

# Refusjonsrapport

Alirokumab (Praluent) til behandling av hyperkolestrolemi.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

08-06-2016

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, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, 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 søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

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

## OPPSUMMERING

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for alirokumab (Praluent) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon:

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

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

Effekt av alirokumab på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått.

### Bakgrunn:

Hyperkolesterolemi, særlig forhøyet nivå av LDL, øker risikoen for kardiovaskulær sykdom. Hyperkolesterolemi behandles for å forebygge kardiovaskulær sykdom og død, enten som primærprofylakse (pasienten har ingen tidligere CV-hendelse) eller sekundærprofylakse (pasienten har hatt CV-hendelse, behandlingen forebygger ny hendelse). Alirokumab er et monoklonalt antistoff som hemmer PCSK9 og videre gir økt nivå av LDL-reseptorer på overflaten til levercellene. LDL-reseptorer på levercellene fjerner LDL fra blodet, og ved å øke antall LDL-reseptorer reduseres nivået av LDL i blodet. PCSK9-hemmere er en ny klasse innenfor lipidsenkende legemidler, i tillegg til alirokumab, er også evolokumab godkjent.

Det søkes om forhåndsgodkjent refusjon av alirokumab benyttet i kombinasjon med statin og ezetimib for pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) i primær og sekundærprofylakse og pasienter med høy risiko for kardiovaskulære hendelser i sekundærprofylakse (har hatt klinisk definerbar hendelse).

Den kolesterolsenkende effekten av alirokumab er undersøkt i ODYSSEY studieprogrammet som inkluderer mer enn 23 500 pasienter. ODYSSEY-programmet består av en serie randomiserte, dobbeltblindete, multinasjonale, multisentre studier designet for å vise effekt og sikkerhet av alirokumab sammenlignet med placebo eller aktiv behandling. Programmet inkluderte ulike pasientgrupper som HeFH, pasienter med høy CV-risiko og statinintolerante pasienter. Den gjennomsnittlige prosentvise nedgangen i LDL-C er konsistent på tvers av pasientpopulasjonene og bakgrunnsbehandling. Den gjennomsnittlige reduksjonen i LDL-C ved uke 24 var på om lag -50 % ved 75 mg dose, -60 % ved 150 mg dose.

Effekt av alirokumab på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått.

Refusjonssøker har fremlagt en helseøkonomiske analyse der alirokumab sammenlignes med placebo. Bakgrunnsbehandlingen og risiko for kardiovaskulære hendelser er ulik i de aktuelle pasientpopulasjonene.

#### Resultat:

Effekten (nedgang i LDL-C) i de aktuelle populasjonene med hyperkolesterolemi er tilfredsstillende dokumentert gjennom studieprogrammet ODYSSEY, og effektstørrelsene er tilstrekkelig overførbare til norske forhold, selv om norske pasienter trolig vil ha en mer optimal bakgrunnsbehandling før oppstart med alirokumab. Nedgang i LDL-C antas i modellen å følges av en reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser, slik det tidligere er vist for nedgang i LDL-C etter statinbehandling (CTTC) (1).

Den helseøkonomiske analysen som er fremlagt av søker er fleksibel og dekker etter Legemiddelverkets syn de fleste aspekter for å belyse kostnadseffektiviteten av alirokumab i de ulike pasientpopulasjonene.

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i søkers scenario, men gjort noen justeringer. Legemiddelverket brukte bl.a.

- Beregning av relativ risiko for CV-hendelser basert på statinbehandling (CTTC 2012)
- Beregning av risiko for FH-pasientene fra et annet, større register (THIN)
- Aldersjustering av nyttevekter

Resultat: Legemiddelverkets beregninger

Pasientpopulasjon	Behandlingsstrategi	Totale kostnader. Kroner	Totale QALYs	Inkrementell kostnad og QALY	IKER (merkostnad per vunnet QALY). Kroner.
FH (primær)	Intervensjon	1 136 006	14,14	907 699	1 202 453
	Komparator	228 307	13,38	0,75	
FH (sekundær)	Intervensjon	1 063 648	11,93	823 056	970 227
	Komparator	240 592	11,08	0,85	
Etablert aterosklerose	Intervensjon	803 664	8,17	604 237	1 139 883
	Komparator	199 426	7,64	0,53	
Tilbakevendene hendelse/ polyvaskulær	Intervensjon	769 387	6,81	508 063	599 398
	Komparator	261 324	5,97	0,85	
Statinintolerant	Intervensjon	765 495	8,10	581 199	825 318

I våre egne beregninger blir kostnad per QALY noe høyere enn søkers hovedanalyse, IKER rangerer fra 600 000-1,2 millioner NOK avhengig av hvilken pasientpopulasjon som inngår i analysen.

En arbeidsgruppe nedsatt av helse- og omsorgsdepartementet har publisert en rapport som vurderer hvordan grad av alvorlighet kan vurderes i prioriteringsbeslutninger i helsetjenesten. Her argumenteres det for at øvre betalingsvillighet for et vunnet godt leveår varierer med alvorlighetsgrad. Det argumenteres også for at usikkerhet i beslutningsgrunnlaget vil kunne være en modererende faktor ved beslutninger om innføring av nye legemidler og metoder i helsetjenesten. Legemiddelverket støtter disse vurderingene.

Når man tar hensyn til alvorlighetsberegninger og usikkerhet i analysene, har Legemiddelverket vurdert at merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår er høyere enn hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket har derfor konkludert med at alirokumab sammenlignet med placebo ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. En reduksjon i prisen for alirokumab vil bedre kostnadseffektiviteten.

#### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for folketrygden ved å ta i bruk PCSK9-hemmerne til forebyggende behandling av kardiovaskulær sykdom vil være om lag 670 millioner NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkede. Det forventes langtidsdata på harde endepunkter og dette vil kunne påvirke forskriving av PCSK9-hemmerne.

#### Vedtak:

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med alirokumab (Praluent) ikke er en kostnadseffektiv behandling for pasienter med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) i de aktuelle pasientpopulasjonene, og at det faglige kriteriet i legemiddelforskriftens §14-13 om kostnadseffektivitet ikke er oppfylt.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>8</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>9</b>
1.1 HYPERKOLESTEROLEMI .....	9
1.1.1 <i>Familiær hyperkolesterolemi</i> .....	9
1.1.2 <i>Kvantitativ beregning av alvorlighetsgrad</i> .....	9
1.2 BEHANDLING .....	10
1.2.1 <i>Behandling med alirokumab (Praluent)</i> .....	11
1.2.2 <i>Behandling med komparator (placebo)</i> .....	12
1.3 PASIENTPOPULASJON .....	12
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALIROKUMAB (PRALUENT)</b> .....	<b>13</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	13
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON .....	18
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i> .....	18
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i> .....	19
2.3 SAMMENLIGNING AV PCSK9-HEMMERE .....	20
2.3.1 <i>Oppsummering</i> .....	20
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALIROKUMAB (PRALUENT)</b> .....	<b>20</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	20
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	22
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i> .....	22
3.1.3 <i>Intervensjon</i> .....	24
3.1.4 <i>Komparator</i> .....	24
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)</i> .....	24
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i> .....	27
3.2 RESULTATER .....	28
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER .....	28
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE .....	29
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i> .....	29
3.4.2 <i>Modellstruktur</i> .....	31
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i> .....	31
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i> .....	32
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i> .....	32
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i> .....	32
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER .....	33
3.6 OPPSUMMERING .....	34
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>35</b>
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN .....	35
4.2 FAKTORER SOM KAN PÅVIRKE KOSTNADSEFFEKTIVITETEN .....	35
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>36</b>
<b>6 KONKLUSJON</b> .....	<b>37</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>39</b>

## SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Sanofi

Preparat: Praluent

Virkestoff: Alirokumab

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

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

Praluents effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått.

ATC-nr: C10AX14

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 09-11-2015  
Saksbehandling startet: 16-11-2015  
Opphold i saksbehandlingen: 25 dager  
Vedtak fattet: 03-06-2016  
Saksbehandlingstid: 175 dager

## ORDLISTE

AMI	Acute Myocardiac infarct
CTTC	Cholesterol Treatment Trialist Collaboration
CUA	Cost Utility Analysis
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
FH	Familiær hyperkolesterolemi
HeFH	heterozygot Familiær hyperkolesterolemi
HoFH	homozygot Familiær hyperkolesterolemi
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	low-density lipoprotein-kolesterol
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/Kexin 9
Q2W	En gang hver annen uke
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
THIN	The Health Improvement Network (registerdata, i søknaden benyttes data fra UK; UK THIN)
TIA	Transient ischaemic attack



## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Hyperkolesterolemi

Hyperkolesterolemi er forhøyede konsentrasjoner av kolesterol i blodet, inkludert forhøyet low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C). Forhøyet nivå av LDL-C gir økt risiko for kardiovaskulær sykdom fordi forhøyet kolesterol over tid fremskynder oppbygging av fettavleiringer i blodårene (aterosklerose). 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).

#### 1.1.1 *Familiær hyperkolesterolemi*

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en dominant arvelig sykdom hvor pasienten har en mutasjon i genet som koder for viktige proteiner involvert i LDL-C metabolisme. FH deles i to hovedtyper; Heterozygot og homozygot FH, i heterozygot FH (HeFH) er en av to LDL-C reseptorgener defekt eller mutert. Videre omtales HeFH-pasienter som FH-pasienter ettersom andelen HoFH i den generelle pasientpopulasjonen er ekstremt liten. I homozygot er begge gener defekt/mutert. Genfeilen svekker LDL-C reseptoraktivitet og leder til redusert cellulært opptak av LDL-C som igjen gir svært høye nivåer av kolesterol i blodet. Kolesterolverdier over 8 mmol/L blant voksne er en indikasjon på FH. 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 fysisk aktivitet, røyking og kolesterolnivå.

I Norge er det estimert at 1:300 personer har FH, men undersøkelser i henholdsvis dansk og nederlandsk populasjon tyder på en høyere forekomst. Dette tilsvarer at mellom 16 500 og 25 000 personer i Norge kan ha FH (2).

#### 1.1.2 *Kvantitativ beregning av alvorlighetsgrad*

Det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet i legemiddelforskriften sier at kostnadene skal stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser. Vi utfører derfor en tentativ/eksplorativ beregning av alvorligheten.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i begrepene absolutt prognosetap (faktisk helsetap målt i udiskonterte QALYs som følge av sykdommen/tilstanden) og relativt prognosetap (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen (QALE)). I begge tilfeller er tapet beregnet ved dagens standard behandling. Beregningene er utført i Sanofis helseøkonomiske modell.

## Alvorlighetsberegning for FH-pasienter

Forventet QALE vektet etter andelen av totale hendelser per syklus.	9,8 QALYs
Forventet kvalitetsjustert prognose etter hendelser (fra den helseøkonomiske modellen), på dagens standardbehandling	3,6 QALYs
APT Antall mistede QALYS ved sykdom	6,2 QALYs
RPT Relativt prognosetap	63%

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på 63 %. Hyperkolesterolemi anses som en alvorlig sykdom gitt dagens standardbehandling. Det absolute prognosetapet kan potensielt oppfattes som noe lavt ettersom det foreligger store variasjoner blant de individuelle pasientene. Men på gruppenivå er det i hovedsak sent i livsløpet at hyperkolesterolemi får alvorlige konsekvenser til sammenligning med alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper hvor akutt sykdom inntreffer noe tidligere i livet<sup>1</sup>. Vi har beregnet alvorlighetsgrad for alle de eksemplifiserte pasientgruppene og det er FH-pasientene som har høyest APT.

Dette er tentative beregninger og er beheftet med usikkerhet. Legemiddelverket har gjort flere variasjoner av beregningen som fører til kun små variasjoner i APT.

Legemiddelverket har gått videre og jobber med en variant hvor vi mener vi vektet inn hva gevinsten kommer av på en riktigere måte. Denne beregningen resulterer i en APT på 7 QALYS og. Legemiddelverket vil fortsette med utprøvende beregning av forebyggende behandling utover denne rapporten og vil komme med en nærmere beskrivelse av framgangsmåten på et senere tidspunkt

## 1.2 Behandling

Behandlingen innebærer diett- og livsstilsendringer (røykeslutt, vektnedgang, økt fysisk aktivitet) og behandling med lipidsenkende legemidler. Behandlingsmål for LDL-C og valg av legemidler baseres på pasientenes kardiovaskulære risiko, og beskrives i ulike retningslinjer avhengig av andre sykdommer og tilstander, eksempelvis diabetes og tidligere kardiovaskulære hendelser. Statiner er normalt førstevalg når legemiddelbehandling er aktuelt

De norske retningslinjene er under revisjon, og en ny versjon av Nasjonal faglig retningslinje for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer er ventet sommeren 2016. Denne vil også omfatte sekundærforebygging.

I 2011 ble det publisert europeiske retningslinjer for «The management of dyslipidemias» som et felles dokument fra the European Society of Cardiology (ESC) og the European

---

<sup>1</sup> Eksempelvis har tilsvarende beregninger for metastatisk brystkreft, klassifisert som meget høy alvorlighetsgrad gitt APT på ca. 19 QALY og RPT på ca. 88 %

Atherosclerosis Society (EAS) (3). Tabell 1 under gjengir i korte trekk de europeiske retningslinjene og behandlingsmål.

Tabell 1 ESC/EAS retningslinjer (tilpasset og oppsummert fra Reiner 2011)

Risikogruppe	Kriterier	Behandlingsmål
Svært høy risiko	Etablert kardiovaskulær sykdom <sup>1</sup>	<1,8 mmol/L (<70 mg/dL) eller
	Diabetes type 2	≥ 50 % reduksjon fra LDL-C utgangsnivå <sup>3</sup>
	Diabetes type 1 med organskade	
	moderat til alvorlig kronisk nyresykdom	
	Ingen av overstående, men SCORE <sup>2</sup> nivå ≥10%	
Høy risiko	Markert forhøyet enkeltfaktor (FH eller hypertensjon)	<2,5 mmol/L (<100 mg/dL)
	Ingen av overstående, men SCORE <sup>2</sup> nivå ≥5 - <10 %	
Moderat risiko	ingen tegn til klinisk eller preklinisk sykdom, SCORE <sup>2</sup> nivå >1 - ≤ 5 %	<3,0 mmol/L (<115 mg/dL)
lav risiko	SCORE <sup>2</sup> nivå <1 %	ikke spesifisert

<sup>1</sup>definert som akutt koronarsykdom tidligere hjerteinfarkt, stabil angina, tidligere koronar eller annen revaskulering, iskemisk slag eller transient iskemisk anfall, aterosklerotisk perifer arteriesykdom og kronisk nyresykdom. Inkluderer bildefunn.

<sup>2</sup>SCORE kalkulerer 10-års risiko for fatalt aterosklerotisk hendelse i tilsynelatende friske personer

<sup>3</sup>når behandlingsmålet ikke kan nås

*Hyperkolesterolemi anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht. alvorlighet. Det er som regel nødvendig med forebyggende behandling over lang tid for å forhindre kardiovaskulære hendelser. Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht. varighet anses som oppfylt.*

### 1.2.1 Behandling med alirokumab (Praluent)

#### Indikasjon

Praluent er indisert hos voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikkef familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett:

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

Praluents effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått.

#### Virkningsmekanisme

Alirokumab er et monoklonalt antistoff som bindes til proprotein konvertase subtilisin kexin type 9 (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 alirokumab antall LDLR som er tilgjengelige for å binde LDL, og reduserer dermed nivået av LDL-C.

### *Dosering*

Vanlig oppstartsdose for alirokumab er 75 mg administrert subkutant (s.c) én gang hver 2. uke (Q2W). Pasienter som trenger å oppnå større reduksjon i LDL-C (> 60 %) kan starte på 150 mg administrert subkutant én gang hver 2. uke. Lipidnivået kan vurderes 4 uker etter oppstart av behandling og dosen kan justeres deretter (titrering opp eller ned). Pasientene bør behandles med den laveste mulige dosen som gir ønsket LDL-C-reduksjon.

### *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, tegn og symptomer fra de øvre luftveiene, og kløe. De vanligste bivirkningene som førte til at pasienten avsluttet behandlingen med alirokumab var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Det ble ikke observert forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom de to doseringene (75 mg og 150 mg) som ble brukt i ODYSSEY studieprogrammet. Det mangler foreløpig bivirkningsdata for langtidsbruk av alirokumab.

### *1.2.2 Behandling med komparator (placebo)*

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.

Klinikere<sup>2</sup> mener at alirokumab vil bli brukt som tillegg til optimal lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke når sine behandlingsmål. Det vil si at alirokumab vil komme i tredjelinje som tillegg til statin og ezetimib. For statinintolerante pasienter vil trolig alirokumab komme i andrelinje som tillegg til ezetimib. Legemiddelverket mener at placebo vil være riktig komparator i begge pasientpopulasjonene, men at bakgrunnsbehandlingen vil være forskjellig.

## 1.3 Pasientpopulasjon

Alirokumab har indikasjon for behandling av hyperkolesterolemi uavhengig av om pasienten har historikk med kardiovaskulær sykdom/hendelse eller ikke. Sanofi søker imidlertid refusjon for en snevrere pasientgruppe; voksne pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig LDL-C reduksjon med nåværende behandling i følgende populasjoner:

- Pasienter med familiær hyperkolesterolemi (HeFH) med og uten tidligere CV-hendelser (hhv sekundær- og primærprofylakse)

---

<sup>2</sup> Legemiddelverket har benyttet klinikere oppnevnt av Legeforeningen. Henrik Schirmer, Anders Hovland, Gisle Langslet, Martin Bogsrud

- Pasienter med etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprofylakse) og hyperkolesterolemi med svært høy risiko for nye kardiovaskulære hendelser.
  - i kombinasjon med maksimal tolererbar dose med statiner + ezetimib
  - eller som monoterapi eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandling for statinintolerante pasienter eller der statin eller ezetimib er kontraindisert

Den helseøkonomiske analysen er tilrettelagt for å vise kostnadseffektivitet i følgende pasientgrupper med forhøyet LDL-C. Det som i hovedsak skiller pasientgruppene er ulike LDL-C inngangsnivåer samt ulik risiko for nye kardiovaskulære hendelser:

- Familiær hyperkolesterolemi (FH): Primær og sekundær forebygging
- Etablert aterosklerose: Svært høy CVD risiko
- Tilbakevendende CV hendelser/polyvaskulær: Svært høy CVD risiko
- Statinintolerante med etablert aterosklerose

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ALIROKUMAB (PRALUENT)

Fase III studieprogrammet for alirokumab heter ODYSSEY og inkluderer mer enn 23 500 pasienter. ODYSSEY-programmet består av en serie randomiserte, dobbeltblindete, multinasjonale, multisentre studier designet for å vise effekt og sikkerhet av alirokumab sammenlignet med placebo eller aktiv behandling. Studiene er designet for å gi mest mulig reduksjon i LDL-C til oppnådd behandlingsmål, «Treat to target».

Programmet inkluderte ulike pasientgrupper som HeFH, pasienter med høy CV-risiko og statinintolerante pasienter. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Effekten av alirokumab er undersøkt i ti fase III studier, hvor fem er placebo-kontrollerte og fem studier er ezetimib-kontrollerte. Det henvises til [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) for fullstendig oversikt over disse.

viser oversikt over de særlig relevante studiene som inngår i refusjonssøknaden og den helseøkonomiske modellen. Nærmere beskrivelse og referanser følger i teksten under. I den helseøkonomiske modellen benytter firma effektdata fra predefinerte «pooled analysis» for de ulike pasientpopulasjonene. Dette omtales mer i kapittel 3.1.5

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

Tabell 2: Oversikt over relevante studier som inngår i den helseøkonomiske modellen fra ODYSSEY studieprogrammet

Studie	Antall pasienter	Alder (gj.snitt)	Baseline LDL-C nivå (mmol/L)	Høy risiko pasienter (%)	Veldig høy risiko pasienter (%)	Behandling med høy- intensiv statin (%)	Behandling med ezetimib (%)	Pasienter med FH (%)	Andel med tidligere CVD	Endring i LDL-C fra baseline (%) til uke 24	
										Vs PLB	Vs EZT
Long Term	2341	60,5	3,2	8,5	91,5	44,1	14,3	17,7	69 %	-62	
COMBO I	316	63,0	2,6	0	100	57,6	8,2	0	78 %	-46	
COMBO II	720	61,6	2,8	0	100	66,7	-	0			-30
FH I	486	51,9	3,7	48,8	51,2	81,5	57,0	100	46 %	-58	
FH II	249	53,2	3,5	61,4	38,6	86,3	66,3	100	36%	-51	
HIGH FH	107	50,6	5,1	43,0	57,0	72,9	24,3	100	50 %	-39	
ALTERNATIVE	361	63,4	5,0	28,3	54,1	-	-	15,0	47 %		-30

\*Alle pasientene hadde moderat CV risiko

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

### Familiær hyperkolesterolemi

FH I, FH II og HIGH FH evaluerte alirokumab som add-on til maksimalt tolerert statindose med eller uten andre lipidsenkende legemidler (lipid-modifying therapy, LMT).

ODYSSEY FH I (4): N= 486, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med HeFH pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert<sup>3</sup> på maksimalt tolerert, stabil, daglige dose av statin. Pasienter ble randomisert (2:1) til alirokumab 75 mg (evt titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) eller placebo. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag og statinbehandling. Forskjell i gjennomsnittlig nedgang i LDL-C ved 24 uker fra baseline var -57,9% (p <0,0001) med alirokumab sammenlignet med placebo.

ODYSSEY FH II (4): N=249, randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie, inkluderte pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som ikke var tilstrekkelig kontrollert<sup>3</sup> med maksimalt tolerert, stabil, daglige dose av statin. Pasienter ble randomisert (2:1) forhold til alirokumab 75 mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) eller placebo. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag og statinbehandling. Forskjell i gjennomsnittlig nedgang i LDL-C ved 24 uker fra baseline var -51,4% (p <0,0001) med alirokumab sammenlignet med placebo.

ODYSSEY HIGH FH (5): N = 107, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, inkluderte pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som ikke var tilstrekkelig kontrollert<sup>3</sup> med maksimalt tolerert, stabil, daglig dose statin. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten alirokumab 150 mg eller placebo. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag og statinbehandling. Forskjell i gjennomsnittlig prosentvis nedgang i LDL-C ved 24 uker fra baseline var -39,1% (p <0,0001) med alirokumab sammenlignet med placebo.

### Sekundærprevensjon pasienter med hyperlipidemi

ODYSSEY COMBO I (6): N = 316. Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, pasienter med hyperkolesterolemi og etablert koronar hjertesykdom eller koronar hjertesykdom risiko ekvivalent med ukontrollert LDL-C nivå til tross for maksimal tolererbar statindose. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag og statinbehandling. Pasientene ble randomisert (2:1) til alirokumab 75mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) eller placebo. Forskjell i gjennomsnittlig nedgang ved 24 uker fra baseline LDL-C var -45,9% med alirokumab sammenlignet med placebo.

ODYSSEY COMBO II (7): N = 720, randomisert, dobbeltblindet, ezetimib-kontrollert studie, pasienter med hyperkolesterolemi og etablert koronar hjertesykdom eller koronar hjertesykdom risiko ekvivalent med ukontrollert LDL-C nivå til tross for maksimal tolererbar statindose. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag og statinbehandling og geografisk region. Pasientene ble randomisert (2:1) til alirokumab

<sup>3</sup> Ikke tilstrekkelig kontrollert var definert som LDL-C  $\geq$  70 mg/dl ( $\geq$ 1,81 mmol/L) ved screening (uke -3) hos pasienter med dokumentert tidligere kardiovaskulær sykdom eller LDL-C  $\geq$ 100 mg/dl ( $\geq$ 2,59 mmol/L) ved screening (uke -3) i pasienter uten tidligere dokumentert kardiovaskulær sykdom

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*



75mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) eller ezetimib 10mg. Forskjell i gjennomsnittlig nedgang ved 24 uker fra baseline LDL-C var -29,8% med alirokumab sammenlignet med ezetimib.

ODYSSEY LONG TERM (8): N = 2341, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, pasienter med non-familiær hyperkolesterolemi eller etablert koronar hjertesykdom/ koronar hjertesykdom risiko ekvivalent, eller pasienter med FH med eller uten etablert koronar hjertesykdom/ koronar hjertesykdom risiko ekvivalent med ukontrollert LDL-C nivå til tross for maksimal tolererbar statindose. Randomiseringen ble stratifisert etter diagnostisert FH, tidligere MI eller iskemisk slag og statinbehandling og geografisk region. Pasientene ble randomisert (2:1) til alirokumab 150mg eller placebo. Forskjell i gjennomsnittlig nedgang ved 24 uker fra baseline LDL-C var -61,9% med alirokumab sammenlignet med placebo.

ODYSSEY OPTIONS I (9): N = 355, randomisert, dobbeltblindet studie, pasienter med non-familiær hyperkolesterolemi eller FH og historikk men koronar hjertesykdom, risiko for kardiovaskulær sykdom eller diabetes med target organ skade med ukontrollert LDL-C nivå til tross for behandling med atorvastatin 20mg til 40mg. Innenfor hvert atorvastatin baseline-regime ble randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag. Pasienter med atorvastatin 20mg ble randomisert 1:1:1 til

- alirokumab 75mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) sammen med atorvastatin 20mg
- atorvastatin 40mg
- atorvastatin 20mg med ezetimib 10mg.

For pasienter med atorvastatin 20mg var forskjell i gjennomsnittlig %-vis nedgang ved 24 uker fra baseline LDL-C var -39,1% med alirokumab og atorvastatin 20mg sammenlignet med atorvastatin 40mg. Sammenlignet med atorvastatin 20mg+ezetimib 10mg var forskjell i gjennomsnittlig %-vis endring ved 24 uker fra baseline LDL-C -23,6% med alirokumab og statin.

Pasienter med atorvastatin 40mg ble randomisert 1:1:1:1 til

- alirokumab 75mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) sammen med atorvastatin 40mg
- atorvastatin 80mg
- atorvastatin 40mg med ezetimib 10mg
- rosuvastatin 40mg.

For pasienter med atorvastatin 40mg var forskjell i gjennomsnittlig %-vis endring ved 24 uker fra baseline LDL-C var -39,2% med alirokumab og atorvastatin 40mg sammenlignet med atorvastatin 80mg. Sammenlignet med rosuvastatin 40mg var forskjellen i gjennomsnittlig %-vis endring fra baseline -32,6%. Sammenlignet med ezetimib og atorvastatin 40mg var forskjellen i gjennomsnittlig %-vis endring fra baseline -31,4.

ODYSSEY OPTIONS II (10): N =305, randomisert, dobbeltblindet studie, pasienter med non-familiær hyperkolesterolemi eller HeFH og historikk med koronar hjertesykdom, risiko for kardiovaskulær sykdom eller diabetes med target organ skade med ukontrollert LDL-C nivå til tross for behandling med rosuvastatin 10mg til 20mg. Innenfor hvert rosuvastatin baseline-regime ble randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag.

Pasienter med rosuvastatin 10mg ble randomisert 1:1:1 til

- alirokumab 75mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) sammen med rosuvastatin 10mg
- rosuvastatin 20mg
- rosuvastatin 10mg med ezetimib 10mg.

For pasienter med rosuvastatin 10mg var forskjell i gjennomsnittlig %-vis endring ved 24 uker fra baseline LDL-C -34,2% med alirokumab og rosuvastatin 10mg sammenlignet med rosuvastatin 20mg (mono). Sammenlignet med ezetimib og rosuvastatin 10mg var forskjellen i gjennomsnittlig %-vis endring fra baseline -36,2%.

Pasienter med rosuvastatin 20mg ble randomisert 1:1:1 til

- alirokumab 75mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå) sammen med rosuvastatin 20mg
- rosuvastatin 40mg
- rosuvastatin 20mg med ezetimib 10mg.

For pasienter med rosuvastatin 20mg var forskjell i gjennomsnittlig %-vis endring ved 24 uker fra baseline LDL-C -20,3% med alirokumab og rosuvastatin 20 mg sammenlignet med rosuvastatin 40mg (mono). Sammenlignet med ezetimib og rosuvastatin 20mg var forskjellen i gjennomsnittlig %-vis endring fra baseline -25,3 for alirokumab og rosuvastatin 20mg.

#### Statinintolerante pasienter

ODYSSEY ALTERNATIVE (11): N = 361, randomisert, dobbeltblindet, ezetimib-kontrollert studie, pasienter med non-familiær eller HeFH med moderat, høy eller svært høy kardiovaskulær risiko og historikk med statinintoleranse. Statinintoleranse i studien er definert som intoleranse til minst 2 statiner, hvor det ene er på minste daglig startdose (eks. simvastatin 10 mg eller atorvastatin 10 mg) som følger av muskel- og skjelettsymptomer. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere MI eller iskemisk slag.

Pasientene ble randomisert (2:2:1) til alirokumab 75mg (evt. titrert opp til 150 mg ved uke 12 basert på LDL-C nivå), ezetimib 10mg eller atorvastatin 20mg. Nedgang i LDL-C fra baseline til uke 24 var -45,0% i alirokumab-armen og -14,6% i ezetimib-armen. Forskjell i gjennomsnittlig nedgang fra baseline LDL-C var -30,4% med alirokumab sammenlignet med ezetimib.

## Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, tegn og symptomer fra de øvre luftveiene, og kløe. De vanligste bivirkningene som førte til at pasienten avsluttet behandlingen med alirokumab, var lokale reaksjoner på injeksjonsstedet. Det ble ikke observert forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom de to doseringene (75 mg og 150 mg) som ble brukt i fase 3-programmet. Det mangler foreløpig bivirkningsdata for langtidsbruk av alirokumab.

## 2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

### 2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)<sup>4</sup>

#### Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

- FH - pasienter

Studiepopulasjon inkluderer pasienter med og uten tidligere CV-hendelse. Alder på pasientene i de kliniske studiene var om lag 50 år, de fleste er behandlet med høydose statin i bunn, men andel med tillegg av ezetimib-behandling varierer. Baseline LDL nivå er mellom 3,5 og 5 mmol/L.

Legemiddelverket mener at FH pasientene som er aktuelle for primærprofylakse med alirokumab trolig er yngre. Pasientpopulasjonen i de kliniske studiene er relevant med tanke på at de fleste av pasientene får optimal behandling med statin, men trolig er andel med ezetimib for lav i forhold til klinisk praksis. Oppstart med alirokumab er aktuelt for pasienter som ikke når behandlingsmålet i retningslinjene. Dermed vurderer Legemiddelverket at pasientpopulasjonen er relevant med hensyn til omsøkt pasientpopulasjon og klinisk praksis.

- Pasienter med høy kardiovaskulær risiko

Refusjonssøknaden gjelder kun pasienter som har hatt en CV-hendelse/har etablert kardiovaskulær sykdom (sekundærprofylakse). Studiepopulasjonen inkluderer imidlertid høyrisikopasienter både med og uten tidligere CV-hendelse. Gjennomsnittsalder i studiene er om lag 60 år. Dette er lavt sett i lys av at gjennomsnittsalder for første CV-hendelse i Norge er høy, eksempelvis var gjennomsnittsalder for hjerteinfarkt i 2013 75,9 år hos kvinner og 68,1 år hos menn (12). Pasientene i studiene har baseline LDL på gjennomsnittlig 2,6 og 3,2 mmol/L med pågående lipidsenkende behandling, og dette er over behandlingsmålene for sekundærprofylakse i retningslinjene. Det er kun en liten andel av pasientene som har relevant optimal lipidsenkende bakgrunnsbehandling (høydosestatin + ezetimib). Pasienter i studien er dermed generelt sett dårligere behandlet med lipidsenkende legemidler enn det de ville være i Norge, når de starter på alirokumab.

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

- Pasienter med høy kardiovaskulær risiko, statinintolerante

Pasientene med statinintoleranse har ingen bakgrunnsbehandling i Alternative-studien, men behandles med monoterapi med enten ezetimib eller alirokumab (og en gruppe med atorvastatin som kalibreringsarm). Det er vist at alirokumab har effekt også hos statinintolerante pasienter, men det mangler studiedata for alirokumab som add-on til ezetimib.

Oppsummert mener Legemiddelverket at studiedata for de omsøkte pasientpopulasjonene isolert sett ikke er tilstrekkelig, men studiedata tyder på at effekten av alirokumab er konsistent på tvers av en rekke subpopulasjoner, uavhengig av alder, tidligere hendelser og bakgrunnsbehandling. Basert på en totalvurdering av alle studiedataene mener Legemiddelverket at effekten av alirokumab på reduksjon i LDL-C nivå er tilstrekkelig vist.

#### Intervensjon i forhold til klinisk praksis

I studiene starter pasienter på 75 mg alirokumab, og opptitreres ved uke 12 ved behov. Unntak er studien HIGH FH hvor pasienter har et høyt LDL inngangsnivå, og man starter direkte på alirokumab 150 mg. Bruk av alirokumab i studiene er i hht godkjent preparatomtale, og i de fleste studiene benyttes alirokumab som add-on til annen lipidsenkende behandling. I klinisk praksis vil alirokumab foreløpig benyttes i tredjelinje, etter statin og ezetimib, som add-on til disse. Praksisen kan endre seg når man får langtidsdata for PCSK9-hemmere.

#### Komparator i forhold til klinisk praksis

ODYSEY-programmet demonstrerer effekten av alirokumab sammenlignet med placebo og aktiv kontroll, ezetimib eller opptitrering av statin. I klinisk praksis vil alirokumab komme som add-on til annen lipidsenkende behandling, og slik sett ikke fortrenge annen behandling. Derfor er placebo relevant som komparator.

#### Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Det primære endepunktet i alle fase III studiene var gjennomsnittlig %-reduksjon fra baseline i LDL-C ved uke 24, sammenlignet med placebo eller ezetimib. Det primære endepunktet er kun et surrogatendepunkt. Ingen av studiene har per i dag vist effekt av alirokumab på reduksjon av risiko for CV-hendelser. Reduksjon i LDL-C nivå omsettes i modellen til reduksjon i CV-hendelser, men denne sammenhengen er kun vist for statinbehandling. Det er for tidlig å konkludere om nedgangen i LDL-C-nivå gir den samme effekten på utvikling av kardiovaskulær sykdom ved alirokumab-behandling.

#### *2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen*

Legemiddelverket mener at ODYSSEY studieprogrammet er et omfattende program med god kvalitet. Studiene er blindet, stratifisert etter relevante parametere og inkluderer tilstrekkelig antall pasienter. Studietiden er foreløpig relativt kort med tanke på at alirokumab er en livslang behandling, men resultatene er robuste selv etter 78 uker.

*Alirokumab har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i de aktuelle pasientpopulasjonene og tilfredsstillende dermed kriteriene i Legemiddelforskriftens § 14-13.*

### 2.3 Sammenligning av PCSK9-hemmere

Det er publisert en metaanalyse som sammenligner effekt og sikkerhet av PCSK9-hemmerne, evolokumab og alirokumab (13).

Legemiddelverket mener vurderinger av relativ effekt og kostnadseffektivitet for de to PCSK9-hemmerne bør ses i sammenheng, da vi regner med en klasseeffekt av legemidlene og de forventes å tas i bruk på samme måte i klinisk praksis. Det er ikke gjort direkte sammenlignende studier med evolokumab og alirokumab, men det foreligger noen data for indirekte sammenligning av de to legemidlene (13, 14). En viktig forskjell mellom studieprogrammet til de to legemidlene er at alirokumab har «treat to target» -design, mens evolokumab har «the lower the better» -design.

Klinisk effekt på LDL-C er svært lik for legemidlene. De små forskjellene i reduksjon i LDL-C fra de kliniske studiene mellom evolokumab og alirokumab ser ut til å være ubetydelige sammenlignet med den høye prosentvise reduksjonen i LDL-C fra baseline som ses for begge legemidlene. Videre kan forskjeller i studiepopulasjon og studiedesign forklare de relativt små forskjellene. Hittil ser det derfor ut til at evolokumab og alirokumab har svært lik effekt på reduksjon i LDL-C. Siden det ikke finnes randomiserte studier som sammenligner de to, eller langtidsdata som viser effekt på dødelighet og kardiovaskulære hendelser, har vi ikke data som tilsier at den ene PCSK9-hemmeren har mer klinisk relevant effekt enn den andre.

#### 2.3.1 Oppsummering

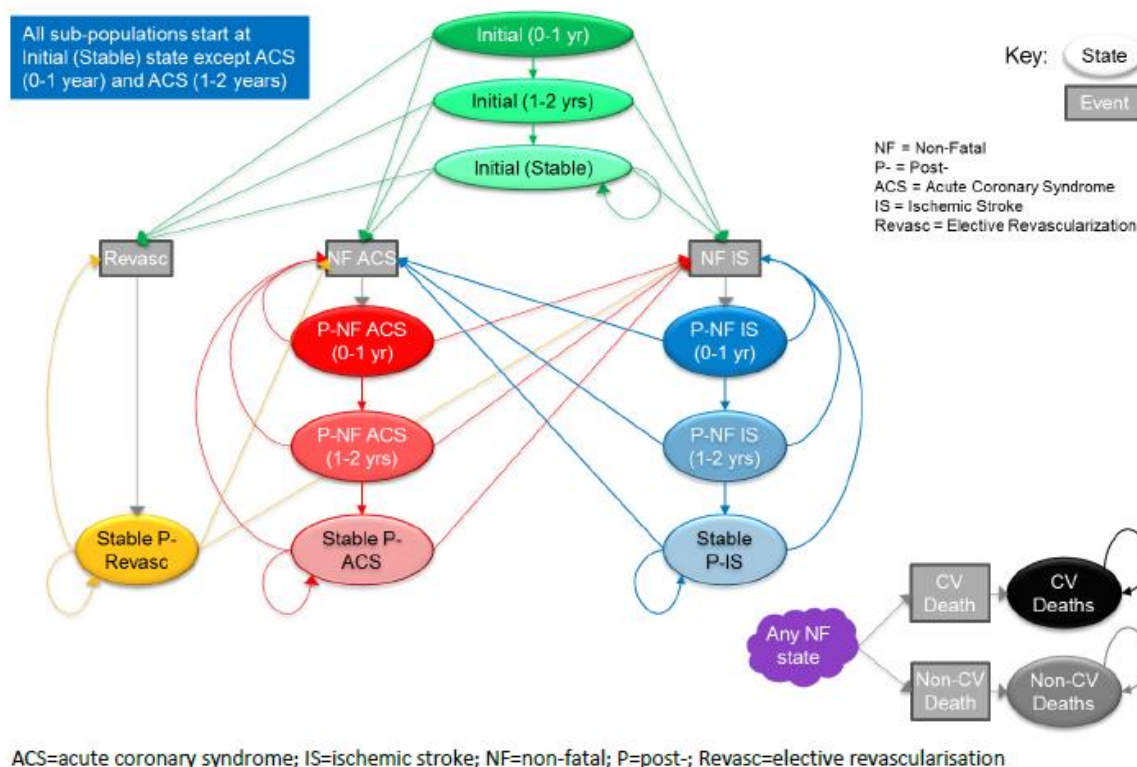
Til tross for noen svakheter i studiedesign sett i lys av norsk klinisk praksis samt mangel på langtidsdata mener Legemiddelverket at alirokumab har en klinisk relevant effekt i omsøkt pasientpopulasjon.

## 3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ALIROKUMAB (PRALUENT)

### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

*Sanofi har levert en cost-utility analyse (CUA) som vist i*

Figur 1: Modellstruktur under for å simulere relevante kostnader og helsenytt (kvalitetsjusterte leveår) knyttet til bruk av alirokumab som add-on til annen lipidsenkende behandling og relevante komparatorer. Analysen bygger på en Markov modell-struktur som anvender 1 års sykluser i et livstidsperspektiv.



Figur 1: Modellstruktur

Modellen har tre initiale stadier. Pasienter har etablert aterosklerotisk sykdom (med unntak av FH-pasientene som kan være i primærprofylakse) og antas å starte i stadiet *initial stable*, bortsett fra subgruppen med *nylig* aterosklerotisk hendelse (ACS) som starter i *initial 0-1 år siden* eller *initial 1-2 år siden*. Basert på risikoprofilen relatert til disse stadiene, kan pasienten risikere følgende hendelser:

- revaskularisering
- non-fatal ACS (NF ACS)
- non-fatal iskemisk slag (NF IS)
- død av enten kardiovaskulære årsaker eller andre grunner.

Pasienten kan også bevege seg mellom de initiale stadiene eller forbli i det stabile stadiet. Etter pasienten opplever en hendelse kan de bevege seg inn i *post-tilstandene (P)* relatert til aktuelle hendelse hvor pasienten kan videre bevege seg til en mer stabil post-tilstand forbundet med lavere risiko, eller få en ny hendelse. Pasienter i stadiet *stable p-revasc* er i risiko for hendelsene *NF ACS* og *NF IS*. Pasientene i *P NF ACS* kan få hendelse *NF IS* og omvendt.

Hver syklus har en varighet på et år, hver hendelse skjer momentant i begynnelsen av hver syklus, og pasienten forblir i stadiet hele syklusen. For å minske over- eller underestimering av resultater ettersom pasienter kontinuerlig vil bevege seg mellom helsetilstander, har modellen *half-cycle correction*.

### Hendelser

- NF ACS: Består av både NF myocardial infarction (MI) og NF ustabil angina (UA) med hospitalisering.
- Revaskularisering: Planlagt revaskularisering, ikke som et resultat av en ACS-hendelse, ansett som planlagt dersom de ikke ble utført innen 30 dager etter ACS-hendelse.
- NF IS: Ekskludert Transient Ischemic Attack (TIA).
- CV død: Kardiovaskulært dødsfall
- Ikke-CV død: Dødsfall grunnet andre årsaker.

Modellen tillater å simulere kohorten samlet eller oppdelt. Kohorten defineres av startalder, kjønn, prevalens av diabetes, baseline LDL-C og CV risk kategori. Bakgrunnsterapi er likt for begge armer.

Sannsynligheter for kardiovaskulære hendelser er hentet fra et norsk FH-register utviklet av Oslo Universitetssykehus<sup>5</sup>, og et UK-register (THIN) for pasienter med etablert aterosklerose.

#### 3.1.1 Analyseperspektiv

Modellen har et begrenset samfunnsperspektiv over hele livsløpet fram til 100 år eller død og diskonterer kostnader og nytte med 4 %.

#### 3.1.2 Pasientpopulasjonen

I søkers hovedanalyse presenteres resultater for fire pasientgrupper:

- Familiær hyperkolesterolemi (FH): Primær og sekundær forebygging
- Etablert aterosklerose: Svært høy CVD risiko
- Tilbakevendende CV hendelser/polyvaskulær: Svært høy CVD risiko
- Statintolerante med etablert aterosklerose

Tabell 3 Pasientpopulasjon i søkers hovedanalyse

	FH	Etablert aterosklerose	Tilbakevendende hendelser	Statinintolerante
Alder	52	65	65	65
Andel menn	50 %	60 %	60 %	60 %
Andel diabetes	7 %	23 %	30 %	23 %
Baseline LDL-C (mmol/L)	gj.snitt 4,28	≥ 2,59 (gj.snitt: 3,3)	≥ 2,59 (gj.snitt:3,31)	≥ 2,59 (gj.snitt:4,0)
Baseline CV-risk	FH-register	THIN	THIN	THIN
Bakgrunnsterapi	Høyeste tolererte dose statin + ezetimib			Ezetimib

<sup>5</sup> UCCG registeret linket med CVDNOR

### Kardiovaskulær risiko

Baseline CV risiko for alle populasjonene unntatt HeFH er basert på deskriptive Kaplan-Meier analyser fra UK databasen THIN. Firmaet anser THIN-registret som det beste registeret i mangel på et godt norsk register for CV-hendelser. Ved å utføre en retrospektiv kohorteanalyse har Sanofi beregnet ettårs risiko for en relevant kohort i databasen med etablert CV-sykdom, diabetes, HeFH og kronisk nyresykdom. Risikoen ble oppdelt etter subgrupper og hendelser i løpet av oppfølgingsperioden. Det henvises også til en påvist underrapportering på 25% av NF MI i databasen (15). Denne risikoen er derfor oppjustert. Kohorten ble fordelt etter kardiovaskulær historie i henhold til THIN-databasen, som vist i tabellen under. Denne fordelingen gjelder både for etablert aterosklerose og statin intolerante pasienter.

Tabell 4: Baseline CV risiko for sekundær profylakse populasjonen

Pasient type	Andel av kohorten	Samlet årlig risiko for hendelse
ACS ≤ 12 mnd	3,28%	16,6 %
ACS 12-24 mnd	2,83%	8,5 %
Ischemic stroke	11,05%	6,9 %
Other CVD	68,55%	4,9 %
Peripheral arterial disease (PAD)	14,29%	4,8 %

For å beregne risiko for CV hendelser og CV mortalitet for HeFH-pasientene har Sanofi anvendt data fra norsk FH register. Den årlige CV risikoen ble estimert med en antagelse om konstant risiko over de 8 årene med oppfølging i datasettet (16, 17).

Tabell 5: Baseline risiko for FH-pasienter (primær og sekundær)

Hendelse	Funksjon	Risiko for hendelse
MI	$1 - \text{EXP}((\text{LN}(1 - (248/4304))))/8,1$	0,73%
ACS	$1 - \text{EXP}((\text{LN}(1 - (355/4304))))/8,1$	1,06%
Slag	$1 - \text{EXP}((\text{LN}(1 - (72/4304))))/8,1$	0,21%
Revaskularisering	Antagelse	1%
CV død	Basert på SMR beregning	SMR: 1,56/ 2,29
Samlet årlig risiko for hendelse	Beregnet	3,9 %

Risiko for kardiovaskulær mortalitet (CV død) er beregnet som Standardized Mortality Ratio (SMR) basert på standard mortalitets ratio(18) sammenlignet med den generelle populasjonen etter alder. Dette ble gjort for å reflektere at risikoen for HeFH-gruppene sammenlignet risikoen for den generelle populasjonen varierer med alder. Standard mortalitetsratio fra Mundal viser at mortaliteten for FH-pasienter sammenliknet med den generelle befolkningen er høyere i ung alder. Mortalitätsratioen nærmer seg 1 ved 70 år og synker så til under 0, altså lavere dødelighet enn den generelle befolkningen. Totalt for alle observerte dødsfall er mortalitätsratioen 1,56. For aldersgruppen 0-69 år er den på 2,29. Dette ble beregnet på to ulike måter som kan endres på i den innsendte modellen.



Baseline risiko ble også justert for alle pasientgrupper med følgende:

- Aldersjustering 3% opp hvert år for ikke-dødelig hendelse og 5% for dødelig hendelse (19)
- Oppjustering av risiko for død med 1.5 for alle post ACS tilstander (ACS 0-1, ACS 1-2, CHD, Polyvaskulær, FH sekundær) (20). Oppjustering av risiko for ACS hendelse i alle post ACS tilstander og risiko før død og slag i post slag tilstand.

### 3.1.3 Intervensjon

Alirokumab modelleres som add-on til annen lipidsenkende behandling, statin + ezetimib. Dosering er 75 mg Q2W (én gang hver 2. uke) og opptitreres til 150 mg Q2W (ved uke 12) hos pasienter med utilstrekkelig senkning av LDL-C. Behandlingen mottas i et livstidsperspektiv. Modellen tillater kortere behandlingstid og antar da ingen videre effekt av behandlingen etter den er avsluttet og pasienten går tilbake til baseline.

### 3.1.4 Komparator

Komparator i modellen er placebo. Bakgrunnsbehandlingen er annen lipidsenkende behandling, statin + ezetimib.

### 3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Den totale effekten av alirokumab er i modellen sammensatt av flere faktorer som prosentvis LDL-C reduksjon (intervensjonseffekt), absolutt LDL-C nivå ved baseline (varierer mellom pasientpopulasjonene) og pasientpopulasjonens risiko for utvikling av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet ved baseline.

#### Intervensjonseffekt: LDL-C reduksjon

**Feil! Fant ikke referanseskilden.** under viser oversikt over prosentvis reduksjon i LDL-C ved behandling på alirokumab. Sanofi benytter data fra sammenslåtte analyser (pooled analysis) basert på data fra ODYSSEY-studieprogrammet. Det er antatt i de ulike pooled analysis at prosentvis reduksjon i LDL-C er den samme om man benytter alirokumab i monoterapi eller som add-on til statin.

Tabell 6: Oversikt over «pooled analysis»

			% reduksjon i LDL-C	SE	Kilde	Antall pas. (kontroll/ alirokumab)
Sammenligning versus placebo	FH	Alirokumab (75 mg)	49,3 %	1,9 %	Pooled FH I og FH II før opptitrering (uke 12) - verdi versus placebo	N = 244/487
		Alirokumab (150 mg)	59,6 %	2,3 %	Pooled High FH og HeFH pasienter fra LONG-TERM – verdi versus placebo ved uke 24	N = 180/339
	Høy CV risiko	Alirokumab (75 mg)	49,3 %	1,6 %	FH I og FH II og COMBO I pooled før opptitrering (uke 12) – verdi versus placebo	N = 349/691
		Alirokumab (150 mg)	62,5 %	1,2 %	LONG-TERM – verdi versus placebo ved uke 24	N = 777/1523
Ezetimib (10 mg)	Statinintolerante	Monoterapi	18,0 %	1,8 %	ALTERNATIVE	N = 118/123

Effektdata er basert på resultatene i ODYSSEY nærmere omtalt i kap.2.1. Primært endepunkt var prosentvis gjennomsnittlig nedgang i LDL-C sammenlignet med placebo.

Effektdata for alirokumab som inngår i modellen er kalkulert basert på tabellen over som et vektet snitt av dosen 75 mg og 150 mg, hvorav 44 % av pasientene ble opptitrert ved uke 12. Gjennomsnittlig endring i LDL-C ble multiplisert med baseline LDL-C for å få absolutt reduksjon i LDL-C oppnådd med alirokumab.

Tabell 7 Prosentvis reduksjon i LDL-C med alirokumab

		%-reduksjon i LDL-C
HeFH	Alirokumab	56,5 %
Høy CV risiko	Opptitrering	58,5 %

**Effekt: risikoreduksjon for utvikling av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet**

Ettersom det ikke finnes effektdata på utvikling av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet antas det at reduksjon i LDL-C fra studiene reduserer risikoen for CVD basert på rater (mmol/L LDL-C reduksjon) rapportert i en metaanalyse av PCSK9-hemmere (alirokumab og evolokumab) (13). Metaanalysen rapporterer også HR for ulike CV hendelser justert for oppfølging.

Hazard ratioer ble normalisert for å anvende rate ratio per 1 mmol/L reduksjon i LDL-C ved å bruke følgende formel:

$$RR \text{ per } 1 \text{ mmol/L reduksjon i LDL-C} = \text{EXP}(\text{LN}(\text{HR})/\text{absolutt reduksjon})$$

Tabell 8: RR reduksjon per 1 mmol/L reduksjon i LDL-C basert på Navarese

Hendelse	Gjennomsnittsverdi (95 % KI)
NF MI	EXP(LN(0,49)/1,6)= 0,64
Koronar revaskularisering	Antatt samme som andre NF CV 0,64
IS	Antatt samme som andre NF CV 0,64
Vaskulær død	EXP(LN(0,49)/1,6)= 0,64

### Bivirkninger

Det er ikke inkludert bivirkninger av behandlingen i modellen.

### Helsenytte

Sanofi har antatt at helsenytten er knyttet til hendelser. Hendelser har en akutt og en kronisk påvirkning på helsenytten, men den akutte påvirkningen antas å gi et relativt kort nyttetap som bedrer seg i løpet av det påfølgende året. Det ble samlet inn EQ-5D nytteskår i ODYSSEY som ble anvendt som baseline presentert i tabellen under.

Tabell 9 Baseline nytteverdier samlet fra ODYSSEY

Baseline nytteverdi	Gjennomsnitt
FH (sek.prevensjon)	0,875
ACS (0-12 md)	0,844
History of Ischemic Stroke	0,797
ACS (13-24 md)	0,858
CHD	0,860
PAD	0,775
FH (primær prevensjon)	0,930
Diabetes	0,814
Polyvaskulær	0,771

Hyperkolesterolemi er asymptomatisk og nytteforskjeller er relatert til hendelser, og derfor kunne ikke innsamlet nytteverdier brukes videre i modellen. Firma har derfor utført et systematisk litteratursøk for å finne relevante nytteverdier til akutte hendelser og de kroniske tilstandene. De hendelsesrelaterte nyttevektene ble hentet fra retningslinjer publisert av NICE (CG181) som presenterer en CUA for statinbehandling som forebygging mot CVD (21). Disse nyttevektene inngår i modellen ved å multiplisere med baselinevektene. Det ble ikke funnet vekter for planlagt revaskularisering og det ble ikke antatt nyttetap knyttet til denne hendelsen noe firma mener er et konservativt anslag.

Tabell 10: Hendelsesrelatert nytteapsmultiplikator

CV Hendelse nytteverdi	Gjennomsnitt		
	Første år	Andre år	Stabil >2 år
NF MI	0,760	0,880	0,880
UA	0,770	0,880	0,880
ACS	0,764	0,880	0,880
Planlagt revaskularisering	-	-	1
IS	0,628	0,628	0,628

### 3.1.6 Kostnader (input data)

De primære kostnader i modellen er legemiddelkostnader og behandlingkostnader for CV hendelser.

#### Legemiddelkostnader

Modellen inkluderer kostnader for bakgrunnsterapi og det antas at alirokumab kommer i tredjelinje etter høyeste tolererte dose av statin og ezetimib. Kostnadene er oppgitt som AUP ekskludert mva.

Tabell 11 Legemiddelkostnader

Legemiddel	Dose	Årlig kostnad
Alirokumab	75 mg	55 682
	150 mg	55 682
Ezetimib	10 mg	3 899
Atorvastatin	80 mg	500
Rosuvastatin	40 mg	5 040

#### Kostnader tilknyttet hendelse og tilstand

Modellen inkluderer kostnadene for de tre første årene post-CV hendelse. Kostnadene for hendelser inkluderer hospitalisering, oppfølging og medisiner. Kostnadene følger hendelsen avhengig av hvor lenge pasienten overlever. Dersom en pasient opplever to hendelser i løpet av tre år, vil kostnaden relatert til den første hendelse slutte å løpe når den andre inntreffer. Kostnaden til ACS ble satt som vektet snitt av NF MI og UA, basert på tall fra THIN.

Ressursbruk og kostnader for de kardiovaskulære hendelsene er basert på NorCaD-modellen og tidligere refusjonsrapporter fra Legemiddelverket. Kostnadene er prisjustert til 2015.

Tabell 12 Helsetilstandskostnader

Hendelse	Kostnad år 1	Kostnad år 2	Kostnad år 3
NF MI	168 675	2 733	2 733
UA	72 948	5 718	5 718
ACS	134 487	3 799	3 799
Revaskularisering	93 484	-	-
IS	217 367	97 303	97 303
CV død	53 065	-	-
Annen død	-	-	-

### Indirekte kostnader

De indirekte kostnadene ble kalkulert med *friction cost method*. Data om sykefravær ble hentet fra NAV og SSB for å kalkulere produksjonstap inntil 12 md etter en kardiovaskulær hendelse. Det er mulig å utelate indirekte kostnader i den innsendte modellen.

Tabell 13 Indirekte kostnader

Hendelse	Kostnad
NF MI	99 089
UA	69 813
ACS	88 633
Revaskularisering	69 813
IS	132 869
CV død	-
Annen død	-

## 3.2 Resultater

Kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) for alirokumab som kombinasjonsbehandling i tredje linje i Sanofis hovedanalyse, rangerer fra 300 000 til 500 000 avhengig av den modellerte pasientgruppen.

Tabell 14 Resultater fra Sanofis hovedanalyse. Kostnader og QALYs per pasient.

Pasientpopulasjon	Behandlingsstrategi	Totale kostnader. Kroner	Totale QALYs	IKER (merkostnad per vunnet QALY). Kroner.
FH	Intervensjon	1 195 929	16,09	499 770
	Komparator	307 665	14,31	
Etablert aterosklerose	Intervensjon	858 437	10,42	398 603
	Komparator	199 426	8,76	
Tilbakevendene hendelse/ polyvaskulær	Intervensjon	837 805	8,74	312 064
	Komparator	237 746	6,82	
Statinintolerant	Intervensjon	826 137	10,56	306 507
	Komparator	184 296	8,46	

## 3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

### Scenarionalyse

Firma har utført et scenarionalyse hvor de har blant annet anvendt data fra CTT for relasjonen mellom LDL-C og CV-hendelser og dette resulterte i en betydelig økning i IKER med opp til 400 000 kr fra basecase. Ved å benytte aldersjusterte nyttevekter øker IKER med opp til ca 250 000 kroner avhengig av pasientpopulasjon. Kortere tidshorisonter fører også til en økning i IKER opp til flere millioner kroner fra basecase. Andre scenarionalyser, herunder 8 % årlig frafall, ble også utført uten at disse påvirket

resultatene i særlig grad. Sanofi presenterer også noen tilleggsanalyser ved å dele opp pasientpopulasjonen etter ulike LDL-C baseline hvorav de pasientene med høyest LDL-C nivå genererer den laveste IKER.

### Sensitivitetsanalyse

Firma har utført flere deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser for hver pasientpopulasjon. De deterministiske sensitivitetsanalysene viser at det er relasjonen mellom LDL-C reduksjon og CV-hendelser som har størst påvirkningskraft på IKER. Ved å anvende øverste verdi i konfidensintervall for relasjonen mellom LDL-C reduksjon og CV-hendelser (rate ratio per mmol/L) blir intervensjonsarmen dominert av komparator – det vil si at behandling uten alirokumab gir både større nytte og lavere kostnader enn behandling med alirokumab. På den andre siden fører tilsvarende verdier i nedre ende av konfidensintervall til reduksjon i IKER med om lag 130 000 kroner.

Variablene som ellers har særlig betydning er baseline kardiovaskulær risiko, baseline LDL-C og aldersjustering som gir en betydelig variasjon på IKER. De har også utført analysen med 0 % diskontering hvilket er fordelaktig for IKER ettersom alirokumab er et preparat som forebygger hendelser langt fram i tid. Modellen er lite sensitiv for endringer av kostnader relatert til kardiovaskulære hendelser.

Det er utført probabilistisk sensitivitetsanalyse med 1000 kjøring der verdiene på følgende variabler varieres samtidig: Andel med diabetes, andel menn, baseline LDL-C, startalder, effekt av LDL-C senkning, CV-kostnader, nytteverdier, relativ risiko reduksjon, årlig økning i CV risiko grunnet alder. Variablene varieres i hht standardavviket eller verdier fra alternativ kilde. Firma presenterer flere *Cost-Effectiveness Acceptability Plots (CEAC)* og *Cost-Effectiveness Plane* for å belyse usikkerhet forbundet med kalkulert IKER for alle pasientpopulasjonene. Disse viser at det foreligger betydelig usikkerhet i sannsynligheten for at alirokumab er kostnadseffektiv gitt betalingsvillighet. Med en betalingsvillighet på 500 000 kr per QALY er det i søkers analyser under 50% sannsynlig for at intervensjonsarmen er kostnadseffektiv med variasjoner i innsendt basecase for FH-pasientene. Dette kan antagelig skyldes brede konfidensintervall i sammenhengen mellom LDL-C og risikoreduksjon. De andre pasientgruppene kommer noe bedre ut her med sannsynlighet for å være kostnadseffektiv mellom 60 og 80% gitt betalingsvillighet på 500 000 kr per QALY.

## 3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

### 3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

#### Pasientpopulasjon

- HeFH

Risiko for mortalitet/morbiditet som inngår i hovedanalysen er basert på data fra det norske FH-registeret (Mundal et al.). Firma har beregnet risiko ut fra pasienter som fikk CV-hendelse i løpet av oppfølgingsperioden. Disse pasientene har ekstra høy risiko, blant annet kjennetegnet av høy alder, sen diagnose, sen behandlingsoppstart, ikke optimal

statinbehandling, allerede etablert CVD, og høy andel røykere. Risiko for CVD varierer mellom primær og sekundær behandlede pasienter (22) (10). Legemiddelverket mener at dataene fra FH-registeret i liten grad er representative for primærprofylakse pasienter som trolig har en lavere risiko.

Søkers hovedanalyse skiller ikke på primær- og sekundærprofylakse for HeFH pasienter. Modellen åpner imidlertid for å belyse ulike subgrupper av HeFH pasienter ved å benytte data fra ulike pasientregistre som Mohrschladt (23) og THIN-registeret. THIN-registeret baserer seg på data fra langt flere pasienter enn Mohrschladt og Mundal. FH-pasienter i THIN-registeret er identifisert via Dutch lipid kriterier, som angir sannsynlighet for HeFH utfra ulike kriterier som LDL-C nivå og familiehistorikk. Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig for å gjenspeile en norsk FH-populasjon. Legemiddelverket anser således at THIN-registeret gir et bedre grunnlag for beregning av risiko enn de to andre registrene.

- Pasienter med høy kardiovaskulær risiko (sekundærprofylakse)

Startalder i modellen er 65 år. Selv om gjennomsnittlig alder for første hjerteinfarkt i Norge er 68 år for menn og 76 år for kvinner, kan det likevel være relevant at pasientene som er aktuelle for alirokumab er yngre. Pasientgruppen vil i praksis være heterogen med tanke på alder. Samtidig diabetes og andre risikofaktorer vil trolig trekke alder ned. Samtidig ser vi at andelen med CV-hendelser i de kliniske studiene er nokså lav, og slik sett har studiepopulasjonen mer primærprofylakse-karakteristika.

THIN- registerdata for sykehusinnleggelse har noen svakheter. De kan være noe utdaterte i lys av bedret behandlingspraksis (20). Risikoberegningene er ikke korrigert for konfunderende faktorer som høyt blodtrykk, røykestatus, BMI, og diett.

Til tross for de påpekte svakhetene mener Legemiddelverket at analysen samsvarer tilstrekkelig med pasientpopulasjonene det søkes refusjon for. Modellen åpner for en rekke endringer i baselinekarakteristika for å belyse kostnadseffektiviteten av ulike subgrupper. Legemiddelverket mener at flere av de modellerte subgruppene, eksempelvis polyvaskulær/ gjentagende hendelser, vil være vanskelig å definere som avgrensede grupper i klinisk praksis.

#### Intervensjon og komparator

Intervensjon i modellen gis som tredjelinjebehandling i henhold til godkjent indikasjon og forventet klinisk praksis.

Placebo/ingen behandling er relevant komparator i tredjelinje.

#### Utfallsmål

Vi godtar reduksjon i LDL-C som surrogatendepunkt for CVD-reduksjon slik vi tidligere har gjort i refusjonssaker med lipidsenkende behandling. Antagelsen om sammenheng mellom LDL-C reduksjon og reduksjon i CV-risiko/død er imidlertid beheftet med betydelig usikkerhet:

- Om PCSK9-hemmere kan forventes å ha samme langtidseffekt på CVD-risiko av redusert LDL-C som det foreløpig er påvist for statiner (CCT).
- Om de påviste effektene på LDL-C reduksjon vil forholde seg konstant over et helt livsløp.
- Om reduksjon av LDL-C vil gi samme risikoreduksjon uansett pasientalder, tidligere CV-hendelser, komorbiditet eller andre faktorer.
- Om effektdataene også er representative når pasienten er optimalt behandlet i bunn.

Det mangler foreløpig data for punktene ovenfor.

### 3.4.2 Modellstruktur

Firma har levert en modell som er transparent og fleksibel, og den framstår som plausibel.

### 3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

#### Effekt

Nedgang i LDL-C hentes fra ODYSSEY studiene, der alirokumab gis i hovedsak i andrelinje og studiepopulasjonen skiller seg noe fra omsøkt pasientpopulasjon. Pasient subgruppene i modellen henter effekten fra overlappende studiepopulasjoner i ulike studier. Legemiddelverket mener imidlertid at effekten som ses på LDL-reduksjon framstår konsistent på tvers av pasientpopulasjonene og studiene. Effekttørrelsene av legemidlene som inngår i modellen anses derfor som akseptable.

Sanofi anvender metaanalysen av PCSK9-hemmerne (13) for å beregne risikoreduksjonen (RR) for kardiovaskulære hendelser som følger av nedgang av LDL-C siden dette er en uavhengig analyse som gjenspeiler pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener imidlertid at resultatene fra denne analysen er basert på svært få hendelser og oppfølgingen i studiene er kort. Ulike kilder for RR er vurdert og presentert i Tabell 15.

Legemiddelverket mener CTT (1) til tross for at den er basert på statinbehandling er en bedre kilde. CTT har stor utvalgsstørrelse, lengre oppfølging og mer robuste estimater. Det er ingen grunn til å tro at nedgang i CV-risiko som følger av reduksjon i LDL-C, er avhengig av virkningsmekanismen til legemidlet.



Tabell 15 RR per 1 mmol/L reduksjon i LDL-C på kardiovaskulære hendelser

CTT-studien	
NF MI	0,74 (0,71-0,77)
Coronary revascularisation	0,76 (0,73-0,78)
Ischemic stroke	0,79 (0,74-0,85)
Vascular death	0,88 (0,84-0,91)
Andre studier <sup>6</sup>	
LONG-TERM study (alirokumab)	0,70
Pooled phase III vs placebo (alirokumab)	0,79
IMPROVE-IT (ezetimib)	0,80
Navarese (PCSK9-hemmere)	0,64

### Helsenytt

Legemiddelverket vurderte alternative nyttevekter som syntes relevante. Av disse var det kun alternativet der det anvendes aldersjusterte nyttevekter (basert på data fra ODYSSEY) som hadde særlig innvirkning på IKER. Legemiddelverket mener det er relevant å benytte aldersjusterte nyttevekter i modellen når pasientene skal stå på denne type langvarig behandling i et livstidsperspektiv. Å anvende konstante EQ-5D nytteverdier i hendelsesfri tilstand vil overestimere gevinsten assosiert med å avverge en hendelse. Pasientene her vil i et livstidsperspektiv oppleve naturlig fall i livskvalitet som resultat av alder og komorbiditet (24).

#### 3.4.4 Kostnadsdata

Legemiddelverket mener at kostnadene i modellen virker relevante og er basert på pålitelige kilder. Variasjonene i kostnader utenom legemiddelpris har lite å si for resultatene.

#### 3.4.5 Resultater av analysen

Legemiddelverket anser søkers beregnede IKER på 300-500 000 NOK med de fire pasientgruppene som svært usikker. Vi mener analysen bygger på noen svakt dokumenterte antagelser. Legemiddelverket har derfor gjort egne beregninger som omtales nærmere i kapittel 3.5.

#### 3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Søker har levert omfattende sensitivitetsanalyser. De ulike typer usikkerhetsanalysene demonstrer at modellen er meget sensitiv for parametere som i utgangspunktet er basert på usikre antagelser. Særlig er resultatene følsomme for relativ risk ratio for CVD per mmol/L LDL-C. Hele modellen bygger på at denne effektsammenhengen er plausibel, noe vi ennå ikke har dokumentasjon for fra kliniske studier. Også pasientenes LDL-C nivå ved behandlingsstart viser seg å ha stor innvirkning på kostnadseffektiviteten i modellen. De beregnede IKER fremkommer på bakgrunn av gjennomsnitts LDL-C nivå fra registerdata (THIN og FH). Det er ikke kjent i hvilken grad dette er representativt for pasienter i norsk klinisk praksis.

<sup>6</sup> Studiene skiller ikke på ulike CV-hendelser

Søker har ikke inkludert pris på alirokumab i sine sensitivitetsberegninger. Dette er imidlertid beregninger Legemiddelverket synes er av vesentlig betydning og som bør inkluderes.

### 3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurdering av innsendt økonomisk analyse har vi gjort en egen analyse. Forutsetningene er som søkers analyse bortsett fra endringer på følgende: Vi bruker data for

- CTTC 2012 for beregning av RR for CVD
- THIN for beregning av risiko for FH-pasientene
- aldersjustering av nyttevekter
- ikke inkludert indirekte kostnader for FH-pasientene
- legemiddelpris basert på oppdatert maks AUP

#### Resultater Legemiddelverkets analyse

*Tabell 16 Legemiddelverkets beregninger. Kostnader og helseeffekter per pasient per pasientgruppe.*

Pasientpopulasjon	Behandlingsstrategi	Totale kostnader. Kroner	Totale QALYs	Inkrementell kostnad og QALY	IKER (merkostnad per vunnet QALY). Kroner.
FH (primær)	Intervensjon	1 136 006	14,14	907 699	1 202 453
	Komparator	228 307	13,38	0,75	
FH (sekundær)	Intervensjon	1 063 648	11,93	823 056	970 227
	Komparator	240 592	11,08	0,85	
Etablert aterosklerose	Intervensjon	803 664	8,17	604 237	1 139 883
	Komparator	199 426	7,64	0,53	
Tilbakevendende hendelse/ polyvaskulær	Intervensjon	769 387	6,81	508 063	599 398
	Komparator	261 324	5,97	0,85	
Statinintolerant	Intervensjon	765 495	8,10	581 199	825 318

Legemiddelverket er ikke enig i at de ulike pasientpopulasjonene som defineres i modellen, er like relevante i klinisk praksis. Dette gjelder eksempelvis skillet mellom primær- og sekundærprofylakse innen FH. Vi har likevel gjort egne beregninger med modellens inndeling av pasientpopulasjoner.

I våre egne beregninger blir kostnad per QALY noe høyere enn søkers hovedanalyse, IKER rangerer fra 600 000-1,2 millioner NOK avhengig av hvilken pasientpopulasjon som inngår i analysen. Merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår er høyere enn hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

#### Sensitivitetsanalyse

Legemiddelverket har også utført noen enveis sensitivitetsanalyser basert på våre antagelser for å illustrere hvordan IKER påvirkes av alternative scenarier:

- Risikonedgang basert på tall fra studien IMPROVE-IT (25): IKER reduseres med om lag 250 000 blant FH-pasienter (sekundærprofylakse). Legemiddelverket anser ikke IMPROVE-IT som like relevant som CTTC, da IMPROVE-IT er basert på færre pasienter og har konstant verdi for alle CV-hendelser.
- Risikonedgang basert på tall fra studien LONG TERM (8): nedgang på 450 000 fra IKER blant FH-pasienter (sekundærprofylakse). Studien LONG TERM har få hendelser og har kun varighet på 78 uker. Det pågår studier med alirokumab som skal gi resultater som vil kunne fastslå relasjonen mellom reduksjon i LDL-C og CV-hendelser.
- Høyeste inngangsnivå for LDL-C: nedgang med opptil 500 000 avhengig av pasientpopulasjon. Etablert aterosklerose har mest ekstra utbytte i kostnadseffektiviteten med ekstra høye LDL-C verdier.
- Inkludert indirekte kostnader for FH gruppen reduserer IKER med om lag 17 000 NOK
- Med eksempelvis [REDAKERT] prisrabatt rangerer IKER fra [REDAKERT] NOK avhengig av pasientgruppe.

### 3.6 Oppsummering

I søkers hovedanalyse viser analysen at alirokumab er kostnadseffektiv sammenlignet med placebo for de ulike pasientpopulasjonene. Legemiddelverket har justert noen av forutsetningene slik at analysen gjenspeiler de - etter vår oppfatning - mest realistiske scenarioene med dagens dokumentasjon. Det er fortsatt usikkerhet rundt langtidseffektene på morbiditet og mortalitet av alirokumab-behandling. Resultatene fra Legemiddelverkets justerte analyse viser at alirokumab nå ikke er en kostnadseffektiv behandling når man tar hensyn til både alvorlighetsberegningene og grad av usikkerhet i resultatene. En reduksjon i prisen vil bedre kostnadseffektiviteten.

Firma har analysert kostnadseffektiviteten for ulike, mindre pasientgrupper innenfor godkjent indikasjon. Modellen kan kjøres med tilpassede input slik at man oppnår akseptable IKERe. Imidlertid innebærer dette begrensninger i form av refusjonsvilkår som kan være lite klinisk relevante og vanskelig å følge opp i klinisk praksis. Videre medfører dette at dersom alirokumab benyttes utenfor vilkårene vil bruken ikke bli kostnadseffektiv.

*Legemiddelverket mener derfor at analysen viser at det er sannsynlighetsovervekt for at alirokumab ikke er en kostnadseffektiv behandling for pasienter med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) i de aktuelle pasientpopulasjonene, og at det faglige kriteriet i legemiddelforskriftens §14-13 om kostnadseffektivitet ikke er oppfylt.*

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

*Hyperkolesterolemi anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht. alvorlighet. Det er som regel nødvendig med forebyggende behandling over lang tid for å forhindre kardiovaskulære hendelser. Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht. varighet anses som oppfylt.*

*Alirokumab har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i de aktuelle pasientpopulasjonene og tilfredsstillende dermed kriteriene i Legemiddelforskriftens § 14-13.*

En arbeidsgruppe nedsatt av helse- og omsorgsdepartementet har publisert en rapport som vurderer hvordan grad av alvorlighet kan vurderes i prioriteringsbeslutninger i helsetjenesten. Her argumenteres det for at øvre betalingsvillighet for et vunnet godt leveår varierer med alvorlighetsgrad. Det argumenteres også for at usikkerhet i beslutningsgrunnlaget vil kunne være en modererende faktor ved beslutninger om innføring av nye legemidler og metoder i helsetjenesten. Legemiddelverket støtter disse vurderingene. Når man tar hensyn til alvorlighetsberegninger, usikkerhet i effektdata, og budsjettstørrelse har Legemiddelverket vurdert at merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår er høyere enn hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

*Legemiddelverket har derfor konkludert med at det er sannsynlighetsovervekt for at alirokumab sammenlignet med placebo ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) i de aktuelle pasientpopulasjonene, og at det faglige kriteriet i legemiddelforskriftens §14-13 om kostnadseffektivitet ikke er oppfylt.*

### 4.2 Faktorer som kan påvirke kostnadseffektiviteten

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Dersom langtidsdata for alirokumab på harde endepunkter viser bedre effekt enn antatt.
- Dersom LDL-C ved oppstart er høyere.
- Dersom legemiddelprisen senkes.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Dersom langtidsdata fra alirokumab avdekker hittil ukjente bivirkninger
- Dersom langtidsdata for alirokumab på harde endepunkter viser dårligere effekt enn antatt
- Dersom LDL-C ved oppstart er lavere.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I budsjettvirkningene ser vi på forventede legemiddelkostnadene ved å innføre PCSK9-hemmerne på forhåndsgodkjent refusjon og trekker fra kostnadene dersom PCSK9-hemmerne ikke blir finansiert av folketrygden.

Legemiddelverket har valgt å vurdere budsjettvirkningene av forhåndsgodkjent refusjon for hele PCSK9-markedet samlet. Tall fra Reseptregisteret viser at det totalt er ca. 500 000 brukere av lipidsenkende behandling i 2015. Oppgjørstall fra Helfo viser at med dagens vilkår for individuell stønad var det ca. 140 pasienter som hentet ut PCSK9-hemmere i perioden januar – mars 2016. Dagens vilkår for individuell stønad åpner kun FH-pasienter med gentest.

Firma har plukket ut noen mindre subgrupper for å eksemplifisere høy-risikopasienter i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket tar utgangspunkt i tre hovedgrupper av pasienter: etablert aterosklerotisk sykdom, FH og statinintolerante. Særlig er antallet statinintolerante pasienter usikkert å anslå. Det er i dag ikke klare kriterier for å definere statinintoleranse i klinisk praksis og det er høy risiko for refusjonsutglidning. Kliniske eksperter har anslått at 5-10% av pasientene er ekte statinintolerante, men i klinisk praksis i dag er andelen som anses statinintolerante trolig om lag 20%. Dersom vi legger til grunn krav om klinisk utredning av statinintoleranse kan dette kontrolleres bedre.

Legemiddelverket har også sett på antall brukere av intensiv statinbehandling og ezetimib i dag for å estimere hvor mange som ikke kommer i mål på dagens behandling, og hvor rask innfasing de nyere kombinasjonene har hatt.

Det forventes langtidsdata på effekter av PCSK9-hemmerne på morbiditet og mortalitet i 2017. Forskrivning av PCSK9-hemmerne vil være avhengig av hva disse resultatene viser. Legemiddelverket legger til grunn at PCSK9-hemmerne forskrives nøkternt inntil langtidsdata på effekter og bivirkninger er dokumentert og siden slike data allerede er vist for statin og ezetimib. Vi antar at fastlegene er prisbevisste og nøkterne i sin forskrivning etter vilkår.

Legemiddelverkets budsjettberegninger legger til grunn følgende:

- PCSK9-hemmerne samlet (100% markedsandel)
- Avrundet årskostnad per pasient: 70 000 NOK
  - Årskostnad alirokumab: 69 234 NOK
  - Årskostnad evolokumab: 70 396 NOK
- Innfasing de første årene er ment illustrativt da dette er usikkert. Det er merkostnaden i år 5 som angir bagatellgrensen og hvor antagelig hovedandelen av nye pasienter er veletablert i ordningen. Dette betyr at i praksis er merkostnaden per år litt lavere enn hva som er estimert i tabellen under fordi ikke alle pasienter per år er fullbehandlet hele første året sitt.

- Antatt at andelen høyrisiko FH-pasienter i hht dagens vilkår for individuell refusjon er omtrent halvparten av generell refusjon.
- Forskrivning utført av fastleger
- Definerte kriterier for å fastslå statinintoleranse

Tabell 17 Antall pasienter dersom PCSK9-hemmerne innvilges forhåndsgodkjent refusjon

Pasienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
FH	400	700	1 000	1 300	1 500
Etablert aterosklerose	500	2 000	4 000	6 000	8 000
Statin intolerante	400	8 00	1 200	1 600	2 000
<b>Totalt</b>	<b>1 300</b>	<b>3 500</b>	<b>6 200</b>	<b>8 900</b>	<b>11 500</b>

Tabell 18 Antall pasienter dersom PCSK9-hemmerne ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon

Pasienter*	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
FH	200	350	500	650	750

\*Vilkår for individuell stønad åpner pr i dag kun for FH-pasienter

Tabell 19 Budsjettvirkninger dersom PCSK9-hemmerne innvilges forhåndsgodkjent refusjon oppgitt i millioner kroner

Pasienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
FH	28	49	70	91	105
Etablert aterosklerose	35	140	280	420	560
Statin intolerante	28	56	84	112	140
<b>Totalt forventet salg</b>	<b>91</b>	<b>245</b>	<b>434</b>	<b>623</b>	<b>805</b>
Fratrekk 10% egenandel	9,1	24,5	43,4	62,3	80,5
Fratrekk individuell refusjon	14	24,5	35	45,5	52,5
<b>Merkostnad</b>	<b>67,9</b>	<b>196</b>	<b>355,6</b>	<b>515,2</b>	<b>672</b>

Dette tyder på at konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett av å innføre PCSK9-hemmerne i ordningen for forhåndsgodkjent refusjon vil overstige bagatellgrensen på 25 millioner kroner år fem.

*Ut i fra vurderingen foran, mener Legemiddelverket at virkningene på folketrygdens legemiddelbudsjett vil overstige bagatellgrensen på 25 millioner kroner fem år etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelforskriften §14-15 mht merkostnad og bagatellgrense anses ikke som oppfylt.*

## 6 KONKLUSJON

Det er flere faktorer som påvirker vurderingen av kostnadseffektivitet for PCSK9-hemmerne. Alvorlighets- og budsjettberegningene samt en totalvurdering av usikkerhet rundt sentrale antagelser tilsier at det med dagens IKER ikke er sannsynlighetsovervekt for at behandling med alirokumab (Praluent) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 08.06.2016

Kristin Svanqvist (e.f.)  
Seksjonssjef

Saksutredere  
Helle Endresen  
Christina Sivertsen  
Anne Marthe Ringerud  
Marianne Rolstad  
Anja Schiel

## REFERANSER

1. Trialists CT. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
2. Johansen D, Bogsrud MP, Holven KB. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi. NKTforFH virksomhetsplan 2015 2015. Available from: [http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss\\_/avdelinger\\_/nasjonal-kompetansetjeneste-for-famili%C3%A6r-hyperkolesterolemi-NKT-for-FH/Documents/NKTforFH%20virksomhetsplan.pdf](http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss_/avdelinger_/nasjonal-kompetansetjeneste-for-famili%C3%A6r-hyperkolesterolemi-NKT-for-FH/Documents/NKTforFH%20virksomhetsplan.pdf).
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
4. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*. 2015;36(43):2996-3003.
5. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2014;28(3):281-9.
6. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *American heart journal*. 2015;169(6):906-15.e13.
7. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European heart journal*. 2015;36(19):1186-94.
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;372(16):1489-99.
9. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(8):3140-8.
10. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016;244:138-46.
11. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*



intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *Journal of clinical lipidology*. 2014;8(6):554-61.

12. J J. Hjerteinfarkt i Norge i 2013 *Tidsskriftet.no*2013. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/3238545>.

13. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;163(1):40-51.

14. Institute for clinical and economic review (ICER). PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Bases Price Benchmarks 2015. Available from: [http://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/04/PCSK9\\_Draft\\_Report\\_0908151.pdf](http://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/04/PCSK9_Draft_Report_0908151.pdf).

15. Herrett E, Shah AD, Boggon R, Denaxas S, Smeeth L, van Staa T, et al. Completeness and diagnostic validity of recording acute myocardial infarction events in primary care, hospital care, disease registry, and national mortality records: cohort study. *Bmj*. 2013;346:f2350.

16. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierød MB, et al. Mortality Among Patients With Familial Hypercholesterolemia: A Registry-Based Study in Norway, 1992–2010. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(6):e001236.

17. Mundal L, Veierød MB, Halvorsen T. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994-2009, a registry study.

18. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierød MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001236. doi: 10.1161/JAHA.114..

19. Wilson PW, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *The American journal of medicine*. 2012;125(7):695-703. e1.

20. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(4):532-40.

21. 181) NC. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014. p. Appendices.

22. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Bmj*. 2008;337:a2423.

23. Mohrschladt M, Westendorp R, Leuven JG, Smelt A. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;172(2):329-35.

24. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-18.

25. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;372(25):2387-97.

