumab versus ezetimibe bij SI patiënten obv subpopulatie Gauss-2	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 63.057 /LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 63.057 /QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) inclusief disutiliteiten	€ 73.552 /QALY
Incrementele kosteneffectiviteit van evolucumab versus ezetimibe bij VHR patiënten obv Pharmo cohort	
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 87.561 /LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 90.473 /QALY
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) inclusief disutiliteiten	€ 108.419/QALY

Op basis van bovenstaande resultaten lijkt de ICER het meest gunstig voor de patiëntengroep met HeFH en het minst gunstig voor de VHR patiënten.

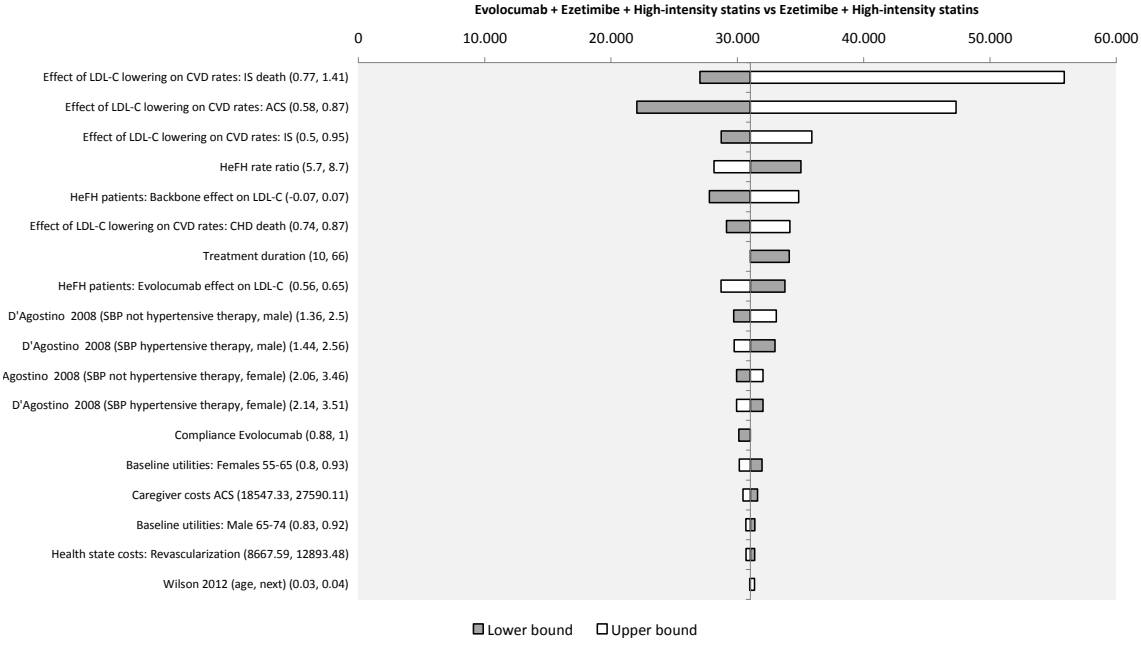
3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

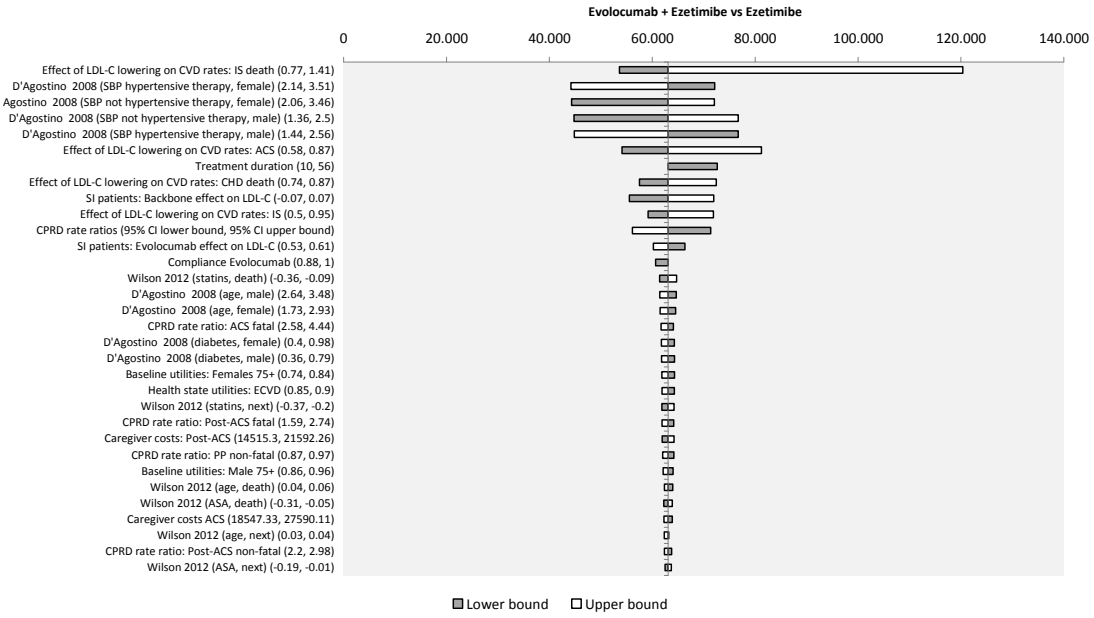
In onderstaande tornadodiagrammen staan de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses zoals de fabrikant die heeft gepresenteerd. Deze univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd op de base case zònder disutiliteiten. Weergegeven zijn de parameters die de meeste invloed op de ICER hadden.

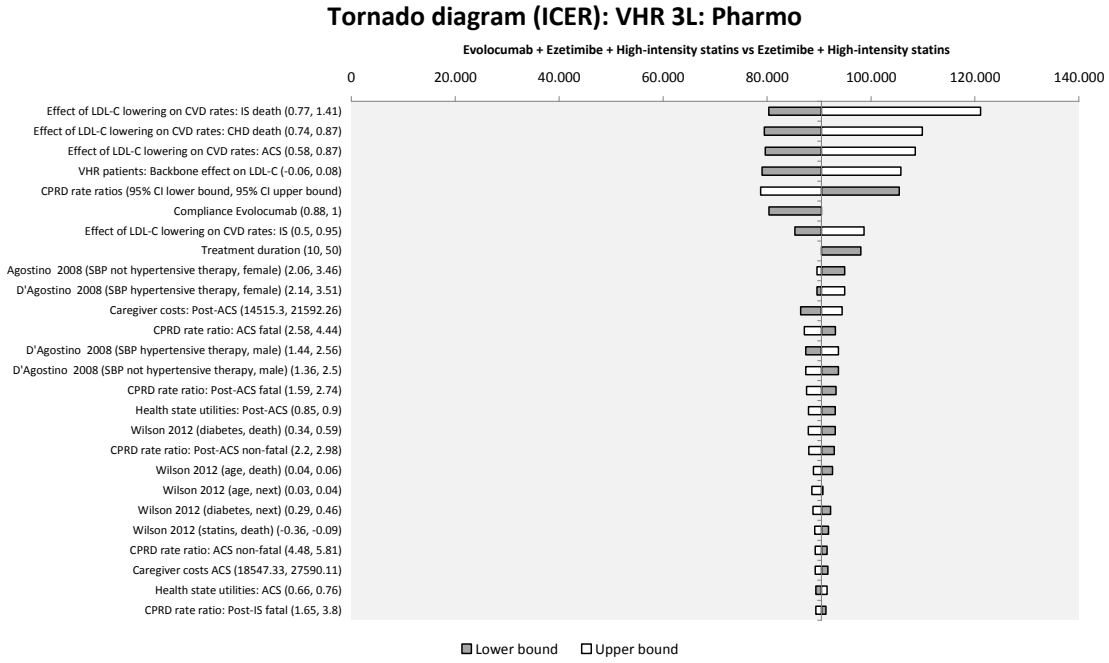
Voor alle drie de analyses geldt, dat vooral parameters die betrekking hadden op de effectiviteit verreweg de grootste invloed op de ICER hadden. Het gaat dan om de relatie tussen LDL-C verlaging en effect op optreden van en sterfte door CVE. ,
Bij de laagst geteste waarde van de additionele calibratiefactor (5,7 in plaats van 7,4) bij de HeFH patiënten steeg de ICER slechts tot ongeveer €35.000/QALY. Bij de groep SI patiënten had de status van behandelen met bloeddrukverlagers een zeer grote impact op de ICER. Alleen bij de VHR patiënten hadden de rate ratio's van de CPRD database een grote impact op de ICER.

Tornado diagram (ICER): HeFH 3L: Hoving 2014



Tornado diagram (ICER): SI HR 3L: GAUSS-2

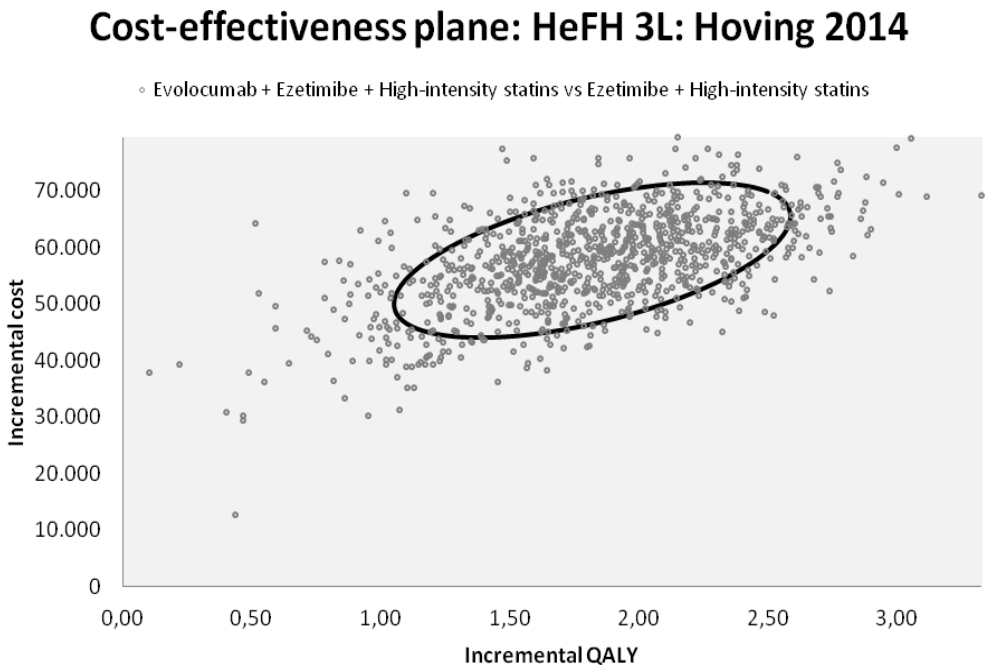




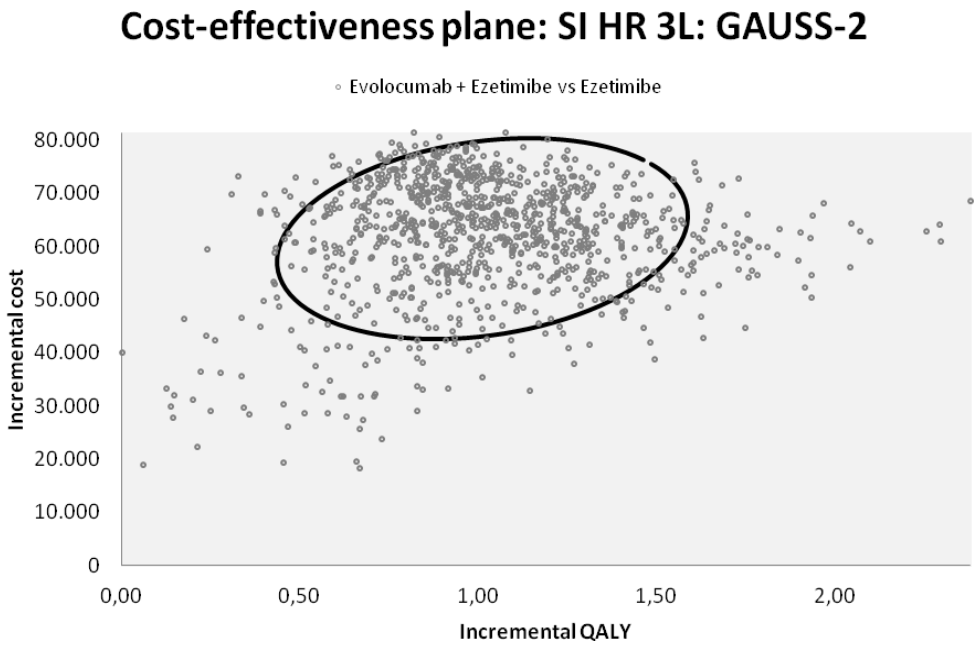
Figuur 2. Tornado diagrammen van resultaten univariate gevoeligheidsanalyses bij HeFH, SI en VHR patiënten

3.4.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

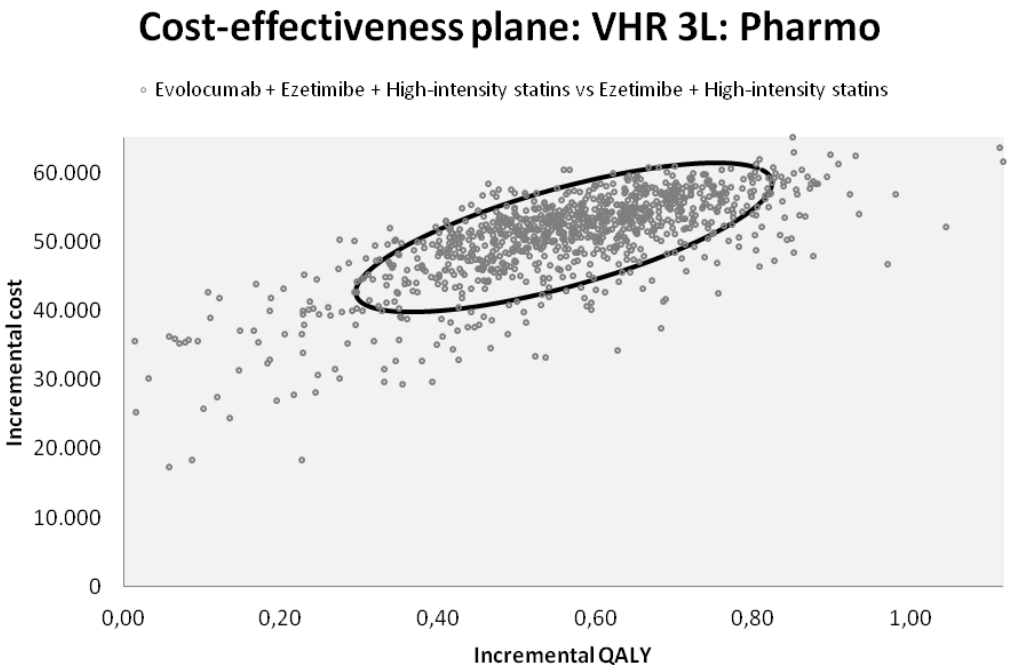
Figuren 3,4 en 5 geven de resultaten weer van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA) weer. De PSA is uitgevoerd met 1000 iteraties.



Figuur 3. Resultaten PSA bij HeFH patiënten.



Figuur 4: Resultaten PSA bij hoog risico patiëntenpopulatie met statine intoleratie op basis van Gauss-2 studie.



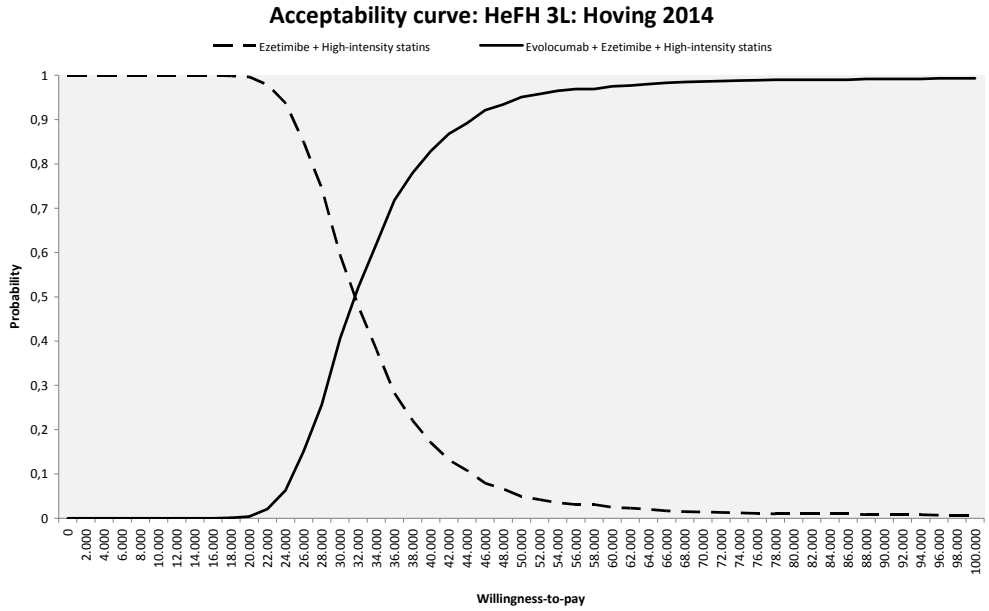
Figuur 5. Resultaten PSA van VHR populatie op basis van het Pharmo cohort.

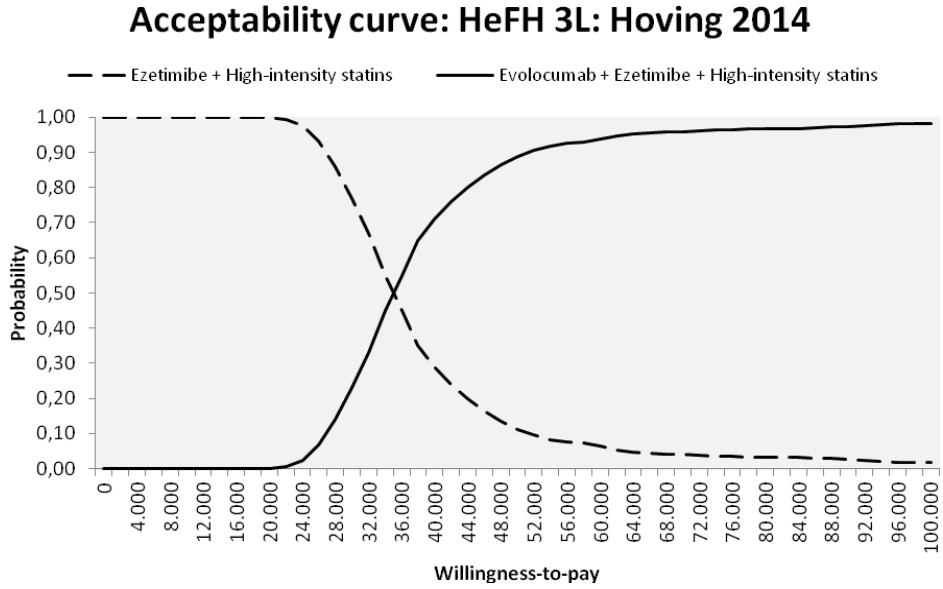
Conclusie;
Het Zorginstituut is van mening dat de gepresenteerde resultaten van de PSA voldoende inzicht geven in de spreiding van kosten en effecten.

In Figuren 6, 7 en 8 zijn de cost-effectiveness acceptability curves weergegeven voor ieder van de drie subgroepen. De bovenste CEAC is zoals gepresenteerd door de fabrikant. De tweede CEAC is wanneer disutiliteiten voor injecteren zijn toegevoegd aan de base case.

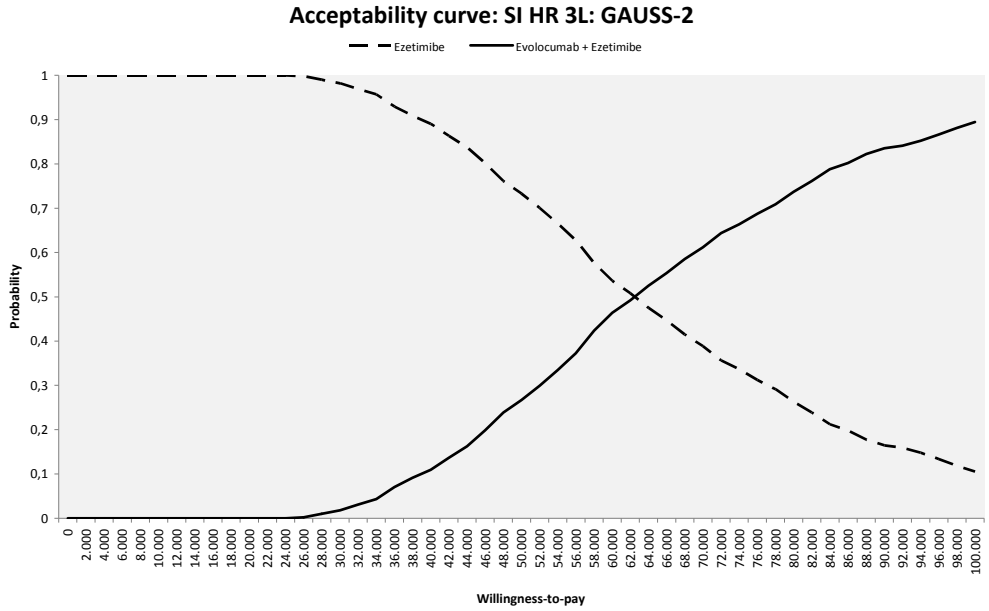
In hoofdstuk 1 is beargumenteerd dat de relevante referentiewaarde bij hoog risico SI patiënten €20.000/QALY bedraagt, en bij HeFH en VHR patiënten €50.000/QALY. De kans dat behandeling met evolocumab ten opzichte van placebo kosteneffectief kan worden beschouwd bij HeFH patiënten bij een referentiewaarde van €20.000/QALY is volgens de fabrikant 95%. Indien disutiliteiten aan het model worden toegevoegd, is deze kans 89%.

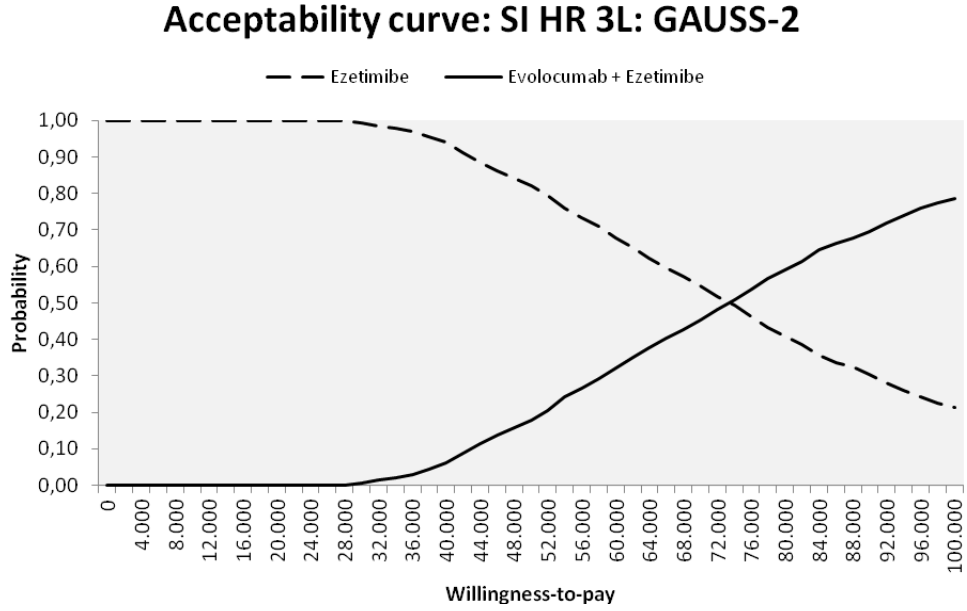
De kans dat behandeling met evolocumab ten opzichte van placebo kosteneffectief kan worden beschouwd bij SI en VHR bij een referentiewaarde van €50.000/QALY is volgens de fabrikant respectievelijk 27% en 0%. Indien disutiliteiten aan het model worden toegevoegd, bedragen deze kansen 20% en 0% respectievelijk.



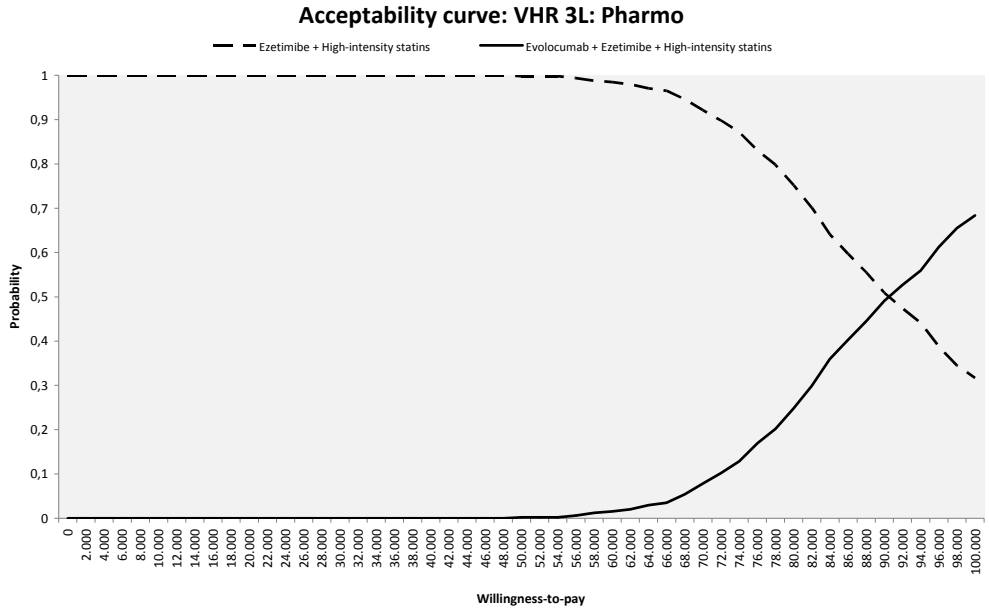


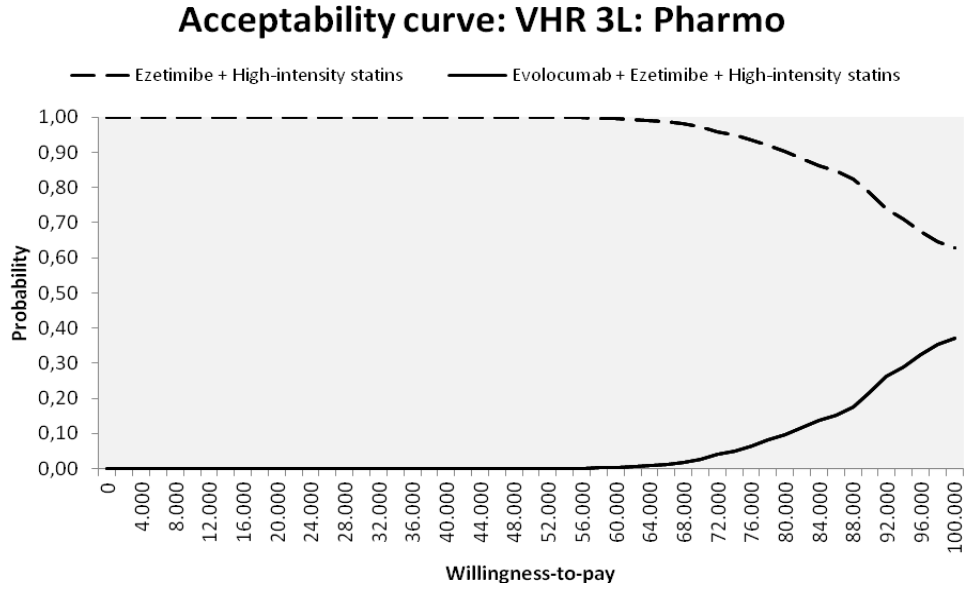
Figuur 6:. A. Resultaten CEAC voor de populatie HeFH patiënten. B Resultaten CEAC voor de populatie HeFH patiënten indien disutiliteiten worden toegevoegd aan het model.





Figuur 7: A. Resultaten CEAC voor de populatie hoog risico patiënten met statine intoleratie, inclusief patiënten met DM2. B. Resultaten CEAC voor de populatie hoog risico patiënten met statine intolerantie, inclusief patiënten met DM2 en inclusief disutiliteiten voor injectie.





Figuur 8: A. Resultaten CEAC voor de VHR populatie op basis van het Pharmo cohort B. Resultaten CEAC voor de VHR populatie op basis van het Pharmo cohort, inclusief disutiliteiten.

3.4.3 Scenarioanalyses

Door de aanvragers zijn een aantal scenario analyses uitgevoerd, zoals beschreven in de verschillende secties inputgegevens en 2.5. De resultaten van deze scenario analyses staan in onderstaande tabellen per patiëntgroep (HeFH, SI en VHR) apart vermeld. Deze scenario analyses zijn uitgevoerd door de fabrikant op de base case

zonder de disutiliteiten. Er zijn geen nieuwe scenario analyses uitgevoerd op de base case met disutiliteiten. De resultaten voor de SI groep, zijn wederom inclusief de patiënten met alleen DM2 zonder een historie ≥1CVE.

Bij HeFH patiënten leidde het excluderen van de kostencategorieën behorend bij het maatschappelijk perspectief tot de grootste verandering ten opzichte van de base case. Excluderen van direct niet-medische en indirect niet-medische kosten leidde tot een steiging van bijna €5.000/QALY. Factoren die betrekking hadden op de utiliteiten hadden nagenoeg geen effect op de ICER: achterwege laten van de correctiefactor op Britse utiliteiten en een scenario voor multimorbiditeit waar disutiliteiten additief zijn berekend. Het includeren van disutiliteiten bij het toedienen van de injectie met evolocumab had een grotere impact.

Tabel 18: Resultaten scenario analyses HeFH

Population Senario	**HeFH: Hoving 2014 (LEEFH)**			
	Incremental cost	**Incremental QALY**	**Incremental cost per QALY**	**% change**
0. Base case	57.375	1,85	31.032	-
1. Travel costs excluded	57.503	1,85	31.102	0,2%
2. Caregiver costs post-acute excluded	56.285	1,85	30.442	-1,9%
3. Caregiver costs excluded	63.714	1,85	34.461	11,0%
4. Direct non-medical costs excluded	63.843	1,85	34.530	11,3%
5. Indirect costs excluded	60.104	1,85	32.508	4,8%
6. Direct non-medical costs and indirect costs excluded	66.572	1,85	36.006	16,0%
7. Multimorbidity: additive costs and dis-utilities for combined health states	57.172	1,87	30.637	-1,3%
8. Cost of Evolocumab adverse events included	58.029	1,85	31.386	1,1%
9. Disutility of injections included	57.375	1,70	33.811	9,0%
10. Cost of Evolocumab adverse events and disutility of injections included	58.029	1,70	34.197	10,2%

12. Unadjusted absolute utility values	57.375	1,85	31.027	0,0%

Bij de hoog risico SI patiënten had ten aanzien van het maatschappelijk perspectief alleen het excluderen van mantelzorgkosten een (verlagend) effect op de ICER met bijna €5.000/QALY. Het includeren van een disutiliteit bij injectie had een zelfde grootte van effect (0,15) op verlaging van het aantal incrementele QALYs in de analyse. Echter bij SI patiënten stijgt de ICER tot bijna €74.000/QALY, aangezien het totaal aantal incrementele QALYs slechts de helft bedraagt ten opzichte van HeFH patiënten. Het achterwege laten van een behandeleffect voor ezetimibe, heeft eveneens een groot effect op de ICER.
Additieve disutiliteiten bij morbiditeit en een correctiefactor op Britse utiliteiten hadden ook bij SI patiënten nauwelijks effect op de ICER.

Tabel 19: Resultaten scenario analyses hoog risico SI patiënten

Population **Senario**	**SI HR 3L: GAUSS-2** **Incremental cost**	**Incremental QALY**	**Incremental cost per QALY**	**% change**
0. Base case	66.046	1,05	63.057	-
1. Travel costs excluded	66.150	1,05	63.156	0,2%
2. Caregiver costs post-acute excluded	59.944	1,05	57.231	-9,2%
3. Caregiver costs excluded	66.149	1,05	63.155	0,2%
4. Direct non-medical costs excluded	66.252	1,05	63.253	0,3%
5. Indirect costs excluded	66.369	1,05	63.365	0,5%
6. Direct non-medical costs and indirect costs excluded	66.574	1,05	63.561	0,8%
7. Multimorbidity: additive costs and dis-utilities for combined health states	65.851	1,06	61.931	-1,8%
8. Cost of Evolocumab adverse events included	66.694	1,05	63.675	1,0%
9. Disutility of injections included	66.046	0,90	73.552	16,6%
10. Cost of Evolocumab adverse events	66.694	0,90	74.273	17,8%

and disutility of injections included				
11. Baseline LDL-C levels as per second line if third-line data unavailable	64.383	1,25	51.362	-18,5%
12. Unadjusted absolute utility values	66.046	1,03	63.979	1,5%
Population	SI HR 3L: GAUSS-2			

Bij de VHR groep hadden een aantal aannames in scenario's een groot effect op de ICER. Het grootste effect was het achterwege laten van een behandeleffect van ezetimibe, waardoor er meer incrementele QALYs gewonnen werden. Bij de VHR patiënten had het excluderen van mantelzorgkosten bij de post-acute gezondheidstoestande de grootste impact op de kostenkant, waardoor de ICER met bijna 23% tot ongeveer €70.000/QALY. Includeren van disutiliteiten bij injectie deed de ICER stijgen tot bijna €109.000/QALY.

Tabel 20: Resultaten scenario analyses VHR.

Population	**VHR 3L: Pharmo**			
Senario	**Incremental cost**	**Incremental QALY**	**Incremental cost per QALY**	**% change**
0. Base case	53.335	0,59	90.473	-
1. Travel costs excluded	53.416	0,59	90.612	0,2%
2. Caregiver costs post-acute excluded	41.349	0,59	70.141	-22,5%
3. Caregiver costs excluded	46.276	0,59	78.499	-13,2%
4. Direct non-medical costs excluded	46.357	0,59	78.638	-13,1%
5. Indirect costs excluded	53.335	0,59	90.473	0,0%
6. Direct non-medical costs and indirect costs excluded	46.357	0,59	78.638	-13,1%
7. Multimorbidity: additive costs and dis-utilities for combined health states	53.178	0,60	88.168	-2,5%
8. Cost of Evolocumab	53.787	0,59	91.240	0,8%

adverse events included				
9. Disutility of injections included	53.335	0,49	108.419	19,8%
10. Cost of Evolocumab adverse events and disutility of injections included	53.787	0,49	109.338	20,9%
11. Baseline LDL-C levels as per second line if third-line data unavailable	55.999	0,82	68.045	-24,8%
12. Unadjusted absolute utility values	53.335	0,56	95.902	6,0%
13. Relative reduction for VHR from DESCARTES mean of weeks 37-52	53.151	0,56	94.188	4,1%
14. Relative reduction from DESCARTES week 52	53.020	0,59	90.323	-0,2%

T

4 Discussie en Conclusies

De aanvragers hebben een farmaco-economische opgesteld, waar de kosteneffectiviteit wordt onderzocht van de behandeling van evolocumab toegevoegd aan met statines+ezetimibe vergeleken met placebo toegevoegd aan statines+ezetimibe bij drie groepen patiënten met hypercholesteremie, allen met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, die onvoldoende respons hebben met de huidige lipidenverlagende therapie.
Het gaat om zeer hoog risico patiënten (VHR) met een historie van ≥2CVE, of DM2 en ≥1CVE, hoog risico patiënten met statine intolerantie (SI) of patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH).

De aanvragers hebben toepassing van evolocumab toegevoegd aan statines+ezetimibe vergeleken met toepassing van placebo aan statines + ezetimibe. Voor de groep statine-intolerante patiënten is de vergelijking evolocumab versus placebo gemaakt.

De aanvrager claimt dat behandeling met evolocumab leidt tot een winst in QALYs en een toename in kosten. De aanvragers rapporteren de volgende ICERs: Bij een **HeFH** populatie op basis van de subpopulatie uit het LEEFH cohort bedraagt de ICER **€ 31.032/ QALY** ten opzichte van placebo+statines+ezetimibe.
Bij de hoog risico **SI patiënten** op basis van de subgroep hoog risico patiënten uit Gauss-2 bedraagt de ICER van behandeling met evolocumab+ezetimibe **€ 63.057/QALY** ten opzichte van behandeling met ezetimibe alleen.
Bij een **VHR** patiëntenpopulatie op basis van een subgroep uit het Pharmo cohort bedraagt de ICER van toevoegen van evolocumab aan statines+ezetimibe **€ 90.473/QALY** ten opzichte van placebo+statines+ezetimibe.
Echter, het Zorginstituut is van mening dat een disutiliteit voor het ongemak dat optreedt bij toedienen via injectie, in de base case thuis zou moeten horen. Indien deze disutiliteit in het model wordt betrokken bedragen de ICERs respectievelijk **€ 33.811/QALY** voor HeFH patiënten, **€ 73.552 /QALY** voor SI patiënten en **€ 108.419/QALY** voor VHR patiënten.

De gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van parameters die aangrijpen op de relatie van LDL-C verlaging en optreden van en overlijden als gevolg van CVE. Echter, veruit het grootste deel van de kosten in het model worden bepaald door de geneesmiddelkosten van evolocumab. Daardoor heeft de prijs van evolocumab zeer grote invloed op de hoogte van de ICER.

Gezien de ziektelast wordt voor de groep hoog risico SI patiënten een referentiewaarde van €20.000/QALY als relevant geacht. Voor zowel de groepen VHR en HeFH, wordt een referentiewaarde van €50.000/QALY relevant geacht.

De ICERs voor zowel hoog risico SI patiënten als VHR patiënten liggen ruim €40.000/QALY boven de relevante referentiewaarde. Alleen de ICER voor HeFH patiënten is lager dan de referentiewaarde.
De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant, laten zien dat de kans dat behandeling met evolocumab ten opzichte van behandeling met placebo kosteneffectief is bij hoog risico SI patiënten, 27% is bij een referentiewaarde van €20.000/QALY. Bij HeFH is deze kans 95% en voor VHR patiënten is deze kans 0% ten opzichte van de referentiewaarde van €50.000/QALY. Indien disutiliteiten in de base case worden betrokken, bedragen deze kansen 20%, 89% en 0%.

Indien de prijs van het geneesmiddel met 20% wordt verlaagd, zal de ICER tevens voor de SI groep onder de waarde van €20.000/QALY vallen. Echter, de grootste groep patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd, bestaat uit VHR patiënten. Indien de prijs van het geneesmiddel met 50% wordt verlaagd, kan de interventie voor alle drie de subgroepen als kosteneffectief worden beschouwd.

Conclusie:
Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van evolocumab bij de behandeling van hypercholesterolemie van voldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:
De aanvragers hebben een zeer uitgebreide en complexe analyse opgesteld. Er zijn 24 gezondheidstoestanden en er wordt gebruik gemaakt van een predictiemodel die de relatie tussen LDL-C en optreden van CVE voorspelt.

- De gehanteerde analyse techniek
  - Er is gebruik gemaakt van een Britse database om het predictiemodel te valideren en calibratiefactoren te berekenen. Het is onduidelijk of deze calibratiefactoren goed zijn het juiste aantal CVEs te kunnen voorspellen voor alle subpopulaties om in de Nederlandse situatie.
    De aanvragers hebben een externe validatie uitgevoerd met een Nederlands VHR cohort in de ziekenhuissetting. Mogelijk dat het model voor de andere indicaties, met een lager baseline risico op CVE, een te hoog aantal CVE voorspelt, waardoor de ICER in de praktijk hoger uit kan vallen.

- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling.
  - Voor de groep hoog risico SI patiënten, bestaat de groep in het model uit patiënten met zowel een historie van ≥1CVE als DM2 zonder historie van CVE. Alleen voor de groep met een historie van ≥1CVE is echter een therapeutische meerwaarde geconcludeerd. In de rapportage is aangenomen dat de resultaten van de hele groep representatief zijn voor de subgroep met historie van ≥1CVE.
  - De inputgegevens van LDL-C verlaging en risico op CVE zijn verkregen door subgroepanalyses uit te voeren binnen vergelijkende studies. Uitleg over de gehanteerde aanpak is summier. Het is niet geheel duidelijk of de patiëntkarakteristieken in de vergelijkende armen goed overeenkomen of dat voor eventuele verschillen gecorrigeerd had moeten worden.
  - In het model zijn Nederlandse basisutiliteiten gebruikt die worden gecombineerd met Engelse utiliteiten voor de gezondheidstoestanden voor CVE. De Britse utiliteiten worden met een correctiefactor opgehoogd, die gelijk is aan het verschil tussen Britse en Nederlandse basisutiliteiten.
  - De fabrikant heeft in een scenario analyse de impact onderzocht van het hanteren van een disutiliteit als gevolg van toediening middels injectie van evolocumab. De disutiliteit had in twee van de patiëntpopulaties een grote impact op de ICER. Het Zorginstituut is van mening dat de disutiliteit in de base case opgenomen had moeten worden.

5 Appendix A

Item	Assumptions	Source/report reference/rationale
Baseline risk		
Secondary events	Assume secondary event risk at least as large as primary risk modelled	Section 2.7.2
Risk increase by age	When baseline risk is predicted using risk functions, a maximum age is introduced over and above which there is not further increase in risk. Currently set = 85 years in base case.	See cost-effectiveness model, sheet "Main", cell I4
Treatment effects/ Effectiveness data		
LDL-C lowering	LDL-C lowering observed in 12 weeks P3 trials assumed to be maintained for the entire duration of treatment, which is assumed to be lifetime in the base case.	Raal et al, 2014 (21) Sabatine et al, 2015 (25)
LDL-C lower to CVD to outcomes relationship	The observed relationship between LDL-C lowering and CV event rate reduction in the CTTC analyses is assumed applicable to LDL-C reduction for both statin and non-statin-based lipid lowering therapy (incl PCSK9 inhibitors)	Baigent et al, 2010 (24)
RR per LDL-C mmol lowering effect on UA	Assumed the same as RR per mmol LDL-C reduction for MI (=0.71)	Section 2.7.2
LDL-C lowering effect on HF incidence	Not reported in CTTC 2010 meta-analyses. Assumed equal to reported RR per mmol/L LDL-C reduction as for MI.	Section 2.7.2
LDL-C lower effect threshold	An LDL-C effect threshold of 1.0 mmol/L is assumed below which further LDL-C reductions will not translate into added benefits in reduced CVD rates.	Assumption
CVD risk		
CHD-death versus stroke-death	CVD-related death can be due to CHD or strokes. For IS, the distribution between CHD- and stroke-related CVD death is assumed to be 50%/50% for all ages. For HF, the same distribution as for ACS is applied.	Assumption; no current data are available specifying this distribution. Section 2.2.1
Baseline CVD risk subpopulations	Due to the lack of data, the baseline CVD risk is assumed to be equal for the two subpopulations among SI patients (patients with DMII or at least one prior CV event) and among VHR patients (patients with DMII plus one prior CV event or at least two prior CV events).	Based on clinical advice and supported by evidence in Bhatt et al, 2010 (40) and Krempf et al, 2010 (41). Bhatt et al. indicates the risk of CVD for patients with a CVD history and DMII is the same as for patients who have a CVD history plus polyvascular disease. Polyvascular disease is defined as atherosclerosis and a pre-cursor of another CV event, which is less severe than the actual CV event. Additionally, Krempf et al. indicates that CV event rates for diabetic patients are lower than for non-diabetic with previous CHD. Hence the current assumption that CV risk of 2 + CV events equals CV + DMII is a conservative assumption

Model structure/ Approach		
Time horizon	Lifetime horizon includes modeling up to a maximum age of 120 year old.	Section 2.5
Frequency of events	Only one event can occur at each cycle in the model.	Property of Markov cohort state transition model used.
Acute- versus long-term CV events	Separate health states are included for acute and long-term event capturing the different levels of costs and utility in the acute and long-terms period, respectively. Once an event occurs, the patient will spend the cycle in the acute health state. Following this the patient will transition to the post-acute event health state until a new event (or death) occurs.	Section 2.2.1
Combined health states – Transition probabilities	The transition probability from a combined health state is defined by the highest of the individual (ACS, IS or HF) health state transitions.	No current data are available specifying the transition probability from a combined health state. Therefore, to prevent overestimation but to represent the real probability as much as possible, this approach has been taken. Section 2.2.1
Combined health states - Costs	The cost for a combined health state is defined by the highest of the cost for the individual health states (note that the cost used for combined health states is not the sum of the individual health states as summing individual inpatient episodes in this way may overestimate the cost)	No current data are available specifying these combined health state costs. Therefore, to prevent overestimation but to represent the real costs as much as possible, this approach has been taken. Section 2.2.1
Combined health states - Utilities	The utility of a combined health state is defined by the lowest utility of the individual included health states.	To prevent underestimation of combined health states' utilities (by subtracting or multiplying individual utilities), this approach has been taken. Section 2.2.1
Health state utilities		
ECVD	Established CVD utility assumed equal to Post acute MI utility	Section 2.7.2
Utility decrease by age	Baseline utility is decreasing by age (in base case utility baseline input) No threshold is introduced where the utility decrease is halted.	Section 2.7.2
Adherence/ Compliance	Treatment is assumed lifelong in base case.	Aligned with NICE 2008 ezetimibe model, and NICE 2012 draft guidance.
Compliance	Full compliance to therapy is assumed in base case	Assumption
Health state costs		
No CVD costs	Costs for No CVD event are assumed to be zero	These costs are no different than the costs for the general population and therefore no CVD-related costs are made. Section 2.8.2
ECVD costs	Costs established CVD: this long term health states comprises 'minor' CVD events which are not incorporated in the CE model as health states, like angina pectoris or transient ischemic attack. Costs associated with these events are assumed to be equal to costs related to the long term ACS (MI+UA) health state.	No current data are available on the costs for established CVD. Therefore, it was chosen to align these costs with the health state which it is clinically most equal to (ACS). Section 2.8.2
Revascularization costs	This event may involve either Percutaneous Coronary Intervention (PCI) or Coronary Artery Bypass Grafting (CABG).	Revascularization costs are based on the distribution between PCI and CABG in the Dutch health care, using Dutch costs for PCI and CABG. Section 2.8.2

CHD-/stroke death costs.	The costs for these events are determined using the respective Dutch-specific non-fatal acute event cost for CHD and stroke and the proportion between acute event cost and fatal cost for CHD and stroke in the UK.	Section 2.8.2
CV events in ECVD health state	Established CVD health state captures less severe CV events, including: 'TIA' (transient ischemic attack), 'PVD' (peripheral vascular disease), 'SA' (stable angina), carotid stenosis, revascularization in absence of MI, and abdominal aortic aneurism. Patients cannot experience the individual CV events, captured in ECVD, as separate health states.	The rationale for the use of a catch-all health state (ECVD) as an entry state is that data were lacking to inform the current model to this level of granularity. Section 2.2.1

6 Literatuur

[1] EMA, Londen. SmPC evolucumab Repatha, 2015

[2] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur. Heart Journal 2015; 36:1012-22

[3] NHG standaard Cardiovasculair Risicomanagement (eerste herziening). Huisarts Wet 2012;55(1):14-28

[4] NHG. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (herziening 2011).

[5] Blokstra A (RIVM), Dis, I van (Nederlandse Hartstichting), Geleijnse, JM (WUR). Hoeveel mensen hebben een ongunstig serumcholesterolgehalte? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Determinanten\Persoonsgebonden\Serumcholesterol, 7 februari 2013.

[6] GIPdatabank. Aantal gebruikers 2010-2014 voor ATC-hoofdgroep C : Hartvaatstelsel. Geraadpleegd via www.gipdatabank.nl, oktober 2015

[7] http://www.leefh.nl/familiaire.php

[8] Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:1870–1882

[9] Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, et al. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. Clin Cardiol. 2014;37:195-203.

[10] Raal F, Stein E, Dufour, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014;385:331–340.

[11] Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. Clin Cardiol. 2014;37:131-9.

[12] Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2541–2548.

[13] Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013. 19 December 2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC50

0159540.pdf

[14] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assesment Report Repatha. 21 May 2015. EMA/CHMP/222019/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf.

[15] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. 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;32:1769–1818.

[16] NICE guidelines [CG181] Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Published date: July 2014.

[17] Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiaire hypercholesterolemie. Huisarts Wet, 2006 49(4), pp 202-204.

[18] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2013;doi:10.1093/eurheartj/eht273.

[19] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. (for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2014;pii: ehu274.

[20] NICE Appraisal consultation document. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed Dyslipidaemia (ID765). 18 November 2015. Geraadpleegd December 2015 via www.nico.org.uk.

[21] NICE Clinical guideline CG71: Familial hypercholesterolaemia: the Identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. August 2008. Deze wordt wordt nu herzien.

[22] Van Stel HF, Van Busschbach JV, Hunink MGM, et al. Impact of Secondary Cardiovascular Events on Health Status. Value in Health 2012 (15); 175-182

[23] Besseling J, Hovingh GK. Description of clinical and demographic characteristics of subjects screened for familial hypercholesterolemia – A cross sectional study in the Netherlands. 2015

[24] Kuiper J. Population size and characteristics of hypercholesterolemia patients with (very) high cardiovascular risk. 2015.

[25] J. Besseling, G.K. Hovingh, Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center. LEEFH analyse karakteristieken HeFH patiënten behandeld met statine + ezetimibe, 19 november 2015. Data toegevoegd aan dossier.

[26] RUTHERFORD-2 study 20110117. Table 14-4.15.1. Subgroup Analysis of Percent Change from

Baseline in Calculated LDL-C Subgroup = Ezetimibe Use at Baseline (Full Analysis Set)

[27] Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370:1809–1819

[28] D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. Circulation. 2008;117:743–53.

[29] Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. Am J Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jul [cited 2013 Jan 7];125(7):695–703.e1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727237

[30] Danese M. Estimation and Calibration of Cardiovascular Event Rates for Five Cardiovascular Risk Cohorts in the UK CPRD Database. Outcomes Insights, Inc., Westlake Village, CA. 2015.

[31] Danese M, Taylor B, Lothgren M. Difference between observed and predicted cardiovascular event rates using Framingham and reach equations: the case of high-intensity statin users in the United Kingdom. Submitted to ISPOR 2015.

[32] Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3956–64.

[33] Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D. 2014;

[34] Matza LS, Stewart KD, Gandra SR. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. BMC Health Serv Res [Internet]. 2015;15(1).

[35] Matza LS et al. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. Eur J Health Econ DOI 10.1007/s10198-014-0649-6

[36] Osborne RH et al. Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study. Health Qual Life Outcomes 2012;10: 35

[37] Boye KS et al. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. Eur J Health Econ 2011; 12: 219–230

[38] Tooth L et al. Caregiver burden, time spent caring and health status in the first 12 months following stroke. Brain Inj. 2005 Nov;19(12):963-74.

[39] Banefelt, J., Hallberg, S., Fox KM. Work Productivity Loss and Indirect Costs Associated with New Cardiovascular Events in High-Risk Patients with Hyperlipidemia - Estimates from Population-Based Register Data in Sweden. Value Heal. 2014;17(7).

Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse evolocumab (Repatha®) bij de behandeling van hypercholesterolemie

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

Datum 14 december 2015
Status definitief

Colofon

Zaaknummer	2015064741
Volgnummer	2015120251

Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. N. Dragt
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Inleiding 5

1 Uitgangspunten 9
1.1 Aantal patiënten 9
1.2 Indicatieverbreding 11
1.3 Substitutie 11
1.4 Kosten per patiënt per jaar 12
1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames 13

2 Budget impact analyse 15

3 Conclusie 17

4 Referenties 19

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als evolocumab (Repatha®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutisch gelijke waarde of meerwaarde heeft ten opzicht van de vergelijkende behandeling.

Geregistreerde indicatie
Evolocumab (Repatha®) is geïndiceerd voor hypercholesterolemie. Het is geregistreerd voor de volgende indicaties:

"1. -bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:
• in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
• alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.
2. -in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH)".[1]

Vergoeding wordt aangevraagd voor een beperktere populatie, namelijk patiënten met hoog 10 jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en die ondanks optimale behandeling niet de streefwaarde van LDL-C behalen.
De aanvragers benoemen de volgende subgroepen:
A. Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie, te weten
1. patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event (CVE) én een recidief CVE
2. patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) én een doorgemaakt CVE
3. patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn
B. Patiënten met familiaire hypercholesterolemie (FH), waaronder
1. Heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), volwassenen
2. Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH), volwassenen en adolescenten >12 jaar.

In het farmacotherapeutisch dossier is een therapeutische waarde geformuleerd voor de volgende patiëntenpopulaties en plaats in het behandelalgoritme:

<u>Bij de behandeling van hypercholesterolemie als aanvulling op het dieet bij familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie</u>

- indien een max. verdraagbare statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een *therapeutische minderwaarde* ten opzichte van ezetimibe op grond van harde eindpunten).

- indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab *een therapeutische meerwaarde* ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico op grond van surrogaat eindpunten).

Patiënten met een voldoende hoog risico zijn daarbij gedefinieerd als:

1. patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote).
2. secundaire preventie bij de volgende groepen patiënten met een hoog cardiovasculair risico:
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
   - patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die voldoende is vastgesteld en gedocumenteerd*

*Echte statine-intolerantie treedt bij max. 2% van de patiënten op; vermeende statine-intolerantie bij tot 30%. Bepalen van echte statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie (European Heart Journal 2015; 36:1012-22)

Bovenstaande omschrijving van de patiëntgroepen houdt in dat groep A3 alleen statine intolerante patiënten bevat met een doorgemaakt CVE, en geen patiënten met DM2 zonder een doorgemaakt CVE.

Vergelijkende behandeling
Als algemene ondergrens voor behandeling (primaire preventie) geldt volgens de NHG-standaard de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) een LDL-cholesterolgehalte van > 2,5 mmol/l en een geschat 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ ≥ 10-20%.[2] Voor patiënten met een hoog risico op HVZ wordt een streefwaarde van 1,8 mmol/L aangehouden. Concreet gelden voor patiëntgroepen A1,A2, A3 met een doorgemaakt CVE, B1 met doorgemaakt CVE en B2, een streefwaarde van 1,8 mmol/L LDL-C. Voor de groepen A3 met DM2 en B1 zonder historie van CVE gelden streefwaardes van 2,5 mmol/L LDL-C.

De medicamenteuze behandeling bestaat allereerst uit starten met een statine, eventueel overstappen op een andere statine en/of verhogen van de dosering (zie stap 1-3).[2,3]
stap 1: simvastatine 40 mg 1x/dag,
stap 2: bij onvoldoende resultaat: atorvastatine 20 of 40 mg 1x/dag, evt. rosuvastatine 10 of 20 mg 1x/dag.
stap 3: bij onvoldoende resultaat: atorvastatine tot max. 80 mg 1x/dag, evt. rosuvastatine tot max. 40 mg/dag.
stap 4: Bij niet-bereiken van de LDL-streefwaarde (≤ 2,5 mmol/l) met een statine en een 10-jaarsrisico op HVZ ≥ 20%:overweeg (toevoeging van een) galzuurbindend hars (colestyramine, colesevelam) of ezetimibe (een cholesterolabsorptieremmer)

Pas als met stappen 1-3 onvoldoende resultaten worden bereikt, kan pas worden gestart met andere lipideverlagende middelen, toegevoegd aan de maximale (verdraagbare) dosis statines.

Conform de beoordeling van in het farmacotherapeutisch rapport, zal voor de groepen A1, A2 en B1 in de berekening uit worden gegaan van de plaats van behandeling van toevoeging van evolocumab aan statines èn ezetimibe. Voor groep

statine intolerante patiënten (A3), zal de plaats van behandeling eveneens nà ezetime zijn. Er zal geen rekening worden gehouden met substitutie.
Bij de indicatie HoFH zal niet worden vergeleken met lomitapide. Dit middel is zeer recentelijk beoordeeld, maar nog niet opgenomen in het GVS. Voorwaarde voor opname van lomitapide is, dat het middel slechts bij een zeer beperkte groep patiënten zal worden toegepast, de groep met de zogenaamde dubbel '0' mutatie of autosomaal recessieve hypercholesterolemie (waarbij de LDL receptor ook niet werkzaam is). Er wordt verwacht (zie onderstaande sectie) dat deze patiënten niet met evolocumab behandeld zullen worden.

Patiëntenpopulatie
De budget impact analyse is opgesteld voor de behandeling van bovengenoemde patiëntgroepen waarvoor in het farmacotherapeutisch rapport een therapeutische meerwaarde is geconcludeerd. De niet-familiaire patiëntgroepen zullen als A1 en A2 worden gerefereerd en de statine intolerante patiënten als A3. De patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), en homozygote familiare hypercholesterolemie met HoFH. In geval van HoFH komen patiënten met een zogenaamde dubbel '0' mutatie *niet* in aanmerking voor behandeling met evolocumab. Deze patiënten hebben geen LDL-receptoren. Gezien het werkingsmechanisme, zal behandeling met evolocumab bij deze patiënten geen effect hebben.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 december 2015.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Geschat wordt dat in Nederland 23,2% van de bevolking in de leeftijd van 30-70 jaar hypercholesterolemie hebben. Het gaat hier zowel om mensen met een cholesterolgehalte hoger dan 6,5 mmol/L en mensen die behandeld worden met cholesterolverlagende middelen.[4] Volgens de GIPdatabank werden in 2014 in Nederland 1,93 miljoen mensen met cholesterolverlagende middelen behandeld, waarvan 1,85 miljoen met statines.[5]

Om een schatting te kunnen maken van het aantal patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd, zijn aparte bronnen beschikbaar voor patiënten met familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie. Voor de schatting van het aantal patiënten met familiare hypercholesterolemie (FH), is gebruik gemaakt van het aantal patiënten dat is geïdentificeerd door een landelijk screeningsprogramma. Voor niet-familiaire hypercholesterolemie is gebruik gemaakt van een representatief cohort (Pharmo database) met patiënten die worden behandeld voor hypercholesterolemie. Binnen dat cohort is het percentage patiënten geïdentificeerd dat voldoet aan de karakteristieken van A1-A3 en die niet hun relevante LDL-C streefwaardes behalen. Deze percentages zijn vervolgens toegepast op het totaal aantal patiënten in Nederland dat behandeld wordt voor hypercholesterolemie, om tot een schatting te komen van het totaal aantal potentiële patiënten in Nederland.

Schatting aantal patiënten met familiaire hypercholesterolemie
In Nederland is in 1994 een screeningsprogramma gestart om alle patiënten met FH op te sporen.
Volgens de aanvragers zijn op dit moment volgens het landelijk screeningsprogramma 65 patiënten bekend met HoFH. In de recent opgestelde BIA van lomitapide bedraagt dit aantal 74 patiënten.[6,7,8] Geschat wordt, dat 8 patiënten een zogenaamde dubbel '0' mutatie hebben. [9] Deze patiënten komen niet in aanmerking voor evolocumab. Voor de berekening zal uitgegaan worden van **66 HoFH** patiënten.

De prevalentie van HeFH in Nederland wordt geschat op 1:244. Dit komt neer op ongeveer 70.000 patiënten in Nederland. Met behulp van het nationale screeningsprogramma dat tot december 2013 liep, zijn 25.809 patiënten met HeHF geïdentificeerd. [10] Aangezien hypercholesterolemie doorgaans zonder symptomen is, zal aan worden genomen dat het aantal patiënten met HeFH niet verder zal stijgen.

Uit het cross-sectionele LEEFH onderzoek blijkt dat van de 25.809 patiënten 1.238 eerder een CVE hadden doorgemaakt (4,8%). De aanvragers vermoeden dat dit percentage een onderschatting is en schatten dat een 50% verhoging naar 7,2% een realistischer percentage is.
Uit een ander cross-sectioneel onderzoek van Pijlman et al bij 1.249 patiënten met HeFH, bleek dat 25% werd behandeld met de maximale dosering statines en ezetimibe. Uit dezelfde studie blijkt dat 85,9% van de HeFH patiënten zonder voorafgaand CVE met maximale dosering statines èn ezetimibe de streefwaarde niet behaalt. Voor een ruime schatting nemen we aan dat alle (7,2%) patiënten met historie van CVE de streefwaarde niet haalt.
Samengevat komen alle HeFH patiënten met voorafgaand CVE en maximale dosering statines en ezetimibe in aanmerking voor evolocumab **(465)**, en 85,9%

van de HeFH patiënten met maximale dosering statines en ezetimibe, maar zonder historie van CVE in aanmerking voor behandeling met evolocumab **(5143)**. Totaal zijn er **5608 patiënten met HeFH** binnen de doelgroep van behandeling met evolocumab.

Schatting aantal patiënten met niet-familiare hypercholesterolemie
Om een schatting te kunnen maken voor het aantal patiënten met niet-familiare hypercholesterolemie, die voldoen aan de criteria van de groepen A1 tot en met A3, is gebruik gemaakt van de Pharmo database. In deze database bevinden zich gegevens van 303.250 mensen, die representatief zijn voor de Nederlandse bevolking. In het basiscohort zijn er 40.121 mensen die worden behandeld met cholesterolverlagende middelen.
In opdracht van de aanvragers is er een analyse uitgevoerd op de database, om specifiek het aantal patiënten te kunnen identificeren die voldoen aan de criteria van groepen A1–A3. Dit aantal patiënten is vervolgens als percentage ten opzichte van de Pharmo database uitgedrukt. Het berekende percentage is vervolgens gebruikt op het aantal Nederlandse patiënten zoals weergegeven in de GIPdatabank die worden behandeld met cholesterolverlagende middelen, om een schatting te maken van het totaal aantal potentiële patiënten met niet-familiaire hypercholesterolemie (zie tabel 1).

Van de 40.121 mensen die werden behandeld met cholesterol verlagende middelen, was van 22.582 patiënten een LDL-C waarde bekend.
Uit het cohort zijn vervolgens mensen geëxcludeerd zonder verleden van CVE, DM1, HeFH en DM2 zonder CVE. Na deze exclusie bleven 10.864 patiënten over.
Voor alle patiëntengroepen (A1 – A3) is gekeken naar het aantal patiënten die de bijbehorende relevante streefwaardes (1,8 of 2,5 mmol/L LDL-C) niet behaalden, de genoemde risicofactoren hadden (status DM2 en doorgemaakte CVE), werden behandeld met ezetimibe en in geval van groepen A1 en A2 tevens met de maximale dosering statines.
Er werden 15 patiënten geïdentificeerd die aan de criteria van A1 voldoen (≥2 CVE).
Er werden 50 patiënten geïdentificeerd die aan de criteria van A2 voldoen (≥1CVE èn DM2).

Het aantal patiënten samen in de groepen A1+A2 bedroeg **65.** Dit aantal kan gezien worden in verhouding tot het aantal van de 22.582 patiënten met een LDL-C meting, of het totaal aantal patiënten dat werd behandeld voor hypercholesterolemie inclusief een groot aantal patiënten waarvan geen gegevens beschikbaar zijn. In dat laatste geval wordt uitgegaan dat de resterende 18.000 patiënten zonder LDL-C meting, een cholesterolgehalte onder de streefwaarde heeft. De reden dat er geen LDL-C metingen beschikbaar zijn, is echter niet bekend.
Om twee extreme scenario's te berekenen, wordt in het maximale scenario uitgegaan, dat de eigenschappen van de 22.582 patiënten met LDL-C gegevens dezelfde zijn als voor de patiënten met ontbrekende gegevens. Deze aanname kan mogelijk een overschatting zijn. In het minimale scenario wordt aangenomen dat alle patiënten zonder LDL-C meting ook geen aanvullende behandeling nodig hebben. Dit scenario kan mogelijk een lichte onderschatting zijn.

In het maximale scenario, bestaat **0,29%** van de patiënten uit groepen A1+A2. In het minimale scenario bedraagt het percentage **0,16%.**

Voor de hoog risico statine intolerante groep A3, werd gekeken naar patiënten die niet de streefwaarde van 1,8 mmol/L haalden, èn historie van 1 CVE had. Om vervolgens het aantal statine-intolerante patiënten te bepalen, is niet gekeken naar de behandelstatus van deze patiënten. Er is gekeken welk deel van deze patiënten

wel met ezetimibe werd behandeld, maar niet met statines. De rationale is, dat de enige reden om niet met statines te worden behandeld een intolerantie is. Het aantal patiënten in de Pharmo database dat voldoet aan de criteria van groep A3 is bedraagt volgens de aanvragers **83.** Ten opzichte 22.582 patiënten met een LDL-meting is dit **0,37%.** Ten opzichte van het hele cohort van 40.121 is het **0,21%**.

Om van het aantal patiënten in het Pharmo cohort te komen tot het totaal aantal potentiële patiënten in Nederland, zijn bovengenoemde percentages toegepast op het aantal gebruikers van cholesterolverlagende middelen in Nederland volgens de GIPdatabank.
Het aantal patiënten dat behandeld wordt met cholesterolverlagende middelen stijgt ieder jaar met gemiddeld 3,7%.[5] Als deze stijging wordt geëxtrapoleerd zal het aantal patiënten stijgen tot 2,2 miljoen patiënten in 2018. Toepassing van de percentages patiënten uit het Pharmo cohort op de gebruikersdata uit de GIPdatabank, leidt tot een schatting van bijna 14.000 tot ruim 20.000 patiënten in 2018 die in aanmerking komen voor behandeling met evolocumab (zie tabel 1)

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met hypercholesterolemie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met evolocumab

	2016	*2017*	*2018*
Patiënten behandeld lipidenverlagende middelen (jaarlijkse stijging 3,7%)	2.080.151	2.158.434	2.239.663
Aantal patiënten A1 + A2			
Minimaal scenario 0,16%	3.396	3.523	3.656
Maximaal scenario 0,29%	6.033	6.260	6.496
Aantal patiënten A3			
Minimaal scenario 0,21%	4.303	4.465	4.633
Maximaal scenario 0,37%	7.646	7.933	8.232
HeFH patiënten	5608	5608	5608
HoFH Patiënten	66	66	66
totale aantal patiënten dat jaarlijks voor evolocumab in aanmerking komt	13.373- 19.353	13.663- 19.867	13.963- 20.401

1.2 Indicatieverbreding

Evolocumab is geregistreerd voor een bredere indicatie waar vergoeding voor wordt aangevraagd. Evolocumab is een verlager van de LDL-concentratie in het serum. Op basis van het werkingsmechanisme en de geregistreerde indicatie zou evolocumab potentieel werkzaam zijn bij alle patiënten, die onvoldoende resultaat met de huidige lipideverlagende therapie behalen en niet zijn voorbehouden aan hoog-risico patiënten.

Substitutie

In de farmacotherapeutische beoordeling is een meerwaarde geformuleerd van evolocumab toegevoegd aan statines + ezetimibe versus placebo toegevoegd aan statines + ezetimibe. Er zal in deze berekening geen besparingen als gevolg van

subsitutie worden berekend.
Kosten per patiënt per jaar

Dosering
De aanbevolen dosering van evolocumab bestaat uit éénmaal per twee weken een injectie met 140 mg evolocumab (één ampul).
Volgens de geregistreerde indicatie kan ook éénmaal per maand 420 mg geïnjecteerd worden (drie ampullen). De effectiviteit van beide toedieningen zou gelijkwaardig zijn. Echter de kosten zijn 1,5 zo hoog. In deze berekening worden alleen de kosten berekend van de tweewekelijkse dosering.
De kosten van behandeling met evolocumab per patiënt per jaar bedragen € 5.980

Voor de HoFH patiënten geldt een alternatief doseringsregime. Deze bestaat uit een initiële dosering van 420 mg eens per maand gedurende 3 maanden. Na 3 maanden kan, bij onvoldoende resultaat, de frequentie worden aangepast naar eenmaal per twee weken 420 mg. Op basis van een interim-analyse wordt geschat dat de verhouding tussen hoge en lage dosering 50%-50% is. De gemiddelde kosten voor behandeling van het initiële jaar bedragen € 11.385 per patiënt. De gemiddelde kosten voor vervolgbehandeling bedragen €12.420.

De duur van behandeling met evolocumab is levenslang.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van evolocumab hypercholesterolemie

	evolocumab
Alle patiënten, behalve HoFH	
Dosering: éénmaal/ 2 weken 140 mg (1 ampul)	
inkoopkosten per ampul (A.I.P.)	€ 230
Ampullen/ jaar	26
Kosten / patiënt/ jaar	**€ 5.980**
HoFH patiënten	
Initiële dosering: 420 mg/ maand gedurende 3 maanden (benodigde ampullen)	9
Vervolg dosering 420 mg/maand (benodigde ampullen rest van jaar)	27
Hoge vervolgdosering 2x 420mg/ maand (benodigde ampullen rest van jaar)	54
Kosten initieel jaar lage dosering – hoge dosering	€ 8.280 - € 14.490
Verhouding 50%/50%	**€ 11.385**
Vervolgdosering laag 420 mg/ maand (36 ampullen/ jr)	€ 8.280
Vervolgdosering hoog 2x 420 mg/ maand (72 ampullen/ jr)	€ 16.560
Kosten per jaar HeFH vervolgdosering (50% lage dosering)	**€ 12.420**

1.3 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het percentage van patiënten uit de Pharmo database dat aan de inclusiecriteria voldoet, is representatief voor de hele Nederlandse patiëntenpopulatie
- Alle patiënten uit de groepen A1 en A2 die onvoldoende resultaat behalen met statines+ezetimibe, zullen in aanmerking komen voor behandeling met evolocumab
- Het aantal patiënten dat in Nederland met lipideverlagende middelen wordt behandeld, stijgt jaarlijks met 3,7%
- Therapietrouw van 100%. Ondanks dat patiënten mogelijk niet al hun medicatie gebruiken, wordt deze medicatie doorgaans wel bij de apotheek afgehaald. De kosten van deze medicatie worden dan ook gemaakt.
- Alle HoFH zullen het eerste jaar in aanmerking komen voor behandeling met evolocumab. Alleen het eerste jaar worden de initiële behandelkosten gemaakt van €11.385. De daarop volgende jaren bedragen gemiddeld de kosten per patiënt €12.420.
- In de berekening in tabel 3 is uitgegaan dat de marktpenetratie voor HoFH ieder jaar 100% is.
- De marktpenetratie voor de andere groepen zal het eerste jaar 20% bedragen, het tweede jaar 35% en het derde jaar 50%. Evolocumab is het eerste middel van de nieuwe groep PCSK-9 inhibitors. Echter, er zullen snel meer middelen uit deze behandelklasse op de markt komen. Een maximale marktpenetratie van 50% lijkt reëel.

2 Budget impact analyse

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer evolocumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie hypercholesterolemie. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van evolocumab aan het behandelarsenaal voor hypercholesterolemie

jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar evolocumab
2016	20%	13.373	€ 16.666.517
		19.353	€ 23.818.157
2017	35%	13.663	€ 29.209.267
		19.867	€ 42.195.631
2018	50%	13.963	€ 42.304.406
		20.401	€ 61.554.525

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van evolocumab niet leidt tot besparing op het BKZ.

3 Conclusie

Rekening houdend met 14.000 tot 20.400 potentiële patiënten, een maximale marktpenetratie van 50% over drie jaar kan opname op lijst 1B van het GVS van evolocumab (Repatha®) bij hypercholesterolemie gepaard gaan met totale meerkosten van ten laste van het farmaciebudget van € 42- € 62 miljoen in 2018.

Hierbij bestaat onzekerheid over.het werkelijke aantal patiënten dat onvoldoende resultaat behaalt met (statine+) ezetimibe en de plaatsbepaling van evolocumab in het behandelalgoritme bij hypercholesterolemie.

4 Referenties

[1] EMA, Londen. SmPC evolucumab Repatha, 2015
[2] NHG standaard Cardiovasculair Risicomanagement (eerste herziening). Huisarts Wet 2012;55(1):14-28.
[3] NHG. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (herziening 2011).
[4] Nationaal Kompas. Blokstra. Nederland de Maat Genomen, 2009-2010. Monitoring van risicofactoren in de algemene bevolking. Rapport 260152001/2011 [Internet]. 2011. Available from:http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/persoonsgebonden/serumcholesterol/hoeveel-mensen-hebben-een-ongunstig-cholesterol/
[5] GIPdatabank. Aantal gebruikers 2010-2014 voor ATC-hoofdgroep C : Hartvaatstelsel. Geraadpleegd via www.gipdatabank.nl, oktober 2015
[6] Informatie van een Nederlands klinisch expert.
[7] B. Sjouke, D.M. Kusters, I. Kindt, et al. Eur. Heart J. 2014.
[8] Zorginstituut Nederland. Kostenconsequentieraming lomitapide (Lojuxta®) bij familiare hypercholesterolemie. 2015.
[9] Zorginstituut Nederland. Lomitapide (Lojuxta®) voor familiaire hypercholesterolemie.
[10] Besseling J and Hovingh GK. Description of clinical and demographic characteristics of subjects screened for familial hypercholesterolemia – A cross sectional study in the Netherlands. Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center. February 2015.

Agendapunt 6
evolocumab (Repatha®), 1B;
FT-rapport
Inleiding
Het betreft de eerste bespreking. De fabrikant heeft in het kader van gepast gebruik binnen de geregistreerde indicatie bij de behandeling van hypercholesterolemie alleen vergoeding gevraagd en een therapeutische meerwaarde geclaimd voor een aantal subgroepen met een zeer hoog 10-jaarsrisico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, namelijk:
A. Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie, te weten
1. patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
2. patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
3. patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn B. Patiënten met familiaire hypercholesterolemie (FH), waaronder 1. Heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), volwassenen 2. Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH), volwassenen en adolescenten >12 jaar.
Bij deze subgroepen claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ezetimibe. Evolocumab wordt goed verdragen en in een brede patiëntengroep met hypercholesterolemie was het effect op de LDL-daling aanmerkelijk groter dan van ezetimibe (als toevoeging aan statine). Het is echter nog onzeker of het effect van evolocumab op de LDL-C zich net als bij de statines op termijn vertaalt in een reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De voorkeur gaat uit naar een behandeling met een bewezen effect op harde klinische eindpunten, zoals bij de statines en in geringere mate bij ezetimibe. Hoewel het effect van ezetimibe geringer is dan van de statines en een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit alleen in een subgroep is aangetoond, is dit voor ZIN op dit moment voldoende om voor de brede populatie met hypercholesterolemie de voorkeur te geven aan ezetimibe. De FOURIER studie kan overigens op een redelijke termijn een antwoord geven op de onzekerheid over de harde uitkomsten.
FT-rapport
Discussie
De beoordeling van de registratieautoriteiten is gebaseerd op LDL-verlaging omdat de harde eindpunten nog niet bekend zijn.
In de voorlegnotitie staat de 'maximale gedoseerde statine' terwijl in de eindconclusie in het FT-rapport gesproken wordt over 'een maximaal verdraagbare dosis statine'. De eerste referent stelt voor om consequent 'maximaal tolereerbare dosis statine' te hanteren. Hierdoor hoeft niet meer gesproken te worden over statine intolerantie. De subgroep van FH met een hoog risico moet wel in aanmerking komen wanneer zij niet goed reageren op andere middelen en dit wordt ondervangen door in de eindconclusie te spreken van een maximaal verdraagbare dosis statine.
In de eindconclusie therapeutische waarde staat dat:
a. indien een maximaal verdraagbare dosis statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een therapeutische minderwaarde ten opzichte van ezetimibe.

Evolocumab verlaagt het LDL sterker dan ezetimibe, maar het is niet aangetoond dat dit zich op termijn vertaalt in een grotere reductie van HVZ. De voorkeur gaat op grond daarvan uit naar toevoeging van ezetimibe, waarvoor wel aanwijzingen voor een effect op harde eindpunten bestaat, aan een maximaal verdraagbare dosis statine, in plaats van toevoeging van evolocumab. Deze beoordeling is dus niet gebaseerd op LDL-verlaging, maar op eindpunten analyses. De referent kan zich hierin vinden, maar is van mening dat dit duidelijker in het rapport verwoord moet worden, vanwege de consistentie bij de beoordeling.
De tweede conclusie luidt:
b. indien een maximaal verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico.

De beoordeling is hier wel op de LDL-verlaging gebaseerd.

In de commissie volgt een uitgebreide discussie waar centraal staat dat conclusie a. gebaseerd is op harde eindpunten die voor evolocumab nog niet bekend zijn. En conclusie b. wel op LDL-verlaging is gebaseerd. Bij conclusie a. zou evolocumab ook een meerwaarde hebben wanneer deze beoordeeld wordt ten opzichte van ezetimibe op basis van de LDL-verlaging. Nu is de beoordeling gebaseerd op klinisch relevante eindpunten, waardoor de concept conclusie een therapeutische minderwaarde is, omdat de data van deze harde eindpunten voor evolocumab nog niet beschikbaar zijn. Het tweede WAR-lid geeft aan ook nu weer problemen te hebben met de term therapeutische minderwaarde als er sprake is van onvoldoende gegevens. ZIN merkt op dat dit volgens afspraak is en dus een gebruikelijke gang van zaken is.
Aanvullende argumenten en overwegingen die worden ingebracht zijn dat er een duidelijke correlatie is tussen verlaging van LDL en harde eindpunten. Het gaat echter om een nieuw middel uit een nieuwe groep waar nog geen bewijs is over de effecten op harde eindpunten. Figuur 1 in het FT-rapport laat zien dat evolocumab de LDL waarde met 40% meer verlaagd dan ezetimibe. De extensiestudie (OSLER studie) geeft de aanwijzing dat er een reductie van events plaatsvindt. De verwachting is dat de Fourier studie die over twee jaar uitkomt deze reductie ook laat zien. Een WAR-lid brengt in dat voor de beoordeling van een nieuw medicijn gewacht moet worden op de harde uitkomsten en er niet van veronderstellingen kan worden uitgegaan. Een tegenargument hierbij is dat andere geneesmiddelen op de markt zijn gekomen op basis van surrogaat eindpunten en hierop zijn beoordeeld. De situatie bij evolocumab is echter anders omdat er nu van zowel statines als van ezetimibe wel gegevens op harde uitkomsten bekend zijn en van evolocumab niet. In de formulering van de therapeutische waarde zou daarom duidelijk moeten zijn, in welk geval de concept conclusie is gebaseerd op harde eindpunten (die voor evolocumab nog niet bekend zijn), en in welk geval op een surrogaat eindpunt zijnde LDL-verlaging.
De tweede referent vindt het moeilijk dat, op basis van de aangeleverde data, evolocumab in conclusie b. een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico. Er zijn geen studies naar deze subgroepen gedaan; het betreft subgroep analyses (niet goed gepowerd en niet goed prospectief gedefinieerd). Doordat de fabrikant de registratie beperkt tot subgroepen, komt de beoordeling in eerste instantie uit bij een PICO waar onvoldoende gegevens over beschikbaar zijn. Daar staat tegenover dat -uitgaande van een beoordeling gebaseerd op de LDL-verlaging- er voor een bredere populatie een therapeutische meerwaarde naar voren komt, die ook voor deze subgroepen aannemelijk lijkt.
Het voorstel van de tweede referent is om de toelichting voor de meerwaarde in het rapport beter te onderbouwen. Uit het rapport kan de Mendel-studie worden verwijderd omdat de resultaten niet relevant zijn voor de beoogde subpopulaties. Een ander WAR-lid stelt voor om de conclusies van de subgroep analyses aan het dossier toe te voegen. Tegenargument hierbij is dat deze subgroepanalyses niet gepubliceerd zijn en ook geen resultaten op harde eindpunten laat zien.
Besloten wordt dat de concept conclusies bij a. en b. gehandhaafd blijven. In het FT-rapport wordt wel verduidelijkt wat de onderbouwing bij deze concept conclusies is, namelijk de therapeutische minderwaarde onder conclusie a. is getrokken op harde uitkomsten. Voor statines en ezetimibe zijn gunstige gegevens op harde uitkomsten bekend en voor evolocumab nog niet. Dit betekent een therapeutische minderwaarde op grond van onvoldoende gegevens. Wanneer de lopende studies zijn afgerond en deze resultaten op harde eindpunten laten zien, kan het dossier opnieuw beoordeeld worden en kan dit mogelijk aanleiding geven om het oordeel te herzien.
De WAR stemt in met de concept conclusie dat bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie: als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van lomitapide.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR adviseert ZIN dat de concept eindconclusie voor de therapeutische waarde is dat:

- indien een maximaal verdraagbare dosis statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, evolocumab een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van ezetimibe op harde eindpunten.
- indien een maximaal verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico op surrogaat eindpunten.
- bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie: als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lomitapide.

De onderbouwing bij deze therapeutische waarden wordt in het FT-rapport gegeven.

FE-rapport

Inleiding

De aanvragers hebben de FE-analyse voor de volgende patiëntgroepen opgesteld: zeer hoog risico patiënten (VHR) met een historie van ≥2CVE of DM2 en ≥1CVE, hoog risico patiënten met statine-intolerantie (SI), of patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH). De vergelijking bestaat uit evolocumab + statines versus ezetimibe+statines. Voor de groep statine-intolerante patiënten is de vergelijking evolocumab versus ezetimibe gemaakt.

In de loop van het beoordelingsproces is de concept conclusie van de farmacotherapeutische beoordeling geformuleerd. Deze wijkt af van de claim van de fabrikant, het betreft doelgroep (beperkter) en plaats van behandeling in het behandelalgoritme (latere stap). In de concept FE-beoordeling is uitgegaan van de claim zoals deze door de fabrikant is ingediend.

Door de voorgaande discussie is de vergelijkende behandeling en de plaats van de behandeling niet meer van toepassing en moet dit worden aangepast. Voor de groep statine-intolerante patiënten is een therapeutische minderwaarde geconcludeerd. Deze groep zal uit de FE-beoordeling worden verwijderd. De plaats van behandeling is nà ezetimibe geworden. Dat betekent dat voor de groepen VHR en HeFH patiënten de vergelijking zal bestaan uit statines+ezetimibe+evolocumab versus statines+ezetimibe+placebo.

De fabrikant zal gevraagd worden om de patiëntengroepen en de positie in behandeling aan te passen zoals bovenstaand. Deze vraag komt bovenop de vragen die al aan de fabrikant met betrekking tot het FE-model worden gesteld en in het FE-rapport zijn aangegeven.

FE-rapport

Discussie

De eerste referent kan zich, net als ZIN, niet vinden in de door de fabrikant gekozen utiliteiten. Er zijn Engelse en Nederlandse waarden naast elkaar gebruikt. Deze waarden verhouden zich echter niet consistent ten opzichte van elkaar hetgeen van invloed is op de berekeningen is. Dit moet de fabrikant aanpassen. De referent kan zich vinden in de methode voor het berekenen van de ziektelast. De referent is net als ZIN van mening dat de gehanteerde spreiding van 10% rond de direct medische kosten veel te klein is.

Een vraag van ZIN is of de WAR zich kan vinden in het model dat de fabrikant heeft gebruikt.

De tweede referent kan zich hierin vinden, maar merkt hier wel bij op dat voor het berekenen van een event het makkelijker was geweest wanneer een patiëntlevel model was gebruikt.

In het rapport staat dat ZIN van mening is dat de scenarioanalyses de base case zou moeten zijn omdat de Nederlandse patiënten hierin zijn verwerkt. De referent is van mening dat alleen de relevante patiënten uit het register gehaald moeten worden. Nu zijn ook de patiënten in het model opgenomen die nog niet de leeftijd hebben bereikt

dat ze statines mogen gebruiken en de patiënten die het wel lukt om met statines en ezetimibe op target te komen en dus niet voor behandeling met evolucumab in aanmerking komen.
De tweede referent kan zich niet vinden in de wijze waarop de berekening van de klinische effectiviteit bij de FH-populatie is gedaan. Hiervoor is een arm uit de Rutherford-studie gebruikt en een losse arm uit een andere studie voor de ezetimibe groep. Zijn deze twee behandelde groepen vergelijkbaar? Dit is niet terug te vinden in het dossier van de fabrikant.
In de Rutherford-studie is het niet duidelijk of patiënten ezetimibe mochten blijven gebruiken gedurende de trail. Dit is relevant voor de uitkomsten.
Tevens is ook niet duidelijk van welk startniveau LDL werd uitgegaan bij aanvang van de trial waarin statines plus evolucumab versus statinus plus ezetimibe werd vergeleken.
Het aantal ziekenhuisbezoeken van vier is te veel, zeker wanneer een patiënt is ingesteld.
Het is mogelijk dat de compliance wordt beïnvloed door het feit dat de patiënt zich een keer in de twee weken moet injecteren, in plaats van dagelijks een tablet innemen.
FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN
De WAR is van mening dat de kosteneffectiviteitsanalyse van evolocumab bij de behandeling van hypercholesterolemie nog van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Aan de fabrikant worden aanvullende vragen gesteld. Het model moet ook worden aangepast naar aanleiding van de concept conclusie voor de therapeutische waarde. Er wordt een gewijzigd FE rapport opgesteld.
Inleiding
BIA
Door de aanvragers is een schatting gemaakt van het aantal patiënten dat voor de aangevraagde te vergoeden indicatie in aanmerking komt. Hiertoe is in opdracht van de fabrikant de Pharmo database met patiënten die behandeld worden voor hypercholesterolemie geraadpleegd, om specifiek het aantal patiënten te identificeren binnen deze database die voor behandeling met evolocumab in aanmerking komen, als dit product in plaats van ezetimibe zal worden ingezet. Dit percentage patiënten ten opzichte van de database is vervolgens gebruikt om een schatting te maken van het aantal gebruikers van lipideverlagende middelen in Nederland die in aanmerking komen voor behandeling met evolocumab.
De BIA is op basis van deze patiënten opgesteld. Bij een marktpenetratie van 50% over 3 jaar wordt de maximale budget impact geschat op € 117 - €190 miljoen in 2018.
Op basis van de aangepaste conclusie van het FT-rapport, zal de BIA eveneens worden aangepast. De berekeningen van de groep statine-intolerante patiënten zal worden verwijderd. Er zal dan een schatting moeten worden gemaakt van het aantal patiënten dat de LDL-streefwaarde niet haalt als zij ook met ezetimibe worden behandeld. Dit zal tot een reductie in het aantal patiënten leiden en tot een reductie van de budget impact.
Aan de fabrikant wordt op basis van de gevoerde discussie gevraagd om de statine intolerante patiëntengroep uit de berekening te halen en de patiënten uit de database te halen wanneer zij ook niet de streefwaarde halen wanneer zij ezetimibe gebruiken. Op basis van dit percentage moeten de berekeningen gemaakt worden.
BIA
Advies van de WAR aan ZIN
Omdat de berekeningen voor de BIA opnieuw moeten worden gedaan op basis van een aangepaste patiëntenpopulatie kan de WAR hier nog geen uitspraak over doen.

Agendapunt 5
evolocumab (Repatha®), 1B;

FT-rapport
Inleiding
Het betreft de tweede bespreking. De fabrikant heeft in het kader van gepast gebruik binnen de geregistreerde indicatie bij de behandeling van hypercholesterolemie alleen vergoeding gevraagd en een therapeutische meerwaarde geclaimd voor een aantal subgroepen met een zeer hoog 10-jaarsrisico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Bij deze subgroepen claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ezetimibe.
Het concept eindoordeel dat partijen is voorgelegd verschilde op een aantal punten van de claim, waarvan de belangrijkste:
-evolocumab heeft alleen een meerwaarde voor zover het toevoeging aan een statine + ezetimibe betreft. Dus geen meerwaarde als vervanging voor ezetimibe (als toevoeging aan een statine).
- een van de geclaimde subgroepen bij secundaire preventie met de hoogste cardiovasculaire risico's, nl "patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn" is niet overgenomen bij de groep relevante subgroepen.
De binnengekomen reacties van diverse partijen op de conceptrapporten worden besproken , nl. die van de fabrikant, de VAGZ, Hart & Vaatgroep en 4 reacties vanuit de beroepsgroepen.
De fabrikant heeft bezwaar tegen de minderwaarde van evolocumab ten opzichte van ezetimibe als toevoeging aan een statine en de minderwaarde bij statine intolerantie.
De VAGZ is het eens met de algehele conclusie om evolocumab niet op te nemen in het GVS vanwege het ontbreken van een goede kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij speelt mee dat voor evolocumab gegevens op harde eindpunten ontbreken en beter de aandacht gericht kan worden op onderbehandeling met statines (+ eventueel ezetimibe), waarvoor wel een meerwaarde is aangetoond. VAGZ is het wel eens met de conclusie dat evolocumab een therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met homozygote FH t.o.v. lomitapide.
Het NHG kan zich vinden in de conclusies en aanbevelingen van het Farmacotherapeutisch rapport. Vanwege het ontbreken van gegevens over effecten op harde eindpunten acht het NHG een plaatsbepaling van evolocumab nog niet mogelijk en wil men de lange termijnonderzoeken op harde uitkomsten afwachten.
Vanuit de overige specialistische beroepsgroepen kan men zich vinden in de voorkeur voor de combinatie statine +ezetimibe; en dat evolocumab pas een plaats heeft indien met de combinatie statine + ezetimibe niet wordt uitgekomen. Wel stellen alle specialistische partijen voor om statine-intolerante patiënten met 1 CVE toe te voegen aan de lijst met hoogrisico patiënten. Alle 4 reacties verwijzen voor een adequate omschrijving van statine-intolerantie op basis van 'statin-associated muscle symptoms' (SAMS) naar het stroomdiagram uit het European Heart Journal, 2015 (Stroes, 2015). Met dit stroomschema kan men statine geassocieerde spierpijn beter objectiveren. In 1 van de reacties vanuit de beroepsgroepen wordt erop gewezen dat naast spierpijn ook levertoxiciteit en neuropathie een achtergrond voor statine-intolerantie kan vormen. In 3 van de 4 reacties vanuit de specialistische beroepsgroepen adviseert men de bevestiging van de diagnose plaats te laten vinden in daartoe aangewezen centra of in een expertisecentrum. Verder geeft een deskundige vanuit een van de beroepsgroepen een verbetering in de omschrijving van de meerwaarde bij HoFH ten opzichte van lomitapide.
Vanuit de Hart & Vaatgroep heeft men bedenkingen tegen de inperkingen van de fabrikant voor de indicatie in de claim. Wel stemt men in met de conclusie in het FT rapport en met de voorkeur voor statine+ ezetimibe. Men adviseert ZIN om stappen te zetten om met de aangewezen partijen tot een goede definitie van statine-intolerantie te komen.
Vanuit ZIN wordt toegelicht dat de reacties hebben geleid tot diverse aanpassingen in

het FT rapport. De vanuit een deskundige vanuit de beroepsgroep voorgestelde meer nauwkeurige omschrijving van de therapeutische waarde van evolocumab bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie ten opzichte van lomitapide is overgenomen. Voorgesteld wordt om statine-intolerantie bij secundaire preventie toe te voegen aan het rijtje met hoge risico's waar een therapeutische meerwaarde voor wordt gegeven. Hierbij is het de vraag of de consensus binnen de beroepsgroepen voldoende is voor de verwijzing naar het stroomschema (uit Stroes, 2015).

Discussie

De eerste referent kan zich vinden in de beantwoording van de reacties van de partijen en in het bijzonder de minderwaarde ten opzichte van ezetimibe omdat voor evolocumab gegevens over het effect op harde eindpunten nog ontbreken. Wel vindt deze opname van het stroomdiagram om statine-intolerantie vast te stellen een punt van discussie: Het blijft lastig te bepalen wanneer er sprake is van bewezen statine-intolerantie, spreken we hier reeds van bij myalgieën, myositis of myopathieën of rhabdomyolyse. Het stroomschema uit Stroes 2015 (schema is van Mancini et al.) wordt door alle beroepsgroepen benoemd als behulpzaam. In het schema staat: symptomatische patiënten met CK (creatine kinase) <4x Upper Limit Normal Range. Minder dan 4x Upper Limit Normal Range betekent in theorie dus ook een normaal CK (van 0= myalgie) waardoor alleen de symptomatologie overblijft. Hierdoor is de beoordeling weer erg subjectief en niet meetbaar. Daarnaast geeft de referent diverse tekstuele verbeteringen alleen schriftelijk door.

De tweede referent kan zich ook vinden in de beantwoording van de reacties van de partijen en in de meeste conclusies. Deze is het eens met de eerste referent dat het stroomschema niet erg handig is. Deze wijst er echter op dat de meeste patiënten geen CK verhoging hebben. Daarnaast doorloopt een patiënt in het stroomschema toch 3 behandelingen met verschillende statines. Deze referent meent dat dit aspect voldoende waarborgen biedt dat vermeende statine intolerantie wordt uitgesloten, hoewel het geen echt hard criterium is. Doorsturen naar gespecialiseerde centra zou volgens deze referent niet zinvol zijn. De verwachting is dat ZN wel met een formulier zal komen. Wel adviseert deze referent overleg met de behandelaren om het schema door te lopen en te verduidelijken.

Andere commissieleden geven aan dat het stroomdiagram niet echt ideaal is, maar dat er binnen de beroepsgroepen wel consensus over is dat men eerst 3 verschillende statines moet hebben geprobeerd. De conclusie luidt dat het stroomschema op dit moment toch in het rapport kan worden opgenomen.

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR adviseert om het stroomschema te handhaven als handvat voor het vaststellen van statine-intolerantie. Zij adviseert het voorstel voor expertisecentra voor het vaststellen van statine-intolerantie niet in het rapport op te nemen. De WAR onderschrijft de volgende conclusies van ZIN aangaande de eindconclusies voor de therapeutische waarde:

Bij de behandeling van hypercholesterolemie als aanvulling op het dieet bij familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

- indien een max. verdraagbare statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een *therapeutische minderwaarde* ten opzichte van ezetimibe op grond van harde eindpunten.

- indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab *een therapeutische meerwaarde* ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico op grond van surrogaat eindpunten.

Patiënten met een voldoende hoog risico zijn daarbij gedefinieerd als:

1. patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote).
2. secundaire preventie bij de volgende groepen patiënten met een hoog cardiovasculair risico:
    - patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
    - patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
    - patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die voldoende is vastgesteld en gedocumenteerd*

*Echte statine-intolerantie treedt bij max. 2% van de patiënten op; vermeende statine-intolerantie bij tot 30%. Bepalen van echte statine-intolerantie:
statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie (European Heart Journal 2015; 36:1012-22).

<u>Bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie:</u>
als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van lomitapide, behalve bij 2 kleine subgroepen patiënten waarbij er geen restactiviteit is van de LDL receptor (waardoor een PCSK9-antilichaam niet zal werken):
- of homozygote 'nul-mutaties' van de LDL receptor (zonder restactiviteit van de LDL-receptor
- of autosomaal recessieve hypercholesterolemie (waarbij de LDL receptor ook niet werkzaam is)

<u>FE-rapport</u>
<u>Inleiding</u>
In de eerste bespreking heeft de WAR geconcludeerd dat de FE-analyse onvoldoende was. Naast inhoudelijke punten, was op basis van de conceptconclusie van de farmacotherapeutische beoordeling de plaats van behandeling niet meer juist. In plaats van vervanging van ezetimibe, zou het toevoegen aan (statines en) ezetimibe moeten zijn. Ook de vergelijkende behandeling was niet meer correct. De groep SI patiënten zou geen plaats hebben.
Er zijn veel vragen gesteld aan de fabrikant. De fabrikant heeft vervolgens een zeer uitgebreide reactie gegeven en is op alle vragen ingegaan. Het merendeel heeft geleid tot aanpassingen in het model en in het rapport.
Belangrijkste aanpassingen zijn: plaats van behandeling is nu nà (statines +) ezetimibe, de groep SI patiënten is weer opgenomen op basis van reacties van de partijen, er zijn patiëntgroepen in de base case opgenomen die beter aansluiten bij de dagelijkse Nederlandse praktijk. Binnen deze cohorten zijn subgroepen genomen die beter aansluiten bij de indicatie waar vergoeding voor wordt aangevraagd, maatschappelijk perspectief is aangepast.
Een paar punten zijn echter niet aangepast. Er zijn geen Nederlandse utiliteiten gebruikt. In plaats daarvan is een correctiefactor toegepast om aan te tonen, wat grofweg het effect is als een andere utiliteitswaarde wordt gehanteerd. We hebben ook gevraagd om een hercalibratie uit te voeren van het predictiemodel dat CVE voorspelt, op een Nederlands cohort. Dat is niet gedaan. Wèl is gekeken of dit model in een Nederlands cohort met zéér hoog risico patiënten het goede risico op events kan voorspellen. Dit leek het geval.
Daarnaast heeft de fabrikant ZiN gewezen op een benaderings- en rekenfout voor het bepalen van de ziektelast. Dit is relevant omdat de ziektelast wordt gebruikt voor het vaststellen van een relevante referentiewaarde voor de ICER. ZiN geeft aan dat de berekening opnieuw is gedaan, en de berekende waardes nu overeen komen met die van de fabrikant. Het heeft ertoe geleid dat de referentiewaardes zijn aangepast voor de groepen VHR en HeFH. Deze bedraagt nu €50.000/QALY. Voor de SI groep blijft de referentiewaarde €20.000/QALY.

In het rapport is geconcludeerd dat de analyse van voldoende methodologische kwaliteit is. Voor twee van de drie patiëntgroepen komt de waarde van de ICER uit boven de relevante referentiewaarde: de VHR en SI groep. Alleen voor de groep HeFH valt de ICER lager uit dan de referentiewaarde.

Discussie

Een WAR lid merkt op dat indien Nederlandse utiliteiten gebruikt zouden worden er inderdaad van veel verschillende bronnen en meetwijzes gebruik gemaakt moet worden. Hoewel niet ideaal, heeft de fabrikant voldoende aangetoond dat een correctie op de utiliteiten naar Nederlandse hoogte nauwelijks effect heeft op de ICER.
Betreffende het gebruikte Nederlandse cohort voor de VHR populatie merkt het WAR lid op, dat 100% van de patiënten tevens DM2 hadden. Het WAR lid had graag de resultaten van de scenario analyse van de Descartes studie (deze is in het model terug te vinden) in het rapport teruggezien. In deze studie had slechts 22% DM2, en zou inzicht kunnen geven in het effect van DM2 op de uitkomsten. ZiN zegt toe de resultaten in het rapport op te nemen, indien er relevante verschillen zijn. Als dit niet het geval is, zal ZiN hier een opmerking in het rapport over maken.
(*Aanvulling: bij nadere inspectie bleken er meer verschillen in patiëntkarakteristieken tussen Pharmo en Descartes te zijn. Zo was de gemiddelde leeftijd in Descartes veel lager dan Pharmo. Leeftijd is een belangrijke predictor voor risico. Besloten is, dat de resultaten van de Pharmo subgroep het meest representatief zijn).*

De WAR maakt een opmerking over een zinsnede in het hoofdstuk transitiekansen, dat in het model LDL concentratie geen voorspeller is van secundaire events. Het WAR lid is het eens dat het een indirect effect is, aangezien statine gebruik (met LDL verlagend effect) wel een predictor is. Het behandeleffect van evolocumab heeft alleen effect op het eerste event. ZiN zal de formulering aanpassen.

Een WAR lid merkt op dat de fabrikant er van uitgaat dat bloed prikken voor monitoring tijdens een huisarts bezoek plaatsvindt. Het is de vraag of huisartsen de faciliteiten voor de bloedanalyse hebben. Voor de netheid had er een extra bezoek moeten worden toegevoegd. Het betreft hier echter achtergrondkosten, die weinig effect op de uitkomst hebben.

De fabrikant heeft een zeer kleine disutiliteit toegevoegd in een scenario analyse voor ongemak als gevolg van injecteren van evolocumab. In de resultaten is te zien dat deze disutiliteit bij 2 van de 3 groepen een groot effect op de ICER heeft: 17% stijging bij SI en 21% bij VHR. Het effect is het grootst bij groepen met de minste incrementele QALY winst.
Het WAR lid is van mening, dat de analyse met disutiliteit de base case zou moeten zijn, mits deze op de juiste wijze is berekend. Het gaat om zowel de grootte, als de duur van de disutiliteit en hoe de disutiliteit in het model is toegepast. Afgesproken is dat ZiN samen met het WAR lid de referenties en berekenwijze nogmaals controleren. Afhankelijk van de uitkomst worden de resultaten in het rapport verwerkt.
(*Aanvulling: zowel de hoogte en duur van de disutiliteit, als de wijze van berekenen lijken in het model correct verwerkt. De resultaten lijken daarmee betrouwbaar. ZiN heeft in het rapport per patiëntgroep zowel de resultaten met als zonder disutiliteit genoemd en vermeld dat zij de ICER met disutiliteit de meest plausibele vindt.)*
(*Aanvulling: in de besproken rapportage bestond de SI groep uit twee groepen patiënten: met een historie van >1 CVE en patiënten met alleen DM2, zoals in de originele claim was aangegeven. De conclusie van het farmacotherapeutisch rapport betrof alleen de patiënten met historie >1 CVE. De fabrikant had in het model al resultaten van de subgroep SI patiënten zonder de groep DM2 weergeven. In de finale rapportage zijn deze resultaten zonder DM2 weergegeven.)*

Budget Impact Analyse

In de BIA is uitgegaan van de berekening van de fabrikant, waarbij in een grote,

representatieve Nederlandse database (patiënten met hypercholesterolemie: Pharmo) is bepaald hoeveel patiënten er waren met de karakteristieken waarvoor vergoeding is aangevraagd. Het percentage patiënten in de database is vervolgens geëxtrapoleerd naar de totale Nederlandse populatie met hypercholesterolemie. Naar aanleiding van de aangepaste conclusie in de vorige bespreking (inzetten van evolocumab nà ezetimibe) is aan de fabrikant gevraagd om een verdere selectie te maken: het aantal patiënten dat onvoldoende resultaat behaalt met statines èn ezetimibe. De groep SI was op basis van de eerste bespreking verwijderd, maar nu op basis van de commentaren van de belanghebbenden weer toegevoegd. De schatting van zowel het aantal patiënten als de budget impact is daardoor lager dan de schatting in de vorige berekening.

De fabrikant heeft deze cijfers aangeleverd. De berekeningen in de BIA zijn aangepast. De fabrikant kan zich echter niet vinden in de wijze van het berekenen van de percentages. In de Pharmo database zitten ongeveer 40.000 patiënten. Van ongeveer 22.000 patiënten is maar een LDL-C meting beschikbaar. Moet het gevonden aantal patiënten dat aan de criteria voldoet, uitgedrukt worden ten opzichte van 22.000 of van de 40.000? Het Zorginstituut vindt dat deze aantallen gebruikt kunnen worden voor een minimaal en maximaal scenario. In het ene geval ga je uit dat de patiënten zonder LDL-C meting dezelfde karakteristieken hebben als die met een meting. In het andere geval ga je ervan uit dat de patiënten zonder een meting, sowieso niet in aanmerking voor behandeling komen. De fabrikant is echter van mening dat het laatste uitgangspunt geldt, en stelt voor om in een maximaal scenario uit te gaan dat de helft van de resterende 17.000 patiënten potentieel nog in aanmerking komt.
De WAR kan zich vinden in de aanpak van het Zorginstituut met de twee extreme scenario's. De aanpak van de fabrikant levert getallen die erg dicht bij elkaar liggen en geeft onvoldoende spreiding. We weten immers niet wat de reden is, dat bij 18.000 patiënten geen LDL-C gemeten of genoteerd is.
De WAR kan zich vinden in de schatting van de kosten op €54 - €83 miljoen drie jaar na opname in het pakket.
(*Aanvulling: Net als in het FE-rapport, is in de BIA de groep SI patiënten met DM2 verwijderd. De berekeningen aangeleverd door de fabrikant waren uitgesplitst voor SI patiënten met >1 CVE en DM2. De uiteindelijke schatting van geneesmiddelkosten is op basis van deze aanpassing verlaagd naar €42 - €62 miljoen drie jaar na opname in het pakket.)*

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport evolocumab (Repatha®) bij de behandeling van hypercholesterolemie

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

Datum 14 december 2015
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2015064741
Volgnummer	2015095307

Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 4

1 Inleiding 6
1.1 Achtergrond 6
1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 14
2.1 Zoekstrategie 14
2.2 Databases & websites 14
2.3 Selectiecriteria 14

3 Resultaten 16
3.1 Resultaten literatuursearch 16
3.2 Gunstige effecten 17
3.3 Ongunstige effecten 30
3.4 Ervaring 34
3.5 Toepasbaarheid 34
3.6 Gebruiksgemak 35
3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 36

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 40
4.1 Oud advies 40
4.2 Nieuw advies 40

5 Literatuur 41

Bijlage 1a: Overzicht geïncludeerde studies 42

Bijlage 1b: Overzicht patiëntkenmerken geïncludeerde studies 45

Bijlage 1c: Overzicht lopende relevante studies 47

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 3a: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 50

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van evolocumab.

Evolocumab is geregistreerd voor de indicaties:
1. -bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:
• in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
• alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.
2. -in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH).

De fabrikant heeft binnen deze geregistreerde indicatie bij de behandeling van hypercholesterolemie alleen vergoeding gevraagd een aantal subgroepen met een zeer hoog 10 jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, nl :
A. Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie, te weten
1. patiënten met een doorgemaakt cardiovasculair event (CVE) én een recidief CVE
2. patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
3. patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn
B. Patiënten met familiaire hypercholesterolemie (FH), waaronder
1. Heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), volwassenen
2. Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH), volwassenen en adolescenten >12 jaar.
Specifiek bij deze subgroepen met een zeer hoog 10 jaars risico claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde. De beoordeling is toegespitst op deze subpopulaties.

Evolocumab is daarbij vergeleken met de standaardbehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de volgende eindconclusie gekomen. Voor een toelichting zie eindconclusie therapeutische waarde (par. 3.7)

<u>Bij de behandeling van hypercholesterolemie als aanvulling op het dieet bij familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie</u>

- indien een max. verdraagbare statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een *therapeutische minderwaarde* ten opzichte van ezetimibe op grond van harde eindpunten.

- indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab *een therapeutische meerwaarde* ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico op grond van surrogaat eindpunten.

Patiënten met een voldoende hoog risico zijn daarbij gedefinieerd als:

1. patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote).
2. secundaire preventie bij de volgende groepen patiënten met een hoog cardiovasculair risico:
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
   - patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die voldoende is vastgesteld en gedocumenteerd*

*Echte statine-intolerantie treedt bij max. 2% van de patiënten op; vermeende statine-intolerantie bij tot 30%. Bepalen van echte statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie (European Heart Journal 2015; 36:1012-22)

<u>Bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie:</u>
als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van lomitapide, behalve bij 2 kleine subgroepen patiënten waarbij er geen restactiviteit is van de LDL receptor (waardoor een PCSK9-antilichaam niet zal werken):
- of homozygote 'nul-mutaties' van de LDL receptor (zonder restactiviteit van de LDL-receptor
- of autosomaal recessieve hypercholesterolemie (waarbij de LDL receptor ook niet werkzaam is)

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van evolocumab.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 december 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Hyperlipidemie, waaronder primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie, zijn vetstofwisselingsstoornissen, waarbij er sprake is van een abnormaal verhoogd lipidengehalte in het bloed. Bij primaire hypercholesterolemie is er een te hoog gehalte cholesterol in het bloed. Bij gemengde dislipidemie is het totaalcholesterol- en triglyceridengehalte verhoogd en het HDL verlaagd.
De oorzaak van de vetstofwisseling kan verworven, maar ook erfelijk zijn (bv familiare hypercholesterolemie, HF).

LDL-cholesterol (low density cholesterol) is de primaire component van totaal cholesterol. Een verhoogde concentratie LDL cholesterol speelt een belangrijke rol bij de vorming van artherosclerotische plaques. Een belangrijke complicatie van te hoog (LDL) cholesterolgehalte is het optreden van hart- en vaatziekten (HVZ). De kans op hart- en vaatziekten (HVZ) neemt toe naarmate de totale concentratie cholesterol (TC) en LDL-cholesterol in het serum hoger is. Hoge concentraties HDL-cholesterol ('high density cholesterol') worden daarentegen als gunstig beschouwd: hoe hoger de HDL-cholesterolconcentratie, hoe kleiner het risico op HVZ. Voor de risicoschatting wordt in de Nederlandse richtlijnen de TC/HDL-ratio gebruikt; voor de monitoring van de behandeling de LDL-cholesterolconcentratie.

LDL cholesterol wordt in de normale situatie verwijderd uit de bloedsomloop door LDL-receptoren (LDLR) op levercellen. In geval van erfelijke hypercholesterolemie is er een autosomaal dominante genmutatie die de functie van deze LDL-receptor beïnvloedt. Er zijn patiënten met één normale en één abnormale kopie van het LDLR-gen, de heterozygote vorm (HeFH), en patiënten met de homozygote vorm van FH (HoFH) met twee abnormale kopieën. Een deel van de homozygote patiënten heeft een dubbele '0' mutatie in het LDLR-gen en is receptor negatief. Bij hen ontbreekt de LDL-receptor hetgeen leidt tot zeer sterk verhoogde cholesterolniveaus en vroegtijdig hart- en vaatlijden. Bij twee verschillende mutaties in beide kopieën van het LDLR-gen spreekt men van de compound heterozygote vorm. Bij de compound heterozygote vorm is er sprake van een LDL- receptor met verminderde functie (receptor defectieve mutatie). Hierbij is het fenotype afhankelijk van de soort mutaties.

Bij 95% van de patiënten met familiaire hypercholesterolemie is er sprake van een mutatie in het LDLR-gen, bij 5% van een mutatie in het gen dat codeert voor het apolipoproteine-B B (ApoB). ApoB is het gedeelte van LDL dat interactie aangaat met de LDL-receptor[1]. Een mutatie in het gen voor PCSK9 komt slechts bij < 0,5% voor (EPAR 2015; pg. 11/121)).

1.1.2 Symptomen

De grootste groep patiënten met hypercholesterolemie heeft geen klachten of symptomen. FH kan zich o.a. uiten als hart- en vaatziekten voor het 60^{e} levensjaar, en gepaard gaan met peesxanthomen en arcus lipoides vóór het 45^{e} levensjaar.

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Gemiddeld heeft ca. 23% van de Nederlandse bevolking van 30 tot en met 70 jaar hypercholesterolemie, dat wil zeggen een totaalcholesterolgehalte ≥6,5 mmol en/of gebruik van cholesterolverlagende medicijnen. De prevalentie van hypercholesterolemie is gemiddeld iets hoger onder mannen (24%) dan onder vrouwen (22,6%) en neemt toe met de leeftijd[2].

Familiaire hypercholesterolemie

Heterozygote FH treed na schatting op bij 1:200 tot 1:500 individuen. Homozygote FH is zeldzaam en treedt op bij 1:300.000 tot 1:1.000.000.

1.1.4 Ernst

De ernst is afhankelijk van het totale risico op cardiovasculaire ziekte en sterfte. Dit risico is afhankelijk van de hoogte van de TC/HDL-ratio naast andere risicofactoren als systolische bloeddruk, leeftijd, geslacht en rookgedrag en van aanwezigheid van cardiovasculaire co-morbiditeit als cardiovasculaire events (CVE) en diabetes mellitus. Dit betekent dat uiteindelijk de ernst wordt bepaald door een geschat 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ; zie 1.1.5.

De meest ernstige vorm van hypercholesterolemie is homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH); ondanks gebruik van statines hebben patiënten nog zeer hoge cholesterolspiegels. Maar ook bij heterozygote vormen van FH komen zeer hoge cholesterolspiegels voor en ondanks hoog gedoseerd gebruik van statines ziet men een tweemaal zo hoge cardiovasculaire sterfte vergeleken met controle personen van dezelfde leeftijd in de populatie.

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Omdat een verhoogd cholesterolgehalte slechts één van de risicofactoren voor hart- en vaatziekten is, maakt de lipidenverlagende behandeling altijd onderdeel uit van een algemeen beleid gericht op cardiovasculair risicomanagement. Het doel van de behandeling is de kans op ziekte of sterfte door hart- en vaatziekte die wordt veroorzaakt door atherosclerose op de langere termijn te verminderen.

Als algemene ondergrens voor behandeling (primaire preventie, bij patiënten zonder HVZ) geldt volgens de NHG-standaard en de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) een LDL-cholesterolgehalte > 2,5 mmol/l en een geschat 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ ≥ 10-20%. De schatting van het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door hart- en vaatziekten is gebaseerd op systolische bloeddruk, TC/HDL-ratio, leeftijd, geslacht en rookgedrag (zie risicotabel NHG, nhg.org).
De risicotabel is niet zonder meer geschikt voor de schatting van het 10-jaarsrisico op HVZ bij patiënten zonder HVZ maar met diabetes mellitus (DM type 1 of 2) of reumatoïde artritis (RA). Het risico voor patiënten met DM of RA kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen. Dit betekent in de praktijk dat bij DM patiënten > 55 jaar het 10-jaars risico op HVZ > 20% is en behandeling is aangewezen bij een SBD>140 mmHg of een LDL–C > 2,5 mmol/L.

Adviezen uit de Nederlandse richtlijnen voor patiënten met relevante comorbiditeit:
Het risico op HVZ bij patiënten die al bekend zijn met een eerste klinische manifestatie van HVZ is per definitie zeer hoog. De risicotabel is op deze patiënten niet van toepassing. Deze patiënten komen altijd in aanmerking voor cholesterolverlagende behandeling bij een LDL > 2,5 mmol/l. Bij een zeer sterk verhoogd risico op HVZ (bv. een recidief hartziekte ondanks adequate behandeling, of zeer premature HVZ in de familie) kan men een lagere streefwaarde aanhouden.

De Nederlandse cardiologen verwijzen naar de Europese richtlijn waarin men voor zeer hoogrisico patiënten (waaronder patiënten met een eerste CVE vallen (SCORE risico > 10% op fatale CVZ)) een streefwaarde van 1,8 mmol/L aanhoudt of een ≥ 50% daling van de LDL-uitgangswaarde. In de recentere NICE richtlijn[48] en in de Amerikaanse ACC/AHA richtlijn[49] hanteert men helemaal geen streefwaarde meer, maar gaat men af op resp. ≥ 40% daling van uitgangswaarde van het non-HDL en ≥ 50% daling van de LDL-uitgangswaarde.

Klinische studies en een metanalyse[3] hebben aangetoond dat door verlaging van LDL-C met statines (en in iets geringere mate ook met ezetimibe) het risico op HVZ vermindert. Gemiddeld geeft elke mmol/l-daling van het LDL met een statine circa 22% reductie van het relatieve risico op ziekte of sterfte door HVZ en circa 10% reductie van het relatieve risico op sterfte in het algemeen[4]. Voor alle statines geldt dat de procentuele daling van het LDL niet afhangt van het uitgangs-LDL. Hoe hoger de statine dosering, des te verder daalt het risico op HVZ; deze extra daling is echter veel kleiner dan het bereikte effect van een lagere statinedosering. Dit betekent dat iedere verdere verlaging steeds minder effectief is.

A. Bij primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie
De behandeling van hypercholesterolemie wordt beschreven in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (herziening, 2011)[46] en in de NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement[45].
Niet medicamenteuze behandeling vormt een essentieel onderdeel: niet roken, voldoende bewegen, stress vermijden, gezonde voeding (2 porties vis per week waarvan minimaal 1 portie vette vis), alcoholgebruik beperken, optimaliseren gewicht. Bij de medicamenteuze behandeling wordt gestart met statines:
stap 1: simvastatine 40 mg 1x/dag,
stap 2: bij onvoldoende resultaat: atorvastatine 20 of 40 mg 1x/dag, evt. rosuvastatine 10 of 20 mg 1x/dag.
stap 3: bij onvoldoende resultaat: atorvastatine tot max. 80 mg 1x/dag, evt. rosuvastatine tot max. 40 mg/dag.
stap 4: Bij niet-bereiken van de LDL-streefwaarde (≤ 2,5 mmol/l) met een statine en een 10-jaarsrisico op HVZ ≥ 20%: overweeg (toevoeging van een) galzuurbindend hars (colestyramine, colesevelam) of ezetimibe (een cholesterolabsorptieremmer)

Ezetimibe of galzuurbindende hars als monotherapie hebben alleen een plaats bij contra-indicaties/intolerantie voor statines.

Zie tabel 1. voor een overzicht van de effecten van lipidenverlagende middelen.

Tabel 1. Overzicht effecten lipidenverlagende middelen

Effect	**Statine**	**Ezetimibe**	**Galzuurbin-dende hars**
LDL daling	Lage intensiteit: -20-30%	19-24%	4-18%[5]
	Matige intensiteit: -30-40%		
	Hoge intensiteit*: 40%		HoFH ≤ 10%
	HoFH ≤ 20%		
Harde eindpunten	Gunstig effect op cardiovasculaire ziekte	Gunstig effect op samengesteld eindpunt, evenals op o.a. (fataal) MI, niet-fataal CVA**.	Geen effect
	Gunstig effect op mortaliteit	Geen effect op mortaliteit.	

* 20-80 mg atorvastatine, alternatief: 10-40 mg rosuvastatine, simvastatine 80mg.
** IMPROVE-IT studie[*].

B. Voor homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH) zijn er geen recente Nederlandse richtlijnen. Relevante internationale richtlijnen zijn:
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias uit 2011
- Consensus Statement of the EAS, uit 2013[51].
- A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the EAS, uit 2014[52].

Deze laatste richtlijn is specifiek opgesteld voor behandeling van HoFH en heeft behandeladviezen uit de genoemde eerdere en breder georiënteerde richtlijnen overgenomen. In deze richtlijn worden de volgende LDL-C streefwaarden aanbevolen bij de behandeling van HoFH:
- kinderen < 3,5 mmol/L
- volwassenen < 2,5 mmol/L
- volwassenen met coronaire hartziekte of diabetes < 1,8 mmol/L[†]

De behandeling van HoFH bestaat verder grotendeels uit dezelfde medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies als bij primaire hypercholesterolemie.
De richtlijnen vermelden dat het behalen van de LDL-C streefwaarden bij HoFH-patiënten extreem moeilijk is, omdat de uitgangswaarden zo hoog zijn en patiënten met HoFH gewoonlijk slechts in geringe mate op conventionele lipidenverlagende geneesmiddelen reageren. Deze middelen zijn gericht op verlaging van LDL-C met als aangrijpingspunt de aanwezige LDL- receptoren. Doordat LDL-receptoren defect zijn of nauwelijks functioneren werkt deze aanpak niet bij HoFH-patiënten. Bij HoFH-patiënten bereiken statinen een LDL-C reductie van gemiddeld maximaal 28%, galzuurbindende harsen, cholesterolabsorptieremmers en nicotinezuur een LDL-C reductie van minder dan 10%[1]. Gestreefd moet worden naar een maximale verlaging van het LDL-C, gebruikmakend van (gecombineerde) lipidenverlagende medicatie, al dan niet aangevuld met LDL-aferese (1x/week of 1x/2 weken). [‡]

Wanneer met bestaande farmacotherapie én LDL-aferese niet het gewenste resultaat wordt bereikt is lomitapide een medicamenteuze optie om, als aanvulling op de gebruikelijke behandeling, het LDL-C verder te kunnen laten dalen.
Lomitapide geeft selectieve remming van het microsomale triglyceride-transfer eiwit (MTP) in de lever en de darm. Via het MTP kan onder invloed van lomitapide het LDL-C bij HoFH- patiënten (die defecte of niet tot nauwelijks functionerende LDL-receptoren hebben), toch significant dalen. Lomitapide is door ZIN in maart 2015 beoordeeld[1]. De conclusie was dat 'ondanks de zeer beperkte dataset en de suboptimale studie-opzet, lomitapide bij behandeling van patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde HoFH, toegevoegd aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende

[*] In IMPROVE-IT is bij 18.144 patiënten die in de afgelopen tien dagen waren opgenomen vanwege een acuut coronair syndroom en een LDL-C hadden van 1,3 - 3,2 mmol/l de werkzaamheid van ezetimibe 10 mg vergeleken met placebo, beide toegevoegd aan simvastatine 40 mg. De primaire samengestelde uitkomstmaat bestond uit de volgende CVE's : overlijden door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, instabiele angina pectoris die tot ziekenhuisopname leidde, coronaire revascularisatieprocedure of niet-fataal CVA. Na een mediane vervolgduur van zes jaar was het primaire eindpunt opgetreden bij 32,7% in de ezetimibegroep tegenover 34,7% in de placebogroep. Ook op de afzonderlijke eindpunten alle myocardinfarcten, niet-fatale myocardinfarcten, alle CVA's, ischemische CVA's en revascularisatieprocedures vanaf 30 dagen na ontslag uit het ziekenhuis, was de arm met ezetimibe in het voordeel. Er waren geen significante verschillen in de afzonderlijke eindpunten overlijden ongeacht de oorzaak, overlijden door cardiovasculaire oorzaken en overlijden ten gevolge van een coronaire hartziekte. De gemiddelde LDL-C, was statistisch significant lager in de ezetimibe- vs. placebogroep (1,4 mmol/l vs., 1,8 mmol/l).

[†] 100 mg/dl = 2,6 mmol/l; 190 mg/dl= 4,9 mmol/l; < 70 mg/dl = <1,8 mmol/l.

[‡] Aferese van 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol is een effectieve, lipidenverlagende behandeling voor patiënten met hypercholesterolemie en coronaire hartziekten, waarmee agressievere lipidenverlaging bereikt kan worden dan met alleen medicamenteuze behandeling.

behandelingen (combinatie van vetarm dieet, medicatie en LDL-aferese), een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen.' Levertransplantatie is een laatste behandeloptie indien genoemde behandelingen falen.

Kenmerken te beoordelen geneesmiddel

1.1.6 Evolocumab (Repatha®) voorgevulde spuit voor subcutane injectie met 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie:
Bij volwassenen met *primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie* als toevoeging aan een dieet:
• in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
• alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

In combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met *homozygote familiaire hypercholesterolemie*.

1.1.6.2 Dosering
Primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie bij volwassenen:
De aanbevolen dosis is s.c. 140 mg 1x/2 weken of 420 mg 1x/maand; beide doses zijn klinisch gelijkwaardig.
Homozygote familiaire hypercholesterolemie bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder: De aanvangsdosis is s.c. 420 mg 1x/maand; bij onvoldoende respons na 12 weken verhogen naar 420 mg 1x/2 weken. De aanvangsdosis bij patiënten die aferese ondergaan is 420 mg 1x/2 weken.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme
Evolocumab is een humaan monoklonaal immunoglobuline IgG2 antilichaam dat selectief bindt aan PCSK9. PCSK9 is een eiwit dat de hoeveelheid LDL-receptoren op de levercellen reguleert. Binding van evolocumab aan circulerend PCSK9 voorkomt dat PCSK9 zich bindt aan LDL-receptoren(LDLR) en verhindert PCSK9-gemedieerde LDLR-degeneratie. Hogere expressie van LDL-receptoren op de levercellen, leidt tot verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie in het bloed.

1.1.6.4 Bijzonderheden
Evolocumab is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe groep van PCSK9-antilichamen. Registratie in de EU was in juli 2015 en in de VS in augustus 2015.(in de VS was al eerder (juli 2015) een andere PCSK9-antilichaam alirocumab (Praluent®) geregistreerd.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling
A. Wat is de therapeutische waarde van evolocumab (Repatha®) als aanvulling op dieet bij primaire (heterozygote familiaire en niet-familiaire) hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie
A1.indien een max. verdraagbare dosis statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, vergeleken met ezetimibe?
A2. indien een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is of niet in aanmerking komt, vergeleken met placebo?

B. Wat is de therapeutische waarde van evolocumab (Repatha®) in combinatie met een max. verdraagbare dosis statine als aanvulling op het dieet, (LDL-aferese) bij homozygote familiaire hypercholesterolemie vergeleken met ezetimibe en lomitapide?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

De volgende populaties moeten worden geïncludeerd:
A. Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie (als aanvulling op het dieet), bij wie
1. een max. verdraagbare dosis statine alleen onvoldoende is
2. een max. verdraagbare dosis statine gecombineerd met ezetimibe onvoldoende is

B1. Patiënten met familiaire hypercholesterolemie (HoFH en HeFH) in combinatie met een max. verdraagbare dosis statine als aanvulling op het dieet, (LDL-aferese).

Omdat de fabrikant alleen vergoeding voor en een therapeutische meerwaarde claimt specifiek bij een aantal subgroepen met een zeer hoog 10-jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit is de beoordeling binnen de geregistreerde indicatie toegespitst op deze subpopulaties:
A. Volwassenen met niet-familiaire hypercholesterolemie, te weten
1. patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
2. patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
3. patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn
B. Patiënten met familiaire hypercholesterolemie (FH), waaronder
1. Heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH), volwassenen
2. Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH), volwassenen en adolescenten >12 jaar.

De fabrikant stelt een smallere toepassing voor dan de geregistreerde indicatie om gepast gebruik te bevorderen. Het gaat om patiënten met een zeer hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen, bij wie het ondanks behandeling met max. verdraagbare dosis statine niet lukt om het LDL te verlagen tot de streefwaarden.

1.2.3 Interventie

Evolocumab

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Gezien het beperkte gebruik van galzuurbindende harsen in de praktijk[6] (met name cholestyramine wordt slecht verdragen) en het ontbreken van effecten op harde eindpunten (tabel 1), alsmede het groter LDL-verlagend effect van ezetimibe tov de galzuurbindende harsen, zal in eerste instantie alleen worden vergeleken met ezetimibe. Dit betekent:

A *Bij primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire)*
A1. als toevoeging aan een dieet, die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine of de statine niet verdragen:
- Voor combinatietherapie met statines: vergelijk met statines +ezetimibe.
- bij intolerantie voor statine: vergelijk met ezetimibe.

A2. als toevoeging aan een dieet, die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine in combinatie met ezetimbe:
- vergelijk met statines + ezetimibe + placebo

B. Bij *homozygote familiaire hypercholesterolemie* (HoFH) in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen:

- Voor combinatietherapie met een vetarm dieet, (LDL-aferese) en maximaal gedoseerd statine: vergelijk met een vetarm dieet, (LDL-aferese), statines + ezetimibe.
- Voor combinatietherapie met een vetarm dieet en het maximaal toepassen van bestaande lipidenverlagende medicatie en LDL-aferese, vergelijk met dieet en het maximaal toepassen van bestaande lipidenverlagende medicatie (incl. statines+ezetimibe/galzuurbindende hars + lomitapide).

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

De EMA Guidance on lipid disorders (2013) noemt als klinisch relevante uitkomstmaten voor onderzoek naar lipidenverlagende middelen:

- Vermindering van sterfte en/of ziekte en sterfte door hart en vaatziekte;
- Primaire surrogaat uitkomstmaat: verlaging van LDL-cholesterol (LDL-C);
- Secundaire surrogaat uitkomstmaten: o.a. veranderingen in triglyceriden TG), totaal-cholesterol (TC) en HDL-cholesterol (HDL-C). Apolipoproteine-B (apoB) en apolipoproteine-A1 (apoA), en de verhouding apoB/apoA1, alleen indien deze van belang zijn voor de primaire uitkomstmaat.

Als primaire uitkomstmaat gaat de voorkeur uit naar harde uitkomsten op ziekte en sterfte. Wel is de relatieve reductie van het LDL-C acceptabel, op voorwaarde dat de geclaimde therapeutische waarde ook uitsluitend betrekking heeft op het lipidenverlagende effect. Voor geneesmiddelen als evolocumab, die via een ander mechanisme op het LDL-C werken dan de HMG-CoA reductase remmers (statines) C, is het belangrijk dat mogelijk ongunstige effecten op mortaliteit en morbiditeit uitgesloten worden (ongunstige effecten). Totdat klinische gegevens hierover beschikbaar zijn moet vermeld worden in de SmPC tekst dat harde uitkomsten ontbreken; in de tekst van evolocumab is vermeld dat het effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit nog niet is vastgesteld. Het lipidenverlagende effect dient bepaald te worden ten opzichte van de lipidenspiegel voorafgaand aan behandeling, gemeten onder gestandaardiseerde, nuchtere condities. Het onderzoek dient te starten met een gestandaardiseerde dieetperiode van geschikte duur, voorafgaand aan de randomisatie. De reductie in LDL-C kan ook bepaald worden op grond van geaccepteerde internationale standaarden zoals geformuleerd door de European Atherosclerosis Society (EAS) of het National Cholesterol Education Program (NCEP). Veranderingen in TG, and non-HDL-C worden in toenemende mate gebruikt als parameter in behandelrichtlijnen.

1.2.6 Vereiste methodologische studiekenmerken

Voor primaire hypercholesterolemie: een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit.
Bij de recente beoordeling van lomitapide is voor HoFH, als een zeldzame, ernstige aandoening, volstaan met een open studieopzet als laatste therapeutische optie waarin lomitapide is toegevoegd aan een geoptimaliseerde behandeling. Een studiedesign met een niet-gecontroleerde opzet en een lagere bewijskracht zal daarom ook bij deze beoordeling voor HoFH acceptabel zijn.

1.2.7 Relevante follow-up duur

Voor een levenslange behandeling is een follow-up duur van 1 jaar minimaal vereist. Om een klinisch relevant effect van evolocumab te meten op de surrogaat uitkomstmaat LDL-C is een studieduur van minimaal 3 maanden nodig, bij voorkeur 12 maanden (vanwege New Active Substance, NAS). Claims over gunstige effecten van evolocumab gebaseerd op surrogaat uitkomstmaten moeten ondersteund worden door lange termijn vervolg studies.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd 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). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: "AMG 145"[Supplementary Concept] OR "AMG 145"[All Fields] OR "evolocumab"[All Fields].

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van september 2005 tot september 2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten evolocumab bij hypercholesterolemie:
NICE, Scottish Medicines Consortium, NHS, HAS, IQWiG, G-BA, KCE (Belgisch Federaal Centrum voor de Gezondheidszorg), EuNetHTA, CADTH, Aetna.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor hypercholesterolemie: CBO, NHG, ESC/EAS, NICE, ACC/AHA.

De websites clinicaltrials.gov en clinicaltrialsregister.eu zijn doorzocht met de term evolocumab, voor trialresultaten die nog niet in de wetenschappelijke literatuur zijn verschenen.

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
Inclusie: studies gericht op de geregistreerde dosering evolocumab, en op de in de PICO's geformuleerde populaties.
Exclusie: studies gericht op een andere dan de geregistreerde dosering evolocumab; en op andere dan in de PICO's geformuleerde populaties; congresbijdragen (abstracts); beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 12 studies gevonden met evolocumab, waarvan 2 open studies en 10 RCT's, waarvan 5 fase II studies. In totaal bevatten de studies meer dan 5.000 patiënten. De meeste studies zijn kortdurend.
De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1a; belangrijke patiëntenkenmerken in deze studies in bijlage 1b. Een overzicht van relevante nog lopende studies staat in bijlage 1c. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3a. Voor gevonden standpunten op de gescreende websites, zie bijlage 3b.
De resultaten van de geselecteerde studies zijn meegenomen en zijn samen met de resultaten van een ander PCSK9-antilichaam (alirocumab) gepoold in 2 gepubliceerde metanalyses (Navarese, 2015[7];Zhang, 2015[8]) en in een metanalyse in een conceptrapport van ICER (Institue for Clinical and Economic Review)[9]. In dit rapport zijn de uitkomsten van de metanalyse Zhang, 2015 gebruikt, omdat alleen in deze metanalyses afzonderlijke analyses zijn gemaakt voor evolocumab alleen. Omdat in de andere 2 metananalyses de data over evolocumab en alirocumab samen zijn genomen, worden de uitkomsten van deze analyses hier niet weergegeven.

A. Primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiaire en niet-familiaire) als toevoeging aan een dieet, die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine of de statine niet verdragen.

Belangrijke studies
Van de 4 dubbelblinde fase III RCT's (totaal 3152 patiënten) met een duur van 12 weken en met placebo of ezetimibe als vergelijkende behandeling zijn 3 relevant[§].
De populaties in deze kortdurende studies waren heterogeen (zie bijlage 1a en 1b):

- LAPLACE-2: Als toevoeging aan een statine bij patiënten die deels geen statine gebruikten, deels een niet-maximaal gedoseerde statine en deels een maximaal gedoseerde (intensieve) statine
- GAUSS-2: Bij patiënten van wie men aannam dat ze statine-intolerant zijn
- RUTHERFORD-2: Bij patiënten met HeFH

Daarnaast is de werkzaamheid en veiligheid van evolocumab onderzocht in een 52 weken durende dubbelblinde fase III RCT (n=901):

- DESCARTES

Tevens lopen er nog twee gerandomiseerde, open extensiestudies naar de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn (tussenrapportage gepubliceerd)

- OSLER
- OSLER-2

Er zijn behalve de RUTHERFORD studie geen studies gevonden gericht op een hoogrisico populatie uit de claim van de fabrikant.

[§] MENDEL-2 is voor de vraagstelling niet relevant omdat in deze studie evolocumab is onderzocht als monotherapie bij patiënten met een laag CV risico. Deze studie is wel meegenomen in de metanalyses.

B. Bij homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH) in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen.
1 RCT is gevonden: de TESLA studie

Aanpak in dit rapport
Er is afgezien om in dit rapport de PICO's te beperken tot de geclaimde subpopulaties van de fabrikant.
Belangrijke redenen voor deze aanpak:

- Met uitzondering van HeFH en HoFH sluiten de studies niet of slecht aan bij de geclaimde subpopulaties.
- Er zijn geen studies gericht op klinische events als primaire uitkomstmaat. En de aantallen gemelde klinische events in de studies zijn erg laag.
- Het effect van evolocumab op de LDL-C lijkt in alle studies behalve bij HoFH ongeveer vergelijkbaar.

De resultaten van alle studies met evolocumab zijn zoveel mogelijk samen besproken. Hierbij is gebruik gemaakt van de EPAR en de metanalyse van Zhang, 2015. Verder is de beoordeling zoveel mogelijk gericht op en uitgesplitst naar de subpopulaties; zie bijlage 1b voor de patiëntenkenmerken.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Evolocumab is breed geregistreerd: van de zeldzame levensbedreigende HoFH tot frequent voorkomende hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie.
Deze brede registratie komt naar voren in de geselecteerde studies; zie bijlage 1.

A. Kort- (12 weken) durende fase III studies bij hypercholesterolemie:
In alle 3 relevante fase III studies waarin evolocumab is onderzocht, was het co-primaire eindpunt de LDL reductie vanaf baseline naar het gemiddelde van week 10 en week 12 en de reductie vanaf baseline naar week 12.

LAPLACE-2:
RCT (n=1896) waarin evolocumab is toegevoegd aan een resp. matig of hoog gedoseerd statine (simvastatine 40 mg, rosuvastatine 5 en 40 mg of atorvastatine 10 en 80 mg) bij patiënten met een baseline LDL-C van 3,6 mmol/l. Evolocumab werd vergeleken met placebo voor de groepen met rosuvastatine en simvastatine en met ezetimibe voor de atorvastatinegroepen. Van de geïncludeerde patiënten had 23% een coronaire arteriële ziekte, 10% een overige atherosclerotische aandoening en 16% diabetes mellitus.

GAUSS-2:
Betreft een RCT (n=307) met ezetimibe als controle bij patiënten die geen (effectieve dosis) statine verdragen. Statine intolerantie is daarbij gedefinieerd als eerdere intolerantie voor ≥2 statines, gedefinieerd als het niet verdragen van enige dosis statine of van verhoging van de dosis hoger dan de minimale tabletsterkte vanwege bijwerkingen op de spieren.
Deze patiëntengroep strookt niet geheel met de geregistreerde indicatie waar het gaat om patiënten voor wie statines gecontra-ïndiceerd zijn of die intolerant zijn voor statines. 33% van de patiënten gebruikte lipidenverlagende medicatie; 18% gebruikte een statine.

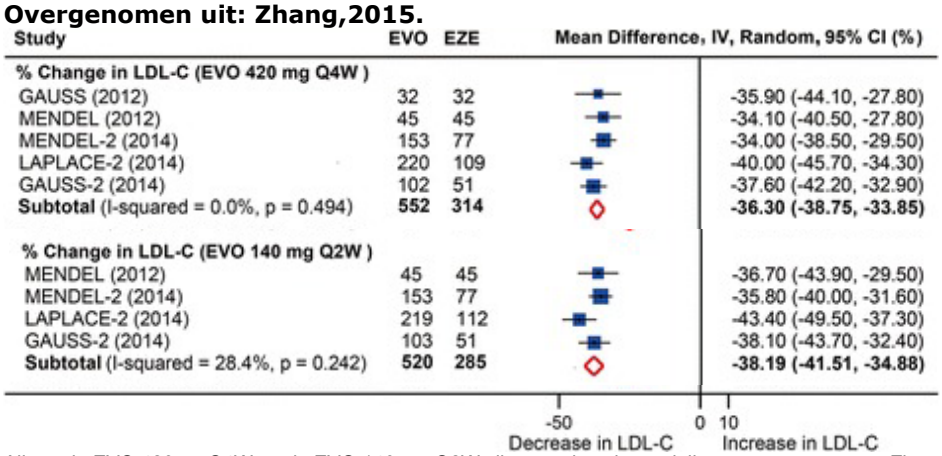
RUTHERFORD-2:
Een placebogecontroleerde RCT waarin evolocumab in combinatie met orale lipidenverlagende middelen (statine met of zonder ander lipdenverlagend middel zoals ezetimibe) is onderzocht bij 329 patiënten met HeFH.
Geïncludeerd werden patiënten met een LDL ≥2,6 mmol/L (gem. 4,0 mmol/l), die een stabiele dosis statine (waarvan 87% hooggedoseerd) gebruikten, 62% gebruikte daarnaast ook ezetimibe. Coronaire hartziekte was bij ca. 31% aanwezig. Post hoc is een subgroepanalyse uitgevoerd naar genotype status (bevestigd of niet bevestigd) en naar LDL receptor klasse (defect, negatief of niet geclassificeerd). Voor het effect van evolocumab op de LDL-daling bleek het type receptormutatie echter niet van belang. De auteurs geven in de discussie aan dat dit betekent dat het effect van evolocumab bij HeFH toe te schrijven is aan opregulatie van de niet aangedane LDL-receptor en dat de rol van de mutantreceptor te verwaarlozen is.

Resultaten fase III studies:
In de gepoolde resultaten van de fase II en III studies (Zhang, 2015) wordt met evolocumab (420 mg 1x/maand) ten opzichte van ezetimibe een absolute daling van het LDL-C gehalte met -36,3% (95 % CI: −38.8 to −33.9 %) en een stijging van het HDL-C met 6.4 % (95 % CI: 4.3 to 8.4 %) bereikt; zie figuur 1 en tabel 2.

Ten opzichte van placebo worden met evolocumab (420 mg 1x/maand) een daling van het LDL-C met −54.6 % (95 % CI: −58.7 to −50.5 %) behaald versus placebo, en een verhoging van het HDL-C met 7.6 % (95 % CI: 5.7 to 9.5 %); zie figuur 2 en tabel 3.

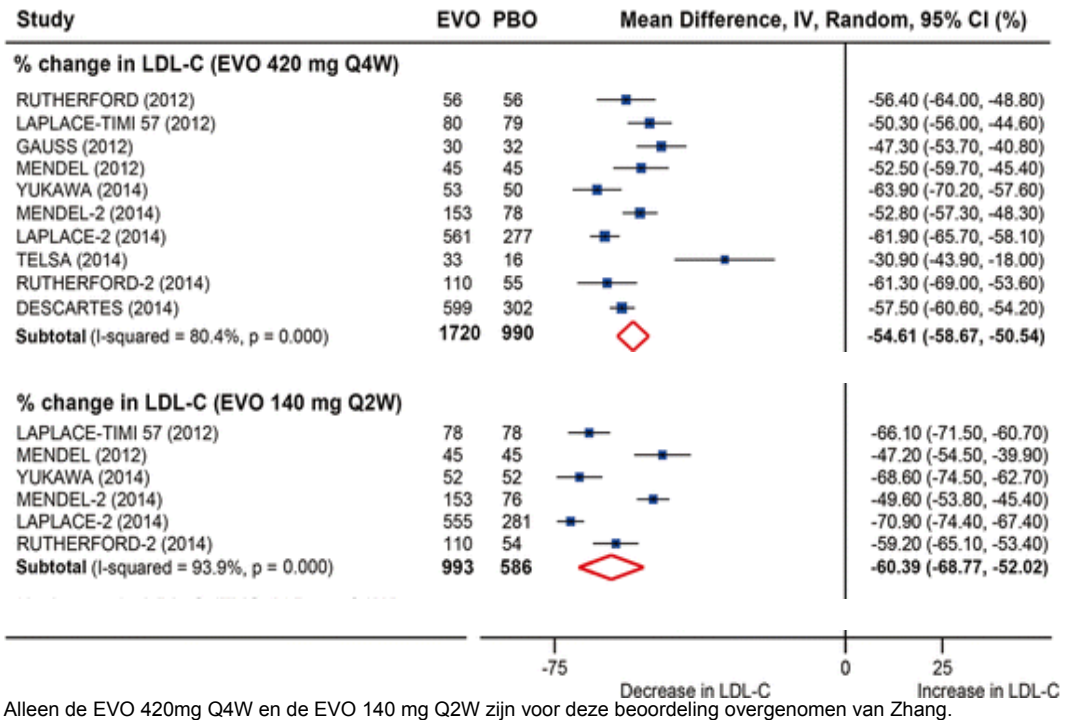
Met toediening van evolocumab 140 mg per 2 weken worden vergelijkbare tot grotere effecten bereikt, zie figuren 1 en 2. Het effect op de LDL-C was in alle studies consistent gunstig. Ook was evolocumab superieur ten opzichte van ezetimibe wat betreft verlaging van LDL-C, TC, ApoB, niet-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C en ApoB/ApoA1.

Fig. 1: Gepoolde resultaten van percentage verandering in LDL-C van verschillende doseringen evolocumab vs. ezetimibe na 12 weken follow-up. Overgenomen uit: Zhang,2015.



Alleen de EVO 420mg Q4W en de EVO 140 mg Q2W zijn voor deze beoordeling overgenomen van Zhang, 2015.
EVO = evolocumab; EZE= ezetimibe. LDL-C- low-density lipoprotein cholesterol

Fig. 2: Gepoolde resultaten van percentage verandering in LDL-C van verschillende doseringen evolocumab vs. placebo na 12 weken follow-up. Uit: Zhang,2015.



Alleen de EVO 420mg Q4W en de EVO 140 mg Q2W zijn voor deze beoordeling overgenomen van Zhang.
EVO = evolocumab; PBO= placebo. LDL-C- low-density lipoprotein cholesterol

B. Langerdurende studies bij hypercholesterolemie

DESCARTES

In deze placebogecontroleerde RCT (n=901, follow-up 52 weken) is de effectiviteit en veiligheid van evolocumab (420 mg 1x/maand) onderzocht bij patiënten met hyperlipidemie die alleen dieet, atorvastatine (10 of 80 mg/dag) of een combinatie van atorvastatine (80 mg/dag) en ezetimibe (10 mg/dag) kregen. De achtergrondbehandeling was in de testfase geoptimaliseerd op grond van de LDL waarde, eerder gebruik van statines en cardiovasculaire risico (bepaald vg. ATPIII-richtlijnen op basis van Framingham risico-score).
Slechts 15% van de patiënten had een geschiedenis van HVZ en 12% had diabetes mellitus. 26% zat in de ATPIII hoogrisico groep, 9% in de matig hoge-, 33% in de matige- en 31% in de lage-risicogroep. Het primaire eindpunt was de % verandering in LDL-C in week 52 ten opzichte van baseline.

Inclusiecriteria: LDL-C ≥ 1,9 mmol/L. Alleen voor groep 4 werd een lagere LDL-C geaccepteerd; men mocht staken met ezetimibe als het ATP-III doel (voor een 10-jaars risicogroep >20% betekent dit een LDL doel <2,6 mmol/l) behouden bleef.
Exclusiecriteria: hartfalen, recent MI, recente of geplande revascularistie, niet gecontroleerde hypertensie, hyperthyreoïdie, matig tot ernstige nierfunctiestoornis, leverziekte of –dysfunctie.

Resultaten (zie tabel 2): De gemiddelde reductie in LDL-C ten opzichte van placebo na 52 weken was 57% (p=0,001) overall; dit is vergelijkbaar met het effect dat men na 12 weken waarneemt; zie fig. 2. Voor de subgroep met alleen dieet bedroeg de gemiddelde LDL-daling 56%; in de subgroep met 10 mg atorvastatine 62%, deze was 57% in de subgroep met 80 mg atorvastatine en de LDL-daling was 49% in de subgroep met de combinatie van 80 mg atorvastatine met ezetimibe. Evolocumab

verlaagde vergeleken met placebo ook de apolipoproteine B-, non-HDL-, lipoproteïne- en de triglyceridenwaarden.

OSLER
De OSLER studie, zoals gepubliceerd door Sabatine, 2015[39] is een tussenrapportage met een mediane vervolgduur van 11,1 maanden. In deze publicatie zijn van de eerste (gerandomiseerde) delen van de OSLER-1 en OSLER-2 studies de uitkomsten op de LDL-waarden gepoold.

OSLER-1 en OSLER-2 zijn 2 nog lopende, gerandomiseerde, gecontroleerde open-label extensiestudies naar de veiligheid en werkzaamheid van evolocumab op lange termijn bij stabiele patiënten die de behandeling voltooiden in resp. een van de fase II studies (MENDEL-1; LAPLACE-TIMI57, GAUSS-1, RUTHERFORD-1, YUKAWA-1) of een van de fase III studies (MENDEL-2; LAPLACE, GAUSS-2, RUTHERFORD-2, DESCARTES, THOMAS 1 en 2).

In de OSLER-onderzoeken werden patiënten na afsluiting van de primaire studies opnieuw (2:1) gerandomiseerd naar evolocumab plus standaard zorg of alleen standaardzorg (SoC) voor het eerste jaar van het vervolgonderzoek. De SoC was de behandeling volgens de lokale richtlijnen. Veranderingen in de lipidebehandeling werden in de studie ontmoedigd. In beide studies is gestratificeerd naar de eerdere behandeling in de basisstudie.

Het primaire eindpunt was de frequentie bijwerkingen; het percentage LDL verandering was het secundaire eindpunt. Het optreden van cardiovasculaire events was een verkennend eindpunt. Aan het eind van het eerste jaar (week 52 in OSLER-1 en week 48 in OSLER-2) kwamen patiënten in aanmerking voor opname in een vervolgperiode waarin alle patiënten open-label evolocumab konden krijgen voor nog eens 4 jaar (OSLER) of 1 jaar (OSLER-2).

Er werden in totaal 1324 patiënten in OSLER-1 opgenomen en 3141 patiënten in OSLER2; dit is 74,1% van de patiënten in de oorspronkelijke studies. 70,1 % van de ingesloten patiënten werd behandeld met een statine, waarvan slechts 27% een optimale behandeling kreeg met een hoge dosering; 20% had een coronaire hartziekte; 89% had tenminste 1 cardiovasculaire risicofactor (52% hypertensie, 24% coronaire hartziekte in de familie, 13% diabetes mellitus). 7,2% van de patiënten staakte evolocumab voortijdig. 13% gebruikte ezetimibe. De mediane LDL waarde op baseline van de OSLER studie na herrandomisatie wordt niet gegeven; de uitgangswaarde in de oorspronkelijke studies was mediaan 3,1 mmol/L (120 mg/dl).

<u>Resultaten</u>
De relatieve reductie van het LDL-C in de OSLER studie ten opzichte van de uitgangswaarde in de oorspronkelijke studies bedroeg 52%.
In de OSLER studie waren er na 1 jaar in de arm met evolocumab minder cardiovasculaire events[**] opgetreden dan in de arm met SoC nl 0,95% vs. 2,18% (HR 0,47; 95% CI 0,28-0,78; p=0,003)[10]. Ook op het posthoc geformuleerde eindpunt belangrijke cardiovasculaire bijwerkingen was er een statistisch significant verschil in het voordeel van evolocumab. In de EPAR zijn vergelijkbare uitkomsten (HR 0,5; 95% CI 0,29-0,86) van de OSLER studie alleen besproken bij veiligheid en niet bij de gunstige uitkomsten. De resultaten zijn meegenomen in het oordeel over de veiligheid. De redenen: het aantal CVE is erg klein (102 in 6026 patiënten; waarvan 52 CVE's aan de behandeling toegeschreven (zie tabel 5)) en een analyse

[**] CVE=hier: overlijden, coronaire gebeurtenissen (MI, ziekenhuisopname voor instabiele angina, coronaire revascularisatie), CVE (beroerte, TIA), ziekenhuisopname voor hartfalen.

op de CVE-uitkomst anders dan op veiligheid achtte men niet mogelijk.

C. Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie (HoFH)

Evolocumab
In tegenstelling tot lomitapide is evolocumab in een RCT bij HoFH onderzocht.
Opzet In deze TESLA studie zijn 49 patiënten (≥ 12 jaar) die voor het merendeel hoog gedoseerde statines (94%) en ezetimibe (92%) gebruikten, gerandomiseerd naar behandeling met evolocumab 420 mg 1x/maand of placebo gedurende 12 weken. Ondanks max. lipideverlagende behandeling hadden patiënten een baseline LDL-C van 9,0 mmol/L en was 43% bekend met coronaire hartziekte. Patiënten op aferese werden geëxcludeerd.
Kenmerken Bij 92% van de patiënten was sprake van LDL-receptor mutaties; 4% had mutaties in het apolipoproteïne B-gen; 2% had autosomale recessieve hypercholesterolemie. Van de patiënten met mutaties in de LDL-receptor was 45% echt homozygoot (dezelfde mutatie in beide allelen), 47% was compound heterozygoot en 2% heterozygoot.
Resultaten (tabel 4). De LDL-C nam af met 23,1% in de arm met evolocumab en nam toe met 7,9% in de arm met placebo (verschil: 30.9%, p<0.0001). De gemiddelde absolute reductie van het LDL-C was 2,5 mmol/l tov de achtergrondbehandeling. Er zijn geen effecten op harde klinische uitkomsten. De verlaging in LDL-C ten opzichte van placebo blijkt in deze studie aanmerkelijk lager (30,9%) dan in de RCT's met HeFH of andere vormen van hypercholesterolemie. Verder waren er tussen de diverse subgroepen, gerelateerd aan de LDL-receptorfunctie, aanmerkelijke verschillen in LDL-daling. Bij patiënten met defectieve mutaties in beide allelen zag men een significante LDL-daling; deze daling was iets geringer bij patiënten met een defectieve en een negatieve mutatie; bij patiënten LDL-receptor mutaties in beide allelen, waarvan een of beide niet geclassificeerd waren was er geen statistisch significant verschil meer ten opzichte van placebo; bij de patiënt met negatieve mutaties in beide allelen en de patiënt met autosomale recessieve homozygote FH was er geen effect van evolocumab waarneembaar. Dit betekent dat voor het effect van evolocumab op de LDL-daling bij HoFH het type receptormutatie van belang is. Dit is bevestigd in een open label, single arm pilot studie van Stein, 2013 waarin evolocumab een LDL-daling gaf van 16,5%. In deze studie is ook bij LDL-receptor-defectieve patiënten LDL-daling waargenomen, maar niet bij receptor-negatieve patiënten. Verder wijzen de auteurs erop dat de waargenomen LDL-daling met evolocumab vergelijkbaar is met de 40% daling die is waargenomen van lomitapide.
Uit de nog lopende TAUSSIG studie met evolocumab bij 98 patiënten met ernstige FH (inclusief 46 patiënten met HoFH) wordt na 24 weken een lagere LDL daling gemeld dan in TESLA studie. In de subgroep met HoFH niet-op afarese bedraagt de daling 20-30% en 15-20% bij HoFH op aferese. Bij de subgroep van 14 kinderen van 8-12 jaar ziet men een LDL daling van 21,5%.

Lomitapide bij HoFH[1]
Opzet Lomitapide 5-60 mg/dag is alleen in een kleine open label UP1002/AEGR-733-005-studie bij 29 patiënten met HoFH onderzocht.
Kenmerken De populatie in deze studie is in grote lijnen vergelijkbaar met die van TESLA: bij 28 patiënten was sprake van LDL-receptor mutaties; van de 28 patiënten met mutaties in de LDL-receptor was 25% echt homozygoot (dezelfde mutatie in beide allelen), 64% was compound heterozygoot[11]. 93% gebruikte een statine en 76% ezetimibe. De LDL uitgangswaarde was 8,7 mmol/L. Een belangrijk verschil met de TESLA studie is dat 62% aferese kreeg bij aanvang van de studie. Dit is echter minder relevant omdat in Nederland aferese vrijwel niet wordt uitgevoerd.
Resultaten Ten opzichte van de uitgangswaarden was na 26 weken de LDL-C met

gemiddeld 40 % afgenomen. Net als bij de TESLA-studie ziet men ook in deze studie grote onderlinge verschillen in effect. Over eventuele verschillen in effecten tussen LDL-receptor-defectieve patiënten en LDL-receptor-negatieve patiënten wordt in de lomitapide-studie niet gesproken. Omdat lomitapide voor het werkingsmechanisme in tegenstelling tot evolocumab niet afhankelijk is van LDL-receptoren is te verwachten dat lomitapide wel een effect zal hebben bij LDL-receptor negatieve patiënten en bij autosomaal recessieve hypercholesterolemie.

Tabel 2: Gepoolde gunstige effecten van de 2 geregistreerde doseringen evolocumab vergeleken met ezetimibe bij patiënten met hypercholesterolemie na 12 weken

	studie (MENDEL, MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2)		*studie (GAUSS, MENDEL, MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2)*	
	evolocumab 140 mg Q2W (n = 520)	*Ezetimibe 10 mg (n = 285)*	*evolocumab 420 mg Q4W (n = 552)*	*Ezetimibe 10 mg (n =314)*
primaire eindpunt				
% verandering in LDL-C	-38,2 (-41,5, -34,9)		-36,3 (-38,8, -33,9)	

Tabel 3: Gunstige effecten van evolocumab vergeleken met placebo bij patiënten met hypercholesterolemie na 52 weken (DESCARTES, Blom, 2014)

DESCARTES	*evolocumab 420 mg Q4W (n = 559)*	*placebo (n =302)*	*p*
primaire eindpunt			
% verandering in LDL-C	-50,1 ±1,2	6,8 ± 1,8	<0.001
In subgroepen:			
alleen dieet	-51,5 ±2,4	4,2 ±3,5	<0.001
10 mg atorvastatine	-54,7 ±1,5	6,9 ±2,2	
80 mg atorvastatine	-46,7 ±3,1	10,1 ±4,3	
80 mg atorvastatine + ezetimibe	-46,8 ±3,0	1,7 ±4,3	

Tabel 4: Gunstige effecten van evolocumab vergeleken met placebo bij patiënten met HoFH na 12 weken (TESLA, 2014).

	evolocumab 420 mg Q4W (n =33)	*placebo (n =16)*	*p*
primaire eindpunt			
% verandering in LDL-C	-23,1	7,9	<0.0001

3.2.2 Discussie

Op basis van de klinische onderzoeken kan worden geconcludeerd dat een positief effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit voor evolocumab, itt voor statine en ezetimibe, nog niet is vastgesteld.

Evolocumab laat een substantiele, consistente reductie van het de LDL-C zien zowel in de kortdurende studies van 12 weken als in de langerdurende studie van 1 jaar. Fig 1 en 2 laten geen overtuigende verschillen in LDL afname zien tussen de studies waarin evolocumab wel (Rutherford 1 en 2 bij HeFH) of niet (GAUSS bij intolerantie voor statine, MENDEL als monotherapie) werd toegevoegd aan een behandeling met statine. In fig. 2 blijkt alleen in de TESLA studie bij patiënten met HoFH de LDL-afname aanmerkelijk geringer dan bij de andere patiëntengroepen.

De EMA (SmPC, EPAR) oordeelde dat evolocumab in beide geregistreerde doseringen effectief is in alle subgroepen vergeleken met placebo en ezetimibe, zonder opvallende verschillen tussen subgroepen als leeftijd, ras, geslacht, regio, body mass index, risico volgens het Amerikaanse National Cholesterol Education Program, de rokerstatus, risicofactoren voor coronaire hartziekte (CHZ) op baseline, familiaire voorgeschiedenis van premature CHZ, glucosetolerantiestatus (d.w.z. diabetes mellitus type 2, metabool syndroom of geen van beide), hypertensie, statinedosis en -sterkte, en de waarden voor niet-gebonden PCSK9, LDL-C en TG bij baseline.

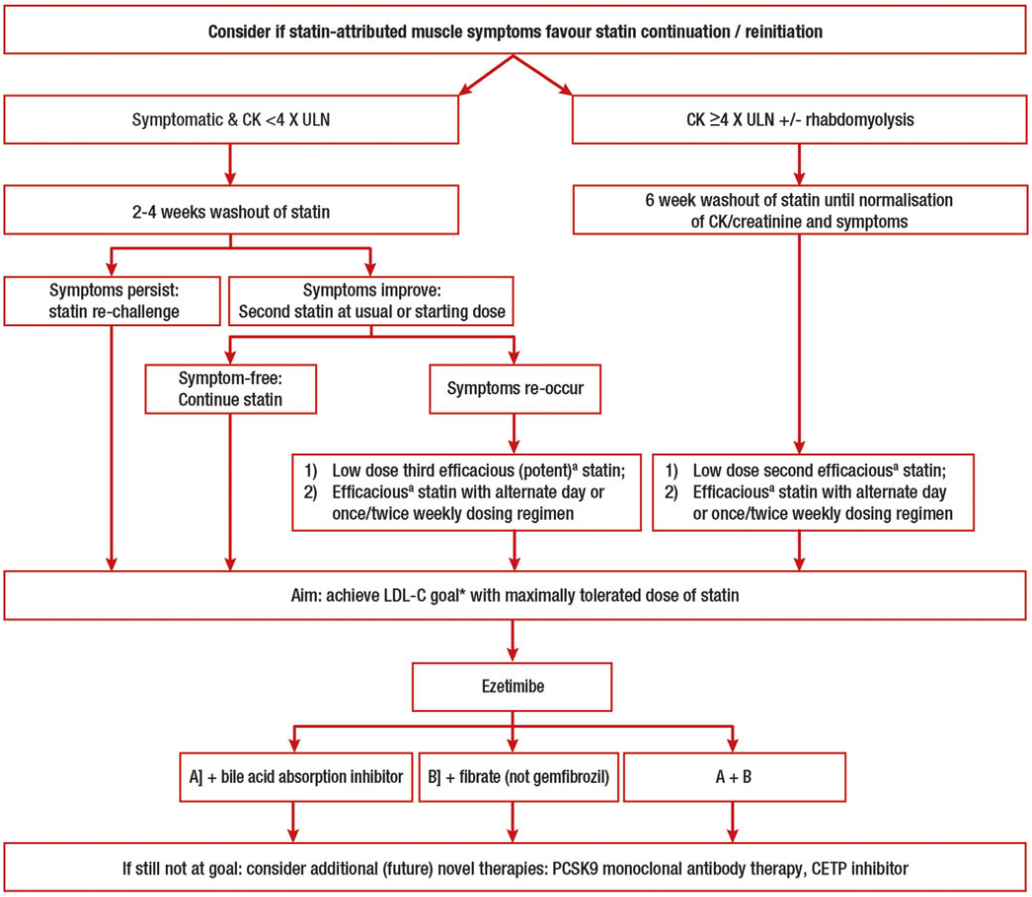
<u>Beperkte gegevens over de subgroepen in de claim</u>

De fabrikant heeft in zijn claim de toepassing van evolocumab beperkt tot de patiëntenpopulatie met een zeer hoog 10-jaars risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie 3.1). Dit betreft een inperking van de geregistreerde indicatie. De RCT's, zoals die zijn uitgevoerd met evolocumab, zijn -uitgezonderd de groepen met familiaire hypercholesterolemie, niet specifiek gericht op deze subgroepen. Dit betekent dat er voor deze hoog risico groepen subgroepen in de claim (patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE; patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE; patiënten met een doorgemaakt CVE of diabetes mellitus type 2 die statine intolerant zijn) slechts beperkte gegevens zijn uit subgroepanalyses in vertrouwelijke niet gepubliceerde rapporten[12,13,14]. Wel concludeert de EMA dat er een substantieel aantal patiënten met een hoog cardiovasculair risico is geïncludeerd in het onderzoeksprogramma, uitgezonderd de monotherapie studie in verband met ethische redenen. Voorts constateert de EMA dat de effecten op de LDL-C voor alle subgroepen gelijk zijn.

De subgroepen zoals de fabrikant die heeft geformuleerd komen overigens alle in aanmerking voor inzet van lipidenverlagende therapie volgens de geldende Nederlandse richtlijnen. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat diabetespatiënten ten aanzien van hun HVZ-risico een heterogene groep vormen. In het Cardiovasculair risicomanagement is diabetes mellitus (glykemische controle) een van de klassieke risicofactoren naast o.a. leeftijd, lipidenprofiel, bloeddruk en roken.. Gebruik van de subgroep diabetes mellitus in de claim van de fabrikant sluit daarom als een specifieke behandelindicatie, niet aan bij de Nederlandse richtlijnen. De in de richtlijn gebruikte risicotabel (*Richtlijn-tabel 3*) is gevalideerd voor Nederland en wordt met een grote bronpopulatie steeds bijgehouden. Daarom wordt bij patiënten met DM de risicotabel gehanteerd en verhoogt men voor diabetes mellitus de leeftijd met 15 jaar.

Onderbehandeling met statines
In de studies was er met uitzondering van de studies bij FH patiënten sprake van onderbehandeling met statines. In een briefwisseling naar aanleiding van de OSLER studie komt naar voren dat er niet alleen in de studies met de PCSK9 antilichamen onderbehandeling was met hooggedoseerde statines[15] maar dat dit ook het geval is in de praktijk zowel in de VS als in Europa, waar slechts 25% van de hoog risico patiënten behandeld worden met hooggedoseerde statines[16]. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij patiënten die geen statines gebruiken het risico op cardiovasculaire mortaliteit veel hoger is dan bij patiënten die wel statines gebruiken[17].
Conclusie: Dit betekent dat er door intensivering van de behandeling met statines in de praktijk nog veel gegarandeerde winst op harde eindpunten is te behalen.

Intolerantie voor statines
In de praktijk worden verschillende definities voor statine intolerantie gehanteerd[18,19]. Dit komt ook naar voren in de argumenten van de FDA om evolocumab niet bij deze subgroep te registreren, omdat men bang was dat patiënten met een vermeende intolerantie voor statines de bewezen voordelen van statines op harde eindpunten zouden mislopen door in een te vroeg stadium evolocumab te gaan proberen, een stof waarvan de voordelen op harde eindpunten niet bewezen zijn. Vermeende statine intolerantie komt veel voor tot wel bij 30%, maar echte statine intolerantie slechts bij 2%.
In de studies bij statine intolerante patiënten (GAUSS 1 en 2) zijn verschillende definities voor statine intolerantie gebruikt en het is in deze studies onvoldoende duidelijk. Het vaststellen van statine intolerantie is lastig. Spierpijn kan verschillende oorzaken hebben, met name bij wat oudere personen.
Het stroomschema (zie schema 1) uit de EAS/ESC consensus publicatie (Stroes, 2015[18]) biedt voldoende bruikbare handvaten om de kleine groep met echte statine-intolerantie te scheiden van de grotere groep met veronderstelde statine-intolerantie. Onderdeel van dit stroomschema is dat patiënten eerst 3 verschillende statines (ook laag gedoseerd of om de dag) hebben geprobeerd om vermeende statine intolerantie op basis van statine geassocieerde spierpijn (SAMS) uit te sluiten.
Toepassing van dit stroomschema heeft tevens als kwaliteitsvoordeel dat in eerste instantie de geconstateerde onderbehandeling met statines –voor zover deze te wijten is aan vermeende statine-intolerantie- wordt tegengegaan. Deze benadering sluit aan bij de definitie voor statine-intolerantie in de NICE-richtlijn, p. 198/302, waar men intolerantie voor statines definieert als het niet kunnen verdragen van 3 verschillende statines.



Key:
CETP = cholesteryl ester transfer protein; CK = creatine kinase; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; ULN = upper limit of the normal range;

[a] efficacious statin such as atorvastatin or rosuvastatin

* Reiner Z *et al.* (2011)

Stroomschema 1: Behandeling patiënten met statine-intolerantie op basis van statine geassocieerde spierpijn (SAMS) Uit Stroes, 2015[18].

In langerdurende studies geen harde eindpunten

In de langerdurende studies is geen vergelijking gemaakt met ezetimibe, maar is alleen vergeleken met placebo of Standard of Care (SoC). Ook hadden deze studies geen harde eindpunten als primaire en secundaire uitkomstmaat.
In de fase III studies (inclusief de DESCARTES-studie) werden geen gunstige effecten op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit waargenomen. In deze pivotal studies was het percentage patiënten met een aan de behandeling toegeschreven CVR of dood zelfs hoger in de groep met evolocumab (0,6%) dan in de controle groep met placebo of ezetimibe (0,4%); zie tabel 5
In de open vervolgstudie OSLER studie waren er na 1 jaar in de arm met evolocumab minder cardiovasculaire events opgetreden dan in de arm met SoC (HR 0,47; 95% CI 0,28-0,78; p=0,003; zie tabel 5. Ook op het posthoc geformuleerde eindpunt belangrijke cardiovasculaire bijwerkingen was er in de OSLER studie een statistisch significant verschil in het voordeel van evolocumab. Daarnaast zijn er ook van een ander PCSK-9-antilichaam (alirocumab) aanwijzingen (Robinson, 2015[20]) voor een vergelijkbaar gunstig effect op het aantal CVE's (een posthoc geformuleerd eindpunt). Het gaat echter om samengestelde eindpunten, die deels post hoc zijn geformuleerd. Bovendien verschilt de definitie van cardiovasculaire events in

OSLER[6] met die in de EMA richtlijn. Verder gaat het absoluut om lage aantallen events, waardoor de betekenis gering is. Omdat men bovendien een dergelijk effect in de gecontroleerde studies met evolocumab niet terug zag (zie tabel 5) is dit echter niet meegenomen als een effect op harde eindpunten.
Verdere kanttekeningen die bij de uitkomsten ten aanzien van CVE's in de OSLER studie kunnen worden gemaakt:
a. de uitgangs-LDL-waarde aan het begin van het openlabel deel na de nieuwe randomisatie is onduidelijk. In de studie wordt uitgegaan van de uitgangswaarde aan het begin van de oorspronkelijke fase II en III studies. Hoewel de studie aangeeft dat er stratificatie was naar de oorspronkelijke studiegroepen, worden in de publicatie op dit punt geen gegevens verstrekt. Dit roept vragen op als wat dit betekent voor het aantal CVE's en hoe het verloop van de LDL waarde was in een patiënt, die in de fase II of III studie is behandeld met evolocumab en die in de OSLER randomisatie in de SoC arm kwam.
b. In een ingezonden brief wordt bovendien gewezen op een selectiebias op grond van het bijwerkingenprofiel vanuit de oorspronkelijke studies: van de oorspronkelijke studies staakte in de GAUSS-2 studie 8% van de patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen; in de arm met evolocumab in de DESCARTES studie had 5,5 % een ernstige bijwerking en in RUTHERFORD 2 traden spiergerelateerde bijwerkingen vaker op in de arm met evolocumab dan met placebo (5% vs. 1%) [21].
c. In de discussie van de OSLER studie geven de auteurs aan dat de vraag of de LDL reductie ook leidt tot een vermindering in CVE nog onbeantwoord is; toekomstige studies als de Fourierstudie (secundaire preventie) moeten hier het antwoord op geven.

Tabel 5. aan de behandeling toegeschreven CVE's in studies met evolocumab (uit EPAR tabel S12; p100/112)

	Gecontroleerde studies (met placebo en ezetimibe)		**Na 1 jaar in OSLER 1 en 2, open studies**		**Jaar 2+ in OSLER**
	Controlegroep (n=2080)	Evo (n=3946)	SoC (n=1489)	Evo +SoC (n=2976)	Evo (n=1675)
	N; (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CVE's	9 ; (0,4%)	25 ; (0,6%)	26 ; (1,7%)*	26 ; (0,9%)	17 ; (1,0%)

* Events die relatief vaker voorkwamen in de SoC dan in de arm met evolocumab: niet cardiovasculair overlijden, PCI en cerebrovasculair event.

ZIN volgt het oordeel van de EMA dat uit de gegevens in de OSLER studie en het in tabel 5 gepresenteerde overzicht van aan de behandeling toe te schrijven CVE's geen analyse voor een te verwachten gunstige effect op harde eindpunten valt te maken.
Conclusie: Er zijn uit deze studies geen conclusies over een effect op harde eindpunten te trekken.

De grote vraag is of er voldoende aanwijzingen zijn dat het effect op de LDL-C zich net als bij de statines op termijn vertaalt in een verminderde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Argumenten in het voordeel van evolocumab:
a. Een lager LDL-C is geassocieerd met een lager risico op HVZ.
b. Omdat statinen leiden tot opregulatie van PCSK9 lijkt toevoeging van een PCSK9 antagonist bij patiënten die ondanks max. behandeling met statinen nog hoge LDL waarden hebben, ook farmacologisch een logische stap, bv bij patiënten met FH die LDL-C aferese nodig hebben.

[6] CVE=definitie in OSLER: overlijden, coronaire gebeurtenissen (MI, instabiele angina met ziekenhuisopname, coronaire revascularisatie), CVE (beroerte, TIA), hartfalen met ziekenhuisopname.

c. Zeldzame veranderingen in het gen dat codeert voor PCSK9 zijn in verband gebracht met lagere LDL spiegels en met een 47-88% lager risico op coronaire hartziekte bij middelbare personen met een dergelijke genetisch polymorfisme[22].

Aan de andere kant zijn er diverse argumenten om terughoudend te zijn met hoge verwachtingen:

a. Hoewel voor statines is vastgesteld dat verlaging van de LDL leidt tot verlaging van het risico op overlijden en ziekte en sterfte door HVZ, kan dit niet automatisch worden aangenomen voor alle middelen die het LDL verlagen. Zo verlagen niacin[23], and torcetrapib[24] wel het LDL, maar hebben ze geen gunstig effect op HVZ. Van ezetimibe daarentegen is, toegevoegd aan een statine in de IMPROVE-IT studie, wel een significant effect vastgesteld op een gecombineerde hard eindpunt: het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen werd met 6% verminderd (CI 1-11%). Dit betekent dat voor ezetimibe een absolute afname van 0,4 mmol/l in LDL in de IMPROVE-IT studie samengaat met een relatieve afname in cardiovasculaire gebeurtenissen van 6%. Daarmee lijkt ook (naast de grootte van de LDL verlaging zelf) de betekenis van het LDL verlagende effect van ezetimibe in mmol/l geringer dan van de statinen, waar elke mmol/l-daling een relatieve 20% reductie in cardiovasculaire events gaf, naast een relatieve 10% reductie in mortaliteit.

Plaats in de behandeling

Gezien de grote onduidelijkheid over de effecten op harde eindpunten van evolocumab gaat de voorkeur uit naar optimale behandeling met hooggedoseerde statines, indien nodig aangevuld met ezetimibe. Met name van de statines zijn gunstige effecten op harde eindpunten aangetoond en van ezetimibe in mindere mate.

3.2.3 Conclusie

In alle studies bij primaire hypercholesterolemie (HeFH als niet-familiaire) had evolocumab -al dan niet toegevoegd aan een (optimale) behandeling met statine en/of ezetimibe- in beide dosisregimes een consistent, statistisch significant gunstig effect op de LDL-C; een reductie van 37-38% ten opzichte van ezetimibe en 55-60% ten opzichte van placebo na 12 weken overall in de diverse fase II en III studies. Ook in de 1 jaar durende studies bedroeg de LDL-daling 55-60% ten opzichte van placebo. Gegevens over harde uitkomsten ontbreken. Er is onzekerheid of de LDL daling van evolocumab zich wel zal vertalen in ziekte- en sterftewinst als bij de statines, of in ziektewinst zoals bij ezetimibe.

Het effect van evolocumab op de LDL-C is bij HoFH geringer en wisselender dan bij andere vormen van lipidemie, o.a. afhankelijk van het type receptormutatie en lijkt bij niet-LDL-receptornegatieve patiënten in grote lijnen vergelijkbaar met dat van lomitapide. Bij LDL-receptornegatieve patiënten en bij autosomaal recessieve hypercholesterolemie is geen effect van evolocumab te verwachten maar wel van lomitapide.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

De veiligheidsdata voor evolocumab zijn afkomstig uit 16 fase 2 en 3 studies, waaronder 3 extensiestudies. Uitgaande van de geaggregeerde gegevens uit de EPAR en de SmPC bedroeg de bijwerkingenfrequentie in de RCT's overall 51% voor evolocumab, 50% voor de controlegroep en 49% voor placebo. Dit komt in grote lijnen overeen met de in Zhang, 2015 gemelde frequentie gepoolde, totale, tijdens de behandelperiode optredende bijwerkingen (TEAE) na 12 weken: 52,2% bij evolocumab vs. 54,7% bij ezetimibe en 45,2% bij placebo.

Voor een overzicht van de aan de behandeling toegeschreven bijwerkingen, zie tabel 6.
In de extensiestudie (OSLER) was de frequentie behandelinggerelateerde bijwerkingen met evolocumab substantieel hoger vergeleken met de controlearm (SoC), nl. 9,5% vs. 0,3%. Mogelijk is dit te wijten aan de open label opzet.
Ook in de studies bij HoFH was de frequentie behandelinggerelateerde bijwerkingen hoger nl. 10(-25%) bij evolocumab vs. 6,3 % in de placebogroep.
Bijwerkingen traden vaker op bij statine intolerante patiënten (GAUSS-2 studie) vergeleken met de gepoolde resultaten van alle fase III studies (mono- als combinatie) nl. bij resp. 65% vs. 51% voor evolocumab en bij 69% vs 50% voor ezetimibe (p. 88/122 van EPAR).

Tabel 6: Behandelinggerelateerde ongunstige effecten van evolocumab vergeleken met ezetimibe bij patiënten met hypercholesterolemie*

	evolocumab (n=3201)	*Controle (placebo + ezetimibe) (n=2080)*	*Placebo (n=1526)*
alle gerelateerd aan de behandeling	8,7%	8,7%	7,5%
Ernstig, gerelateerd aan de behandeling	0,3%	0,2%	0,3%
Gerelateerde bijwerkingen die leiden tot staken van de behandeling	0,8%	0,8%	0,5%

* EPAR 96/122

Neurocognitieve bijwerkingen als amnesie, desoriëntatie en geheugenverlies zijn gemeld bij lage LDL waarden. De studies geven geen aanwijzingen dat dit aan evolocumab kan worden toegeschreven, omdat lage LDL waarden in de controle groep amper voorkwamen. Verder bleken neurocognitieve bijwerkingen (<1%) in de OSLER studie vaker bij evolocumab op te treden dan in de SoC, maar waren deze niet gerelateerd aan de LDL-spiegel.
Bij een gering aantal patiënten (n=15) zijn antilichamen gevormd; er werd echter geen relatie gevonden met een klinisch relevante bijwerking of een verminderd effect.
Voor de frequentie aan de behandeling gerelateerde cardiovasculaire bijwerkingen wordt verwezen naar tabel 5.

Bij lomitapide staakte 15% het gebruik vanwege bijwerkingen.

Tabel 7: Ongunstige effecten van evolocumab vergeleken met ezetimibe en lomitapide bij patiënten met hypercholesterolemie*

	evolocumab	*ezetimibe*	*lomitapide*
meest frequent	*Bij 1-10%:* infectie van de bovenste luchtwegen, influenza, huiduitslag, rugpijn (3,1%), artralgie, reacties op de injectieplaats en misselijkheid *Bij minder dan 1%:* urticaria	*Bij 1-10%:* buikpijn, diarree, winderigheid en vermoeidheid. *Bij minder dan 1%:* stijging van leverenzymwaarden, hoest, dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, misselijkheid, (gewrichts- en nek)pijn, spierspasmen, opvliegers, hypertensie, pijn op de borst.	*Bij > 10%*: maagdarmklachten (bv diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, flatulentie), Verhoogde ALAT, ASAT, , *Bij 1-10%*: gastritis, gastro-oesofageale refluxaandoening, hepatische steatose, hepatotoxiciteit

* vg. SmPC

3.3.2 Discussie

Het bijwerkingenprofiel en de -frequentie van evolocumab was in de RCT's vergelijkbaar met dat van de controlearmen (placebo, ezetimibe); de frequentie bedroeg resp. 51% vs. 50%. Dit geldt ook voor de aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen; zie tabel 6. Bij statine intolerante patiënten zag men zowel in de arm met evolocumab als in de controle arm een hogere bijwerkingenfrequentie.

Voor de frequentie aan de behandeling gerelateerde cardiovasculaire bijwerkingen wordt verwezen naar tabel 5.

Lomitapide wordt slechter verdragen en heeft meer bijwerkingen dan evolocumab. Belangrijke ernstige bijwerkingen zijn mogelijke verhogingen van de leverenzymen en een toename in levervet. Bovendien is lomitapide geregistreerd onder uitzonderlijke omstandigheden, is het heel beperkt onderzocht en zijn de gegevens ten aanzien van veiligheid veel geringer zijn dan van evolocumab.

3.3.3 Conclusie

Evolocumab wordt goed verdragen. In de studies zijn niet meer bijwerkingen opgetreden dan bij ezetimibe. Bij lage LDL waarden moet men bedacht zijn op het optreden van neurocognitieve bijwerkingen, die niet aan evolocumab zijn toe te schrijven. Evolocumab heeft het nadeel van een veel geringere, kortere ervaring en een nieuw werkingsmechanisme, waardoor men er rekening mee moet houden dat nog onbekende, zeldzame ernstige bijwerkingen en/of bijwerkingen op de lange termijn kunnen optreden.
Evolocumab wordt beter verdragen dan lomitapide, is beter onderzocht en heeft minder bijwerkingen.

3.4 Ervaring

De ervaring met evolocumab is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Ervaring met evolocumab vergeleken met ezetimibe en lomitapide

	evolocumab	*ezetimibe*	*lomitapide*
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x		x
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
ruim: > 10 jaar op de markt		X (2002)	

3.4.1 Conclusie

De ervaring met evolocumab is geringer dan met ezetimibe. De ervaring met evolocumab is groter dan met lomitapide.

3.5 Toepasbaarheid

Contra-indicaties
geen
Specifieke groepen

pediatrische patiënten: beperkte ervaring. Slechts slecht 14 patiënten van ≥ 12-18 jaar met homozygote familiaire hypercholesterolemie waren in de klinische onderzoeken opgenomen. Er werd geen verschil in veiligheid waargenomen tussen adolescente en volwassen patiënten met homozygote familiaire hypercholesterolemie.
Ouderen: beperkt gegevens.
Van het totale aantal van 6026 patiënten in klinische onderzoeken naar evolocumab waren er 1779 (30%) ≥ 65 jaar oud, en 223 (4%) ≥ 75 jaar. Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.
Interacties
Er is geen formeel onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd en ook niet met andere lipidenverlagende geneesmiddelen dan statines en ezetimibe. Bij gelijktijdig gebruik van statines, was de klaring van evolocumab met ongeveer 20% toegenomen. Deze verhoogde klaring wordt deels gemedieerd door statines die de concentratie van het eiwit PCSK9 (proproteïneconvertase subtilisin/kexin type 9) verhogen, waardoor evolocumab een gunstig farmacodynamische effect op lipiden geeft.
Waarschuwingen en voorzorgen
Voorzichtigheid is geboden bij ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m2) en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) omdat evolocumab niet bij deze patiënten is onderzocht. Bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis is controle nodig omdat een vermindering van de totale blootstelling van evolocumab is opgemerkt die zou kunnen leiden tot een verminderd effect op de LDL-C-verlaging.

3.5.1 Discussie

Vergeleken met ezetimibe zijn er geen verschillen in toepasbaarheid. Ezetimibe heeft ook geen contra-indicaties. Combinatie van ezetimibe en een statine is tijdens zwangerschap gecontra-indiceerd.
Vergeleken met lomitapide zijn er diverse verschillen in toepasbaarheid. Lomitapide is alleen geregistreerd voor HoFH bij patiënten van 18 jaar en ouder als toevoeging aan de optimale lipidenverlagende behandeling. Lomitapide is zeer beperkt onderzocht. Daarnaast heeft lomitapide diverse contra-indicaties (darmaandoenig, leverfunctiestoornis, zwangerschap; gebruik van krachtige, matige CYP3A4-remmers) en interacties (CYP3A4-inductoren, zwakke CYP3A4-remmers, coumarine-antistollingsmiddelen, orale anticonceptiva, P-gp-substraten, alcohol). Bij gebruik van lomitapide dient men minimaal elke 3 maanden de leverfunctie te controleren en elk jaar te controleren op hepatitis of fibrose.

3.5.2 Conclusie

De toepasbaarheid is vergelijkbaar met ezetimibe en breder dan met lomitapide.

3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van evolocumab is weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Gebruiksgemak van evolocumab vergeleken met ezetimibe en lomitapide

	evolocumab	*ezetimibe*	*lomitapide*
Toedieningswijze	Subcutane injectie	tablet	capsule
Toedieningsfrequentie	1x/2 weken of 1x/maand	10 mg 1x/dag	5-60 mg 1x/dag

3.6.1 *Discussie*

De dosering evolocumab was 1x/2 weken één SC injectie (autoinjectie) van 140 mg óf 1x/maand 3 injecties (autoinjectie) van 140 mg toegediend binnen 30 min. Om de maandelijkse toediening van 420 mg te vergemakkelijken komt er naar verwachting in de loop van 2016 een automated mini doser (AMD) op de markt. Hoewel ook in RCT's bij patiënten met niet-familiaire hypercholesterolemie en bij heterozygote familiaire hypercholesterolemie zelf-injectie middels de auto-injector is toegepast, is een aparte fase 3 studie (THOMAS-1) gedaan specifiek gericht op ambulant gebruik van evolocumab middels een auto-injector.
Het zal van de individuele patiënt afhangen aan welke toediening deze de voorkeur geeft: elke dag een tablet of capsule innemen of 1 maal per 2 weken of maand een SC autoinjectie.

3.6.2 *Conclusie*

Het hangt van de individuele patiënt af of deze de voorkeur geeft aan elke dag een tablet of capsule innemen (ezetimibe of lomitapide) of 1 maal per 2 weken of maand een subcutane autoinjectie (evolocumab).

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Toelichting:
Evolocumab wordt goed verdragen en in een brede patiëntengroep met hypercholesterolemie was het effect op de LDL-daling aanmerkelijk groter dan van ezetimibe (als toevoeging aan statine).
Het is echter nog onzeker of het effect van evolocumab op de LDL-C zich net als bij de statines op termijn vertaalt in een reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De voorkeur gaat uit naar een behandeling met een bewezen effect op harde klinische eindpunten, zoals de statines. Voor ezetimibe zijn er aanwijzingen dat het eveneens, althans bij een subgroep, een beperkt gunstig effect op cardiovasculaire morbiditeit heeft. Op basis hiervan en de ruime ervaring met ezetimibe is dit op dit moment voor ZIN voldoende reden om voor de brede populatie met hypercholesterolemie de voorkeur te geven aan ezetimibe (als toevoeging aan statine) ten opzichte van evolocumab. Evolocumab is immers een eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse cholesterolverlagers, waarmee beperkt ervaring is opgedaan. Dit vertaalt zich op dit moment in een therapeutische minderwaarde ten opzichte van ezetimibe op grond van onvoldoende gegevens van evolocumab op harde eindpunten.
De komst van de interim-uitkomsten van de studies naar harde uitkomsten zoals de FOURRIER studie kunnen overigens op een redelijke termijn een antwoord geven op de onzekerheid over de harde uitkomsten van evolocumab.

Evolocumab heeft alleen een plaats bij hoogrisicopatiënten (familiaire hypercholesterolemie, secundaire preventie) die ondanks optimale behandeling met max. verdraagbare statine + ezetimibe, nog onvoldoende LDL-C daling bereiken. De onderbouwing voor de door de fabrikant geclaimde subgroepen bij secundaire preventie met de hoogste cardiovasculaire risico's is mager vanuit de directe studies: er zijn geen studies naar deze subgroepen (behalve FH) gedaan en specifieke subgroepanalyses zijn niet gepubliceerd. Aan de andere kant blijkt dat - uitgaande van een beoordeling gebaseerd op consistente LDL-verlaging als surrogaat eindpunt- er voor een bredere populatie patiënten bij wie een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende LDL-C-daling geeft een therapeutische meerwaarde naar voren zou komen, die ook voor deze subgroepen aannemelijk lijkt. Ook in de EPAR wordt geconcludeerd dat het LDL verlagende effect in alle subgroepen consistent is.

Bij HoFH heeft bij niet-LDL-receptor negatieve patiënten evolocumab een vergelijkbaar effect als lomitapide op de LDL-C waarde. Evolocumab is echter beter onderzocht dan lomitapide, wordt beter verdragen, en heeft minder bijwerkingen.

Conclusie
Bij de behandeling van hypercholesterolemie als aanvulling op het dieet bij familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

- indien een max. verdraagbare dosis statine alleen onvoldoende is of niet in aanmerking komt, heeft evolocumab een *therapeutische minderwaarde* ten opzichte van ezetimibe op grond van harde eindpunten.

- indien een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft toevoeging van evolocumab *een therapeutische meerwaarde* ten opzichte van toevoeging van placebo bij patiënten met een voldoende hoog risico op grond van surrogaat eindpunten.

Patiënten met een voldoende hoog risico zijn daarbij gedefinieerd als:

1. patiënten met familiaire hypercholesterolemie (zowel homozygote als heterozygote).
2. secundaire preventie bij de volgende groepen patiënten met een hoog cardiovasculair risico:
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én een recidief CVE
   - patiënten met diabetes mellitus type 2 én een doorgemaakt CVE
   - patiënten met een doorgemaakt CVE én echte statine-intolerantie die voldoende is vastgesteld en gedocumenteerd*

*Echte statine-intolerantie treedt bij max. 2% van de patiënten op; vermeende statine-intolerantie bij tot 30%. Bepalen van echte statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste 3 verschillende statines dient te worden vastgesteld volgens het stroomschema en de criteria beschreven in de EAS/ESC consensus publicatie (European Heart Journal 2015; 36:1012-22)

Bij de behandeling van homozygote familiaire hypercholesterolemie:
als aanvulling op het dieet indien een max. verdraagbare dosis statine in combinatie met ezetimibe onvoldoende is, heeft evolocumab een *therapeutische meerwaarde* ten opzichte van lomitapide, behalve bij 2 kleine subgroepen patiënten waarbij er geen restactiviteit is van de LDL receptor (waardoor een PCSK9-antilichaam niet zal werken):
- of homozygote 'nul-mutaties' van de LDL receptor (zonder restactiviteit van de LDL-receptor
- of autosomaal recessieve hypercholesterolemie (waarbij de LDL receptor ook niet werkzaam is)

Afkortingen

apo A1	Apolipoproteïne A1
ApoB/apo B	Apolipoproteïne B
ATP	Adult Treatment Panel
CABG	Coronaire arteriële bypass graft
c IMT	carotid intima media thickness (IMT)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CHD	Coronaire hartziekte
CVA	cerebrovasculair accident
CVRM	Cardiovasculair risico management
CVE	'Cardiovascular event' /Cardiovasculaire aandoening
CYP3A4	Cytochroom P450 3A4
DM	Diabetes Mellitus
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
EMA	European Medicines Agency
FH	Familiaire hypercholesterolemie
gamma-GT	gamma GlutamylTransferase
HDL-C	High-Density-Lipoproteïne-Cholesterol
HeFH	Heterozygote Familiaire Hypercholesterolemie
HMG-CoA	5-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A
HoFH	Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie
hs-CRP	high-sensitivity-C-Reactive Proteïne
HVZ	Hartvaatziekten
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IgG2	Immunoglobine G2
IMT	intima media thickness
IVG	Internistisch Vasculair Genootschap
IVUS	Intervascular ultrasound
ITT	Intention To Treat
LDL	Low-Density-Lipoproteïne
LDL-C	Low-Density-Lipoproteïne-Cholesterol
LDLR	Low-Density-Lipoproteïne-Receptor
LDLRAP1	Low-Density Lipoproteïne Receptor Adapter Proteïne 1
LLT	Lipidenverlagende therapie
Lp(a)	Lipoproteïne a
MI	Myocardinfarct
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTP	Microsomal Triglyceride transfer Protein
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NMRS	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
non-HDL-C	Non-High-Density-Lipoproteïne-Cholesterol
PCI	Percutaneous coronary intervention
PCSK9	Proproteine Convertase Subtilisine/Kexine type 9
PTCA	Percutane transluminale coronaire angioplastiek
QM	1x/maand
Q2W	1x/2 weken
RCT	Randomized Controlled Trial
SC	subcutaan
SCORE	Systemic Coronary Risk Estimation
SAMS	Statin-associated muscle symptoms

SmPC	Summary of Product Characteristics
SoC	Standard of Care
TC	Totaal Cholesterol
TG	TriGlyceride
VLDL-C	Very-Low-Density-Lipoproteïne-Cholesterol

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Het standaard advies voor niet-familiaire hypercholesterolemie zoals vastgesteld door ZIN, geadviseerd door WARFK luidt:
Bij de medicamenteuze verlaging van het cholesterolgehalte ter vermindering van het 10-jaarsrisico van morbiditeit en mortaliteit door hart-en vaatziekten, verdient simvastatine de voorkeur, vanwege de gunstige balans tussen (kosten)effectiviteit en bijwerkingen. Bij onvoldoende effect kan overgestapt worden op atorvastatine of eventueel rosuvastatine.

4.2 Nieuw advies

Bij de medicamenteuze verlaging van het cholesterolgehalte ter vermindering van het risico van morbiditeit en mortaliteit door hart- en vaatziekten, verdient simvastatine de voorkeur, vanwege de gunstige balans tussen (kosten) effectiviteit en bijwerkingen. Bij onvoldoende effect kan overgestapt worden op atorvastatine of eventueel rosuvastatine.
Evolocumab heeft alleen een plaats bij hoogrisicopatiënten (familiaire hypercholesterolemie, secundaire preventie) als toevoeging aan de combinatie van een max. verdraagbare statine + ezetimibe, indien hiermee onvoldoende effect wordt bereikt. Evolocumab verlaagt het (LDL-)cholesterol; het is niet bekend of het een gunstig effect heeft op harde eindpunten.

5 Literatuur

Zie eindnoten.

Bijlage 1a: Overzicht geïncludeerde studies

Studienaam 1e auteur, publicatie jr, studienr (vg EPAR)	**Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur**	**Aantal patiënten**	**Patiëntkenmerken**	**Interventie en vergelijkende behandeling**	**Relevante uitkomstmaten**	**Commentaar, risk of bias**
Fase II			Volwassenen, primaire hyperlipidemia en gemengde dislipdemie			
RUTHERFORD 1, Raal2012[25]	RCT, fase II, placebo-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn	N*=112	HeFH. LDL-C ≥ 2,6 mmol/L. Achtergrond: statine (+ ezetimibe)	Interventie: evolocumab 420 mg QM Controle: placebo	Primair: LDL reductie vanaf baseline, op wk 12	Fase II studie is wel opgenomen in metanalyses
LAPLACE-TIMI 57, Giugliano2012[26] ,Kohli2012[27]	RCT, fase II, placebo-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn	N*=315	HeFH en niet-familiair. LDL-C ≥ 2,2 mmol/L. Achtergrond: statine (+ ezetimibe).	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: placebo	Primair: LDL reductie vanaf baseline, op wk 12	Fase II studie is wel opgenomen in metanalyses
GAUSS, Sullivan,2012[28]	RCT, fase II, ezetimibe-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn	N*=65	Intolerantie voor tenminste 1 statine. HeFH en niet-familiair. LDL-C ≥ 2,6 mmol/L.	Interventie: evolocumab 420 mg QM Controle: placebo +ezetimibe	Primair: LDL reductie vanaf baseline, op wk 12	Fase II studie is wel opgenomen in metanalyses
MENDEL, Koren,Lancet2012[29] en Dias2012[30]	RCT, fase II, placebo- en ezetimibe-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn	N*=225	HeFH en niet-familiair. Framingham risico score <10%. LDL-C ≥ 2,6 mmol/L en <4,9 mmol/L. Achtergrond: blanco (géén LLT).	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: ezetimibe of placebo	Primair: LDL reductie vanaf baseline, op wk 12	Voor onze vraagstelling niet relevant: Studie betreft laag risico patiënten. Studie is wel opgenomen in metanalyses

YUKAWA, Hirayama2014[31]	RCT, fase II, placebo-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn	N*=207	Hoogrisico volwassen Japanse populatie, HeFH en niet-familiair. LDL-C ≥ 3,0 mmol/l Achtergrond: statine.	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: placebo	Primair: % LDL reductie vanaf baseline op wk 12	Maximale dosering statine in Japan wijkt erg af van NL. Onduidelijk is of degene is de patiënten insluit op de hoogte kan zijn van de randomisatievolgorde. Geblindeerde toediening (allocation concealment) is onduidelijk.
Fase III			Volwassenen, primaire hyperlipidemia en gemengde dislipdemie			
MENDEL-2, Koren,JACC2014[32] (20110114)	RCT, fase III, placebo- en ezetimbe-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=306 evolocumab N=2154 ezetimibe N=154 placebo	HeFH en niet-familiair. Framingham risico score <10%. LDL-C ≥ 2,6 mmol/L en <4,9 mmol/L. Achtergrond: blanco (géén LLT)	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: ezetimibe of placebo	Co-primair: LDL reductie vanaf baseline, gemiddelde op wk 10 en 12 én op wk 12	Voor onze vraagstelling niet relevant: Studie betreft laag risico patiënten. Studie is wel opgenomen in metanalyses. Geblindeerde toediening (allocation concealment) is onduidelijk.
LAPLACE-2, Robinson JAMA 2014[33] en Robinson Clin Cardiol 2014[34] (20110115)	RCT, fase III, placebo- en ezetimibe-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=1117 evolocumab N=221 ezetimibe n=558 placebo	HeFH en niet-familiair. LDL-C ≥ 2,1 mmol/L (op intensieve statine); LDL-C ≥ 2,6 mmol/L en <4,9 mmol/L (op niet-intensieve statine); LDL-C ≥ 3,9 mmol/L (zonder statine). Achtergrond: (geen) statine	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: ezetimibe* of placebo	Co-primair: LDL reductie vanaf baseline, gemiddelde op wk 10 en 12 én op wk 12	Onduidelijk is of degene die patiënten insluit op de hoogte kan zijn van de randomisatievolgorde
RUTHERFORD-2, Raal, 2014[35] (20110117)	RCT, fase III, placebo-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=220 evolocumab, n=98 placebo	HeFH. Achtergrond: statine (+ andere LLT)	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: placebo	Co-primair: LDL reductie vanaf baseline, gemiddelde op wk 10 en 12 én op wk 12	in de placebo armen: minder patiënten met CAD, iets meer vrouwen
GAUSS-2, Cho,2014[36] en Stroes, 2014[37] (20110116)	RCT, fase III, ezetimibe-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=205 evolocumab, N-102 ezetimibe	HeFH en niet-familiair, intolerant voor >2 statines. Achtergrond: lage dosis statine, of andere LLT, of niets	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: ezetimibe	Co-primair: LDL reductie vanaf baseline, gemiddelde op wk 10 en 12 én op wk 12	Geblindeerde toediening (allocation concealment) is onduidelijk. Intolerantie/contra-indicatie voor statines is in de studie onvoldoende duidelijk

DESCARTES, Blom NEJM 2014[38] (20110109) 70	RCT, fase III, placebo-gecontroleerd Behandelduur 52 wkn, daarna inclusie in OSLER	N=599 evolocumab, n=302 placebo	HeFH en niet-familiair. Achtergrond: atorvastatine (+ezetimibe), of niets (geen LLT)	Interventie: evolocumab 420 mg QM Controle: placebo	Primair: LDL reductie vanaf baseline tot wk 52	Andere risicocategorieën dan in NL.: Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program maakt gebruik van 10 jrs Framinghamrisico.
OSLER, Sabatine, 2015[39]; Koren,Circ2014[40] (20110110 en 20120138)	Open label gerandomiseerde vervolgstudie Behandelduur 56 weken(OSLER1) en 48 weken (OSLER 2) Mediane follow up 11,1 mnd	N=2976evolocumab + SoC N=1489 SoC (1324 uit OSLER 1 en 3141 uit OSLER 2	Patiënten uit de fase II of fase III studies ingesloten in OSLER1 en 2. Achtergrond: SoC	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: SoC alleen	Primair: Bijwerkingen incidentie over 52 weken.	Open label studie
			HoFH			
TESLA, Raal, Lancet 2014[41] (20110233) 71	RCT, placebo-gecontroleerd Behandelduur 12 wkn, daarna inclusie in TAUSSIG	N=33 evolocumab N=16 placebo	Volwassenen en jongeren >12 jaar, homozygote familiaire hypercholesterolemie. Achtergrond: statine (+ ezetimibe)	Interventie: evolocumab 420 mg QM Controle: placebo	Primair: LDL reductie vanaf baseline tot wk 12	Patiënten op aferese waren uitgesloten

Evolocumab s.c. 2W140 mg of QM 420 mg; QM= 1x/maand; 2W=1x/2 weken

Ezetimibe 10 mg.

HeFH= heterozygote familiaire hypercholesterolemie; HoFH= homozygote familiaire hypercholesterolemie; LLT= Lipidenverlagende therapie; SoC=standard of care;

Om de cholesterolwaarden van mmol/L om te zetten naar mg/dl deel door 0,02586.

190 mg/dl= 4,9 mmol/l; 150 mg/dl = 3,9 mmol/l; 115 mg/dl = 3,0 mmol/l; 100 mg/dl = 2,6 mmol/l; 85 mg/dl = 2,2 mmol/l; 80 mg/dl = 2,1 mmol/l; 70 mg/dl = 1,8 mmol/l

*Alleen de patiënten met de geregistreerde dosis evolocumab zijn in de Fase II studies meegenomen.

Bijlage 1b: Overzicht patiëntkenmerken geïncludeerde studies

Studienaam	**Gemidd leeftijd**	**% man**	**% rokers**	**% CVZ**	**% hypertensie**	**% diabetes mellitus**	**Gemidd LDL**	**% op statine**	**% op max. statine****	**Type statine +dosis**
Fase II										
RUTHERFORD 1,	51	53	17	21,5	- (exclusie)	- (exclusie)	4,0	100	87,5	Atorvastatine 10-80 mg Rosuvastatine 5-40 mg Simvastatine 40 mg
LAPLACE-TIMI 57,	63	45	16	32	70	16,5	3,1	99	29	28% Atorvastatine 17,5% Rosuvastatine 43,2% Simvastatine
GAUSS,	61	41		-	-	-	5,0	16	0	
MENDEL,	52	35		-	33	0	3,7	0	0	0
YUKAWA,	61	68	26	27	72	40	3,6	100	24*	Maximale dosering statine in Japan wijkt erg af van NL
Fase III										
MENDEL-2,	53	34	12	<1	27,2	0,2	3,7	0	0	0
LAPLACE-2,	60	54	15	22,5	57	16	2,8	100	41	Atorvastatine 10 en 80 mg Rosuvastatine 5 en40 mg Simvastatine 40 mg
RUTHERFORD-2,	51	58	16	31	33	7	4,0	100	87	
GAUSS-2,	62	54	8	29	61	22	5,0	18	0	2 % Atorvastatine 9 %Rosuvastatine 3 % Simvastatine
DESCARTES,	55	50	15	2 (n=111) 3 (n=383) 16 (n=218) 48 (n=189)	45 41 57 57	3 7 16 23	2,9 2,6 2,5 3,1	0 100 100 100	0 0 100 100	0 Atorvastatine 10 mg Atorvastatine 80 mg Atorvastatine 80 mg (+ezetimibe)
TESLA,	31	51	12	43	10	6	9,0	100	94	63% Atorvastatine ≥40 mg 31% Rosuvastatine ≥20 mg

OSLER[39],	58	50	15	20	52	13	-	70	27	35% matig intensief statine 8% laag intensief statine

- geen gegevens beschikbaar. Indien in de studies geen gegevens zijn gevonden, zijn indien beschikbaar in de EPAR vermelde gegevens gebruikt.
CVZ=Coronaire vaatziekte (angina pectoris, MI, PTCA, bypass) * specifieke definitie voor hoog intensief statine in Japan: Atorvastatine ≥10 mg; Rosuvastatine ≥5 mg; Simvastatine ≥20 mg.
** maximaal gedoseerd of hoog intensief statine
Ezetimibe 10 mg.

Bijlage 1c: Overzicht lopende relevante studies

Studienaam	***onderzoeks-opzet***	***Aantal patiënten***	***patiëntkenmerken***	***interventie en controle, achtergrondbehandeling***	***follow-upduur (verwacht completering)***	***belangrijkste uitkomstmaten***
OSLER-1, Sabatine NEJM 2015 (20110110) 72	Gerandomiseerde fase 2 extensie studie, open-label na 12 wkn	N= 1324	Volwassenen, primaire hyperlipidemia (HeFH en niet-familiair) en gemengde dislipdemie	Interventie: evolocumab 420 mg QM Achtergrond: Standaard LLT	5 jaar. (Q3 2016)	Primair: Bijwerkingen incidentie over 52 weken.
OSLER-2 Sabatine NEJM 2015 (20120138) 72	Gerandomiseerde fase 3 extensie studie, open-label na 12 wkn	N=3.141	Volwassenen, primaire hyperlipidemia (HeFH en niet-familiair) en gemengde dislipdemie	Interventie: evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Achtergrond: Standaard LLT	2 jaar (Q1 2017)	Primair: Bijwerkingen incidentie over 104 weken.
TAUSSIG (20110271) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01624142	Fase 2/3 open-label extensie studie	N=310	Volwassenen en jongeren >12 en <80 jaar, ernstige familiaire hypercholesterolemie, waaronder homozygote vorm	Interventie: evolocumab 420 mg Q2W of QM	5 jaar (Q4 2019)	Primair: Bijwerkingen incidentie tijdens extensieperiode
GLAGOV (20120153) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01813422	RCT, uitkomstenstudie	N=970	Volwassenen met hartvaatziekte waarvoor angiografie geïndiceerd is	Interventie: evolocumab 420 mg QM Controle: placebo Achtergrond: standaard LLT	(Q4 2016)	Primair: Verandering perifeer arterieel vaatlijden, gemeten door intravasculaire ultrasound (IVUS), na 78 weken
EBBINGHAUS (20130385) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207634	Dubbelblinde, placebo-gecontroleerde sub-studie aan FOURIER	N=4.000	Patiënten geïncludeerd in de FOURIER studie , maar niet bekend met dementie of milde cognitieve stoornis	Interventie: Evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: placebo Achtergrond: statine	4 jaar (Q3 2017)	Primair: Gemiddelde verandering vanaf baseline in index van het visueel ruimtelijk werkgeheugen bij het uitvoeren van taken Spatial Working Memory (SWM)
FOURIER (20110118) https://clinicaltrials.gov/show/NCT01764633	RCT, uitkomstenstudie	N=27.500	Volwassenen, ≥ 40 en ≤ 80 jaar, met klinisch aangetoond cardiovasculair lijden	Interventie: Evolocumab 140 mg Q2W of 420 mg QM Controle: placebo Achtergrond: statine	(Q2 2018)	Primair: Tijd tot cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, beroerte, hospitalisatie voor onstabiele angina

pectoris, coronaire
revascularisatie;
hetgeen eerst

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Reden van exclusie**
THOMAS-1 (20120348)	Andere uitkomstmaat: Patiënt-gerapporteerde mate van volledige toediening na wk 2 en wk. Andere vergelijking: interventie in beide armen: evolocumab 140 mg Q2W in voorgevulde spuit versus in voorgevulde pen (auto-injector) Indirect zijn deze patiënten (LDL-C ≥ 2,2 mmol/L; achtergrond: statine (+ezetimibe) wel meegenomen: na een behandelduur van 8 wkn zijn ze ingesloten in OSLER

Bijlage 3a: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA/CHMP	2013	EMA/CHMP/748108/2013, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders[42]
EMA / CBG	2013	Samenvatting van de productkenmerken van evolocumab (Repatha®)[43]
EMA / CBG	2013	European Public Assessment Report (EPAR) evolocumab (Repatha ®)[44]
NHG	2012	NHG standaard Cardiovasculair Risicomanagement (eerste herziening)[45].
NHG	2011	Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement[46]
ESC/EAS	2011	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)[47].
NICE	2014	Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[48].
ACC/AHA	2014	ACC/AHA Cholesterol Guideline[49].
NHG	2006	Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiaire hypercholesterolemie[50]
EAS	2013	Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the EAS[51]
EAS	2014	Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the EAS[52]
CVZ	2006	Walma EP, Visseren FLJ, Jukema, JW, et al. The practice guideline 'Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia' of the Dutch Health Care Insurance Board
NICE	2008	Familial hypercholesterolaemia: the Identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia[53]. Deze wordt wordt nu herzien.

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA)
EMA: European Medicines Agency
NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap
ESC: European Society of Cardiology
EAS: European Atherosclerosis Society
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
ACC: American College of Cardiology.
AHA: American Heart Association

Bijlage 3b: Overzicht van richtlijnen en standpunten over evolocumab

Organisatie	**Omschrijving**	**Aanbeveling / Standpunt**	**Datum**
Nederlandse Richtlijnen	Richtlijn. Diagnostiek, vroege herkenning en begeleidende klachten bij multiple sclerose. 2012.	Evolocumab is niet in richtlijnen opgenomen.	2012
UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (a)	National Institute for Health and Care Excellence Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia . Status In progress; Anticipated publication date April 2016. Draft scope for the proposed appraisal of evolocumab for treating hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia (excluding homozygous familial hypercholesterolaemia) Issue Date: July 2014.	Geen aanbeveling. Evolocumab zit in de scoping-fase	2015
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (b)	Repatha. Common Drug review	In beoordeling	2015
Amerikaanse verzekeraar Aetna (c)	Subject: PCSK9 Inhibitors. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins. Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan	Evolocumab is onder voorwaarden opgenomen: 1. voor HoFH in combinatie met een max. gedoseerd statine of andere lipidenverlagende behandeling (ezetimibe of aferese) bij LDL ≥ 3,5 mmol/L ondanks optimale behandeling met twee verschillende regimes (van elk minimaal 4 weken) met een max. gedoseerd intensief statine + ezetimibe; 2. voor HeFH en als secundaire preventie (bij AMI, silent MI, unstable angina, coronary revascularization procedure (PCI or CABG)) or clinically significante atherosclerotische cardiovasculaire ziekte) in combinatie met een max. gedoseerd statine bij LDL-C ≥1,8 mmol/l ondanks optimale behandeling met twee verschillende regimes(van elk minimaal 4 weken) met een max. gedoseerd intensief statine + ezetimibe.	2015

Bronnen (allen geraadpleegd oktober 2015):

(a) https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag498/documents/hypercholesterolaemia-primary-dyslipidaemia-mixed-evolocumab-draft-scope-for-consultation. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag498.

(b) https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0441_Repatha.pdf

(c) http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2015/MISC/PCSK9_Inhibitors.html.

Literatuur

[1] Farmacotherapeutisch rapport lomitapide Lojuxta® voor behandeling van volwassenen met homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH). 23 maar 2015. Zorginstituut Nederland.

[2] Blokstra A (RIVM), Dis, I van (Nederlandse Hartstichting), Geleijnse, JM (WUR). Hoeveel mensen hebben een ongunstig serumcholesterolgehalte? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Determinanten\Persoonsgebonden\Serumcholesterol, 7 februari 2013.

[3] Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events. A Meta-Analysis of Statin Trials. J Am Coll Cardiol 2014;64: 485–494.

[4] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomise trials. Lancet 2010; 376: 1670-81.

[5] Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. Cardiovasc Drugs Ther. 2013;27:465-79. doi: 10.1007/s10557-013-6477-6.

[6] Bron: GIP / Zorginstituut Nederland. Geactualiseerd op: 21-04-2015.

[7] Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163:40-51. doi:10.7326/M14-2957.

[8] Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med. 2015;13:123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8.

[9] ICER Draft Report on Effectiveness, Value, and Pricing Benchmarks for PCSK9 Inhibitors for High Cholesterol Posted for Public Comment. http://cepac.icer-review.org/wp-content/uploads/2015/04/PCSK9_Draft_Report_0908151.pdf.

[10] Bron: Supplementary Appendix bij Osler studie: Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.

[11] EPAR Lojuxta; p 43/107.

[12] Amgen Study 20110115. LA-PLACE-2. LDL-C Assessment with PCSK-9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy. Subgroup Analysis Report: Evolocumab (Repatha®) Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering efficacy and safety in 'very high risk' patients with progression of cardiovascular disease. July 2015.

[13] Amgen Study 20110115. LA-PLACE-2. LDL-C Assessment with PCSK-9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy. Subgroup Analysis Report: Evolocumab (Repatha®) Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering efficacy and safety in 'very high risk' patients with progression of cardiovascular disease. July 2015.

[14] AMGEN Sudy 20110109. Very high subgroup analysis. DESCARTES. Durable effect of PCSK9 antibody compared with placebo study.

[15] Auer J. Letter. PCSK9 Inhibitors and cardiovacular events. NEJM 2015; 373:773-5.

[16] Robinson JG, Kastelein JJP. Letter. PCSK9 Inhibitors and cardiovacular events. NEJM 2015; 373:773-5.

[17] Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2009;169:260-8.

[18] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015; 36:1012-22. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.

[19] Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015;11:1-23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.

[20] Robinson JG et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015 Mar 15; [e-pub]. (http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031)

[21] Goeman, IM, Londero, TM, Dora JM. Letter. PCSK9 Inhibitors and cardiovacular events. NEJM 2015; 373:773-5.

[22] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;354:1264-72.

[23] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving

intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-2267.
[24] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-2122.
[25] Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. Circulation. 2012;126:2408–2417.
[26] Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. Lancet. 2012;380:2007–2017.
[27] Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, et al. Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. Clin Cardiol. 2012;35:385–391.
[28] Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients. The GAUSS Randomized Trial. JAMA. 2012;308:2497–2506.
[29] Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380(9858):1995-2006.
[30] Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, et al. Effects of AMG145 on low-monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet. 2012;380:1995–2006.
[31] Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk-primary results from the phase 2 YUKAWA study. Circ J. 2014;78(5):1073-1082.
[32] Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al; MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2531-40.
[33] Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:1870–1882.
[34] Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, et al. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. Clin Cardiol. 2014;37:195-203.
[35] Raal F, Stein E, Dufour, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014;385:331–340.
[36] Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. Clin Cardiol. 2014;37:131-9.
[37] Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2541–2548.
[38] Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370:1809–1819.
[39] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
[40] Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab

(AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation.* 2014;129:234-243.

[41] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. for the TESLA Investigators Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;385:341–350.

[42] Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013. 19 December 2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf

[43] Summary of Product Characteristics Repatha. EMA 2015. 17/07/2015 Repatha -EMEA/H/C/003766. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf.

[44] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assesment Report Repatha. 21 May 2015. EMA/CHMP/222019/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf.

[45] NHG standaard Cardiovasculair Risicomanagement (eerste herziening). Huisarts Wet 2012;55(1):14-28.

[46] NHG. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (herziening 2011).

[47] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. 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;32:1769–1818.

[48] NICE guidelines [CG181] Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Published date: July 2014.

[49] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Adults: Synopsis of the 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline. Ann Intern Med. 2014;160:339–343.

[50] Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiaire hypercholesterolemie. Huisarts Wet, 2006 49(4), pp 202-204.

[51] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2013;doi:10.1093/eurheartj/eht273.

[52] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. (for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2014;pii: ehu274.

[53] NICE Clinical guideline CG71: Familial hypercholesterolaemia: the Identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. August 2008. Deze wordt wordt nu herzien.