

Hurtig metodevurdering

Repatha (evolokumab) til behandling
av hyperkolesterolemi.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

16-01-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål:

Formålet med rapporten er å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for evolokumab (Repatha) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Repatha er et legemiddel til behandling av høyt kolesterol (hyperkolesterolemi). Den generelle kliniske effekten ved behandling av hyperkolesterolemi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen i søknad om forhåndsgodkjent refusjon. Dokumentasjonen inkluderer langtidsdata fra FOURIER-studien. Søknaden omfatter seks ulike pasientpopulasjoner som er aktuelle for behandling med evolokumab. Dette er den andre vurderingen Legemiddelverket gjør av forhåndsgodkjent refusjon for Repatha. Søknad av 2016 ble ikke innvilget, men enkelte pasienter har likevel fått behandling med Repatha på individuell stønad gjennom en midlertid refusjonsavtale. Amgen søker nå på nytt om forhåndsgodkjent refusjon ettersom det har tilkommet ny effektdokumentasjon i form av langtidsdata fra FOURIER studien.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Kliniske studier viser at Repatha, som tilleggsbehandling til annen lipidsenkende behandling, senker LDL-C hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig reduksjon med dagens standardbehandling (statin i kombinasjon med ezetimib). Behandling med Repatha fører til reduksjon i antall kardiovaskulære hendelser, men det er ikke vist effekt på dødelighet. Legemiddelverket mener at effekten på reduksjon i LDL-kolestrol er godt dokumentert.

Langvarighet

Behandling av hyperkolesterolemi oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at hyperkolesterolemi oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet alvorligheten for alle de aktuelle pasientpopulasjonene behandlet med dagens standardbehandling. Alvorlighet er beregnet som absolutt prognosetap og ligger på mellom 4 og 10 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for de aktuelle pasientgruppene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Repatha står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysene Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er inkrementell kostnad-effekt ratio (IKER) for Repatha, sammenlignet med dagens standardbehandling og med utgangspunkt i dagens legemiddelpriser følgende:

IKER for aktuelle pasientpopulasjoner når legemiddelpris for evolokumab er basert på maks AUP (eks mva)

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | IKER (NOK/QALY) |
|---|----------------|-----------------|
| 1) FH primær forebyggende behandling | > 3,6 | 672 522 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | >2,6 | 526 910 |
| 3) ASCVD | >3,6 | 556 818 |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 | 815 150 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 | 703 162 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | >2,6 | 864 636 |

AUP=apotekenes utsalgspris, FH= familiær hyperkolesterolemi, ASCVD=aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom, CV=kardiovaskulær, LDL-C= Low-density lipoprotein-Cholesterol

Amgen har tilbudt en prisrabatt for Repatha. IKER for Repatha sammenlignet med dagens standardbehandling med utgangspunkt i rabatterte legemiddelpris på Repatha, er følgende:

IKER for aktuelle pasientpopulasjoner når legemiddelpris for evolokumab er basert på rabatterte pris (eks mva)

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | IKER (NOK/QALY) |
|---|----------------|-----------------|
| 1) FH primær forebyggende behandling | > 3,6 | |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | >2,6 | |
| 3) ASCVD | >3,6 | |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 | |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 | |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | >2,6 | |

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysene. Dette gjelder kun når beregningene er basert på rabatterte legemiddelpris for evolokumab og bruken av evolokumab følger de vilkår som Legemiddelverket har lagt til grunn.

Imidlertid vil budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett i år 5 ved å innføre evolokumab, for alle de aktuelle pasientpopulasjonene samlet, være over Legemiddelverkets fullmaktsgrense på 100 millioner kroner. Saken oversendes derfor til vurdering i Helse- og omsorgsdepartementet.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Repatha (evolokumab). Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av evolokumab etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten. Dette er den andre vurderingen Legemiddelverket gjør av forhåndsgodkjent refusjon for Repatha (evolokumab). Søknad av 2016 ble ikke innvilget, men enkelte pasienter har likevel fått behandling med evolokumab gjennom en midlertid refusjonsavtale. Amgen søker nå på nytt om forhåndsgodkjent refusjon ettersom det har tilkommet ny effektdokumentasjon.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene som er omfattet av metodevurderingen er pasienter med familiær hyperkolesterolemi (FH) i primær- og sekundærprofylaktisk behandling og pasienter med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom med høy risiko for kardiovaskulære hendelser i sekundærprofylaktisk behandling.

Langvarighet

Behandling av hyperkolesterolemi oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at hyperkolesterolemi oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap (APT) for de de aktuelle pasientgruppene er på mellom 4-10 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Lipidsenkende behandling inngår som del av forebygging av hjerte- og karsykdom. Behandlingsmål for LDL-C og valg av legemidler baseres på pasientenes kardiovaskulære risiko avhengig av alder, andre sykdommer og tilstander, eksempelvis diabetes og tidligere kardiovaskulære hendelser. Anbefalingene er beskrevet i Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av evolokumab er undersøkt i flere studier. Til denne metodevurderingen er det levert langtidsdata fra en randomisert, placebokontrollert studie. (FOURIER). Hos statinbehandlede pasienter med utilstrekkelig lipidkontroll ble det sett 59% reduksjon i LDL-C sammenlignet med placebo. Andre effektdata brukt i den helseøkonomiske modellen er hentet fra eksterne kilder.

Sikkerhet

I FOURIER var det ingen signifikant forskjell mellom bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk placebo vs. evolokumab. Alvorlige bivirkninger; SAEs, ble rapportert hos 24,8% av pasientene i evolokumab-gruppen og 24,7% i placebogruppen. Graden av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var lav for evolokumab (4,4%) og lik den for placebo (4,2%). Utvikling av nøytraliserende antistoffer forekom ikke hos noen pasient.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Amgen, bortsett fra følgende:

- Nyttevekter for CV hendelser er basert på NICE retningslinjer.
- Nyttevekter for pasienter uten CV hendelser er basert på Burstrøm et al 2001 og Sun et al 2012.
- Aldersjustering av nyttevekter basert på prinsippet for aldersjustering som beskrevet i Legemiddelverkets retningslinjer.
- Reduksjon i CV hendelser som følge av redusert LDL-C nivå er basert på den oppdaterte metaanalysen fra CTTC 2015.
- Justering av pasientpopulasjoner med hensyn til LDL-C nivå ved initiering av behandling med evolokumab er basert på anbefalinger fra ESC/EAS og norske klinikere.
- Dødelighet som ikke er relatert til CV hendelser er basert på dødelighetstabeller fra Norge.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av evolokumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, sammenlignet med dagens standardbehandling. Merkostnad per vunnet QALY (IKER) fra analysene Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende, når legemiddelpris for evolokumab er basert på maksimal AUP eks mva:

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | IKER (NOK/QALY) |
|---|----------------|-----------------|
| 1) FH primær forebyggende behandling | > 3,6 | 672 522 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | >2,6 | 526 910 |
| 3) ASCVD | >3,6 | 556 818 |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 | 815 150 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 | 703 162 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | >2,6 | 864 636 |

FH: familiær hyperkolesterolemi, ASCVD: aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom, CV: kardiovaskulær

Etter prisforhandlinger har Amgen tilbudt en prisrabatt for evolokumab som resulterer i følgende IKER i de tilsvarende pasientpopulasjonene:

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | IKER (NOK/QALY) |
|---|----------------|-----------------|
| 1) FH primær forebyggende behandling | > 3,6 | |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | >2,6 | |
| 3) ASCVD | >3,6 | |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 | |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 | |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | >2,6 | |

FH: familiær hyperkolesterolemi, ASCVD: aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom, CV: kardiovaskulær

Amgens base case analyser avviker fra Legemiddelverket scenarier. Resultatene fra Amgens base case analyser med maks AUP (eks mva) er gjengitt i tabellen under.

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | IKER (NOK/QALY) |
|---|----------------|-----------------|
| 1) FH primær forebyggende behandling | > 3,4 | 588 726 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | >1,8 | 593 888 |
| 3) ASCVD | >3,4 | 430 916 |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 | 607 659 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 | 516 972 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | >2,6 | 627 191 |

FH: familiær hyperkolesterolemi, ASCVD: aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom, CV: kardiovaskulær

Parametere i modellen som påvirker resultatene i betydelig grad:

- Legemiddelkostnaden for evolokumab
- Effekten av evolokumab på reduksjon i LDL-C (antagelsen om konstant effekt)
- Utgangsrisiko for CV hendelser i de omsøkte pasientpopulasjonene.
- Gjennomsnittlig LDL-C nivå i pasientpopulasjonene

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen i år fem for folketrygden ved å ta i bruk evolokumab til behandling av hyperkolesterolemi for den aktuelle pasientpopulasjonen vil være om lag 340 millioner NOK når legemiddelprisen for evolokumab er basert på maks AUP inkl mva, og ca ■■■ millioner NOK med rabatterte pris inkl mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at ressursbruken sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysene. Dette gjelder kun når beregningene er basert på rabatterte legemiddelpris for evolokumab og når forskrivning av evolokumab følger de vilkår som Legemiddelverket har lagt til grunn. Imidlertid vil budsjettvirkninger for folketrygdens

legemiddelbudsjett ved å innføre evolokumab, for alle de aktuelle pasientpopulasjonene samlet, være over Legemiddelverkets fullmaktsgrense på 100 millioner kroner. Saken oversendes derfor til vurdering i Helse- og omsorgsdepartementet.

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| FORORD | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| 3-SIDERS SAMMENDRAG..... | 5 |
| INNHALDSFORTEGNELSE | 9 |
| SØKNADSLØGG | 11 |
| ORDLISTE | 13 |
| 1 BAKGRUNN | 14 |
| 1.1 PROBLEMSTILLING | 14 |
| 1.2 HYPERKOLESTEROLEMI..... | 14 |
| 1.2.1 <i>Familiær hyperkolesterolemi</i> | 15 |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP | 15 |
| 1.4 BEHANDLING AV HYPERKOLESTEROLEMI (3. LINJE)..... | 16 |
| 1.4.1 <i>Behandling med evolokumab (Repatha)</i> | 16 |
| 1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> | 18 |
| 1.4.3 <i>Komparator</i> | 19 |
| 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT | 19 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER..... | 19 |
| 3 PICO | 22 |
| 3.1 PASIENTPOPULASJONEN..... | 22 |
| 3.2 INTERVENSJON | 24 |
| 3.3 KOMPARATOR..... | 25 |
| 3.4 UTFALLSMÅL..... | 25 |
| 3.4.1 <i>Effekt</i> | 25 |
| 3.4.2 <i>Bivirkninger</i> | 26 |
| 3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> | 27 |
| 4 ØKONOMISK ANALYSE..... | 29 |
| 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER | 29 |
| 4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> | 35 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.1.2 | <i>Kostnader (input data)</i> | 35 |
| 4.2 | RESULTATER | 37 |
| 4.2.1 | <i>Firmaets hovedanalyse</i> | 37 |
| 4.2.2 | <i>Legemiddelverkets analyse (med maks AUP eks mva)</i> | 37 |
| 4.2.3 | <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> | 38 |
| 4.3 | LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET | 39 |
| 5 | PRISFORHANDLINGER | 41 |
| 5.1 | PRISTILBUD..... | 41 |
| 5.2 | LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE (MED KONFIDENSIELL REFUSJONSPRIS EKS MVA)..... | 41 |
| 5.3 | USIKKERHET | 42 |
| 5.4 | LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET ETTER PRISFORHANDLINGER | 42 |
| 6 | BUDSJETTKONSEKVENSER | 42 |
| 6.1 | ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING..... | 43 |
| 6.2 | ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN | 44 |
| 6.3 | BUDSJETTVERKNING | 45 |
| 7 | KONKLUSJON | 47 |
| 7.1 | REFUSJONSVILKÅR VED INDIVIDUELL STØNAD ETTER §3 I BLÅRESEPTFORSKRIFTEN | 47 |
| | REFERANSER | 50 |
| | APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER | 53 |
| | APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER | 56 |
| | APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN | 60 |

SØKNADSLOGG

| | |
|------------------------|---|
| Refusjonssøker: | Amgen |
| Preparat: | Repatha |
| Virkestoff: | Evolokumab |
| Indikasjon: | <p><u>Hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi</u></p> <p>Repatha er indisert til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kombinert med et statin eller statin sammen med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-C-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller - alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandling hos pasienter som er statin-intolerante, eller der et statin er kontraindisert. <p><u>Homozygot familiær hyperkolesterolemi</u></p> <p>Repatha er indisert til voksne og ungdom fra 12 år og oppover med homozygot familiær hyperkolesterolemi, i kombinasjon med andre lipidsenkende behandling.</p> <p><u>Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom</u></p> <p>Repatha er indisert til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, slag eller perifer arteriesykdom) for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i kombinasjon med den maksimale tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandling, eller - alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. |
| ATC-nr: | C10A X13 |

| Prosess | |
|---|---|
| Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 19-07-2017 |
| Saksbehandling startet | 26-07-2017 |
| Opphold i saksbehandlingen | 326 dager |
| Innstilling sendt til departementet | 18-01-2019 |
| Saksbehandlingstid: | 539 dager hvorav 213 dager i aktiv saksbehandling |
| Saksutredere: | Anette Grøvan Anne Marthe Ringerud Kristian Samdal |
| Kliniske eksperter: | Gisle Langslet Martin Prøven Bogsrud Cecilie Wium Lars Gullestad Tor Ole Klemsdal Serena Tonstad |
| <p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p> | |

ORDLISTE

| | |
|---------|---|
| APT | Absolutt prognosetap |
| ASCVD | Aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom |
| AUP | Apotekenes maksimale utsalgspris |
| CTTC | The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration |
| CV | Kardiovaskulær |
| ESC/EAS | European Society of Cardiology/European atherosclerosis Society |
| FH | Familiær hyperkolesterolemi |
| IKER | Inkrementell kostnad-effekt ratio |
| LDL | Low-density lipoprotein |
| LDL-C | Low-density lipoprotein-kolesterol |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| PCSK9 | Proprotein konvertase subtilisin kexin type 9 |
| PP | Primær profylakse |
| QALY | Kvalitetsjusterte leveår |
| SP | Sekundær profylakse |

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne metodevurderingen omhandler en utredning av klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av evolokumab til behandling av hyperkolesterolemi. Metodevurderingen er utført av Statens legemiddelverk som svar på en søknad om refusjon fra legemiddelfirma Amgen som markedsfører produktet. Søknaden fra Amgen omfatter følgende seks pasientpopulasjoner som inkluderer pasienter med familiær hyperkolesterolemi (FH) og pasienter med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD) ved ulike verdier av low-density lipoprotein-kolesterol (LDL-C):

- Pasienter med FH, primær forebyggende behandling med LDL-C $\geq 3,4$ mmol/l
- Pasienter med FH, sekundær forebyggende behandling med LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l
- Pasienter med ASCVD og LDL-C $\geq 3,4$ mmol/l
- Pasienter med ASCVD og diabetes samt LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l
- Pasienter med ASCVD og tilbakevendende CV hendelser samt LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l
- Pasienter med ASCVD og tidligere hjerteinfarkt samt LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l

Dette er den andre vurderingen Legemiddelverket gjør av forhåndsgodkjent refusjon for evolokumab. Søknad av 2016 ble ikke innvilget, men det ble inngått en refusjonsavtale mellom staten v/Helsedirektoratet og Amgen om at evolokumab kan gis på individuell stønad til pasienter med familiær hyperkolesterolemi (FH pasienter) med LDL-C $> 5,0$ mmol/l og til pasienter med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom med LDL-C $> 4,0$ mmol/l. Avtalen inneholder også refusjonsvilkår med blant annet krav til tidligere behandling med statiner og/eller ezetimib, samt krav om at behandling initieres av spesialist. Amgen søker nå på nytt om forhåndsgodkjent refusjon ettersom det har tilkommet ny effektdokumentasjon.

1.2 HYPERKOLESTEROLEMI

Hyperkolesterolemi er forhøyede konsentrasjoner av kolesterol i blodet, inkludert forhøyet LDL-C. Forhøyet nivå av LDL-C gir økt risiko for kardiovaskulær sykdom fordi lengre tids forhøyet kolesterol fremskynder oppbygging av fettavleiringer i blodårene (aterosklerose). Fettavleiringene kan føre til forsnævring i blodårene som forsyner hjerte, hjerne og annet vev med oksygen og forårsake iskemi. Over tid kan også deler av fettavleiringene frigjøres ut i blodbanene og danne en blodpropp. Primær hyperkolesterolemi er assosiert med en underliggende genetisk årsak, som kan være forårsaket av en enkelt genetisk defekt (familiær), eller en kombinasjon av flere gener og diett, samt andre faktorer som røyking og fysisk inaktivitet (ikke-familiær)(1). I hjerte- og karregisterets rapport som er oppdatert 2018 (2) er det registrert over 800 000 hjerte- og kar hendelser i Norge i 2016. Stadig flere pasienter overlever slike hendelser og er i behov av kolesterolsenkende behandling for å unngå ytterligere hendelser.

1.2.1 Familiær hyperkolesterolemi

FH er en dominant arvelig tilstand hvor pasienten har en mutasjon i genet for LDL-reseptoren, apolipoprotein B (bindingsstedet for LDL-reseptoren på LDL) eller PCSK9 (regulerer degradering/resirkulering av LDL-reseptor). Genfeilen fører til redusert LDL opptak i lever og dermed forhøyede nivåer av LDL-kolesterol i blodet selv om man er slank, fysisk aktiv og spiser sunt. FH deles i to hovedtyper; heterozygot og homozygot FH. Ved heterozygot FH (HeFH) har man et normalt gen og et defekt gen. LDL-opptak blir redusert med ~50% og typisk har voksne personer med FH total kolesterol på ~8 mmol/l. Sykdommen er forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom også fra ung alder, men risikoen varierer fra familie til familie og påvirkes blant annet av røyking og kolesterolnivå. Kolesterolenkende behandling reduserer imidlertid den økte risikoen betydelig. I Norge er det tidligere estimert at 1:300 personer har HeFH, men nyere undersøkelser i henholdsvis dansk og nordamerikansk populasjon tyder på en forekomst opp mot 1:200. Dette tilsvarer at mellom 17 000 og 25 000 personer i Norge kan ha HeFH, men mange er udiagnostiserte (1-5). I følge Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi ved Oslo Universitetssykehus har til nå i overkant av 8000 personer i Norge blitt diagnostiserte med HeFH.

Ved homozygot FH (HoFH) har pasienten 2 mutasjoner og nesten ikke LDL-opptak. Kolesterolverdier er typisk 15-30 mmol/l og hjerte- og karsykdom oppstår i barneårene. HoFH er svært sjeldent, kun 13 personer i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (6).

Legemiddelverket har beregnet APT. Detaljer for beregningene finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger. Legemiddelverkets beregninger av APT er basert på Amgens helseøkonomiske modell, men med Legemiddelverkets base case-forutsetninger (se kap 4.2.2).

I Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler beskrives metodikken som ligger til grunn for beregning av APT. Det brukes ulike prinsipper for beregning av APT avhengig av om tiltaket som vurderes regnes som behandling eller forebygging (7). I mange tilfeller vil et tiltak ha elementer av både behandling og forebygging i seg, og det vil være vanskelig med en rigid klassifisering. Evolokumab er en effektiv behandling for å redusere kolesterolverdier hos pasienter. Samtidig er behandlingsmålet ved bruk av kolesterolenkende legemidler å forebygge alvorlige kardiovaskulære hendelser som slag og hjerteinfarkt og kardiovaskulær død. Legemiddelverket har hatt grundige diskusjoner om hvilket prinsipp som skal ligge til grunn for beregning av APT i denne metodevurderingen. De omsøkte pasientpopulasjonene som er aktuelle for behandling med evolokumab er pasienter med kolesterolverdier som er forbundet med høy risiko for kardiovaskulære hendelser i tillegg til at

pasientene har blitt diagnostisert med familiær hyperkolesterolemi, aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller har hatt tidligere kardiovaskulære hendelser. Dagens vilkår for bruk av evolokumab forutsetter at behandlingen initieres av spesialister, og at behandlingen kun skal tilbys dersom pasientene ikke når det definerte behandlingsmål ved bruk av andre kolesterolsenkende legemidler (statiner og ezetimib). På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at APT kan beregnes ved å legge «behandlingsprinsippet» til grunn. Dette øker også konsistensen i alvorlighetsberegningene i forhold til andre metodevurderinger som er gjort, hvor APT er beregnet etter «behandlingsprinsippet» selv om tiltaket har elementer av forebygging i seg. Denne problemstillingen ble også diskutert med den eksterne tverrfaglige arbeidsgruppen¹ som var involvert i arbeidet med Legemiddelverkets nye retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (7). Arbeidsgruppen støttet tilnærmingen om å legge «behandlingsprinsippet» til grunn for beregning av APT i denne metodevurderingen. Ved å bruke «behandlingsprinsippet» for beregning av APT blir alvorlighetsberegningene også sammenlignbare med alvorlighetsberegningene som er estimert i tidligere metodevurderinger av PCSK9 hemmere (8).

Legemiddelverket har slått sammen alvorlighetsberegningene i intervaller. På grunn av usikkerhet i den innleverte helseøkonomiske modellen vil et intervall trolig gi et bedre bilde av alvorlighetsgraden for gruppen som helhet da de detaljerte beregningene vil bli preget av usikkerhet. Det er også endel overlapp mellom de omsøkte populasjonene. Imidlertid er det stor forskjell på alderen for pasienter med ASCVD som trenger sekundær profylaktisk behandling og FH-pasientene som er en del yngre. Legemiddelverket velger derfor å presentere to intervaller; ett for pasienter med diagnostisert FH og et for pasienter med etablert ASCVD med varierende risikofaktorer for nye CV hendelser.

Beregning av alvorlighetsgrad for pasienter med hyperkolesterolemi, ut i fra dagens behandling, tilsier følgende APT:

APT for pasienter med FH: ca. 9-10 QALY

APT for pasienter med ASCVD: ca. 4-5 QALY

1.4 BEHANDLING AV HYPERKOLESTEROLEMI (3. LINJE)

1.4.1 Behandling med evolokumab (Repatha)

- Indikasjon

Hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

¹ Arbeidsgruppen besto av representanter fra Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet, de fire regionale helseforetakene og Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS).

Repatha er indisert til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett:

- kombinert med et statin eller statin sammen med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-C-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller
- alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Repatha er indisert til voksne og ungdom fra 12 år og oppover med homozygot familiær hyperkolesterolemi, i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger.

Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom

Repatha er indisert til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, slag eller perifer arteriesykdom) for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer:

- i kombinasjon med den maksimale tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller
- alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert.

- *Virkningsmekanisme*

Evolokumab er et humant IgG2 monoklonalt antistoff som bindes til PCSK9 med høy affinitet og spesifisitet. PCSK9 bindes til lavtetthets lipoproteinreseptorer (LDLR) på overflaten til hepatocytter og fremmer nedbrytningen av LDLR i leveren. LDLR er den primære reseptoren som fjerner LDL fra sirkulasjonen. Reduksjon av LDLR-nivå via PCSK9 fører derfor til økt LDL-C-nivå i blodet. Ved å hemme bindingen av PCSK9 til LDLR, øker evolokumab antall LDLR som er tilgjengelige for å binde LDL, og reduserer dermed nivået av LDL-C i blodet.

- *Dosering*

Primær hyperkolesterolemi: Anbefalt dose av evolokumab er 140 mg annenhver uke (Q2W) eller 420 mg en gang månedlig (Q4W) administrert subkutant (s.c), begge doser er klinisk ekvivalente.

Homozygot FH: For voksne og ungdom fra 12 år og oppover: Innledende anbefalt er dose 420 mg én gang månedlig. Etter 12 ukers behandling kan dosefrekvensen titreres opp til 420 mg én gang annenhver uke dersom klinisk betydningsfull respons ikke er oppnådd. Pasienter på aferese kan starte behandling med 420 mg annenhver uke slik at det sammenfaller med aferese-planen. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon og leverfunksjon, eldre samt den pediatriske populasjon henvises det til SPC for mer informasjon.

- *Bivirkninger*

De vanligst rapporterte bivirkningene under pivotale studier av primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi, ved anbefalte doseringer, var nasofaryngitt (4,8 %), øvre luftveisinfeksjon (3,2

%), ryggmerter (3,1 %), artralgi (2,2 %), influensa (2,3 %) og kvalme (2,1 %). Sikkerhetsprofilen i gruppen med homozygot familiær hyperkolesterolemi stemte overens med sikkerhetsprofilen i gruppen med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi.

For mer utfyllende opplysninger henvises det til preparatomtalen av evolokumab (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Lipidsenkende behandling inngår i behandlingen av hjerte- og karsykdom. Behandlingsmål for LDL-C og valg av legemidler baseres på pasientenes kardiovaskulære risiko avhengig av alder, andre sykdommer og tilstander, eksempelvis diabetes og tidligere kardiovaskulære hendelser.

Anbefalingene er beskrevet i Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom (revidert 2017) (10).

Ved primærforebyggende behandling av FH-pasienter, som har et høyt LDL-C fra fødselen eller fra ung alder med betydelig økning i risiko, anbefales et behandlingsmål for LDL-C på under 2,5 mmol/l. Et enda lavere mål for LDL-C på < 1,8 mmol/l anbefales ved familiære hyperlipidemier i primærprofylakse når statinbehandlingen startet først etter 40 år (på grunn av den høye kolesterolbelastningen) eller ved tilleggsrisiko i form av diabetes, samt ved sekundærprofylakse (påvist hjerte- karsykdom) uavhengig av alder.

Ved sekundærforebyggende behandling er generelt behandlingsmål for LDL-C < 1,8 mmol/l.

Statiner er førstevalg når legemiddelbehandling er aktuelt. Dersom statiner ikke tolereres eller lipidnivåene på høyeste dose blir liggende vesentlig over behandlingsmål vurderes tilleggsbehandling med ezetimib. Deretter kan behandling med PCSK9 hemmere (alirokumab, evolokumab) være aktuelt ved fortsatt utilstrekkelig lipidkontroll.

De norske nasjonale retningslinjene angir ikke ved hvilke terskelverdier for LDL-C man bør vurdere å legge til PCSK9 hemmere i behandlingen. European Society of Cardiology og European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) har publisert en veileder for praktisk bruk av PCSK9 hemmere der det defineres terskelverdier for når behandling med PCSK9 hemmere bør initieres tatt i betraktning både klinisk behov og økte kostnader som følge av behandling med PCSK9 hemmere (11).

Legemiddelverket mente det var hensiktsmessig å overføre terskelverdiene fra ESC/EAS til klinisk praksis i Norge, og konsulterte norske klinikere². De kliniske ekspertene mente det var tilrådelig å følge de angitte terskelverdiene fra ESC/EAS. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket funnet at følgende terskelverdier for initiering av behandling med PCSK9 hemmere er mest hensiktsmessig å benytte i norsk klinisk praksis for de aktuelle populasjonene:

- FH primær forebyggende behandling: LDL-C ≥ 3,6 mmol/l
- FH sekundær forebyggende behandling: LDL-C ≥ 2,6 mmol/l

² Legemiddelverket har konsultert følgende kliniske eksperter underveis i metodevurderingen: Gisle Langslet, Martin Bogsrud, Cecilie Wium, Lars Gullestad, Serena Tonstad, Tor Ole Klemsdal.

- ASCVD LDL-C \geq 3,6 mmol/l
- ASCVD og diabetes: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- ASCVD og tilbakevendende CV hendelser: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- ASCVD og tidligere hjerteinfarkt: LDL-C \geq 2,6 mmol/l

1.4.3 Komparator

For pasientene med svært høyt kolesterolnivå er i dag lipid-aferease eneste mulighet når lipidsenkende legemidler ikke gir tilstrekkelig kolesterolsenkning. Dette gjelder kun et fåtall pasienter og er derfor ikke hensyntatt som komparator i denne refusjonsvurderingen.

I følge de nasjonale retningslinjene og norske klinikere Legemiddelverket har konsultert vil evolokumab, i tråd med markedsføringstillatelsen, bli brukt som tillegg til optimal lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke når sine behandlingsmål. Det vil si at evolokumab vil komme i tredjelinjebehandling som tillegg til standardbehandling med statiner og ezetimib.

Legemiddelverket mener dermed at standardbehandling med kun statiner og/eller ezetimib er relevant komparator i denne metodevurderingen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som inngår i den helseøkonomiske analysen består av både direkte sammenlignende studier og eksterne data fra metaanalyser.

Amgen gjorde systematisk litteratursøk etter baseline rater for CV hendelser i FH sekundær profylakse (SP) -populasjonen, uten funn. Foruten dette er det ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, med den risikoen for bias som det medfører.

Amgen viser til et stort og omfattende studieprogram som evaluerer effekt og sikkerhet av evolokumab i de ulike populasjonene (PROFICIO). Flere av studiene i dette programmet er beskrevet i en tidligere refusjonsrapport³. Den relevante studien med evolokumab i denne metodevurderingen er FOURIER (Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk) (12). I tillegg benytter Amgen kliniske data fra metaanalyser av statiner utført av The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) (13), som beskrevet i tidligere refusjonsrapport (14) for å vise effekten av nedgang i LDL-C på reduksjon i risiko for CV-hendelser og død.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

³ Refusjonsrapport Evolokumab (Repatha) til behandling av hyperkolesterolemi (15/09467)
https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%3b8konomiske%20rapporter/R/Repatha_Refusjonsrapport_evlokokumab.pdf

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

| Studie (akronym, id nr.) | Populasjon | Intervensjon | Sammenlikning/kontrollarmen | Primære utfallsmål | Sekundære utfallsmål | Bivirkninger |
|---|---|---|-----------------------------|---|--|--|
| Studie 1 (FOURIER) NCT01764633, (12) | Pasienter (n=27 564) med aterosklerotisk CV-sykdom og LDL-C > 1,8 mmol/l. Median oppfølgingstid var 2,2 år. | Evolokumab (enten 140 mg hver 2. uke eller 420 mg månedlig) | Placebo | Kompositt endepunkt; CV-død, MI, slag, hospitalisering for ustabil angina eller koronar revaskulering | Kompositt endepunkt: CV-død, MI eller slag | Med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene |

Pågående studier

| Populasjon (N =antall deltagere) | Intervensjon | Kontrollgruppe | Hovedutfallsmål | Studienavn og fase | Tidsperspektiv resultater |
|--|--|----------------------------|--|--|---|
| 5037 | 140mg Q2W or 420 mg QM (according to the subject's preference) | Nei (Én arm, «open lable») | <p><i>Primary:</i></p> <p>1. Subject incidence of adverse events [Time Frame: 5 years]</p> <p><i>Secondary:</i></p> <p>1. Percent change of LDL-C from baseline at each scheduled yearly visit [Time Frame: 5 years]</p> <p>2. Achieve an LDL-C < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) at each scheduled yearly visit [Time Frame: 5 years]</p> | <p>Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk Open-label Extension (NCT02867813)</p> <p>Phase 3</p> | <p>Estimated study completion date: 29.09.2021</p> |

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

I en tidligere metodevurdering (14) ble det lagt til grunn kortvarige kliniske studier som viste at behandling med evolokumab gav reduksjon i LDL-C, men som ikke viste effekt på harde endepunkter (CV-hendelser og død). FOURIER-studien, med median oppfølgingstid 2,2 år har vist reduksjon i risiko for kardiovaskulære hendelser i klinisk relevante endepunkter, men disse legges i liten grad til grunn for den økonomiske analysen. CTTC metaanalysen har lengre oppfølgingstid og større antall pasienter enn FOURIER på sammenhengen mellom LDL-C nivå og risiko for CV-hendelser. Amgen har valgt å bruke data fra CTTC fremfor studiedata fra FOURIER, da de mener data fra CTTC er mer robuste med tanke på sammenhengen mellom LDL-C nivå og risiko for CV-hendelser. Legemiddelverket aksepterer denne tilnærmingen. Effekten på reduksjon i LDL-C nivå som oppnås ved behandling med evolokumab er imidlertid hentet fra FOURIER. I likhet med tidligere metodevurdering, vurderer Legemiddelverket også nå at innsendt klinisk dokumentasjon er hensiktsmessig og tilstrekkelig.

3 PICO⁴

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

Pasientene som særlig er aktuelle for behandling med evolokumab er pasienter som har tilleggsfaktorer som medfører økt risiko for CV hendelser, samt pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Behandling baseres på pasientenes kardiovaskulære risiko. Det er behov for behandling ved forhøyet kardiovaskulær risiko, det vil si tilstedeværelse av en eller flere risikofaktorer. Dette kan være faktorer som komorbiditet, f.eks. diabetes eller etablert aterosklerotisk sykdom, forhøyet blodtrykk, kolesterol etc., eller det kan være forekomst av individuelle livsstilsfaktorer som overvekt og røyking. Sykehistorie med tidligere kardiovaskulære hendelser gir også økt risiko. Det finnes ulike retningslinjer som beskriver hvordan de ulike risikofaktorer bør vektlegges, og hva som bør være standard behandling(15, 16).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i FOURIER (12) hadde kardiovaskulær sykdom og LDL-C >1,8 mmol/l og ble behandlet med statin. Gjennomsnittsalder i FOURIER-studien var 63 år. Om lag 80% av pasientene hadde tidligere hjerteinfarkt, om lag 20% hadde tidligere non-hemorragisk slag, og omlag 13% hadde perifer karsykdom. Median tid siden siste CV-hendelse var drøyt 3 år. Median LDL-C ved baseline var 2,4 mmol/l. Om lag 70 % av pasientene brukte høyintensiv statindose. Kun om lag 5% av pasientene fikk ezetimib. 63% av pasientene var europeiske. Av andre risikofaktorer hadde om lag 80% hypertensjon, 37% hadde diabetes, 28% var røykere.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Modellen presenterer seks populasjoner:

- FH primær forebyggende behandling: LDL-C \geq 3,4 mmol/l
- FH sekundær forebyggende behandling: LDL-C \geq 1,8 mmol/l
- ASCVD: LDL-C \geq 3,4 mmol/l
- ASCVD og diabetes: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- ASCVD og tilbakevennende CV hendelser: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- ASCVD med tidligere hjerteinfarkt: LDL-C \geq 2,6 mmol/l

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Pasientkarakteristikker for de ulike pasientpopulasjonene i modellen er hentet fra ulike kilder.

Tabell 2: Pasientkarakteristika for de omsøkte pasientpopulasjonene. Kilde: Søkningen

| Population | FH PP ≥ 3.4 mmol/L | FH SP ≥ 1.8 mmol/L | ASCVD ≥ 3.4 mmol/L | ASCVD Diabetes ≥ 2.6 mmol/L | Recurrent Coronary Events ≥ 2.6 mmol/L | Previous MI ≥ 2.6 mmol/L |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|--|----------------------------------|---|-------------------------------|
| Age (mean, years) | 48 | 59 | 71 | 71 | 71 | 71 |
| Female (%) | 51.49% | 49.80% | 36.80% | 36.80% | 36.80% | 36.80% |
| LDL-C (mg/dL) (mean) | 174.50 | 123.74 | 170.68 | 127.52 | 127.52 | 127.52 |
| History of CVD (%) | 0.00% | 100.00% | 100.00% | 100.00% | 100.00% | 100.00% |
| PostMI (%) | 0.00% | 28.83% | 46.49% | 46.49% | 0.00% | 100.00% |
| PostIS (%) | 0.00% | 2.70% | 23.60% | 23.60% | 0.00% | 0.00% |
| oASCVD (%) | 0.00% | 68.47% | 29.91% | 29.91% | 0.00% | 0.00% |
| oASCVD + Post MI | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 100.00% | 0.00% |
| Source | RUTHERFORD-2 [31, 32] | Bosgrud et al.[33] | The Swedish CV retrospective cohort study (data on file) and Swedish Secondary Prevention After MI registry (SEPHIA) [34]* | | | |

Note: *SEPHIA is used to derive the average LDL-C level of these populations, with all other characteristics coming from the retrospective cohort study.

LDL-C: 174,50 mg/dL=4,5 mmol/l; 123,74 mg/dL = 3,2 mmol/l; 170,68 mg/dL= 4,4 mmol/l; 127,52 mg/dL=3,3 mmol/l.

Legemiddelverkets vurdering

Majoriteten av pasientene i FOURIER er ikke behandlet med ezetimib (kun 5 % fikk ezetimib i FOURIER). Legemiddelverket bad om redegjørelse for betydningen av dette. Amgen leverte da dokumentasjon for at LDL-C reduksjonen var like stor for pasienter som var forbehandlet med ezetimib eller ikke. Legemiddelverket godtok dette.

I etterkant av innleveringen av dokumentasjon fra Amgen har det tilkommet en praktisk veiledning fra ESC/EAS for bruk av PCSK9 hemmere. Denne definerer terskelverdier i LDL-C for når man bør vurdere å legge en PCSK9 hemmer til behandling for å forebygge CV hendelser og død, noe som foreløpig mangler i de nasjonale retningslinjene fra helsedirektoratet. Amgen har egne terskelverdier for de omsøkte gruppene som benyttes i modellen. I lys av LDL-C terskelverdiene i den praktiske veiledningen fra ESC/EAS synes Amgens terskelverdier å være noe lave i enkelte pasientpopulasjoner.

Legemiddelverket har forelagt pasientkarakteristika for klinikere. Selv om det er noen avvik, og usikkerhet rundt de enkelte verdiene, mener Legemiddelverket beskrivelsen totalt sett er akseptabel.

Legemiddelverket mener de modellerte populasjonene er relevante, men mener det er mer hensiktsmessig å følge ESC/EAS praktiske veiledning når det gjelder terskelverdier for LDL-C ved oppstart av behandling med evolokumab. Legemiddelverket mener dette vil gi en bruk av evolokumab som prioriterer de gruppene som har størst klinisk behov innenfor rammene som foreligger. Dette støttes av norske klinikere.

Justeringen gir følgende pasientpopulasjoner med hensyn på LDL-C nivå ved initiering av behandling med evolokumab:

- FH primær forebyggende behandling: LDL-C \geq 3,6 mmol/l
- FH sekundær forebyggende behandling: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- ASCVD⁵: LDL-C \geq 3,6 mmol/l
- ASCVD og diabetes: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- ASCVD og tilbakevendende CV hendelser: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- ASCVD med tidligere hjerteinfarkt: LDL-C \geq 2,6 mmol/l

Disse pasientpopulasjonene brukes i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har endret pasientpopulasjonene med hensyn på LDL-C nivåer.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Evolokumab benyttes i henhold til markedsføringstillatelsen, som 140 mg injisert hver 2. uke. Evolokumab er aktuelt i tredje linje, som tillegg til statin og/eller ezetimib.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Begge doseringsregimer (både 140 mg hver 2. uke og 420 mg månedlig) gir lik nedgang i LDL-C i FOURIER-studien.

Innsendt modell

I modellen benyttes 140 mg hver 2. uke.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener intervensjonen er rimelig modellert.

⁵ ASCVD inkluderer akutt koronar sykdom (hjerteinfarkt eller ustabil angina med sykehusinnleggelse), koronar eller annen arteriell revaskularisering, angina pectoris, iskemisk slag og symptomatisk PAD

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Etter statin og ezetimib, er det ikke andre lipidsenkende alternativer for disse pasientene. Det er riktignok noen ytterst få pasienter med svært høyt LDL-C som regelmessig må gå til lipid-aferease, dvs renser blodet, men dette gjelder kun et fåtall pasienter.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Amgen har sammenlignet lipidsenkende effekt av evolokumab med placebo (dobbelblindet) i FOURIER for pasienter som ikke oppnår lipidkontroll til tross for grunnbehandling, med statiner og eventuelt ezetimib, som ble gitt i begge studiearmene.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Komparator i modellen er standardbehandling med kun statiner og/eller ezetimib, i tråd med klinisk praksis og innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Lipid-aferease er ikke relevant komparator i metodevurderingen, evolokumab kommer i tillegg («add-on») til det som i dag er standardbehandling (statin og ezetimib).

Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjonen med den komparatoren som er benyttet her.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Fra FOURIER-studien benytter Amgen kun effekten av evolokumab på reduksjon i LDL-C. Det ble vist at behandling med evolokumab reduserer LDL-C med 59% fra baseline LDL-nivå i FOURIER-studien.

Innsendt modell.

Amgen modellerer sammenhengen mellom nedgang i LDL-C og reduksjon i risiko for CV-hendelser. Amgen benytter ikke FOURIER-data til dette, men velger å benytte data fra CTTC for sammenhengen mellom LDL-C reduksjon og redusert risiko for CV-hendelser. I modellen antas risikoreduksjon for kardiovaskulær sykdom som følge av redusert LDL-C rapportert i studiene, å tilsvare den risikoreduksjonen (per mmol/l reduksjon i LDL-C) som er rapportert i CTTC. Amgen benytter derfor i sitt base case en 22% nedgang i CV-hendelser per mmol/l reduksjon i LDL-C, hentet fra CTTC 2010 (13). Reduksjon i LDL-C ved bruk av evolokumab er hentet fra FOURIER, og satt til at behandling med evolokumab reduserer LDL-C med 59% fra baseline LDL-C nivå.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket foretrekker i utgangspunktet effektestimater hentet direkte fra de kliniske studiene som ligger til grunn, evt fra metaanalyser gjort på tilsvarende virkestoff. Metaanalysene fra CTTC beskriver sammenhengen mellom statinbehandling og reduksjon i CV-hendelser, og omfatter derfor ikke effekt av evolokumab på reduksjon i CV-hendelser. Legemiddelverket spurte hvorfor Amgen ikke bruker data fra FOURIER til å modellere denne sammenhengen. Amgen begrunnet dette med at data fra CTTC var mer robuste enn data fra FOURIER vedrørende denne sammenhengen på grunn av lengre oppfølgingstid, og at det er reduksjonen i LDL-C i seg selv som er interessant i forhold til å redusere risiko for CV-hendelser og ikke nødvendigvis om det er statiner eller evolokumab som er årsaken til reduksjon i LDL-C. Videre viste Amgen at resultatene fra den brukte CTTC analysen stemmer godt overens sammenlignet med resultatene fra FOURIERs sekundære endepunkt med referanse til en studie av Ference et al 2018 (17). Denne vurderingen støttes også i anbefalingene fra ESC/EAS (18). Legemiddelverket godtok derfor å legge data fra CTTC til grunn for å modellere sammenhengen mellom reduksjon i LDL-C og reduksjon i risiko for CV-hendelser ved behandling med evolokumab. Likevel mener Legemiddelverket at det bør benyttes den seneste oppdaterte utgaven av CTTC-analysen. Dette er ikke 2010-versjonen, men en oppdatert versjon fra 2012-15 (19). Amgen mener blant annet at studieutvalget og fokus i metaanalysene fra 2012-15 ikke samsvarer like godt med populasjonen og effektmål i deres egne data, og dermed er den mest oppdaterte analysen ikke like aktuell å benytte i base case. Legemiddelverket mener på sin side at det som hovedregel bør benyttes mest mulig oppdaterte kilder i analysene og velger derfor å benytte de nyeste CTTC tallene i sin analyse. Denne versjonen av CTTC-metaanalysen angir en 21% nedgang i CV hendelser per mmol reduksjon i LDL-C.

Legemiddelverket har endret effektestimater for reduksjon av CV-hendelser forbundet med reduksjon i LDL-C.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I FOURIER var det ingen signifikant forskjell mellom bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk placebo vs. evolokumab. Alvorlige bivirkninger; SAEs, ble rapportert hos 24,8% av pasientene i evolokumab-gruppen og 24,7% i placebogruppen. Graden av pasienter som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger var lav for evolokumab (4,4%) og lik den for placebo (4,2%). Utvikling av nøytraliserende antistoffer forekom ikke hos noen pasient.

Innsendt modell

Bivirkninger er ikke modellert i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Den gjennomsnittlige observasjonstiden i FOURIER var 2,2 år. Observasjonstiden kan være noe for kort for å fange opp potensielle sjeldne og alvorlige bivirkninger ved bruk av evolokumab. Dette bringer noe usikkerhet inn i analysen av bivirkninger. Legemiddelverket aksepterer imidlertid at det

ikke modelleres bivirkninger da det på det nåværende tidspunkt ikke foreligger data som indikerer forskjeller i bivirkninger mellom placebo og evolokumab.

Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Det er ikke benyttet data fra kliniske studier som er utført på evolokumab for å dokumentere helserelatert livskvalitet.

Helserelatert livskvalitet relatert til CV hendelser er i den helseøkonomiske analysen basert på en studie av Matza et al (20). I studien til Matza et al. er det skissert hypotetiske helsetilstander (vignetter) som er verdsatt av en generell befolkning basert på time trade-off (TTO) metodikk. Det er ikke gjort pasientrapporterte målinger basert på generiske måleinstrumenter som for eksempel EQ-5D i denne studien. Legemiddelverket mener det er en svakhet at Amgen ikke har utført litteratursøk for å identifisere andre studier som eventuelt har rapportert helserelatert livskvalitet for relevante pasientgrupper. Helserelatert livskvalitet for pasienter som ikke har hatt CV hendelser er basert på data fra Burstrøm et al. 2007 (21) som har målt livskvalitet i den svenske befolkningen.

Innsendt modell

Basert på studien til Matza et al. er følgende nyttevekter benyttet i de forskjellige helsetilstandene:

Tabell 3: Nyttvekter brukt i hovedanalysen til Amgen (kilde: innsendt modell)

| | |
|-----------------------------|---------------|
| MI | 0.6720 |
| IS | 0.3270 |
| PostMI | 0.8240 |
| PostIS | 0.5240 |
| oASCVD | 0.8240 |
| PostIS•PostMI | 0.5240 |
| oASCVD•PostMI | 0.8240 |
| oASCVD•PostIS | 0.5240 |
| oASCVD•PostIS•PostMI | 0.5240 |

Aldersjustering av nyttevekter er i opprinnelig innsendt modell kun benyttet på pasienter som ikke har hatt CV hendelser, og ikke for helsetilstandene relatert til CV hendelser. Det er ikke inkludert helsetap i forbindelse med bivirkninger av behandling i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er skeptisk til de anvendte nyttevektene for CV hendelser basert på studien til Matza et al., fordi valget av denne studien verken er begrunnet eller supplert med litteratursøk. Metodikken som ligger til grunn for studien er heller ikke i henhold til anbefalingene i

Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (7). Legemiddelverket godtar derfor ikke at de anvendte nyttevektene relatert til CV hendelser kun blir basert på studien til Matza et al. Nyttvektene har vist seg å være vesentlig forskjellig fra det som ble innsendt av Amgen til National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i forbindelse med evalueringen av evolokumab i England. Disse nyttevektene ble også brukt i Legemiddelverkets metodevurdering av PCSK9 hemmeren alirocumab (Praluent) i 2016 (8) .

På bakgrunn av dette, og med hensyn til konsistens med metodevurderingen av alirocumab mener Legemiddelverket at dersom nyttevektene for CV hendelser ikke skal baseres på NICE sine retningslinjer, må det utføres et systematisk litteratursøk som grunnlag for endring av nyttevektene. Amgen har derfor sendt inn en oppdatert modell hvor nyttevekter relatert til CV hendelser er i henhold til NICE og tidligere metodevurderinger, disse er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Nyttvekter brukt i oppdatert analyse

| | |
|-----------------------------|---------------|
| MI | 0.7600 |
| IS | 0.6280 |
| PostMI | 0.8800 |
| PostIS | 0.6280 |
| oASCVD | 0.8800 |
| PostIS•PostMI | 0.6280 |
| oASCVD•PostMI | 0.8800 |
| oASCVD•PostIS | 0.6280 |
| oASCVD•PostIS•PostMI | 0.6280 |

I den oppdaterte modellen er det også, etter oppfordring fra Legemiddelverket, lagt inn aldersjustering av nyttevekter relatert til CV hendelser. Aldersjusteringene har blitt korrigert av Legemiddelverket slik at de er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Nyttevekter for pasienter som ikke har hatt CV hendelser er i opprinnelig modell basert på en studie av Burstrøm et al. 2007(21). Legemiddelverket mener dette er en relevant kilde, men at andre studier er mer relevante, henholdsvis Burstrøm et al 2001 (22) og Sun et al. 2012 (23). Disse studiene ligger til grunn for alvorlighetsberegningene beskrevet i Legemiddelverkets retningslinjer. Av hensyn til konsistens mellom den helseøkonomiske analysen og alvorlighetsberegningene mener derfor Legemiddelverket at nyttevekter basert på Burstrøm et al 2001 og Sun et al 2012 bør benyttes i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har endret nyttevektene som lå til grunn i den opprinnelige modellen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Amgen har levert inn kostnad-per-QALY analyse (CUA) basert på en modell der evolokumab gitt i tillegg til standardbehandling med statiner og ezetimib sammenlignes med standardbehandling med statiner og ezetimib alene. Modellen beregner merkostnader og helsegevinster i form av vunne leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALY) for kolesterolsenkende legemiddelbehandling med evolokumab. Amgen har beregnet kostnadseffektiviteten av evolokumab i 6 ulike pasientpopulasjoner.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innleverte helseøkonomiske analysen er basert på en Markov-modell som følger kohorter av pasienter gjennom ulike helsestadier basert på forskjellige kardiovaskulære hendelser. Grovt sett kan modellen oppsummeres på følgende måte:

1. Det estimeres en utgangsrisiko for CV hendelser i de aktuelle pasientpopulasjonene for pasienter som får standardbehandlingen med statiner og ezetimib. Basert på denne beregnes det overgangssannsynligheter mellom de ulike helsestadiene i modellen.
2. Det estimeres hvor mye 1 mmol/l reduksjon i LDL-C representerer i form av reduksjon i CV-hendelser.
3. Det estimeres hvor stor reduksjon i LDL-C som oppnås ved bruk av evolokumab som tilleggsbehandling til statiner og ezetimib.
4. På bakgrunn av dette beregnes kostnader og nytte forbundet med behandlingalternativene som sammenlignes i en inkrementell kostnad-effekt ratio (IKER).

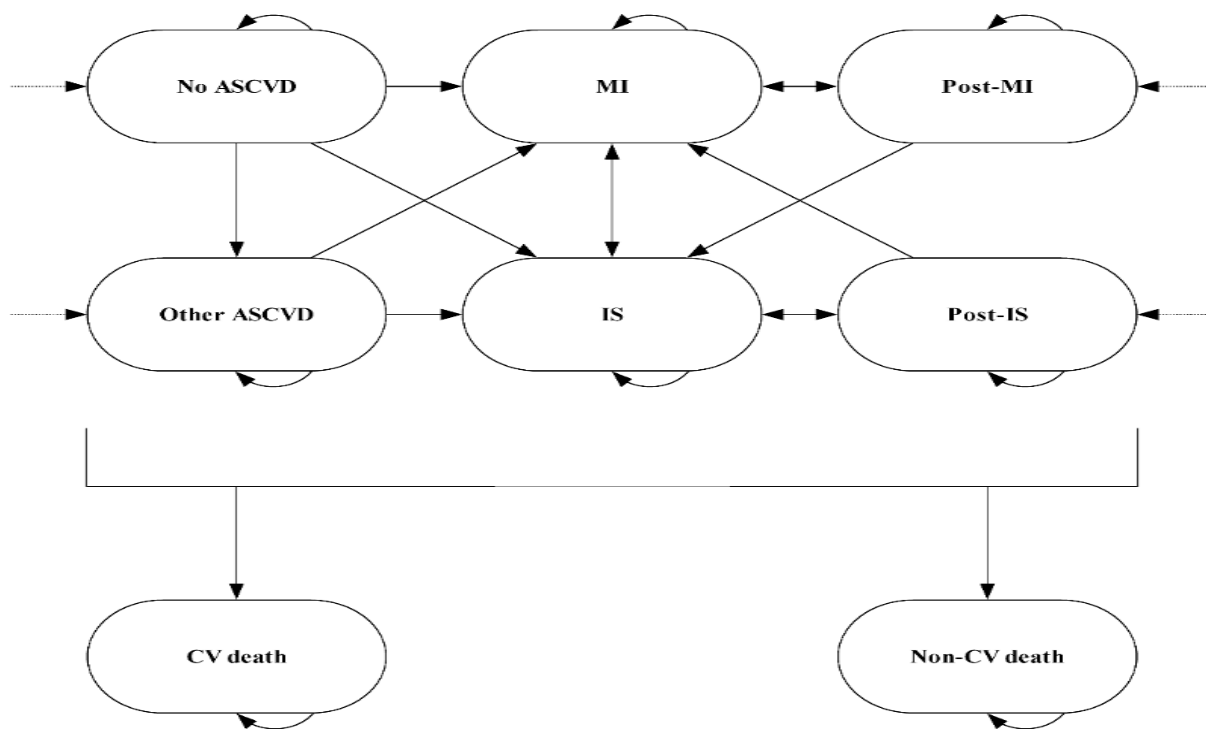
Helsestadiene er definert i Tabell 6. Pasientpopulasjonene som modelleres er delt opp i seks ulike populasjoner som vist i tabellen under.

Tabell 5: Pasientpopulasjoner i modellen

| Pasientpopulasjoner i modellen | LDL-C nivå |
|--|-------------|
| FH primær forebyggende behandling | ≥3.4 mmol/l |
| FH sekundær forebyggende behandling | ≥1.8 mmol/l |
| ASCVD | ≥3.4mmol/l |
| ASCVD med diabetes | ≥2.6 mmol/l |
| ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | ≥2.6 mmol/l |
| ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | ≥2.6 mmol/l |

Pasientpopulasjonene modelleres separat, men i samme modellstruktur. Modellen er bygd opp av 8 helsestadier som vist i Figur 1. Pilene i figuren angir hvilke helsestadier pasienter kan gå gjennom på bakgrunn av om CV hendelser inntreffer eller ikke.

Figur 1: Modellstruktur- (kilde: søknad)



Tabell 6: Helsestadier i modellen

| Helsestadier | |
|--------------|--|
| No ASCVD | Ingen kardiovaskulære hendelser |
| Other ASCVD | Andre kardiovaskulære hendelser som angina pectoris, perifer karsykdom, carotistenose, «transient ischemic stroke», elective revascularisation |
| MI | Hjerteinfarkt første år etter hendelsen |
| Post MI | Hjerteinfarkt påfølgende år |
| IS | Iskemisk hjerneslag første år etter hendelsen |
| Post IS | Iskemisk hjerneslag påfølgende år |
| CV death | Død pga kardiovaskulær hendelse |
| Non-CV death | Død pga annen årsak enn kardiovaskulær hendelse |

For å ta hensyn til tidligere hendelser er det i modellen inkludert 10 kompositt helsestadier, som er kombinasjoner av en eller flere av hovedstadiene⁶. Dette for å kunne justere risikoen for nye CV

⁶ F eks vil en pasient som både har hatt både slag og hjerteinfarkt være i kompositt-helsestadiet PostIS+PostMI

hendelser på bakgrunn av sykdomshistorikk. Til alle helsestadiene er det tilegnet kostnader, nyttevekter og risiko for å oppleve påfølgende CV-hendelser i løpet av en syklus i modellen. I kompositt-helsestadiene gjøres det en konservativ antagelse om at den høyeste kostnaden og den laveste nyttevekten av de sammenslåtte helsestadiene er gjeldende for kompositt helsestadiet. Modellen akkumulerer kostnader og nytte forbundet med å oppholde seg i hvert helsestadium gjennom hele analysens tidsperspektiv.

Modellen har et livstidsperspektiv for beregning av kostnader og QALYs. Pasientene går inn i modellen enten i tilstanden «no ASCVD», «post MI», «post IS» eller «other ASCVD» avhengig av tidligere sykdomshistorikk. Sykluslengden er på ett år, og man kan kun bevege seg til et nytt helsestadium i hver syklus. Det er derimot ikke noen øvre grense for hvor mange hendelser som kan finne sted i ulike sykluser over en livstid. Det antas at hendelsene inntreffer halvveis inn i hver syklus⁷. Pasientene i modellen kan dø på grunn av kardiovaskulære hendelser eller av andre årsaker (CV death og non-CV death). Kardiovaskulær dødelighet beregnes på bakgrunn av risiko for CV hendelser som modellen predikerer, mens død av andre årsaker er basert på dødelighetstabeller fra Statistiska Centralbyrån i Sverige for den generelle befolkningen (24).

Risikoen for CV hendelser ved behandling med kolesterolsenkende legemidlene i modellen avhenger av utgangsriskoen for slike hendelser i pasientpopulasjonene, pasientkarakteristikker for pasientpopulasjonene samt justeringsfaktorer relatert til økende alder, tidligere CV hendelser og reduksjon i LDL-C nivå. Utgangsriskoen for CV hendelser varierer mellom de aktuelle pasientpopulasjonene og er beregnet/antatt med utgangspunkt i data fra Nederland og Sverige. For pasientpopulasjonen FH primær forebyggende behandling (FH PP) er utgangsriskoen for CV hendelser basert på data fra et screening program i Nederland (25). Utgangsrisiko i de andre pasientpopulasjonene er basert på bestilte data fra en svensk retrospektiv kohort studie (26) og registerdata fra det nasjonale kvalitetsregisteret SEPHIA i Sverige(27). For pasientpopulasjonen familiær hyperkolesterolemi sekundær forebyggende behandling (FH SP) antar Amgen at utgangsriskoen for CV hendelser er tilsvarende som for pasienter som har etablert kardiovaskulær sykdom og diabetes. Utgangsriskoen justeres for relevante pasientkarakteristikker i de forskjellige pasientpopulasjonene. Antatt utgangsrisiko for CV hendelser for de omsøkte pasientpopulasjonene er vist i Tabell 7. Den årlige risikoen for CV hendelser som inngår i modellen er vist i kolonne 4.

⁷ Half-cycle correction.

Tabell 7: Antatt utgangsrisiko for CV hendelser i de omsøkte pasientpopulasjonene

| Cohort | Event Count | Patient-years | Rate ^a per 100 Patient-years | 10-year CV Risk |
|---|-------------|---------------|---|-----------------|
| FH PP patients with LDL-C \geq 3.4 mmol/L | 283 | 21,831 | 4.26 ^c | 27% |
| FH SP patients with LDL-C \geq 1.8 mmol/L | 8,984 | 122,524 | 7.33 ^b | 46% |
| ASCVD patients and LDL-C \geq 2.6 mmol/L | 22,427 | 356,308 | 6.29 | 57% |
| ASCVD patients with diabetes and LDL-C \geq 2.6 mmol/L | 8,984 | 122,524 | 7.33 ^b | 54% |
| Patients with recurrent coronary events and LDL-C \geq 2.6 mmol/L | 22,427 | 356,308 | 6.29 | 57% |
| Patients with MI and LDL-C \geq 2.6 mmol/L | 22,427 | 356,308 | 6.29 | 49% |

^aAnnual composite event rate including MI, IS, CV death.

^bThe number of events and patient-years includes fatal and non-fatal CV events. Since the model uses a rate of non-fatal events we assumed that 40% of the events were fatal, taken as the mid-point of stated fatal event rates in Huijgen et al (in this publication it is mentioned that fatal ASCVD constitutes 30-50% of incident CV events). The rate is also adjusted by accounting for a 26% rate of diagnosis in Norway [41].

Pasientkarakteristikk for de relevante pasientpopulasjonene er hentet fra følgende kilder:

- FH PP: RUTHERFORD-2 studien (28, 29).
- FH SP: Studie av Bogsrud et al (30).
- Pasientkarakteristika i de øvrige pasientpopulasjonene er hentet fra svensk kohortstudie og det svenske SEPHIA registeret (26, 27).

Pasientkarakteristika som ligger til grunn i de aktuelle pasientpopulasjonene er vist i Tabell 2 i kapittel 3.1.

Øvrige faktorer som påvirker overgangssannsynlighetene i modellen er vist i Tabell 8.

Justeringsfaktorene er uavhengig av pasientkarakteristika, og er identisk i alle de omsøkte pasientpopulasjonene. Justeringsfaktorene tilknyttet alder og tidligere kardiovaskulære hendelser (vascular beds) er basert på en studie av Wilson et al (31). Risikoreduksjon som følge av reduksjon i LDL-C nivå er basert på metaanalysen fra CTTC fra 2010 (13).

Tabell 8: Multiplikative justeringsfaktorer for risiko for CV hendelser

| Input | HR/RR | Reference |
|--|-------|------------------------|
| HR per 1 year increase in age | 1.03 | Wilson et al 2012 [45] |
| HR for 2 vascular beds (reference: 1 vascular bed) | 1.35 | Wilson et al 2012 [45] |
| HR for 3 vascular beds (reference: 1 vascular bed) | 1.83 | Wilson et al 2012 [45] |
| HR for CV event in past year | 1.46 | Wilson et al 2012 [45] |
| RR per 1 mmol/L decrease in LDL-C | 0.78 | CTTC 2010 [46] |

Effekten av evolokumab på LDL-C hentes i modellen fra FOURIER-studien. Studien viste en gjennomsnittlig relativ risikoreduksjon på 59% sammenlignet med placebo.

Det gjøres en rekke forutsetninger i modellen. Blant annet antas det at effekten evolokumab gir på risiko for den første CV-hendelsen også vil virke på risikoen for alle påfølgende hendelser. Videre antas det at den relative reduksjonen i antall CV-hendelser per mmol/l kolesterol nedgang er uavhengig av hvilket LDL-C pasienten har ved behandlingsstart, uavhengig av årsak til hyperkolesterolemi og uavhengig av prognostiske faktorer som alder, kjønn, sykehistorie og komorbiditet. Det antas også at effekten av evolokumab på reduksjon i LDL-C er konstant og varer livet ut. I FOURIER var median observasjonstid på 2.2 år (12).

Legemiddelverkets vurdering

Forekomsten av CV-hendelser og død i modellen er svært høy både for intervensjonsarm og komparatorarm, trolig noe høy sammenlignet med klinisk praksis. Det kan delvis skyldes at pasientene i modellen (sekundærforebyggende behandling) har høy alder (71 år), og det er forventet at mange av disse vil oppleve en ny CV-hendelse. Med 2,2 års median oppfølgingstid i FOURIER ble til sammenligning CV-hendelse (primært endepunkt) sett hos 9,8 % i evolokumab-armen og 11,3 % i komparator-armen, men Legemiddelverket anerkjenner at de modellerte pasientene har en høyere risiko enn FOURIER-populasjonen. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt mente også at det totale antall CV hendelser som modellen predikerer virker noe høyt. Legemiddelverket sammenlignet også de kliniske resultatene fra modellen med det som ble rapportert i metodevurderingen av alirokumab (Praluent)(8), som også er en PCSK9 hemmer. Forskjellen i resultatene er ikke større enn det som må forventes ved bruk av ulike modeller.

I og med at CV-risiko er estimert utfra ulike kilder og justeringsfaktorer, er det svært vanskelig å validere CV-risikoen for de ulike pasientpopulasjonene separat. Legemiddelverket har gjort en sammenligning med en tidligere metodevurdering av PCSK9-hemmere, og vi ser at baseline CV-risiko i de to metodevurderingene fremstår nokså likt. Legemiddelverket aksepterer derfor modelleringen

av baseline risiko for CV-hendelser. Dødelighet som ikke er relatert til CV hendelser, er i modellen basert på dødelighetstabeller for den generelle befolkningen i Sverige. Legemiddelverket mener denne dødeligheten burde vært basert på norske data fra Statistisk sentralbyrå, og endret dette i sine analyser.

Amgen har benyttet en velkjent modelltype (Markov modell) som grunnlag for å beregne kostnadseffektiviteten. Modellen er ny i forhold til den forrige metodevurderingen av evolokumab, der Legemiddelverket vurderte at den innsendte modellen ikke var egnet for metodevurderingen (14). Modellen er åpen for å endre input data slik at Legemiddelverket kan gjøre egne analyser/scenarier.

Legemiddelverket mener den innsendte modellen er unødvendig komplisert. Bruken av kompositthelsestadier i modellen er problematisk, da det finnes lite data på hvordan pasienter beveger seg mellom disse stadiene i klinisk praksis. At det brukes mange kompositte helsestadier bidrar til å øke usikkerheten rundt overførbarheten av resultatene fra modellen til klinisk praksis.

Input data i modellen er i liten grad basert på de kliniske studiene som er gjort med evolokumab. Det gjøres mange antagelser basert på andre kilder. Disse er ikke understøttet av litteratursøk, og det er derfor en omfattende jobb å vurdere om de ulike kildene er representative i forhold til annen relevant dokumentasjon som eventuelt foreligger. Det er dermed også risiko for seleksjonsbias, dvs at det er valgt ut enkelte studier som ikke nødvendigvis samsvarer med det totale kunnskapsgrunnlaget.

Det brukes også registerdata fra andre land, selv om det finnes norske register som kunne vært benyttet. Legemiddelverket mener det kunne vært hensiktsmessig med en mindre komplisert modell som i større grad var tilpasset de data som foreligger enn å lage en komplisert modell som i større grad baseres på antagelser med begrenset dokumentasjon. Bruken av en komplisert modellstruktur kombinert med utstrakt bruk av antagelser og data hentet fra andre kilder krever mye ressursbruk med tanke på å validere både modell og input data. Legemiddelverket har ikke hatt kapasitet til å kvalitetssikre all informasjonen som den helseøkonomiske modellen bygger på. Legemiddelverket har fokusert på de antatt viktigste parameterne og sammenhengene i modellen.

På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er betydelig usikkerhet knyttet til hvilken grad resultatene i modellen er overførbar til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket etterspurte derfor en validering av resultatene mot norske forhold. For å vise ekstern validitet har Amgen vist at modellen gir sammenlignbare resultater med en studie gjort i Norge av Mundal et al 2016 (32) i forbindelse med akutte hjerteinfarkt. Amgen har også vist at modellen estimerer resultater som er sammenlignbare med det som er sett i de svenske registrene som ligger til grunn i flere av de omsøkte pasientpopulasjonene.

Legemiddelverket mener også det er usikkerhet knyttet til antagelsene i modellen om at effekten av behandling med evolokumab holdes konstant over tid, at effekten er uavhengig av baseline LDL-C nivå og også at justeringsfaktorene som benyttes i modellen antas å være uavhengige av hverandre.

Basert på en helhetsvurdering har Legemiddelverket valgt å godta den innsendte modellen, men mener likevel det er stor usikkerhet i resultatene modellen predikerer. På grunn av alle antagelsene og forutsetningene som ligger til grunn for modellen er Legemiddelverket også usikre på hvor godt egnet modellen er til å differensiere kostnadseffektiviteten mellom de ulike pasientpopulasjonene.

Legemiddelverket godtar den innsendte helseøkonomiske modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er basert på et utvidet helsetjenesteperspektiv, der merverdiavgift tilknyttet legemiddelkostnader er utelatt. Både kostnader og nytte diskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Analysen har et livstidsperspektiv, der modellen kjøres til alle pasientene som går inn i modellen er døde.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet i den innsendte helseøkonomiske analysen er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader:

Legemiddelkostnader i modellen inkluderer kostnader ved bruk av evolokumab, statiner og ezetimib. Disse er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase og er presentert uten merverdiavgift og uten rabatt. Årlige legemiddelkostnader er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Årlige legemiddelkostnader i modellen eks mva (kilde: Amgen)

| Medication | Annual cost (NOK) | Reference |
|--|-------------------|-----------|
| High-intensity statin (atorvastatin 40 mg) | 336.68 | [75] |
| Ezetimibe 10 mg (QD) | 4149.08 | [75] |
| Evolocumab 140 mg (Q2W) | 56,326.40 | [75] |

QD, once daily; Q2W, every 2 weeks.
Source: NoMA medicine database [75]

Kostnader i ulike helsestadier:

Inkluderte kostnader forbundet med de ulike helsestadiene i modellen er basert på en tidligere helseøkonomisk modell av kardiovaskulær sykdom i Norge (33). Enhetskostnader er hentet fra Normaltariffen til Den norske legeforening, DRG koder fra regelverket om innsatsstyrt finansiering fra 2015, samt antagelser gjort av Amgen. Årskostnader forbundet med de ulike helsestadiene er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Årskostnader i ulike helsestadier i modellen (kilde: Amgen)

| Modelled health state | Annual cost (NOK) | | Reference |
|----------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------|
| | Acute (year 1) | Post-event (subsequent years) | |
| No CVD | 0.00 | – | Assumption |
| ASCVD | – | 2,134 | Assumption [†] |
| Myocardial infarction (MI) | 161,771 ^a | 2,134 | [76-79] |
| Ischaemic stroke (IS) | 201,659 | 2,134 | [76, 77, 79, 80] |
| CVD death | 50,329 | – | [76-79] |
| Non-CVD death | 0 | – | Assumption |

[†] Costs for established cardiovascular disease (ECVD) are assumed to be equal to the costs of being in the state post-ACS/IS (NOK 2,134.00)

[‡] Costs for fatal IS are assumed to be equal to the costs of dying a cardiac death in hospital (NOK 50,329.00).

^aWe assume that 45.8% of acute MI patients receive PCI, at a cost of 53,365 NOK per PCI [81]. We therefore add 45.8% of the cost of PCI to the cost of acute MI (which is 137,179).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ingen store innvendinger mot beregningen av kostnader i modellen. Enhetskostnadene som er benyttet er hentet fra relevante kilder. Legemiddelverket er imidlertid skeptisk til at kostnaden ved død som følge av kardiovaskulære hendelser er realistisk, da det antas at alle disse pasientene dør etter innleggelse på sykehus. Endring i denne kostnaden har imidlertid liten betydning for resultatene. Etter at refusjonssøknaden ble sendt inn har ezetimib mistet sin patentbeskyttelse og fått konkurranse av generiske preparater. På grunn av trinnprissystemet er derfor legemiddelkostnadene ved bruk av ezetimib blitt betydelig redusert. Siden ezetimib brukes i begge armene i den helseøkonomiske modellen har dette imidlertid minimal betydning for resultatene av analysen, og Legemiddelverket har derfor ikke korrigert modellen med trinnpris for ezetimib.

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadene.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatene fra hovedanalysen til Amgen er presentert separat for de omsøkte pasientpopulasjonene i tabellen under. Legemiddelkostnadene er basert på maks AUP uten merverdiavgift.

Tabell 11: Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) for de omsøkte pasientgruppene.

| | evolokumab + statiner + ezetimib | statiner + ezetimib | Differanse |
|---|--|---------------------------|------------|
| Totale kostnader | | | |
| 1) FH primær forebyggende behandling | 895 265 | 161 139 | 734 126 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | 741 884 | 186 272 | 555 612 |
| 3) ASCVD | 547 262 | 158 073 | 389 189 |
| 4) ASCVD med diabetes | 552 657 | 152 093 | 400 564 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | 542 182 | 157 560 | 384 623 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | 564 902 | 144 250 | 420 652 |
| Totale QALYs | | | |
| 1) FH primær forebyggende behandling | 13,06 | 11,81 | 1,25 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | 9,58 | 8,64 | 0,94 |
| 3) ASCVD | 6,45 | 5,55 | 0,90 |
| 4) ASCVD med diabetes | 6,47 | 5,81 | 0,66 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | 6,78 | 6,03 | 0,74 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | 7,35 | 6,68 | 0,67 |
| Merkostnad per vunnet QALY (IKER) | | | |
| 1. FH primær forebyggende behandling | | 588 726 | |
| 2. FH sekundær forebyggende behandling | | 593 888 | |
| 3. ASCVD | | 430 916 | |
| 4. ASCVD med diabetes | | 607 659 | |
| 5. ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | | 516 972 | |
| 6. ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | | 627 191 | |

4.2.2 Legemiddelverkets analyse (med maks AUP eks mva)

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i hovedanalysen til Amgen bortsett fra følgende:

- Nyttevekter for CV hendelser i henhold til tidligere metodevurderinger av PCSK9 hemmere i Norge samt innsendt dokumentasjon for vurdering av evolokumab i England. Dette er beskrevet i kapittel 3.4.3.
- Nyttevekter for pasienter uten CV hendelser basert på Burstrøm et al 2001 og Sun et al 2012. Dette er beskrevet i kapittel 3.4.3.
- Aldersjustering av nyttevekter basert på prinsippet for aldersjustering som beskrevet i Legemiddelverkets retningslinjer.

- Reduksjon i CV hendelser som følge av redusert LDL-C nivå er basert på den oppdaterte metaanalysen fra CTTC 2015. Dette er beskrevet i kapittel 3.4.1.
- Justering av pasientpopulasjoner med hensyn på LDL-C nivå ved initiering av behandling med evolokumab basert på anbefalinger fra ESC/EAS og norske klinikere.
- Dødelighet som ikke er relatert til CV hendelser er basert på dødelighetstabeller fra Norge. Dette er beskrevet i kapittel 4.1.

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedscenario for de aktuelle pasientpopulasjonene, når legemiddelkostnadene er basert på maks AUP eks mva, er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) i Legemiddelverkets hovedscenario

| | evolokumab + statiner + ezetimib | statiner + ezetimib | Differanse |
|---|---|------------------------------------|-------------------|
| Totale kostnader | | | |
| 1) FH primær forebyggende behandling | 864 411 | 160 517 | 703 894 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | 691 475 | 191 431 | 500 044 |
| 3) ASCVD | 509 293 | 149 917 | 359 376 |
| 4) ASCVD med diabetes | 516 539 | 143 047 | 373 492 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | 507 671 | 148 662 | 359 009 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | 526 771 | 135 153 | 391 618 |
| Totale QALYs | | | |
| 1) FH primær forebyggende behandling | 12,20 | 11,16 | 1,05 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | 8,57 | 7,63 | 0,94 |
| 3) ASCVD | 5,73 | 5,09 | 0,65 |
| 4) ASCVD med diabetes | 5,79 | 5,33 | 0,46 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | 5,97 | 5,46 | 0,51 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | 6,43 | 5,98 | 0,45 |
| Merkostnad per vunnet QALY (IKER) | | | |
| 1) FH primær forebyggende behandling | | 672 522 | |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | | 526 910 | |
| 3) ASCVD | | 556 818 | |
| 4) ASCVD med diabetes | | 815 150 | |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | | 703 162 | |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | | 864 636 | |

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

I modellen kan det kjøres deterministiske sensitivitetsanalyser som presenteres i tornado diagram. Sensitivitetsanalysene utføres som enveis sensitivitetsanalyser som inkluderer endringer i parametere relatert til kostnader og nytte i de forskjellige helsestadiene, endring i effekten av reduksjon i LDL-C nivå på CV hendelser og endringer i justeringsfaktorene som vist i Tabell 8. Tornodiagrammene viste at resultatene, i form av IKER, er robuste i forhold til enkeltvis endringer i de inkluderte parameterne. Størst innvirkning på resultatene av de inkluderte parameterne var knyttet til effekten av redusert LDL-C på kardiovaskulær død. Effekten av redusert LDL-C på

kardiovaskulær død er basert på metaanalysen fra CTTC 2012-2015. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å anta at effekten av evolokumab er forskjellig fra statiner med hensyn til reduksjon i risiko for CV hendelser per mmol/L reduksjon i LDL-C nivå. Dette er også bekreftet i en studie av Ference et al.(17) som sammenlignet data fra FOURIER studien med tilsvarende oppfølgingsperiode i metaanalyser fra CTTC. Legemiddelverket har også godtatt denne antagelsen i tidligere metodevurderinger av PCSK9-hemmere og ser ingen grunn til å legge stor vekt på usikkerheten i denne parameteren. Endringer i de andre parameterne som var inkludert i Amgen sine enveis sensitivitetsanalyser ga ikke vesentlige endringer i resultatene. Amgen har imidlertid ikke utført sensitivitetsanalyser på alle parametere i modellen som kan ha betydning for resultatene.

Som beskrevet i kapittel 4.1 mener Legemiddelverket imidlertid det er en vesentlig usikkerhet i utgangsrisikoen for CV hendelser i de omsøkte pasientpopulasjonene, dvs estimert risiko for CV hendelser per år i modellen. Legemiddelverket ønsket også å teste hvordan endringer i antagelsen om konstant effekt av evolokumab over tid påvirket resultatene i analysene. Disse antagelsene ble ikke undersøkt i sensitivitetsanalysene fra Amgen, og Legemiddelverket utførte derfor egne sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets scenario.

Sensitivitetsanalysene viste at resultatene i modellen er følsomme i forhold til endringer i disse parameterne.

Utførte sensitivitetsanalyser indikerer at endringer i følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for evolokumab
 - o Lavere pris reduserer IKER
- Effekten av evolokumab på reduksjon i LDL-C (antagelsen om konstant effekt)
 - o Reduksjon i effekt øker IKER
- Utgangsrisiko for CV hendelser i de omsøkte pasientpopulasjonene.
 - o Lavere utgangsrisiko reduserer IKER
- Gjennomsnittlig LDL-C nivå i pasientpopulasjonene
 - o Lavere gjennomsnittlig LDL-C nivå øker IKER

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av evolokumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir når legemiddelprisen for evolokumab er basert på maksimal AUP uten merverdiavgift. Merkestnad per vunnet QALY (IKER) for behandling med evolokumab i tillegg til standardbehandling med statiner og ezetimib sammenlignet standardbehandling med statiner og ezetimib alene er vist i Tabell 13. Tabellen viser IKER separat for de aktuelle pasientpopulasjonene.

Tabell 13: IKER for aktuelle pasientpopulasjoner med maks AUP eks mva

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | IKER (NOK/QALY) |
|---|----------------|-----------------|
| 1) FH primær forebyggende behandling | > 3,6 | 640 794 |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | >2,6 | 506 664 |
| 3) ASCVD | >3,6 | 533 626 |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 | 761 190 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 | 661 331 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | >2,6 | 805 858 |

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten i analysene for alle de seks aktuelle pasientpopulasjoene. Legemiddelverket mener derfor at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten når legemiddelprisen for evolokumab er basert på maksimal AUP uten merverdiavgift.

Dersom legemiddelprisen baseres på maks AUP inkludert merverdiavgift vil budsjettkonsekvensene ved å innvilge forhåndsgodkjent refusjon til alle pasientpopulasjonene også overstige fullmaktsgrensen på 100 millioner NOK i år 5 etter eventuell refusjon, se Tabell 16.

Legemiddelverket mener at kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon for behandling med evolokumab ikke er tilfredsstillt og at forhåndsgodkjent refusjon derfor ikke kan innvilges når legemiddelprisen for evolokumab er basert på maks AUP.

5 PRISFORHANDLINGER

På bakgrunn av konklusjonen i kapittel 4.3 var det behov for en reduksjon i legemiddelprisen for evolokumab for at behandlingen skulle kunne anses som kostnadseffektiv og eventuelt innvilges refusjon.

Det ble innledet prisforhandlinger mellom Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) og Amgen i mai 2018, som resulterte i en konfidensiell refusjonspris på evolokumab. Under prisforhandlingene var også Helsedirektoratet og Legemiddelverket involvert. Dette var første gang LIS var involvert i prisforhandlinger i blåreseptordningen. Det er også nytt, i blåreseptordningen, at tilbudt refusjonspris kan holdes konfidensiell og derfor unntas offentlighet. Prosessen var komplisert og tidkrevende.

5.1 PRISTILBUD

I desember 2018 ga Amgen tilbud om følgende konfidensielle refusjonspriser for evolokumab.

| Preparat | Pakningsstørrelse | Styrke | Varenummer | Maks AUP inkl. mva | Konfidensiell refusjonspris inkl. mva |
|----------|-------------------|----------|------------|-----------------------|---|
| Repatha | 1x1 ml | 140mg/ml | 97603 | kr 2 735,90 | ■■■■■■■■■■ |
| Repatha | 2x1ml | 140mg/ml | 586312 | kr 5 435,40 | ■■■■■■■■■■ |
| Repatha | 3x2x1 ml | 140mg/ml | 377249 | kr 16 233,80 | ■■■■■■■■■■ |

5.2 LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE (MED KONFIDENSIELL REFUSJONSPRIS EKS MVA)

Legemiddelverket oppdaterte sin hovedanalyse med legemiddelpris for evolokumab basert på konfidensiell refusjonspris eks mva. Alle andre parametere ble holdt uendret.

Tabell 14: IKER for aktuelle pasientpopulasjoner med konfidensiell refusjonspris eks mva.

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | IKER (NOK/QALY) |
|---|-------------------|--------------------|
| 1) FH primær forebyggende behandling | > 3,6 | ■■■■■■■■■■ |
| 2) FH sekundær forebyggende behandling | >2,6 | ■■■■■■■■■■ |
| 3) ASCVD | >3,6 | ■■■■■■■■■■ |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 | ■■■■■■■■■■ |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 | ■■■■■■■■■■ |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | >2,6 | ■■■■■■■■■■ |

5.3 USIKKERHET

Legemiddelverket mener at den samlede usikkerheten rundt resultatene fra den helseøkonomiske analysen er betydelig. Dette er omtalt i kapittel 4.1. Prioriteringsmeldingen åpner for at skjønsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak dersom det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen, ved at «*Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet*»(34). I en totalvurdering har Legemiddelverket likevel ikke lagt ekstra vekt på usikkerhet i beslutningen om behandling med evolokumab kan anses som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med standardbehandling med statiner/ezetimib. Dette på bakgrunn av at det også finnes konservative antagelser i den helseøkonomiske analysen som til en viss grad reduserer den samlede usikkerheten. Dersom stor usikkerhet rundt resultatene skulle tillegges ekstra vekt i beslutningen mener Legemiddelverket at dette kan medføre at usikkerheten vektlegges i for stor grad.

5.4 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET ETTER PRISFORHANDLINGER

Resultatene i Tabell 14 indikerer at IKER for alle de aktuelle pasientpopulasjonene, bortsett fra pasientpopulasjon 6 (ASCVD med tidligere hjerteinfarkt), ligger innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling gitt alvorlighetsgrad. Når det gjelder pasientpopulasjon 6 ligger IKER noe over det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling. I følge norske klinikere er det imidlertid pasienter i denne gruppen som kan antas å ha en høyere alvorlighet enn hele gruppen sett under ett. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er mulig å utarbeide refusjonsvilkår som fanger opp pasienter med mer alvorlige tilstander i denne gruppen. Med bruk av slike vilkår mener Legemiddelverket at behandling med evolokumab i denne gruppen også kan anses som kostnadseffektiv.

Legemiddelverket mener derfor at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten når legemiddelprisen for evolokumab er basert på konfidensiell refusjonspris uten merverdiavgift. Dette gjelder for alle de aktuelle pasientpopulasjonene gitt refusjonsvilkårene beskrevet i kapittel 7.1.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at evolokumab får refusjon er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Preparatet får innvilget refusjon
- B) Preparatet får ikke innvilget refusjon. Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

Det finnes to PCSK9 hemmere som har MT i Norge i dag, evolokumab (Repatha) og alirokumab (Praluent). Ingen har foreløpig forhåndsgodkjent refusjon, men begge har blitt benyttet på individuell stønad gjennom refusjonsavtaler som er inngått mellom staten og de aktuelle legemiddelfirmaene.

Det er trolig at markedet på sikt blir delt mellom ulike PCSK9 hemmere. Imidlertid vil det være aktuelt å se på de samlede utgiftene som staten vil få til denne typen behandling under ett, derfor beregner Legemiddelverket budsjettkonsekvensene av innvilget refusjon for hele PCSK9-markedet i budsjettberegningene. Dette i henhold til legemiddelforskriften § 14-7 (6).

Behandling med PCSK9 hemmere er en tilleggsbehandling til bruk av statiner og/eller ezetimib. Legemiddelkostnadene relatert til statiner og ezetimib er utelatt i budsjettberegningene da disse antas å være tilsvarende uavhengig av om PCSK9 hemmere innvilges refusjon eller ikke. Ettersom legemiddelprisen på statiner og ezetimib per i dag er svært lav sammenlignet med PCSK9 hemmere mener Legemiddelverket at en slik forenkling er forsvarlig.

Dersom evolokumab ikke innvilges refusjon antar Legemiddelverket at en del pasienter likevel vil fortsette behandling med evolokumab som er initiert på bakgrunn av den gjeldende refusjonsavtalen, samt at enkelte nye pasienter vil kunne få evolokumab på individuell stønad. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal utgifter til pasienter som får behandling etter individuell stønad ikke inkluderes i budsjettberegninger i metodevurderinger av nye legemidler og /eller nye indikasjoner (7). Legemiddelverket har i denne metodevurderingen vurdert evolokumab som et nytt legemiddel, og utgifter til individuell stønad er derfor utelatt i budsjettberegningene. Helse- og omsorgsdepartementet støttet denne tilnærmingen.

6.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Det er flere hundre tusen pasienter som lever med hjertesykdom i Norge. I tillegg er det en betydelig insidens hvert år. Dødeligheten av hjertekarsykdommer har generelt gått ned de siste årene (2). Total populasjonen som trenger sekundær forebyggende behandling er derfor økende. Det finnes etter det Legemiddelverket erfarer ikke tall som med sikkerhet fastslår hvor mange av de som lever med hjertekarsykdommer eller er nylig diagnostiserte, som vil ha et LDL-C nivå og en personlig profil som gjør dem kvalifiserte for behandling med PCSK9 hemmere. Det gjør at pasientgrunnlaget i budsjettberegningene blir meget usikre. Tall fra Reseptregisteret viste at ca. 530 000 pasienter fikk behandling med statiner, og at 55 118 pasienter fikk behandling med ezetimib i 2017.

Underveis i metodevurderingen har Amgen levert inn flere budsjettberegninger der forutsetninger for størrelsen på det potensielle pasientgrunnlaget, samt forutsetninger for å estimere antall pasienter som vil få behandling med evolokumab varierer i stor grad. Antagelsene som ligger til grunn for flere viktige forutsetninger er hverken begrunnet eller referert i konkrete kilder. Legemiddelverket har forsøkt å verifisere Amgens estimater i litteratur, registre og i konsultasjon med klinikere. Dette har vist seg vanskelig. Det har også vært vanskelig å vurdere de ulike budsjettmodellene mot hverandre. Legemiddelverket har derfor gjort egne beregninger av antall pasienter som er aktuelle for behandling med PCSK9 hemmere, som bygger på enkelte av forutsetninger i Amgen sine beregninger, samt registerdata og anslag fra klinikere.

Amgen tok utgangspunkt i forskrivning av ezetimib for å beregne antall pasienter som vil være aktuelle for behandling med evolokumab. Dette gjelder for pasientgruppene som ikke har FH. Klinikere mente en bedre tilnærming hadde vært å legge data på insidens og prevalens til grunn for pasientgrunnlaget. Legemiddelverket etterspurte dette, men Amgen hevdet det ikke fantes gode nok registerdata i Norge til å kunne fange opp de relevante pasientpopulasjonene. I mangel av dette har Legemiddelverket også basert estimering av antall aktuelle pasienter for behandling med PCSK9 hemmer på forskrivning av ezetimib for populasjonene utenom FH. I FH-populasjonene ble det benyttet registerdata fra Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi ved Oslo universitetssykehus (OUS) fra 2017.

Utviklingen av antall pasienter som kan forventes å få behandling med PCSK9 hemmer i løpet av de første fem år etter eventuell innvilgelse av refusjon er basert på estimert innføringsgrad. Dette er beregnet med utgangspunkt i registerdata som viser antall pasienter som har fått behandling med PCSK9 hemmere i henhold til gjeldende refusjonsavtale. Innføringsgraden er forholdet mellom pasienter som har fått PCSK9 hemmere og det totale pasientgrunnlag som er aktuelle for behandling med PCSK9 hemmere. I Amgen sine budsjettberegninger antas det at 15 % av pasientene som starter behandling med evolokumab avslutter denne av ulike årsaker. I Legemiddelverkets beregninger antas det at seponering er fanget opp av innføringsgraden.

Mer detaljerte beregninger av pasientgrunnlaget er vist i Appendiks 1: Budsjettberegninger.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med evolokumab (Repatha) i de første fem årene er presentert i tabell 15.

Tabell 15: Totalt antall pasienter som er forventet å bli behandlet med PCSK9 hemmere over den neste femårs-perioden – dersom refusjon innvilges (alle aktuelle pasientpopulasjoner)

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---------------|------|------|------|------|------|
| PCSK9 hemmere | 1679 | 2469 | 3259 | 4049 | 4839 |

6.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Årlige legemiddelkostnader ved behandling med evolokumab er basert på dosering som beskrevet i preparatomtalen, dvs 1 injeksjon hver 14. dag. Dette tilsvarer 13 pakninger⁸ med evolokumab 2 x 1 ml per år, og samsvarer med legemiddelkostnadene for evolokumab benyttet i den helseøkonomiske analysen.

⁸ Varenummer: 586312

Utgifter per pasient per år med behandling med Repatha:

- Basert på maks AUP inkl mva (v.nr 586312): $5435,4 \times 13 = 70660$ NOK
- Basert på konfidensiell refusjonspris inkl mva(v.nr 586312): [REDACTED]

6.3 BUDSJETTVIRKNING

Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved eventuell refusjon av evolokumab er presentert i tabell 16. I beregningene antas det at evolokumab har hele markedet av PCSK9 hemmer ettersom evolokumab er den første PCSK9 hemmer som utredes for innvilgelse av refusjon. Det er derfor kun prisen for evolokumab som benyttes i beregningene.

Tabell 16: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon. Legemiddelkostnader basert på maks AUP inkl mva. Avrundet til nærmeste 1000 000 NOK.

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---------------|------|------|------|------|------|
| PCSK9 hemmere | 119 | 174 | 230 | 286 | 342 |

Legemiddelverkets beregnede budsjettvirkninger ligger mellom Amgen sitt opprinnelige anslag, og anslag basert på tilbakemeldinger fra klinikere. Disse er på henholdsvis ca. 295 millioner NOK og ca. 425 millioner NOK⁹ når prisen for PCSK9 hemmere er basert på maks AUP inkl mva for evolokumab. Beregningene av budsjettkonsekvensene er usikre og forenklete. Anslagene har stor variasjon. Flere av forutsetningene i budsjettberegningene er basert på antagelser, og endringer i disse antagelsene kan påvirke resultatene av budsjettberegningene i meget stor grad. Legemiddelverket mener det er særskilt stor usikkerhet knyttet til følgende punkter:

- Totalt antall pasienter som vil være aktuelle for behandling med PCSK9 hemmere i Norge. Det finnes ingen sikre tall over antall pasienter i dag. Dersom man varierer pasientgrunlaget i Legemiddelverkets scenario med +/- 20 % endres budsjettkonsekvensene i år fem til mellom ca. 270 og ca. 410 millioner NOK når prisen for PCSK9 hemmere er basert på maks AUP inkl mva for evolokumab.
- Innføringsgraden er basert på bruk av PCSK9 hemmere under dagens forskrivningspraksis som reguleres av de gjeldende refusjonsavtalene som foreligger. Avtalene har vart siden mai 2017. Det er ikke gitt at denne innføringsgraden holder seg konstant i de neste 5 årene som antatt i budsjettberegningene. Dersom man varierer innføringsgraden med +/- 10 %-poeng

⁹ Basert på et grovt anslag om at 6000 pasienter vil få behandling med evolokumab i år 5.

endres budsjettkonsekvensene i år fem til mellom ca. 200 og ca. 550 millioner NOK når prisen for PCSK9 hemmere er basert på maks AUP inkl mva for evolokumab.

Dersom både pasientgrunnet og innføringsgraden øker vil budsjettkonsekvensene bli enda høyere enn anslaget på ca. 550 millioner kroner.

Budsjettkonsekvensene i år 5 (2023) i Legemiddelverkets hovedscenario, når legemiddelpris for PCSK9 hemmer er basert på konfidensiell refusjonspris inkl mva for evolokumab, blir ca. [REDACTED]

- Dersom man varierer pasientgrunnet i Legemiddelverkets scenario med +/- 20 % endres budsjettkonsekvensene i år fem til mellom [REDACTED] når prisen for PCSK9 hemmere er basert på konfidensiell refusjonspris inkl mva for evolokumab.
- Dersom man varierer innføringsgraden med +/- 10 %-poeng endres budsjettkonsekvensene i år fem til mellom [REDACTED] når prisen for PCSK9 hemmere er basert på konfidensiell refusjonspris inkl mva for evolokumab.

Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Behandling med PCSK9 hemmere reduserer antall CV hendelser og dermed også sykehusinnleggelsesrelatert til disse. Dersom man tar hensyn til dette i utvidede budsjettberegninger vil de netto budsjettkonsekvensene ved bruk av PCSK9 hemmere bli lavere enn det som er beregnet for kun legemiddelutgiftene. Et grovt anslag fra Legemiddelverket basert på antall CV hendelser hentet fra den helseøkonomiske modellen til evolokumab tilsier at netto budsjettkonsekvensene for helse- og omsorgstjenesten samlet utgjør ca. 125 millioner NOK i år 5. Det kan også være ytterligere besparelser i form av reduserte kostnader til for eksempel rehabilitering, sykehjemsopphold og hjemmetjenester relatert til CV hendelser. Det er vanskelig å finne robuste data på hvor mye disse kostnadene eventuelt vil reduseres på grunn av behandling med PCSK9 hemmere. Amgen har heller ikke inkludert disse kostnadene i sine analyser.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Legemiddelverkets budsjettberegninger viser at konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett av å innføre behandling med evolokumab til dagens pris vil overstige fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner år fem når man inkluderer alle de aktuelle pasientpopulasjonene. Dette gjelder både ved legemiddelpris basert på maks AUP og ved konfidensiell refusjonspris.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser hyperkolesterolemi som en risikofaktor som kan medføre eller forverre alvorlig sykdom, i form av alvorlige kardiovaskulære hendelser og kardiovaskulær død. Kliniske studier viser at evolokumab, som tilleggsbehandling til annen lipidsenkende behandling, senker LDL-C hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig reduksjon med dagens standardbehandling (statin i kombinasjon med ezetimib). Behandling med evolokumab fører til reduksjon i antall kardiovaskulære hendelser, men det er ikke vist effekt på dødelighet. Legemiddelverket mener at effekten på reduksjon i LDL-kolestrol er godt dokumentert.

Legemiddelverk mener at Legemiddelforskriftens krav om kostnadseffektivitet i § 14-5 sannsynligvis er oppfylt for de grupper som er beskrevet i Legemiddelverkets analyse kapittel 4.2.2 og kapittel 5.2 når det benyttes konfidensielle refusjonspriser eks mva. Imidlertid mener Legemiddelverket at budsjettkonsekvensene ved innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon etter §2 i blåreseptforskriften, vil føre til at fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner overskrides.

På bakgrunn av denne metodevurderingen anser Legemiddelverket at §14-5 og §14-6 i legemiddelforskriften er oppfylt, men at utgiftsveksten til refusjon av legemidlet vil overstige fullmaktsgrensen. Etter §14-7 i legemiddelforskriften skal da vurderingen oversendes Helse- og omsorgsdepartementet.

7.1 REFUSJONSVILKÅR VED INDIVIDUELL STØNAD ETTER §3 I BLÅRESEPTFORSKRIFTEN

Refusjonsvilkårene vil ha til hensikt å begrense faren for utglidning av forskrivningen, sikre at kriteriet om kostnadseffektivitet kan oppfylles samt at det er pasientene med størst klinisk behov som får behandling med PCSK9 hemmere. Legemiddelverket oppfatter at det kan være komplisert å gi optimal behandling med statiner og ezetimib, men mange pasienter oppnår behandlingsmålet i forhold til LDL-C nivå når dette gjøres grundig. Det kreves i mange tilfeller utprøving av flere forskjellige statiner samt individuelt tilpassete dosejusteringer for å oppnå optimal behandling. Det er for eksempel ikke klare kriterier for å definere statinintoleranse hos pasienter i klinisk praksis, og det er grunn til å anta at flere pasienter blir vurdert som statinintolerante i klinisk praksis enn det er pasienter som er «ekte» statinintolerante. På bakgrunn av dette er det risiko for refusjonsutglidning ved at flere pasienter får forskrevet PCSK9 hemmere uten først å ha fått optimal behandling med statiner og/eller ezetimib. Dette støttes også av norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har konsultert. Legemiddelverket mener derfor det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av PCSK9 hemmere og at eventuell stønad bør ytes etter søknad for den enkelte pasient, jf. Blåreseptforskriften § 3. Kontroll av forskrivning kan etter legemiddelverkets mening oppnås ved at forskrivningen må initieres av spesialist. Dette anbefales også av norske, kliniske eksperter som legemiddelverket har vært i kontakt med.

Legemiddelverket anser at faren for utglidning av forskrivningen i stor grad er ivaretatt gjennom refusjonsvilkårene som er etablert i dagens gjeldende refusjonsavtale mellom Staten

v/Helsedirektoratet og Amgen. Derfor mener Legemiddelverket at det er hensiktsmessig å videreføre disse refusjonsvilkårene bortsett fra kravet om LDL-C nivå ved oppstart av behandling. Terskelverdien for LDL-C må justeres til å være i samsvar med pasientpopulasjonene som ligger til grunn for legemiddelverkets beregninger i denne metodevurderingen. Disse er definert i kapittel 3.1.

Legemiddelverket mener følgende refusjonsvilkår bør videreføres fra dagens refusjonsavtale:

- Familiær hyperkolesterolemi skal være påvist ved gentest
- Krav til tidligere behandling med statiner og/eller ezetimib
- Krav til forskrivning av spesialist

I tillegg må følgende krav til LDL-C nivå i de aktuelle pasientpopulasjonene tilfredsstilles for å sikre at kriteriet om kostnadseffektivitet kan oppfylles og at det er pasientene med størst klinisk behov som får behandling med PCSK9 hemmere:

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) |
|---|----------------|
| 1) FH primær forebygging | > 3,6 |
| 2) FH sekundær forebygging | >2,6 |
| 3) ASCVD | >3,6 |
| 4) ASCVD med diabetes | >2,6 |
| 5) ASCVD med tilbakevendende CV hendelser | >2,6 |
| 6) ASCVD med tidligere hjerteinfarkt* | >2,6 |

*Ett eller flere av følgende krav bør også oppfylles for pasientgruppe 6: 1. Nylig ASC < 3 mnd. (risikoen er høyest til å begynne med og flater så ut med en jevn progresjon de neste årene) 2. Flerkarsykdom i hjertet (3 karsykdom, 2 kar med proksimal LAD stenose eller hovedstammestenose) 3. Aterosklerose i flere karområder (cerebrale eller perifere; man kunne kreve påvist aterosklerose i disse kargebet eller kliniske tegn til på affeksjon som gjennomgått apoplexi eller claudicatio intermittens) 4. Nyresvikt med GFR < 60 ml/min/1.73.

Statens legemiddelverk, 16-01-2019

Hallstein Husbyn (e.f.)
enhetsleder

Anette Grøvan
Anne Marthe Ringerud
Kristian Samdal
Saksutredere

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. T8.13 Hyperlipidemi 2017 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/13299>].
2. Folkehelseinstituttet. Hjerte og karregisteret Rapport for 2012-2016 2018 [Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/hjerte--og-karregisteret.-rapport-for-2012-2016.pdf>].
3. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi. Om FH 2018 [Available from: <http://nktforfh.no/helsepersonell/FH/info-om-fh/>].
4. Do R, Stitzel NO, Won HH, Jorgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. Nature. 2015;518(7537):102-6.
5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. Eur Heart J. 2016;37(17):1384-94.
6. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften). 2010.
7. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
8. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Alirokumab (Praluent) til behandling av hyperkolesterolemi. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2 [Internet]. 2016 [cited 18.12.2018]. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Praluent_hyperkolesterolemi_2016.pdf.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Repatha 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_no.pdf].
10. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom 2017 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Forebygging%20av%20hjerte-%20og%20karsykdom.pdf>].
11. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJ, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. European heart journal. 2017;39(14):1131-43.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(18):1713-22.
13. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.
14. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Evolokumab (Repatha) til behandling av hyperkolesterolemi. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2 2016 [Available from:

https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/R/Repatha_Refusjonsrapport_evolumab.pdf.

15. National CGCU. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014.
16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Part B):2889-934.
17. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2540-5.
18. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJF, Boren J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1131-43.
19. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
20. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW, et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:173.
21. Burstrom K, Johannesson M, Rehnberg C. Deteriorating health status in Stockholm 1998-2002: results from repeated population surveys using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2007;16(9):1547-53.
22. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621-35.
23. Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.
24. Statistiska centralbyrån. Människorna i Sverige 2014 [Available from: <https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/>].
25. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One*. 2010;5(2):e9220.
26. Amgen. Data on file.
27. SWEDEHEART. SEPHIA [Available from: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/start-sephia>].
28. Amgen. RUTHERFORD-2 (Study 20110117) Clinical Study Report. Amgen data on file. 2014.
29. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331-40.
30. Bogsrud MP, Græsdal A, Johansen D, Langslet G, Hovland A, Holven K. Only Eight Percent Of Very High-Risk Familial Hypercholesterolemia Patients Achieve LDL-Cholesterol Target Despite Being On Maximal Conventional Lipid-Lowering Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11 Supplement):1714.

31. Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703 e1.
32. Mundal L, Veierod MB, Halvorsen T, Holven KB, Ose L, Iversen PO, et al. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994-2009, a registry study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):1962-9.
33. Folkehelseinstituttet. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) - en simuleringsmodell for estimering av helse og kostnader relatert til hjerte- og karsykdom 2008 [Available from: <https://www.fhi.no/publ/eldre/norwegian-cardiovascular-disease-model-norcad--en-simuleringsmodell-for-est/>].
34. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015–2016) Melding til Stortinget: Verdier i pasientens helsetjeneste, Melding om prioritering: Regjeringen; 2016 [Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf>].
35. Danese MD, Sidelnikov E, Kutikova L. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(8):1441-7.
36. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-48.

APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER

Følgende pasientpopulasjoner ligger til grunn for Legemiddelverkets budsjettberegninger:

- FH primær forebygging (FHPP): LDL-C \geq 3,6 mmol/l
- FH sekundær forebygging (FHSP): LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- Pasienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD): LDL-C \geq 3,6 mmol/l
- Pasienter med ASCVD og diabetes: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- Pasienter med ASCVD og gjentakende koronare hendelser: LDL-C \geq 2,6 mmol/l
- Pasienter med ASCVD og tidligere hjerteinfarkt: LDL-C \geq 2,6 mmol/l

LDL-C terskelverdiene er utarbeidet i samarbeide med klinikere og med utgangspunkt i ECS/EAS praktiske veiledning for bruk av PCSK9 hemmere. Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Estimat av antall pasienter:

Familiær hyperkolesterolemi (FH):

Antall FH pasienter som kan være aktuelle for behandling med evolokumab ble beregnet med utgangspunkt i tall fra registeret til Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi ved OUS, samt den innføringsgraden som kan beregnes basert på dagens opptak av PCSK9 hemmere med refusjonsavtalen som har vært i bruk siden mai 2017. For nærmere beskrivelse av refusjonsavtalen se kapittel 1.1. Legemiddelverket fikk tilgang til disse dataene gjennom kontakt med klinikere fra Lipidklinikken ved OUS. Registerdata viste at det i 2017 var registrert 900 pasienter med FHSP som hadde LDL-C $>$ 2,6 mmol/l. I registeret var det ikke data for FHPP pasienter med LDL-C $>$ 3,6 mmol/l, men registeret inkluderte FHPP pasienter med henholdsvis LDL-C $>$ 2,6 mmol/l og LDL-C $>$ 4,0 mmol/l. På bakgrunn av dette estimerte Legemiddelverket 1800 pasienter i pasientgruppen FHPP med LDL-C $>$ 3,6 mmol/l. I Legemiddelverkets budsjettanalyse ble pasientpopulasjonene FHPP og FHSP slått sammen, og viste at 2700 pasienter kan være aktuelle for behandling med evolokumab.

Legemiddelverket fikk oppgitt fra Lipidklinikken at det er 243 FH-pasienter som er registrert i registrene som brukere av PCSK9 hemmere. I vilkårene for bruk av PCSK9 hemmere i dagens refusjonsavtale er grensen for LDL-C satt til \geq 5,0 mmol/l. Registerdata viste at det var 642 FH pasienter med LDL-C $>$ 5,0 mmol/l. Dette gir en innføringsgrad på 37,8 %. I mangel av bedre alternativer antok Legemiddelverket en konstant innføringsgrad. Basert på denne innføringsgraden vil da 1020 FH-pasienter få behandling med PCSK9 hemmere i år 5. Innføringsgrad for PCSK9 hemmer hos FH pasienter er også av en gruppe klinikere ved Lipidklinikken¹⁰ estimert til ca. 40%. Bakgrunn for denne vurderingen er tall og erfaringer fra kvalitetsregisteret til Nasjonal kompetansetjeneste ved Lipidklinikken.

¹⁰ Martin Prøven Bogsrud, Gisle Langslet og Cecilie Wium

Med justering for en befolkningsvekst på 1 % per år ble da antall FH pasienter som får behandling med evolokumab om 5 år estimert til 1075. Som en forenkling i forhold til klinisk praksis er det antatt en jevn stigning av antall pasienter per år. Utvikling i antall FH pasienter som får behandling med evolokumab i løpet av 5 år er vist i tabellen under.

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---------------------|------|------|------|------|------|
| Antall FH pasienter | 415 | 580 | 745 | 910 | 1075 |

Sekundær profylakse (SP) ved kjent ASCVD og eventuell andre tilleggsrisiko:

Amgen har basert pasientgrunnlaget i disse gruppene på dagens forskrivning av ezetimib fordi det antas at disse pasientene vil være relevante for behandling med evolokumab med tanke på kriteriet om tidligere behandling med statiner og/eller ezetimib uten tilstrekkelig effekt på reduksjon i LDL-C. Tall fra Reseptregisteret viser en økning av bruk av ezetimib fra 2010 til 2017. Økningen i forskrivning har vært på mellom 10-30% årlig i denne perioden. Forskrivningen av ezetimib økte med ca. 10 000 pasienter fra 2016 til 2017. I 2017 var det ca. 55 000 pasienter som ble behandlet med ezetimib. Vilkår om bruk av ezetimib før PCSK9 hemmere samt innføring av trinnpris på ezetimib vil sannsynligvis føre til en fortsatt økning i forskrivning av ezetimib de kommende årene. Dette har også sammenheng med befolkningsvekst, eldrebølge, og flere overlevende etter CV-hendelser. Legemiddelverket antar dermed at antall pasienter som vil ha behov for behandling med PCSK9 hemmere vil øke i fremtiden. Legemiddelverket legger seg på et konservativt anslag og regner inn en 10 % årlig vekst i forskrivning av ezetimib i budsjettberegningene.

Med en 10 % årlig økning i pasienter vil det i år 2023 være 97 645 pasienter som får ezetimib. Av disse trekkes det fra 2700 pasienter som har FH og vil få tilbud om PCSK9 i den forbindelse. Videre estimerer Legemiddelverket at 27 % får ezetimib som primær profylakse og trekkes dermed fra sekundær populasjonen. Dette er basert på bakgrunn av Amgens anslag på 33% i primær profylaktisk behandling og klinikerenes anslag på 20%. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i et gjennomsnitt her og benytter 27%. Da er det 68 443 aktuelle for PCSK9 om 5 år (i 2023).

Innføringsgraden er estimert tilsvarende som for FH pasientene bortsett fra at antall pasienter som har fått PCSK9 hemmere i henhold til dagens refusjonsavtale er hentet fra statistikk fra Helseøkonomiforvaltningen (HELFO). Dette ga en innføringsgrad på 21,4 % som ble brukt i Legemiddelverkets budsjettberegninger.

Med pasientpopulasjonen på 97 645 minus primær profylakse (26 364) og minus FH pasientene (2838)¹¹ og innføringsgrad 21,4% tilsier dette at 14 647 pasienter er aktuelle for behandling med PCSK9 hemmere i år 2023 basert på forskrivning av ezetimib.

¹¹ 2700 justert for befolkningsvekst på 1 % per år = 2838 i år 5.

Videre deles disse pasientene inn i de definerte pasientpopulasjoner med tilhørende terskelverdier for LDL-C. Fordelingen er basert på samme antagelser som Amgen har lagt til grunn, og er basert på studiene til Danese et al (35) og Kotseva et al (36). Legemiddelverket justerte for overlapping mellom gruppene på bakgrunn av Amgen sine antagelser og beregninger.

Utviklingen av totalt antall pasienter i sekundær profylakse som antas å få behandling med PCSK9 hemmere i år 2023 er vist i tabellen under.

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---------------------|------|------|------|------|------|
| Antall SP pasienter | 1264 | 1889 | 2514 | 3139 | 3764 |

Fordelingen av det totale antall SP pasienter til de aktuelle pasientpopulasjonene i år fem (2023), basert på Amgen sin justering for overlapping, er vist under.

| Pasientpopulasjon | LDL-C (mmol/l) | Antall pasienter |
|--|----------------|------------------|
| ASCVD | 3,6 | 671 |
| ASCVD med diabetes | 2,6 | 920 |
| ASCVD med tilbakevendende CV-hendelser | 2,6 | 1226 |
| ASCVD med tidligere hjerteinfarkt | 2,6 | 946 |

Totalt antall pasienter som er estimert å få behandling med evolokumab i år 5:

- FH pasienter: 1075
- SP pasienter: 3764
- Totalt: 4839

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med statiner og/eller ezetimib.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder i de ulike pasientpopulasjonene i denne metodevurderingen er studiedata og registerdata hentet fra Amgen sin innsendte søknad.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_{sA}. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)¹³ og Burström et al (2001)¹⁴. Tabell 18 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

¹² SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

¹³ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 17: Beregnet alvorlighetsgrad (APT):

| Pasientpopulasjon | Alder (A) | Forventet gjenværende QALYs (QALY _{SA}) | Prognose (P _A) | Antall mistede QALY som følge av sykdom (APT) |
|---|-----------|---|----------------------------|---|
| FH inkludert PP og SP | 48-59 | 28,2- 20,0 | 18,7-10,9 | 9,5-9,0 |
| ASCVD inkludert pasienter med diabetes, tilbakevendende CV-hendelser og tidligere hjerteinfarkt | 71 | 11,9 | 6,6-7,9 | 5,3-4,0 |

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Feil! Fant ikke referanseilden. viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

¹⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 18: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

| Alder | Forventede gjenværende QALYs | Livskvalitetsvekter | Alder | Forventede gjenværende QALYs | Livskvalitetsvekter | Alder | Forventede gjenværende QALYs | Livskvalitetsvekter |
|-------|------------------------------|---------------------|-------|------------------------------|---------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| 0 | 68,6 | 0,89 | 36 | 37,5 | 0,85 | 72 | 10,9 | 0,8 |
| 1 | 67,9 | 0,89 | 37 | 36,7 | 0,85 | 73 | 10,3 | 0,8 |
| 2 | 67,0 | 0,89 | 38 | 35,8 | 0,85 | 74 | 9,7 | 0,76 |
| 3 | 66,1 | 0,89 | 39 | 35,0 | 0,85 | 75 | 9,2 | 0,76 |
| 4 | 65,2 | 0,89 | 40 | 34,2 | 0,85 | 76 | 8,6 | 0,76 |
| 5 | 64,3 | 0,89 | 41 | 33,4 | 0,85 | 77 | 8,1 | 0,76 |
| 6 | 63,4 | 0,89 | 42 | 32,5 | 0,85 | 78 | 7,6 | 0,76 |
| 7 | 62,6 | 0,89 | 43 | 31,7 | 0,85 | 79 | 7,1 | 0,76 |
| 8 | 61,7 | 0,89 | 44 | 30,9 | 0,85 | 80 | 6,6 | 0,76 |
| 9 | 60,8 | 0,89 | 45 | 30,1 | 0,82 | 81 | 6,1 | 0,76 |
| 10 | 59,9 | 0,89 | 46 | 29,3 | 0,82 | 82 | 5,7 | 0,76 |
| 11 | 59,0 | 0,89 | 47 | 28,5 | 0,82 | 83 | 5,2 | 0,76 |
| 12 | 58,1 | 0,89 | 48 | 27,8 | 0,82 | 84 | 4,8 | 0,76 |
| 13 | 57,2 | 0,89 | 49 | 27,0 | 0,82 | 85 | 4,4 | 0,76 |
| 14 | 56,4 | 0,89 | 50 | 26,2 | 0,82 | 86 | 4,0 | 0,76 |
| 15 | 55,5 | 0,89 | 51 | 25,4 | 0,82 | 87 | 3,7 | 0,76 |
| 16 | 54,6 | 0,89 | 52 | 24,7 | 0,82 | 88 | 3,4 | 0,76 |
| 17 | 53,7 | 0,89 | 53 | 23,9 | 0,82 | 89 | 3,1 | 0,72 |
| 18 | 52,8 | 0,89 | 54 | 23,2 | 0,82 | 90 | 2,8 | 0,72 |
| 19 | 52,0 | 0,89 | 55 | 22,4 | 0,8 | 91 | 2,5 | 0,72 |
| 20 | 51,1 | 0,89 | 56 | 21,7 | 0,8 | 92 | 2,3 | 0,72 |
| 21 | 50,2 | 0,87 | 57 | 20,9 | 0,8 | 93 | 2,1 | 0,72 |
| 22 | 49,4 | 0,87 | 58 | 20,2 | 0,8 | 94 | 1,9 | 0,72 |
| 23 | 48,5 | 0,87 | 59 | 19,5 | 0,8 | 95 | 1,7 | 0,72 |
| 24 | 47,7 | 0,87 | 60 | 18,8 | 0,8 | 96 | 1,6 | 0,72 |
| 25 | 46,8 | 0,87 | 61 | 18,1 | 0,8 | 97 | 1,4 | 0,72 |
| 26 | 46,0 | 0,87 | 62 | 17,4 | 0,8 | 98 | 1,3 | 0,72 |
| 27 | 45,1 | 0,87 | 63 | 16,8 | 0,8 | 99 | 1,2 | 0,72 |
| 28 | 44,3 | 0,87 | 64 | 16,1 | 0,8 | 100 | 1,1 | 0,72 |
| 29 | 43,4 | 0,87 | 65 | 15,4 | 0,8 | 101 | 0,9 | 0,72 |
| 30 | 42,6 | 0,87 | 66 | 14,7 | 0,8 | 102 | 0,8 | 0,72 |
| 31 | 41,7 | 0,87 | 67 | 14,1 | 0,8 | 103 | 0,8 | 0,72 |
| 32 | 40,9 | 0,87 | 68 | 13,4 | 0,8 | 104 | 0,7 | 0,72 |
| 33 | 40,0 | 0,87 | 69 | 12,8 | 0,8 | 105 | 0,4 | 0,72 |
| 34 | 39,2 | 0,87 | 70 | 12,2 | 0,8 | | | |
| 35 | 38,3 | 0,85 | 71 | 11,5 | 0,8 | | | |

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helse relatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om

hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller

kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametere i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.