

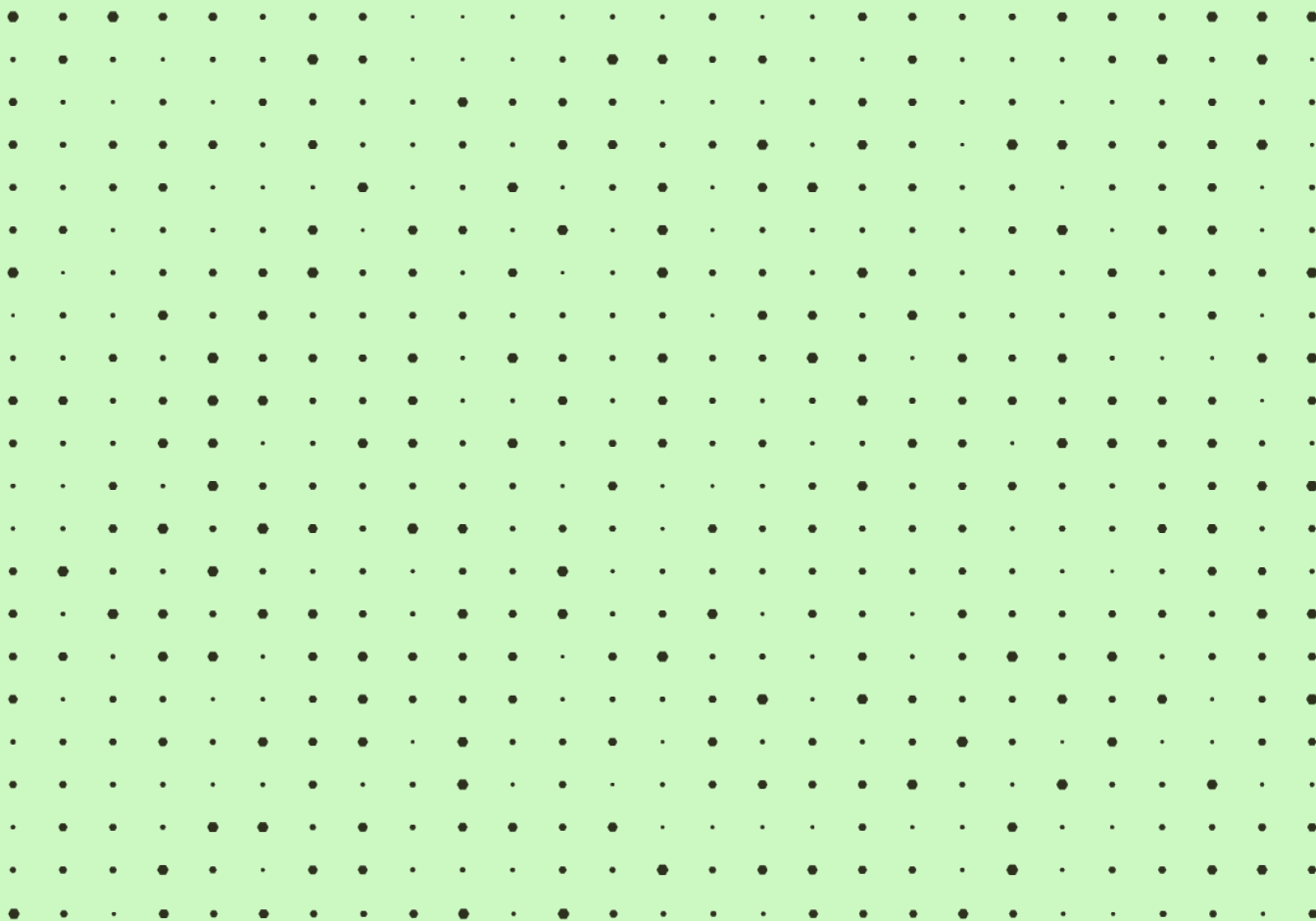
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Evkeeza (evinakumab)

til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

ID2021_067

17.07.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Evkeeza (evinakumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at evinakumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Ultragenyx.

| Oversikt over metodevurderingen | |
|---------------------------------------|--|
| Bestilling | <i>ID2021_067 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for evinakumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS</i> |
| Legemiddelfirma | Ultragenyx Germany GmbH |
| Preparat | Evkeeza |
| Virkestoff | Evinakumab |
| ATC-kode | C10AX17 |
| Aktuell indikasjon | <i>Evkeeza er indisert som et supplement til diett og andre terapier som senker LDL-kolesterol (low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-K)) ved behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 5 år og eldre, med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH).</i> |
| Virkningsmekanisme | Evinakumab er et monoklonalt antistoff som hemmer angiopoietin-lignende protein 3 (ANGPTL3), som regulerer lipidmetabolismen. Ved å hemme ANGPTL3 øker aktiviteten til enzymer som bryter ned triglyserider. Dette bidrar til å senke LDL-C-nivåene hos HoFH-pasienter, uavhengig av LDL-reseptorfunksjon. |
| Dosering | Evinakumab gis som intravenøs infusjon. Standarddosene er 15 mg/kg kroppsvekt administrert hver fjerde uke. |
| Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP | Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: <i>Kostnad-per-QALY/ kostnadsminimeringsanalyse</i> Nei <input type="checkbox"/> |
| Kommentar | DMP mener den innsendte analysen i liten grad egner seg for å belyse kostnadseffektiviteten av evinakumab i behandling av HoFH. DMP legger til grunn at evinakumab delvis vil erstatte aferese, og belyser ressursbruken i en kostnadsminimeringsanalyse. |

Sykdom

| Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) | |
|--|---|
| Om sykdommen | Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) er en sjelden genetisk lidelse som forårsaker svært høye nivåer av LDL-kolesterol (LDL-C) fra fødselen. Dette skyldes mutasjoner i begge kopier av genet som koder for LDL-reseptoren, noe som resulterer i redusert eller ingen funksjonell LDL-reseptoraktivitet. Uten behandling utvikler pasienter med HoFH alvorlig kardiovaskulær sykdom allerede i barndomsalder. |
| Pasientgrunnlag i Norge | Det er ■ kjente pasienter med HoFH i Norge, hvorav ■ regnes som aktuelle for behandling med evinakumab. Det er lite trolig at det vil bli født flere norske barn med HoFH. |
| Behandling i norsk klinisk praksis | Behandling av HoFH i norsk klinisk praksis inkluderer aggressive lipidsenkende tiltak. Pasienter får ofte høydose statiner kombinert med ezetimib for å redusere LDL-kolesterol. PCSK9-hemmere kan gi ytterligere LDL-C-reduksjon hos pasienter med LDL-reseptor restfunksjon. LDL-aferease, en prosedyre som fysisk fjerner LDL-C fra blodet, kan også være nødvendig. Evinakumab vil hovedsakelig komme som et tillegg til dagens behandling for pasienter som per i dag behandles med LDL-aferease, og vil trolig kunne redusere hyppigheten av LDL-aferease. |

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

I ELIPSE-studien viste evinakumab en reduksjon i LDL-kolesterol på 49%, sammenlignet med placebo etter 24 uker med behandling. Effekten på reduksjonen i LDL-C med evinakumab var lik for de predefinerte undergruppene, deriblant alder, kjønn, null- eller ikke-null varianter, samt samtidig behandling med lipoprotein-aferease og samtidig lipidsenkende legemidler i bakgrunnen (statiner, ezetimib, PCSK9-hemmende antistoffer og lomitapid). Effekten av evinakumab på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet har foreløpig ikke blitt fastslått.

Det finnes ikke direkte eller indirekte sammenligninger som kan benyttes for å fastslå relativ effekt mellom evinakumab og LDL-aferease. De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, mener at ukentlig LDL-aferease vil være mer effektivt enn evinakumab i å redusere LDL-C, og at det vil være uaktuelt for de fleste å avslutte LDL-aferease til fordel for evinakumab. Evinakumab kan imidlertid trolig redusere hyppigheten av LDL-aferease.

Medisinske fagekspertene mener at redusert behandlingshyppighet av LDL-aferease, i kombinasjon med evinakumab, trolig vil gi lavere LDL-C verdier, redusert behandlingsbyrde og bedre livskvalitet, sammenlignet med hyppig afereasebehandling alene. Over tid vil redusert LDL-C trolig føre til redusert antall kardiovaskulære hendelser og forlenget overlevelse. Effekten av evinakumab, kombinert med redusert hyppighet av LDL-aferease, er imidlertid ikke undersøkt i studier DMP er kjent med.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for ett års behandling med evinakumab er avhengig av vekt, men vil i gjennomsnitt være om lag 3,2 millioner kroner per pasient, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig årskostnad for pasienter på LDL-aferease i Norge er estimert til om lag 640 000 kroner (uten mva.).

DMP estimerer at en rabatt på [REDACTED] er nødvendig for at innføringen av evinakumab skal være kostnadsnøytral. Det tilsvarer en kostnad per enhet (345 mg) på [REDACTED]. Estimert pris for budsjettøytralitet forutsetter en delvis fortregning av LDL-aferease, det vil si at hyppigheten av aferease reduseres hos pasienter som får evinakumab.

Medisinske fagekspertene framhever viktige positive, men ukvantiserte effekter ved en innføring av evinakumab, som redusert behandlingsbyrde for pasientene og frigitte personalressurser for sykehusene hvis behovet for aferease reduseres.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Ubehandlet er HoFH en svært alvorlig tilstand, med dramatisk redusert forventet levetid. Til tross for at norske pasienter har tilgang til god oppfølging og behandling, vil noen pasienter med HoFH fremdeles ha høy grad av morbiditet og forkortet forventet levetid, spesielt de som ikke responderer tilstrekkelig på dagens behandling og som ikke kan opprettholde akseptable kolesterolnivåer over tid. HoFH kan medføre tidlig aterosklerose, hjerteinfarkt, hjertesvikt og andre kardiovaskulære problemer, allerede fra barneår.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

Dersom man legger til grunn en innføring av evinakumab til maksimalpris, og forutsetter en delvis fortregning av LDL-aferease, vil dette føre til en årlig merkostnad for spesialisthelsetjenesten på 21,5 millioner kroner med mva.

Dersom evinakumab innføres til maksimalpris uten at det fortregner LDL-aferease, beregner DMP at det vil føre til en årlig merkostnad for spesialisthelsetjenesten på 23,6 millioner kroner med mva.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP mener at det er såpass stor usikkerhet i den innsendte helseøkonomiske modellen, at vi ikke legger nevneverdig vekt på resultatene av modellen.

Effekten av evinakumab på LDL-C, kombinert med redusert behandlingshyppighet med aferease, er ikke studert. Det lar seg ikke gjøre å kvantifisere effektforskjeller mellom evinakumab, kombinert med redusert behandlingshyppighet med aferease, sammenlignet med hyppig afereasebehandling alene.

Gitt den svært begrensede pasientpopulasjonen, som de medisinske fagekspertene har svært god oversikt over, har DMP akseptert en høyere grad av usikkerhet i forventet effekt enn vanlig.

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-----------|
| FORORD | 2 |
| SAMMENDRAG | 4 |
| Metode | 4 |
| Sykdom | 5 |
| Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden | 5 |
| INNHOLDSFORTEGNELSE | 7 |
| LISTE OVER TABELLER | 9 |
| LISTE OVER FIGURER | 10 |
| LOGG | 11 |
| ORDLISTE | 13 |
| 1 BAKGRUNN | 14 |
| 1.1 Oversikt over oppdraget | 14 |
| 1.1.1 Intervensjon..... | 14 |
| 1.1.2 Oppdragsramme..... | 15 |
| 1.1.3 Endring av oppdragsrammen | 15 |
| 1.2 Homozygot familiær hyperkolesterolemi | 16 |
| 1.3 Behandling av HoFH i norsk klinisk praksis | 16 |
| 1.4 Forventet plassering av evinakumab i behandlingsalgoritmen | 17 |
| 2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG | 18 |
| 2.1 Primærstudie | 18 |
| 2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt | 19 |
| 3 ANALYSEMETODE OG PICO | 21 |
| 3.1 Problemstilling | 21 |
| 3.2 Helseøkonomisk modell | 21 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.3 | Pasientpopulasjon | 24 |
| 3.3.1 | Innsendt klinisk dokumentasjon..... | 24 |
| 3.3.2 | Norsk klinisk praksis | 26 |
| 3.3.3 | DMPs vurdering..... | 26 |
| 3.4 | Kliniske utfallsmål | 26 |
| 3.4.1 | Effekt | 26 |
| 3.4.2 | Uønskede medisinske hendelser | 29 |
| 3.5 | Livskvalitet | 29 |
| 3.5.1 | DMPs vurdering..... | 29 |
| 3.6 | Ressursbruk- og kostnadsberegninger | 29 |
| 3.6.1 | Kostnader for intervensjon og komparator | 29 |
| 4 | ANALYSERESULTATER..... | 31 |
| 4.1 | Alvorlighetsgrad og prognosetap..... | 31 |
| 5 | BUDSJETTBEREGNINGER | 31 |
| | REFERANSER | 32 |
| | VEDLEGG A: ELIPSE INKLUSJONS- OG EKSKLUSJONSKRITERIER | 34 |
| | VEDLEGG B: KOMMENTARER FRA PRODUSENT | 37 |

Liste over tabeller

| | |
|---|----|
| Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder | 14 |
| Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen..... | 15 |
| Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen..... | 18 |
| Tabell 4. Økning i sannsynlighet for gjentatte CV-hendelser..... | 22 |
| Tabell 5. Rate-ratio for CV-hendelser ved 1 mmol/L reduksjon i LDL-C | 22 |
| Tabell 6. Bakgrunnsbehandling i ELIPSE og Thompson et al..... | 22 |
| Tabell 7. Behandlingseffekt (prosent reduksjon i LDL-C) av behandlingsalternativer..... | 23 |
| Tabell 8. Pasientkarakteristika i ELIPSE..... | 25 |
| Tabell 9. Behandlingskostnader | 30 |

Liste over figurer

| | |
|---|----|
| Figur 3. Skjematisk fremstilling av studiedesign av ELIPSE og ELIPSE OLE..... | 19 |
| Figur 1. Fremstilling av effekt av LDL-afereose på gjennomsnitt LDL-C nivå mellom behandlinger (18) | 20 |
| Figur 2. Skjematisk fremstilling av innsendt helseøkonomisk modell | 21 |
| Figur 4. Behandlingseffekt på LDL fra ELIPSE | 27 |
| Figur 5. Effekresultater ELIPSE..... | 28 |

Logg

| Tidslogg for oppdraget | |
|---|-------------------|
| Beskrivelse | Dato/antall dager |
| Tidspunkt for MT for Evkeeza | 17-06-2021 |
| Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF | 31-05-2021 |
| Dokumentasjon mottatt hos DMP | 04-07-2023 |
| Medisinske fagekspertter rekruttert til saken | 15-01-2024 |
| Saken tildelt saksutreder(e) | 15-12-2023 |
| Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med | 28-02-2024 |
| Rapport ferdigstilt | 17-07-2024 |
| Total tid hos DMP ¹ | 379 dager |
| Herunder: | |
| Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma | 13 dager |
| Saksbehandlingstid hos DMP² | 366 dager |
| Herunder ³ : | |
| Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter | 195 dager |
| Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) | 164 dager |

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

| Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget | |
|---|--|
| Navn | Tilknytning |
| Martin Prøven Bogsrud | Helse Sør-Øst / Oslo Universitetssykehus (OUS) |
| Christ Berge | Helse Vest / Haukeland Universitetssykehus |
| Elisabeth Kleivhaug Vesterbekkmo | Helse Midt / St.Olav Hospital |

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

| DMP | | |
|----------------|------------------------------|-----------------|
| Navn | Rolle i metodevurderingen | Stillingstittel |
| Håvard Haugnes | Saksutreder | Rådgiver |
| Ailan Phan | Saksutreder | Rådgiver |
| Kirsti Hjelme | Saksveileder | Seniorrådgiver |
| Anette Grøvan | Har godkjent endelig rapport | Enhetsleder |

Ordliste

| | |
|---------|--|
| ANGPTL3 | Angiopoietin-lignende protein 3 |
| APT | Absolutt prognosetap |
| ASCVD | Aterosklerotisk hjerte- og karsykdom |
| AUP | Apotekenes maksimale utsalgspris |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CV | Kardiovaskulær |
| DMP | Direktoratet for Medisinske Produkter |
| EMA | European Medicines Agency |
| FH | Familiær hyperkolersterolemi |
| HDL-C | High density lipoprotein - kolesterol |
| HeFH | Heterozygot familiær hyperkolersterolemi |
| HoFH | Homozygot familiær hyperkolersterolemi |
| IKER | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio |
| IS | Iskemisk hjerneslag |
| LDL-C | Low-density lipoprotein-cholesterol |
| MI | Hjerteinfarkt |
| mva | Merverdiavgift |
| QALY | Quality adjusted life years / kvalitetsjusterte leveår |
| SA | Stabil angina |
| TIA | Transient iskemisk anfall |
| UA | Ustabil angina |

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at evinakumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Ultragenyx.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

| Evinakumab (Evkeza) | |
|--|--|
| Indikasjon relevant for metodevurderingen | Indisert som et supplement til diett og andre terapier som senker LDL-kolesterol (low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)) ved behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 5 år og eldre, med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) |
| Virkningsmekanisme | Evinakumab er et monoklonalt antistoff brukt til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Det virker ved å hemme angiopoietin-lignende protein 3 (ANGPTL3), som regulerer lipidmetabolismen. Ved å hemme ANGPTL3 øker aktiviteten til enzymer som bryter ned triglyserider. Dette bidrar til å senke LDL-C-nivåene hos HoFH-pasienter, uavhengig av LDL-reseptorfunksjon. |
| Dosering ved relevant indikasjon | Livslang behandling så lenge pasienten tolerer det. 15 mg/kg evinakumab administrert ved intravenøs infusjon hver fjerde uke. |

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 17.06.2021. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon ⁴.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

| Oversikt over oppdragsrammen | |
|------------------------------|--|
| Bestilling | <i>En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for evinakumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Prisen utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i> |
| Analysetype(r) | <i>Kostnad-nytte analyse</i> |

Metodevurderingen er primært basert på ELIPSE-studien. ELIPSE er en pivotal, fase III, dobbeltblindet, randomisert placebokontrollert studie designet for å evaluere effektiviteten og sikkerheten til evinakumab mot placebo hos pediatriske og voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Totalt ble 65 pasienter randomisert 2:1 til å motta evinakumab med en dose på 15 mg/kg hver fjerde uke (Q4W) eller tilsvarende placebo.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Legemiddelverket/DMP mottok dokumentasjonspakke med kostnad-nytte analyse fra Ultragenyx den 04.07.2023. Kostnad-nytte analysen var basert på en antagelse om at evinakumab ville erstatte aferese som behandlingsalternativ. Firmaets estimerte IKER (inkrementell kostnad per kvalitetsjusterte leveår) var om lag 32 millioner kroner.

En betydelig utfordring med kostnad-nytte-analysen og antagelsene som ligger til grunn, er at det ikke finnes direkte eller justerte indirekte sammenligninger av evinakumab mot aferese som kan brukes for å beregne den relative effekten mellom de to behandlingene. Det er derfor ikke mulig å si om evinakumab har tilsvarende, bedre eller dårligere effekt enn aferese i å senke LDL-C (low-density lipoprotein – kolesterol). Det er derfor heller ikke mulig for DMP å estimere en IKER for et scenario hvor evinakumab erstatter aferese. Medisinske fageksperter DMP har konferert med mener ukentlig aferesebehandling vil være mer effektiv enn evinakumab i å redusere LDL-C, og at det for nesten alle aktuelle pasienter vil være uaktuelt å fjerne aferese helt til fordel for evinakumab. Det kan imidlertid være aktuelt for enkelte pasienter å redusere hyppigheten av aferese. Dette vil være en gevinst siden aferese er en svært tids- og ressurskrevende behandling. For enkelte pasienter kan det innebære at de vil ha et LDL-C nivå over det som er ønsket behandlingsmål, men at risikoen det innebærer veies opp for ved redusert behandlingsbyrde.

Da intervensjon og komparator i firmaets analyse ikke stemte overens med forventet klinisk praksis, gjorde DMP en scenario-analyse basert på innsendt modell fra Ultragenyx hvor evinakumab sammenlignes med det som var bakgrunnsbehandling i den pivotale studien (ELIPSE).

Bakgrunnsbehandlingen inkluderer blant annet aferese, og vil delvis reflektere norsk klinisk praksis. I denne preliminare analysen fant DMP en IKER på om lag 60 millioner kroner per QALY. En lignende analyse som beskrevet over ble levert til HTA-byrået CADTH i Canada, hvor Ultragenyx estimerte en IKER på 8,4 millioner canadiske dollar (tilsvarende om lag 65 millioner kroner per QALY). I ELIPSE var bakgrunnsbehandling holdt konstant, så ingen reduksjon i behov for aferese er målt eller modellert.

⁴ Feil i norsk oversettelse av preparatomtale, per 01.07.2024.

Resultatene over ble gjort med en antatt enhetspris fra Ultragenyx på kr. 76 601 (maks AUP u/mva.). Fastsatt maks AUP u/mva. er kr. 82 970,72, dvs. 8,3% høyere enn antatt.

Resultatet av den helseøkonomiske analysen må tolkes med varsomhet, da effekten av evinakumab primært er studert på LDL-C reduksjon. Det er i modellen gjort en rekke antagelser om hvordan en LDL-C reduksjon vil påvirke hjerte- og karhendelser, livskvalitet og død. Korrelasjonen mellom LDL-C og risiko for kardiovaskulære hendelser er godt etablert, men å tallfeste hvordan reduksjonen i LDL-C, som ble vist i studien, vil påvirke levetid og antall kardiovaskulære hendelser er betydelig mer usikkert, spesielt for den sjeldne pasientpopulasjon med HoFH som det finnes lite data på. Det gjør at enhver beregnet IKER vil være svært usikker. DMP har gjort en overfladisk vurdering av innsendt modell, men anser den som svært usikker.

DMP benytter derfor ikke innsendt modell til IKER-beregninger, men har valgt å belyse prioriteringskriteriene ved å gjøre en kostnadsminimeringsanalyse basert på at evinakumab delvis vil fortrenge aferese.

1.2 Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en genetisk lidelse kjennetegnet av betydelig forhøyede nivåer av LDL-C i blodplasmaet fra fødselen av, som vedvarer gjennom livet og kan føre til tidlig utvikling av aterosklerotisk hjerte- og karsykdom (ASCVD)(1, 2). FH kan videre deles inn i heterozygot FH (HeFH) og homozygot FH (HoFH), der HoFH er den mest alvorlige og sjeldne formen for sykdommen. HoFH kjennetegnes av ekstremt høye nivåer av LDL-C i blodplasmaet fra fødselen av, og dette gir HoFH-pasienter betydelig økt risiko for tidlige kardiovaskulære hendelser (inkludert hjerteinfarkt, slag, hjertesvikt, mm) og død. Uten behandling kan pasienter med HoFH være i fare for livstruende hjerte- og karsykdom allerede i barndommen eller ungdomsårene.

I Norge er det ■ diagnostiserte personer med HoFH, hvorav behandling med evinakumab regnes som relevant for ■ av disse. Lipidklinikken ved OUS HF har oversikt over alle aktuelle pasienter i Norge, som inkluderer data om tidligere og nåværende behandling, LDL-C historikk, sykdomshistorikk, mm. Av personvern hensyn presenteres kun gjennomsnittsverdier med avrundede min-maks intervall.

Pasienter i Norge inkluderer voksne og barn. Voksne pasienter er i snitt 38 år. Barn av foreldre med familiær hyperkolesterolemi genteres, noe som betyr at pasientene hovedsakelig diagnostiseres i ung alder før en kardiovaskulær hendelse. Til tross for dette har nesten alle pasienter etablert hjerte-karsykdom. Det er lite trolig at det vil bli født flere norske barn med HoFH.

1.3 Behandling av HoFH i norsk klinisk praksis

Ved familiær hyperkolesterolemi (FH) er både kosthold, livsstil og medisiner en del av behandlingen. Målet for behandling av pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) er å redusere nivåene av LDL-C for å redusere risikoen for aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Ideelt sett er målet å oppnå så lave LDL-C-nivåer som mulig for å redusere risikoen for hjerteinfarkt, slag og andre kardiovaskulære hendelser. Det anbefales å etterstrebe et LDL-C-nivå som er betydelig lavere enn det som anbefales for generell befolkning, grunnet tidligere høy belastning av for høye LDL-C-nivåer (3-5).

Medisinske fageksperter har beskrevet følgende om behandling i norsk klinisk praksis (6):

- Statiner og ezetimib er grunnbehandling ved HoFH, men har begrenset effekt fordi de virker ved oppregulering av LDL-reseptor i lever. Ved HoFH er det pga. den tilgrunnliggende genfeilen sterkt nedsatt eller opphevet LDL-reseptoraktivitet.
- PCSK9-hemmer er et behandlingsalternativ, men også denne behandlingen virker ved å øke LDL-reseptoraktiviteten og vil således bare ha en funksjon hos de som har en viss restfunksjon i LDL-reseptor.
- LDL-aferease fjerner LDL-partikler fra blodet og brukes hos pasienter hvor statiner, ezetimib og PCSK9-hemmer (og ev. lomitapid) ikke har tilstrekkelig effekt. LDL-aferease er en dialyselignende behandling som tar 1-2 timer og utføres på nyreavdelingene ved lokalt eller regionalt sykehus. Dette gjelder for tiden 6 personer i Norge over 12 år. LDL-aferease gir en akutt reduksjon i LDL-C nivåer, men konsentrasjonene returnerer raskt tilbake til de opprinnelige nivåene og aferease må vanligvis gjøres ukentlig for å oppnå tilfredsstillende effekt. Livslang LDL-afereasebehandling er en stor belastning for pasientene. Tilgang til blodårene gjøres via en permanent arteriovenøs-fistel som anlegges på underarmen.
- MTP-hemmer (lomitapid) er et behandlingsalternativ som er markedsført i Norge, men behandlingen er ikke innført av Beslutningsforum grunnet for høy pris (ID2018_115).

Til tross for at oppfølging av pasienter med HoFH i Norge er god, har alle aktuelle pasienter i Norge LDL-C verdier langt over behandlingsmålet og har gradvis utvikling av hjerte- og karsykdom med dagens behandling. Det vil si at det fremdeles er et behov for ytterligere behandlingsalternativ, for at disse pasientene kan oppnå tilfredsstillende LDL-C nivåer.

1.4 Forventet plassering av evinakumab i behandlingsalgoritmen

Kliniske eksperter mener behandling med evinakumab delvis vil erstatte behovet for LDL-afereasebehandling, og delvis vil brukes som et tillegg til LDL-afereasebehandling for å nå behandlingsmålet.

Medisinske fageksperter DMP har konferert med mener ukentlig afereasebehandling vil være mer effektiv enn evinakumab i å redusere LDL-C, og at det for nesten alle aktuelle pasienter vil være uaktuelt å fjerne aferease til fordel for evinakumab. Det kan imidlertid være aktuelt for enkelte pasienter å redusere hyppigheten av aferease. Dette vil være av verdi da aferease er en tids- og ressurskrevende behandling.

Medisinske fageksperter mener at man kan forvente bedre resultater med evinakumab, i kombinasjon med redusert behandlingshyppighet av aferease, sammenlignet med hyppig afereasebehandling alene. Det finnes, med unntak av en publisert case-studie (7), ikke kliniske studier som ser på effekten av evinakumab i kombinasjon med redusert behandlingshyppighet av aferease, så vidt DMP er kjent med.

DMPs konklusjon om komparator

På bakgrunn av innspill fra medisinske fageksperter, mener DMP at evinakumab hovedsakelig vil redusere hyppigheten av aferease, men ikke vil kunne fullstendig erstatte aferease blant de aktuelle pasientene.

2 Klinisk evidensgrunnlag

Til grunn for markedsføringstillatelsen for Evkeeza, ligger to studier (ELPISE (8) og ELIPSE OLE (9, 10)) som viste at tillegg av evinakumab til andre kolesterolreducerende behandlinger effektivt reduserte LDL-kolesterolet i blodet hos voksne og ungdommer med homozygot familiær hyperkolesterolemi. En tredje studie hos barn i alderen 5 til 11 år viste sammenlignbare resultater (11) (NCT04233918).

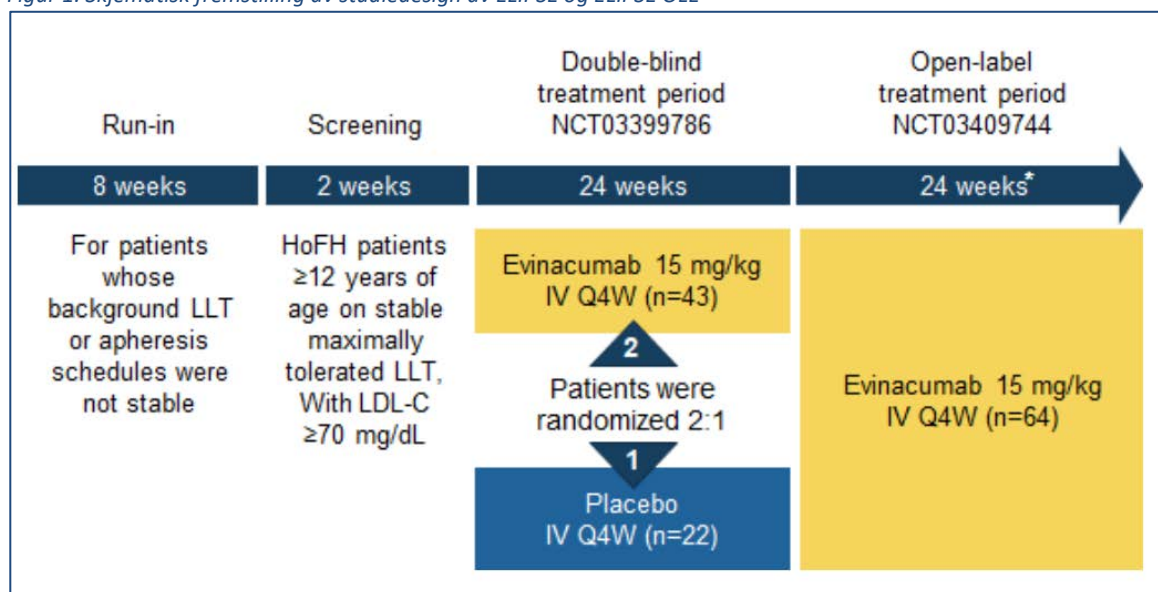
2.1 Primærstudie

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

| ELIPSE | |
|---|---|
| Studie ID | NCT03399786 |
| Design | Multisenter, dobbel-blindet, randomisert, placebo-kontrollert. |
| Studielokasjon | Global |
| Populasjon | Pasienter > 12 år diagnostisert med familiær hyperkolesterolemi (HoFH) basert på genetiske eller kliniske kriterier (historie med ubehandlet totalt kolesterol over 500 mg/dl (12,93 mmol/L), xantomer før 10-årsalderen eller tegn på forhøyet kolesterol i begge foreldrene). Pasientene måtte få stabil lipidreducerende terapi på maksimal dose som ikke forårsaket uakseptable bivirkninger, og ha et LDL-kolesterolnivå på 70 mg per desiliter (1,8 mmol per liter) eller mer ved screening. |
| Intervensjon | Evinakumab, 15mg/kg, IV |
| Komparator | Placebo |
| Primært endepunkt | Prosentvis endring i LDL-C fra utgangspunktet til uke 24 |
| Viktige sekundære endepunkter | Absolutt endring i LDL-C fra utgangspunktet til uke 24 |
| Observasjonstid | 24 uker |
| Datakutt | 2020.03.17 |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja |

Denne dobbeltblindede, placebo-kontrollerte, fase III-studien inkluderte pasienter over 12 år med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Totalt ble 75 pasienter screenet, og 65 pasienter kvalifiserte for randomisering. Pasientene ble randomisert 2:1 til enten evinakumab hver 4. uke eller placebo for den dobbeltblinde behandlingsperioden (24 uker), etterfulgt av en 24-ukers åpen behandlingsperiode (ELIPSE OLE).

Figur 1. Skjematisert fremstilling av studiedesign av ELIPSE og ELIPSE OLE



Det primære utfallet var prosentvis endring i beregnet LDL-kolesterolnivå fra baseline til uke 24 (least square mean difference) i løpet av den dobbeltblinde behandlingsperioden. For effektanalyse ble LDL-kolesterolnivået innhentet innenfor 24-ukersvinduet, uavhengig av etterlevelse av behandling og påfølgende terapier.

DMPs vurdering

ELIPSE-studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av evinacumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. Effektpunkt (LDL-C) i studien er et surrogatpunkt, dvs. prediktiv for endelige pasientutfall (hjerte-krøftelser, død). Ettersom det finnes mindre forskning på aktuelle pasientgruppe med homozygot familiær hyperkolesterolemi vil bruk av surrogatpunkt medføre en større usikkerhet i forventet behandlingseffekt og nytte.

2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

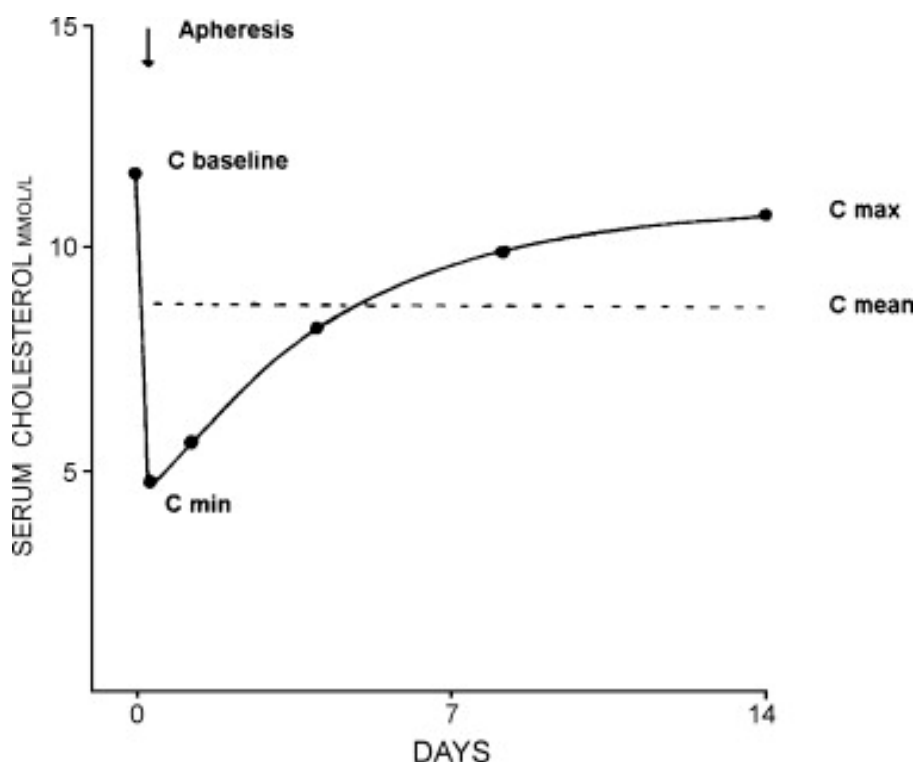
Komparator i Ultragenyx sin grunnanalyse er LDL-aferease. Den relative effekten av evinacumab mot aferese er ikke studert. Studier om LDL-aferease, som Ultragenyx identifiserte gjennom kliniske litteraturgjennomganger eller målrettede manuelle søk, ble vurdert med tanke på deres egnethet for en indirekte behandlingsanalyse med ELIPSE-studien. Ingen av disse studiene kvalifisert for ankrede eller ikke-ankrede MAIC-analyser.

I den helseøkonomiske modellen levert av Ultragenyx er effekten av LDL-aferease basert på flere studier (D'Erasmus et al. 2021 (12), Pottle et al 2019 (13), Bruckert et al 2017 (14), Hudgins et al 2008 (15), Coker et al 2009 (16), Græsdal et al 2012 (17)) som viser en akutt reduksjon i LDL-C på om lag 60 % (± 10 %), mens langtidsreduksjon er om lag 30 %. Studiene inkluderte flest pasienter som ble behandlet annenhver uke.

DMPs vurdering

Effekten av LDL-aferease vil avhenge av hyppigheten av behandlingen. Det som omtales som «C mean» i Figur 1 (mean interval / gjennomsnitt LDL-C mellom aferesebehandlinger) blir betydelige lavere ved bruk av ukentlig LDL-aferease sammenlignet med annenhver uke. Et effektmål for LDL-aferease, som hovedsakelig er basert på behandling annenhver uke, er dermed ikke representativt for norsk klinisk praksis, og er uegnet for bruk i en metodevurdering.

Figur 2. Fremstilling av effekt av LDL-aferease på gjennomsnitt LDL-C nivå mellom behandlinger (18)



DMPs vurdering

DMP aksepterer ikke bruk av Ultragenyx sitt effektestimat for LDL-C aferese, og dermed ikke den relative effektforskjellen til evinakumab. Aferese annenhver uke er i hovedsak ikke representativt for norsk klinisk praksis for den aktuelle populasjonen. Det finnes ingen direkte, eller justerte indirekte sammenligninger mellom evinakumb og LDL-C aferese. Det er derfor ikke mulig å si om evinakumab har tilsvarende, bedre eller dårligere effekt enn aferese i å senke LDL-C.

3 Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

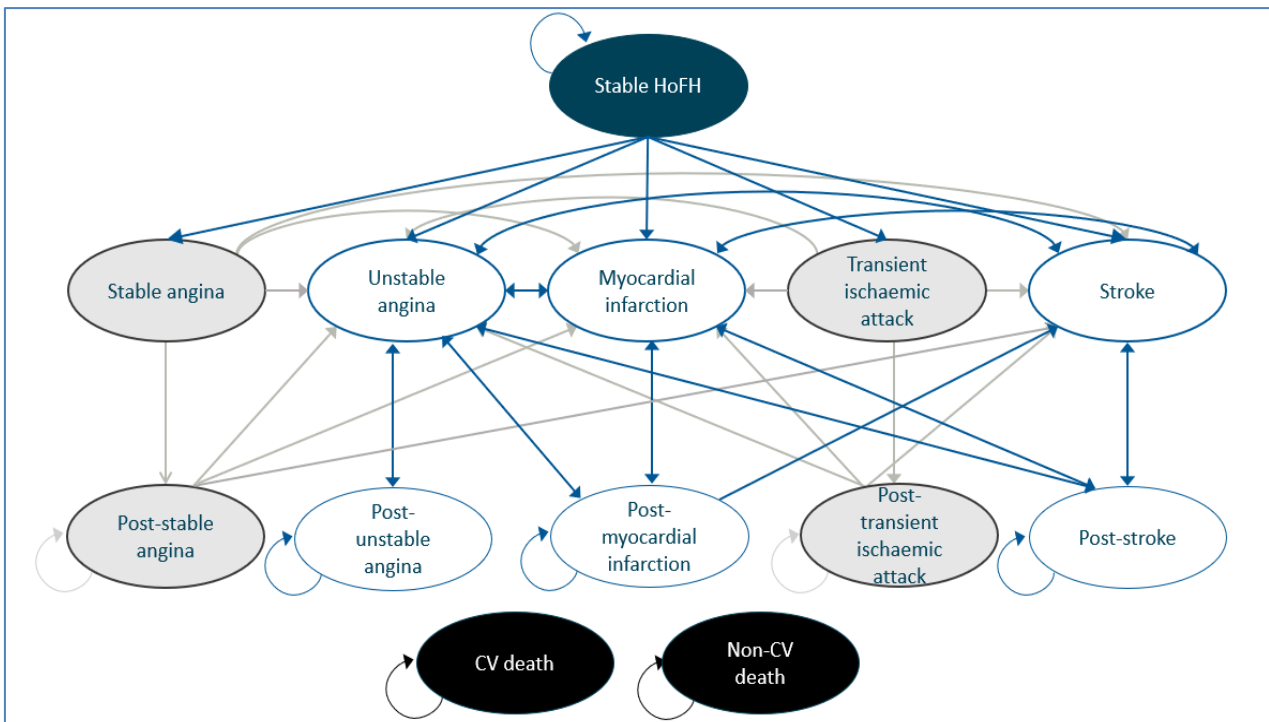
For å estimere kostnadseffektiviteten av evinakumab, har Ultragenyx levert en kostnad-nytte-analyse hvor evinakumab sammenlignes med LDL-C aferese for behandling av pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av sykdommen.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen er relativt teknisk, og vil her beskrives overordnet uten utfyllende detaljer.

Modellen starter med at alle pasienter befinner seg i den "stabile HoFH"-tilstanden, der det antas at pasientene ikke har hatt tidligere kardiovaskulære hendelser. Pasienter beveger seg fra denne helsetilstanden til forskjellige ikke-dødelige kardiovaskulære (CV) helsetilstander eller død (inkludert kardiovaskulær død og ikke-kardiovaskulær død). De fem primære ikke-dødelige CV-tilstandene er "stabil angina" (SA), "ustabil angina" (UA), "hjerteinfarkt" (MI), "transient iskemisk anfall" (TIA) og "iskemisk hjerneslag" (IS). Modellen beskrives skjematisk i Figur 2.

Figur 3. Skjematisk fremstilling av innsendt helseøkonomisk modell



For å estimere antall kardiovaskulære (CV) hendelser tar modellen utgangspunkt i en publisasjon av Thompson et al. 2015 (19). Publikasjonen beskriver sykdomsforløpet for 44 pasienter med HoFH ved et enkelt behandlingssenter i Storbritannia i perioden 1964 til 2014. Pasient-nivå data (IPD) er tilgjengelig og er blitt brukt for å estimere overlevelseskurver for pasienter med HoFH, som igjen kan brukes til å estimere tidsavhengige hendelses-rater for CV død. Thompson et al. rapporterer ikke data for ikke-dødelige CV hendelser, så for å estimere disse hendelsene brukes ratioer mellom dødelige og ikke-

dødelige CV hendelser hentet fra andre kilder (Ward et al. 2007 (20)), som reflekterer fordelingen mellom CV-hendelser i den generelle britiske befolkningen.

Pasienter som har opplevd en ikke-dødelig CV-hendelse antas å ha høyere risiko for gjentatt hendelse. Pasienter flyttes til en «post»-hendelses stadium, hvor hendelses-ratene oppjusteres ved å gange ratene med de relative risiko-estimatene i tabellen under. Estimaten er basert på tidligere vurderinger av NICE, men en nærmere beskrivelse av kildene til estimatene er ikke oppgitt.

Tabell 4. Økning i sannsynlighet for gjentatte CV-hendelser

| Increase in probability of recurrent event (Ward et al. 2007) | Relative risk |
|--|---------------|
| Risk ratio in cardiac events due to previous cardiac event (UA, US, MI) | 1,5 |
| Risk ratio in cardiac events (SA, UA, MI) due to cerebrovascular event (Stroke, TIA) | 1,2 |
| Risk ratio in cerebrovascular events (Stroke, TIA) due to previous cardiac event (UA, US, MI) | 1,2 |
| Risk ratio for cerebrovascular events (TIA, stroke) due to previous cerebrovascular events (TIA, stroke) | 1,5 |
| Risk ratio of CV death due to history of prior event | 1,5 |

Videre justeres hendelses-ratene med en rate-ratio for CV hendelser basert på forholdet mellom 1 mmol/L reduksjon i LDL-C og CV-hendelser basert på en meta-analyse av Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, 2015 (21). Verdiene er basert på populasjoner med aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD), ikke fra en populasjon med HoFH.

Tabell 5. Rate-ratio for CV-hendelser ved 1 mmol/L reduksjon i LDL-C

| CV event | CTTC Meta analysis 2015 |
|-----------------|-------------------------|
| Stable angina | 1 |
| Unstable angina | 0.76 (0.73-0.79) |
| MI | 0.76 (0.73-0.79) |
| TIA | 1 |
| Stroke | 0.85 (0.80-0.89) |
| CVD death | 0.88 (0.84-0.91) |

I Ultragenyx sin grunnanalyse legger man til grunn en baseline LDL-C på i overkant av 8 mmol/L, basert på en behandlet HoFH-populasjon fra Thompson et al (2015). Ved å justere bakgrunnsbehandling, relativt til behandlingen gitt i populasjonen fra Thompson et al., justeres også LDL-C nivået ved baseline. I ELIPSE var baseline LDL-C 6,6 mmol/L, målt før aferesebehandling. I ELIPSE ble færre pasienter behandlet med aferese, men flere ble behandlet med PCSK9-hemmere (evolocumab) og lomitapid, sammenlignet med populasjonen i Thompson et al.

Tabell 6. Bakgrunnsbehandling i ELIPSE og Thompson et al.

| Background therapy Tx mix | ELIPSE background treatment mix | Thompson et al. background Tx mix | Background Tx mix adjustment |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Atorvastatin | 93,8% | 89 % | 5,2% |
| Ezetimibe | 75,4% | 70 % | 4,9% |
| Evolocumab | 76,9% | 0 % | 76,9% |
| Lomitapide | 21,5% | 0 % | 21,5% |
| Apheresis | 33,8% | 59 % | -25,2% |

I modellen kan man velge komparator, enten aferese eller bakgrunnsbehandling, samt kan man justere bakgrunnsbehandling etter behov. Bakgrunnsbehandling i modellen påvirker LDL-C nivået ved baseline, dvs. jo mer bakgrunnsbehandling, jo lavere er baseline LDL-C nivå. Disse justeringene gjøres ved å stegvis gjøre prosentvise endringer i LDL-C. Justeringer gjøres ikke for enkelte behandlinger (atorvastatin, evolocumab) for den andelen pasienter som antas å ha null-null mutasjon. Den antatte effekten av behandlingene vises i tabellen under.

Tabell 7. Behandlingseffekt (prosent reduksjon i LDL-C) av behandlingalternativer.

| Treatment | LDL-C efficacy |
|--------------|----------------|
| Atorvastatin | 20,0% |
| Ezetimibe | 20,7% |
| Evolocumab | 30,8% |
| Lomitapide | 50,0% |
| Apheresis | 34,0% |
| Evinakumab | 49,0% |

Den endelige effekten på LDL-C av evinakumab regnes ut ved å først legge til eller fjerne baseline LDL-C basert på bakgrunnsbehandling, for så å regne ut LDL-C reduksjon i absolute tall (mmol/L). I ELIPSE var denne reduksjonen på 3,4 mmol/L mot placebo (49% mot placebo). I modellen justeres baseline LDL-C basert på bakgrunnsbehandling, og den absolute endringen i LDL-C er resultatet av en prosentvis endring i LDL-C fra baseline. Det betyr at den absolute endringen i LDL-C i modellen ikke nødvendigvis samsvarer med den absolute endringen i LDL-C observert i ELLIPSE. Jo høyere LDL-C er ved baseline, jo større blir den absolute LDL-C reduksjonen i modellen gitt behandling, som igjen fører til en større risikoreduksjon for CV-hendelser.

DMPs vurdering

DMP erkjenner at det er lite tilgjengelig data for modellering av HoFH, og at det derfor vil være stor usikkerhet i modelleringen av sykdommen uavhengig av tilnærming. Til tross for at modellen potensielt bruker den mest relevante og tilgjengelige informasjonen, legger ikke DMP stor vekt på resultatet av den helseøkonomiske modellen. DMP mener at resultatet av modellen kan brukes som et omtrentlig estimat, men må tolkes med forsiktighet. Vi lister opp noen av bekymringene våre under, uten å gå inn i stor teknisk detalj.

Overlevelseskurvene brukt for å estimere sannsynlighet for CV-død (Thompson et al. (19)) bruker pasientdata tilbake til 1964. Dette er før statiner og ezetimib ble tilgjengelig. Det kan bety at pasienter kan hatt en kumulativ LDL-C belastning som er langt større enn pasienter aktuelle for behandling i dag, til tross for at «behandlet» LDL-C i Thompson ikke er svært langt fra det som ble observert blant pasienter i ELIPSE. Den aterosklerotiske belastningen av høyt LDL-C nivå over tid har større betydning for risiko for CV-hendelser enn nåværende LDL-C. Ved bruk av Thompson et al. som kilde kan estimert risiko for CV-død være betydelig feilberegnet.

Artikkelen av Thompson et al. rapporterer ikke ikke-dødelige CV-hendelser. Disse beregnes via en ratio mellom dødelige og ikke-dødelige CV-hendelser, men fra en generell befolkning. DMP vet ikke om ratioen kan overføres fra en generell populasjon til en populasjon med HoFH.

Det som genererer behandlingseffekten i modellen, er forholdet mellom 1 mmol/L reduksjon i LDL-C og sannsynligheten for forskjellige CV-hendelser. Igjen er forholdet hentet fra en annen befolkning enn den som er aktuell for metodevurderingen. En akutt reduksjon i LDL-C vil trolig ikke ha en akutt effekt på risiko

for CV-hendelser slik modellen antar. I tillegg er DMP usikre på om forholdet estimert i meta-analysen vil holde for behandlinger som reduserer både LDL-C og HDL-C (high density lipoprotein), slik evinakumab gjør. HDL-C omtales ofte som «det gode kolesterolet», og høye HDL-C verdier er generelt assosiert med lavere risiko for CV-hendelser. Ratioen mellom LDL-C og HDL-C er også av betydning for risiko for CV-hendelser, men generelt regnes det som mindre viktig enn absolutt LDL-C nivå.

Effekten av forskjellige behandlinger er modellert som prosentvise reduksjoner i LDL-C, ikke reduksjon i absolutte tall. Det betyr at behandlingseffekten er større, jo høyere LDL-C er ved baseline. Det er usikkert hvorvidt alle verdiene som er brukt for behandlingene er overførbare eller relevante for forskjellige pasientpopulasjoner. En relevant komparator for metodevurderingen er aferese, men effektestimater for aferese som Ultragenyx har brukt i modellen er kun et gjennomsnitt av estimert effekt fra et utvalg studier, hovedsakelig hvor behandlingen gjennomføres annenhver uke. Behandlingseffekten og kostnaden av aferese er svært avhengig av hvor ofte behandlingen gjennomføres.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er lite egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av evinakumab, for pasienter med HoFH. DMP går derfor ikke videre med den innsendte analysen.

DMP har gjort egne analyser, i samarbeid med de medisinske fagekspertene, for å anslå forventet behandlingseffekt og dets påvirkning på dagens behandling og ressursbruk. Dette beskrives nærmere i kapittel 3.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi som var 12 år eller eldre, var kvalifiserte for inkludering i ELIPSE-studien. Pasientene måtte få stabil lipidreduserende terapi på maksimal dose som ikke forårsaket uakseptable bivirkninger, og ha et LDL-kolesterolnivå på 70 mg per desiliter (1,8 mmol per liter) eller mer ved screening. Diagnosen av homozygot familiær hyperkolesterolemi ble basert enten på genetiske eller kliniske kriterier. Fullstendig liste over inklusjons- og eksklusjonskriterier for ELIPSE finnes i Appendiks A.

Gjennomsnittlig LDL-C ved baseline var 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l). I subgruppen av pasienter med null - variant var gjennomsnittlig LDL-C 312 mg/dl (8,1 mmol/l), mens det i subgruppen med non-null variant var 228 mg/dl (5.9 mmol/l).

Ved baseline var 93,8 % av pasientene på statiner, 75,4 % på ezetimib, 76,9 % på PCSK9-hemmere, 21,5 % på lomitapid, og 33,8 % mottok lipoprotein aferese. Gjennomsnittsalderen ved startpunktet var 41,7 år.

Tabell 8. Pasientkarakteristika i ELIPSE

| Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.* | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Characteristic | Evinacumab (N = 43) | Placebo (N = 22) | Total (N = 65) |
| Age | | | |
| Mean — yr | 44.3±16.8 | 36.7±11.5 | 41.7±15.5 |
| Distribution — no. (%) | | | |
| 12 to <18 yr | 1 (2) | 1 (5) | 2 (3) |
| 18 to <45 yr | 23 (53) | 16 (73) | 39 (60) |
| 45 to <65yr | 11 (26) | 5 (23) | 16 (25) |
| ≥65 yr | 8 (19) | 0 | 8 (12) |
| Female sex — no. (%) | 24 (56) | 11 (50) | 35 (54) |
| Race — no. (%)† | | | |
| White | 31 (72) | 17 (77) | 48 (74) |
| Black | 2 (5) | 0 | 2 (3) |
| Asian | 6 (14) | 4 (18) | 10 (15) |
| Other or not reported | 4 (9) | 1 (5) | 5 (8) |
| Body-mass index‡ | 26.1±5.9 | 24.6±5.7 | 25.6±5.8 |
| History of coronary heart disease — no. (%) | 38 (88) | 21 (95) | 59 (91) |
| Method of HoFH diagnosis — no. (%) | | | |
| Genotyping | 29 (67) | 15 (68) | 44 (68) |
| Clinical diagnosis | 14 (33) | 7 (32) | 21 (32) |
| Activity of LDL-receptor variants — no. (%) | | | |
| <2% | 8 (19) | 2 (9) | 10 (15) |
| <15% | 15 (35) | 6 (27) | 21 (32) |
| Cholesterol — mg/dl | | | |
| Calculated LDL | 259.5±172.4 | 246.5±153.7 | 255.1±165.2 |
| High-density lipoprotein | 43.6±14.9 | 46.0±16.1 | 44.4±15.2 |
| Non-high-density lipoprotein | 281.9±172.6 | 269.9±157.8 | 277.8±166.6 |
| Total cholesterol | 325.6±170.8 | 315.9±150.4 | 322.3±163.1 |
| Median triglycerides (IQR) — mg/dl | 91 (65–145) | 104 (59–182) | 97 (65–162) |
| Median lipoprotein(a) (IQR) — nmol/liter | 59 (22–173) | 53 (32–60) | 57 (29–166) |
| Apolipoprotein B — mg/dl | 169.1±82.8 | 175.9±98.8 | 171.4±87.8 |

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. HoFH denotes homozygous familial hypercholesterolemia, IQR interquartile range, and LDL low-density lipoprotein.

† Race was reported by the patients.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

3.3.2 Norsk klinisk praksis

Den norske pasientpopulasjonen aktuell for behandling med evinakumab har et vidt aldersspenn, med en gjennomsnittsalder på 38 år, og har etablert hjerte-karsykdom. Kolesterolnivået (mean interval LDL-C) for norske pasienter er om lag [REDACTED] mmol/L.

3.3.3 DMPs vurdering

Pasientpopulasjonen i ELIPSE regnes som representativ for norsk klinisk praksis. Det er noe forskjell i andelen pasienter med null mutasjon, men dette har trolig ikke betydning for effekt av behandling med evinakumab. Det er også forskjell i bakgrunnsbehandling, da alle pasientene som er aktuelle for behandling med evinakumab i Norge behandles med aferese i dag, mot 32,6 % i ELIPSE.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

Pasientpopulasjonen i ELIPSE regnes som tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis. Forskjell i bakgrunnsbehandling mellom studiepopulasjon, og norsk pasientpopulasjon, vil ha betydning for relativ effekt.

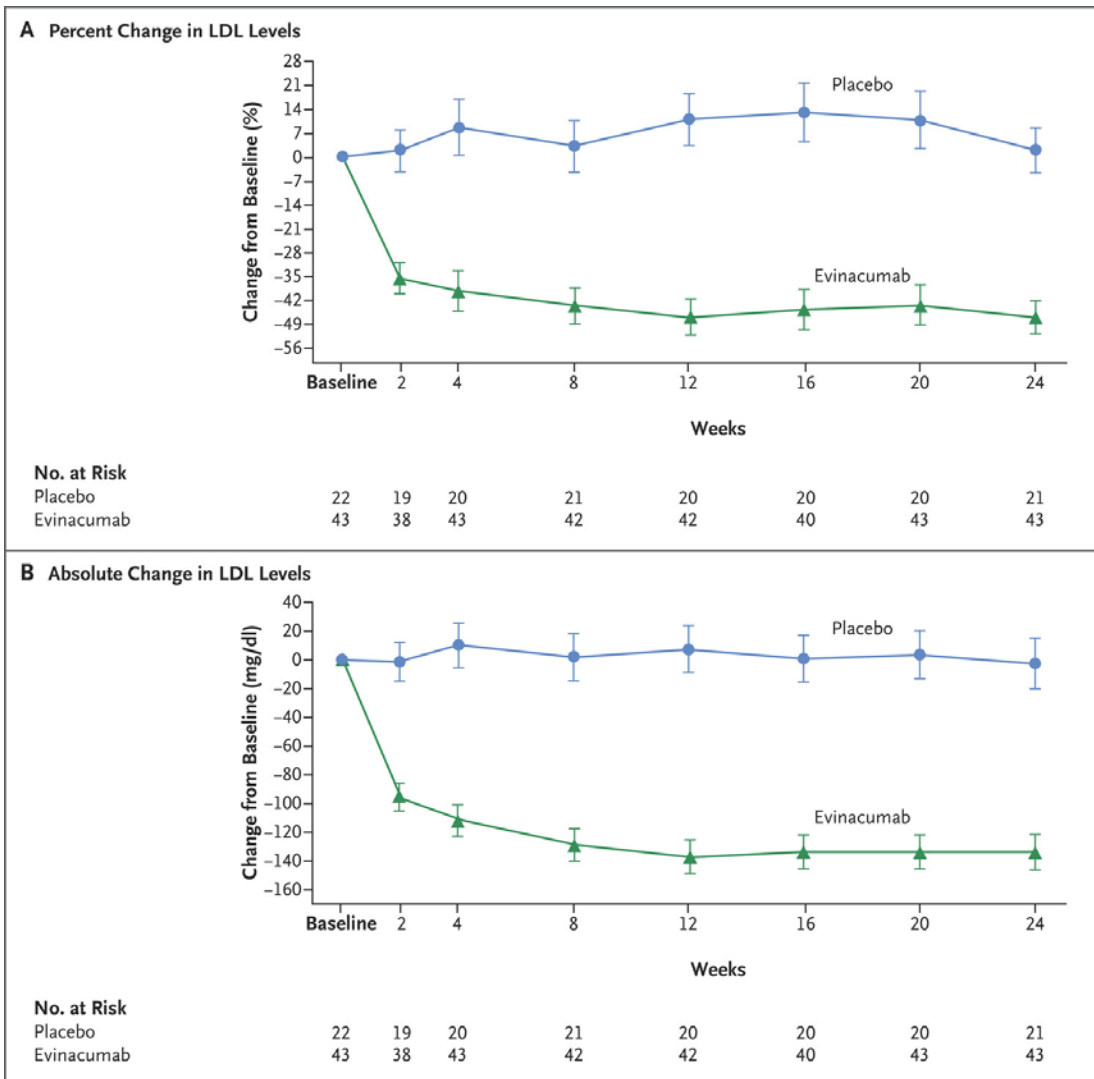
3.4 Kliniske utfallsmål

3.4.1 Effekt

Resultatene fra ELIPSE viste at evinakumab reduserte LDL-C hos pasienter med HoFH med -49% sammenlignet med placebo. Ved uke 24 var den absolutte endringen fra utgangspunktet i LDL-C -134,7 mg/dL for pasienter behandlet med evinakumab sammenlignet med -2,6 mg/dL for placebogruppen.

En betydelig større andel pasienter i evinakumab-armen oppnådde en $\geq 30\%$ reduksjon i LDL-C sammenlignet mot placebo (84% mot 18%). I evinakumab-armen oppnådde 56% av pasienter en reduksjon i LDL-C på 50% eller mer, sammenlignet mot 5% i placebo-armen.

Figur 4. Behandlingseffekt på LDL fra ELIPSE



Figur 5. Effekresultater ELIPSE

| Table 2. Trial Outcomes at 24 Weeks.* | | | | | |
|--|-------------------|-----------------|--|------------------------|---------------------|
| Outcome | Evinacumab (N=43) | Placebo (N=22) | LS Mean (\pm SE) Difference 95% CI | Odds Ratio 95% CI | P Value |
| Primary outcome | | | | | |
| Percent change from baseline in LDL cholesterol | -47.1 \pm 4.6 | 1.9 \pm 6.5 | -49.0 \pm 8.0 (-65.0 to -33.1) | — | <0.001 |
| Key secondary outcomes | | | | | |
| Percent change from baseline in apolipoprotein B | -41.4 \pm 3.3 | -4.5 \pm 4.8 | -36.9 \pm 5.9 (-48.6 to -25.2) | — | <0.001 |
| Percent change from baseline in non-HD lipoprotein cholesterol | -49.7 \pm 3.8 | 2.0 \pm 5.4 | -51.7 \pm 6.6 (-64.8 to -38.5) | — | <0.001 |
| Percent change from baseline in total cholesterol | -47.4 \pm 3.0 | 1.0 \pm 4.2 | -48.4 \pm 5.1 (-58.7 to -38.1) | — | <0.001 |
| Patients with \geq 30% reduction from baseline in LDL cholesterol — no. (%) [†] | 36 (84) | 4 (18) | — | 25.2 (5.7 to 110.5) | <0.001 [‡] |
| Patients with \geq 50% reduction from baseline in LDL cholesterol — no. (%) [†] | 24 (56) | 1 (5) | — | 24.2 (3.0 to 195.6) | 0.003 [‡] |
| Absolute change from baseline in calculated LDL cholesterol — mg/dl | -134.7 \pm 12.4 | -2.6 \pm 17.6 | -132.1 \pm 21.5 (-175.3 to -88.9) | — | <0.001 |
| Patients who met U.S. apheresis eligibility criteria — no. (%) ^{†§} | 3 (7) | 5 (23) | — | 0.1 (0.0 to 1.3) | 0.09 [‡] |
| Patients with LDL cholesterol <100 mg/dl — no. (%) [†] | 20 (47) | 5 (23) | — | 5.7 (1.3 to 24.9) | NA [¶] |
| Patients who met EU apheresis eligibility criteria — no. (%) | 14 (33) | 17 (77) | — | 0.1 (0.0 to 0.3) | NA |
| Other secondary outcomes | | | | | |
| Percent change from baseline in triglycerides | -55.0 \pm 3.1 | -4.6 \pm 7.0 | -50.4 \pm 7.7 (-65.6 to -35.2) | — | NA |
| Percent change from baseline in lipoprotein(a) | -5.5 \pm 4.0 | -3.6 \pm 5.8 | -1.9 \pm 7.1 (-15.7 to 12.0) | — | NA |
| Percent change from baseline in apolipoprotein C-III | -84.1 \pm 3.9 | 5.8 \pm 5.5 | -90.0 \pm 6.7 (-103.5 to -76.5) | — | NA |
| Patients with calculated LDL cholesterol <70 mg/dl — no. (%) [†] | 12 (28) | 1 (5) | — | 20.9 (1.6 to 276.8) | NA |

* Plus-minus values are means \pm SD unless otherwise indicated. The outcome categories are listed in the hierarchical-testing order. The between-group differences and odds ratios are for the value in the evinacumab group, as compared with the placebo group. Details regarding the percent and absolute changes in LDL cholesterol levels according to genotype for each patient are provided in Figure S2 in the Supplementary Appendix. HD denotes high density, LS least squares, and NA not applicable.

[†] In this category, the combined estimate for the number of patients and odds ratio was based on a logistic-regression model that used 100 simulation data sets for imputation of missing data.

[‡] P value is based on the odds ratio.

[§] In the United States, the criterion for eligibility to undergo apheresis is an LDL cholesterol level of 300 mg per deciliter or more.

[¶] Hierarchical testing was terminated with the previous outcome, since it did not meet the cutoff for statistical significance.

^{||} In the European Union (EU), the criterion for eligibility to undergo apheresis is either an LDL cholesterol level of more than 160 mg per deciliter if the patient is being treated for primary prevention of cardiovascular disease or an LDL cholesterol level of more than 120 mg per deciliter if the patient is being treated for secondary prevention of cardiovascular disease.

Effekten på reduksjonen i LDL-C med evinacumab var lik for de predefinerte undergruppene, deriblant alder, kjønn, null eller ikke-null varianter, samt samtidig behandling med lipoprotein-afereose og samtidig lipidsenkende legemidler i bakgrunnen (statiner, ezetimib, PCSK9-hemmende antistoffer og lomitapid).

Effekten av evinacumab på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet har foreløpig ikke blitt fastslått.

3.4.2 Uønskede medisinske hendelser

Den vanligste bivirkningen med evinakumab (som kan påvirke mer enn 1 av 10 personer) er betennelse i nesen og halsen. Andre bivirkninger (som kan påvirke opptil 1 av 10 personer) inkluderer influensalignende symptomer, svimmelhet, ryggsmertor og kvalme/ubehag. Den mest hyppige alvorlige bivirkningen (som kan påvirke opptil 1 av 100 personer) er anafylaksi (plutselig alvorlig allergisk reaksjon).

3.5 Livskvalitet

Hyperkolesterolemi er en asymptomatisk sykdom og gir i seg selv ikke betydelig redusert livskvalitet. Følgesykdom, som slag, hjerteinfarkt, ol., kan imidlertid gi betydelig utslag på helse relatert livskvalitet og tidlig død. Det er vist at pasienter med HoFH har redusert livskvalitet sammenlignet med den generelle populasjonen (22, 23).

Utover sykdomsbyrden, vil også ukentlig aferesebehandling ha en negativ påvirkning på pasientenes livskvalitet, da det går ut over tid til jobb, skole og fritid.

3.5.1 DMPs vurdering

DMP mener homozygot familiær hyperkolesterolemi vil gi redusert livskvalitet, men at vi ikke har god nok informasjon til å kvantifisere sykdommens eller behandlingens påvirkning på pasientenes helse relaterte livskvalitet.

Det er ikke gitt at behandling med evinakumab, sammen med en reduksjon i aferesebehandling, vil gi bedre pasientutfall i form av mindre plager tilknyttet hjerte-karsykdom, men det er liten tvil om at pasienter vil ha redusert behandlingsbyrde om man kan redusere hyppigheten av aferesebehandling.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP mener at dersom evinakumab reduserer hyppigheten av aferesebehandling, vil dette ha en livskvalitetsgevinst for pasienten. Størrelsen på effekten er det imidlertid ikke mulig å kvantifisere med dagens datagrunnlag.

3.6 Ressursbruk- og kostnadsberegninger

Da det ikke er tilstrekkelig dokumentasjon for å estimere kostnadseffektiviteten av evinakumab sammenlignet med dagens behandling, må prioriteringskriteriene belyses basert på et annet grunnlag.

DMP har gjort en kostnadsminimeringsanalyse som legger til grunn at evinakumab delvis vil erstatte aferese. Analysen beskriver et scenario der kostnadene ved å innføre evinakumab til behandling av den aktuelle pasientgruppen i Norge i dag er lik kostnadene for dagens behandlingsalternativ, og som forutsetter tilsvarende helseutfall.

3.6.1 Kostnader for intervensjon og komparator

Kostnadene av aferese og evinakumab inngår i kostnadsminimeringsanalysen.

Frekvensen av aferese er for de fleste aktuelle pasienter i Norge i dag ukentlig. Medisinske fagekspertor har gitt innspill til beregningen av enhetskostnader av aferese, som inkluderer personalkostnader, utstyrs kostnader, transport og mat.

Fastsatt maksimalpris (AUP) på evinakumab er kr. 103 713,40, som tilsvarer kr. 82 970,72 uten mva. Behandlingskostnaden av evinakumab vil avhenge av pasientenes vekt. Det kreves mellom en til seks hetteglass per behandling, noe som gjør at årskostnaden av behandling med evinakumab vil variere mellom 995 649 til 5 973 892 kroner (AUP uten mva). Ved en vektfordeling tilsvarende populasjonen i ELIPSE vil gjennomsnittlig årskostnad bli om lag 3,55 millioner kroner (AUP u/mva). Medisinske fagekspertene har gitt innspill på vektfordelingen i den norske pasientpopulasjonen, som er noe lavere enn studiepopulasjonen. Estimert gjennomsnittlig årskostnad per pasient for evinakumab uten rabatt estimeres til 3,15 millioner kroner (AUP u/mva) i Norge.

Tabell 9. Behandlingskostnader

| Behandling | Administrasjon | Enhet | Enhetspris (*AUP) u/mva | Dose | Årskostnad |
|--|------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Aferese | Prosedyre | behandling | 14 116 | Ukentlig | 734 032 |
| Evinakumab 345 ml 150 mg/ml*2,3 ml | Intravenøs infusjon | hetteglass (1 - 6) | *82 970 | 15mg/kg kroppsvekt månedlig | 3,15M (1,0M – 6,0M) |

Aktuelle pasienter i Norge går i snitt til aferesebehandling ■ ganger i året, dvs. enkelte pasienter behandles annenhver uke. Årskostnaden totalt sett for aferesebehandling i Norge blir estimert til om lag 3,85 millioner kroner (u/mva).

Ved innføring av evinakumab antar DMP at behovet for aferesebehandling reduseres til ■ behandlinger i snitt per pasient. Antagelsen er basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, men vi påpeker at man ikke kan forutsi behandlingseffekten på individnivå og at det dermed er en betydelig feilmargin i antagelsen. De fleste pasienter antas å kunne halvere antall aferesebehandling i året ved samtidig bruk av evinakumab. Enkelte pasienter antas å fortsatt måtte gå til ukentlig aferese, mens enkelte pasienter antas å kunne avslutte aferesebehandling fullstendig (aktuelt for pasienter på aferese annenhver uke). Totalkostnaden for aferese per år antas da å bli ■ kroner i året.

Oppsummert betyr det at innføring av evinakumab kan være kostnadsnøytral, dersom de årlige kostnadene for evinakumab ikke overstiger ■ kroner totalt i den norske populasjonen, tilsvarende ■ kroner for ett års forbruk per pasient.

4 Analyseresultater

DMP estimerer at en rabatt på [REDACTED] % er nødvendig for at en innføring av evinakumab skal være kostnadsnøytral, forutsatt en delvis fortregning av LDL-afesere som skissert over. Det tilsvarer en kostnad per enhet (345 mg) på [REDACTED]. Dersom ingen fortregning av LDL-afere skjer, kommer årskostnaden for evinakumab på [REDACTED] kroner (forutsatt [REDACTED] rabatt) i tillegg, noe som vil føre til en gjennomsnittlig årlig behandlingsskostnad (LDL-afere + evinakumab) på om lag [REDACTED] kroner (u/mva) per pasient.

Medisinske fageksperter framhever viktige positive, men ukvantiserte effekter ved en innføring av evinakumab, som redusert behandlingsbyrde for pasientene og frigitte personalressurser på sykehusene hvis behovet for afere reduseres.

Medisinske fageksperter mener at redusert behandlingshyppighet av LDL-afere, i kombinasjon med evinakumab, trolig vil gi lavere LDL-C verdier, redusert behandlingsbyrde og bedre livskvalitet, sammenlignet med hyppig aferebehandling alene. Over tid vil redusert LDL-C trolig føre til redusert antall kardiovaskulære hendelser og forlenget overlevelse. Effekten av evinakumab, kombinert med redusert hyppighet av LDL-afere, er imidlertid ikke undersøkt i studier DMP er kjent med.

4.1 Alvorlighetsgrad og prognosetap

DMP har ikke beregnet alvorlighet i denne saken.

Ubehandlet er HoFH en svært alvorlig tilstand, med dramatisk redusert forventet levetid. Til tross for at norske pasienter har tilgang til god oppfølging og behandling, vil noen pasienter med HoFH fremdeles ha høy grad av morbiditet og forkortet forventet levetid, spesielt de som ikke responderer tilstrekkelig på dagens behandling og som ikke kan opprettholde akseptable kolesterolnivåer over tid. HoFH kan medføre tidlig aterosklerose, hjerteinfarkt, hjertesvikt og andre kardiovaskulære problemer, allerede fra barneår.

5 Budsjettberegninger

Dersom man legger til grunn en innføring av evinakumab til maksimalpris, og forutsetter en delvis fortregning av LDL-afere, vil dette føre til en årlig merkostnad for spesialisthelsetjenesten på 21,5 millioner kroner med mva.

Dersom evinakumab innføres til maksimalpris uten at det fortrenger LDL-afere, beregner DMP at det vil føre til en årlig merkostnad for spesialisthelsetjenesten på 23,6 millioner kroner med mva.

Referanser

1. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
2. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(7):665-78.
3. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483-92.
4. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, D'Andrea E, Massimi A, Villari P, et al. Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Guidelines on Genetic Testing and Patient Management. *Frontiers in Public Health*. 2017;5.
5. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: Overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atherosclerosis Supplements*. 2014;15(2):26-32.
6. NyeMetoder. Protokoll Bestillerforum 31.05.2021 - Innspill til Nye Metoder [Available from: <https://www.nyemetoder.no/49bf52/siteassets/documents/bestillerforum-rhf----innkallinger-og-referater/bestillerforum-for-nye-metoder-31.05.2021-sakspapirer---offentlige-sakspapirer.pdf>].
7. Jeraj N, Huang S-HS, Kennedy BA, Hegele RA. Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia With Evinacumab. *CJC Open*. 2022;4(3):347-9.
8. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711-20.
9. Béliard S, Saheb S, Litzler-Renault S, Vimont A, Valero R, Bruckert É, et al. Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(6):1447-54.
10. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Kastelein JJP, Rubba P, Duell PB, et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC: Advances*. 2023;2(9):100648.
11. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2024;149(5):343-53.
12. D'Erasmo L, Gallo A, Cefalù AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):1-12.
13. Pottle A, Thompson G, Barbir M, Bayly G, Cegla J, Cramb R, et al. Lipoprotein apheresis efficacy, challenges and outcomes: a descriptive analysis from the UK Lipoprotein Apheresis Registry, 1989–2017. *Atherosclerosis*. 2019;290:44-51.
14. Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R, Carreau V, Béliard S, Saheb S, et al. Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. *Atherosclerosis*. 2017;257:130-7.
15. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2008;102(9):1199-204.
16. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2009;13(2):121-8.
17. Græsdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2012;6(4):331-9.
18. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317-21.
19. Thompson GR, Seed M, Naoumova RP, Neuwirth C, Walji S, Aitman TJ, et al. Improved cardiovascular outcomes following temporal advances in lipid-lowering therapy in a genetically-characterised cohort of familial hypercholesterolaemia homozygotes. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):328-33.
20. Ward S, Jones ML, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. 2007.

21. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, 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.
22. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022;399(10326):719-28.
23. Alothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2022;16(1):52-65.

Vedlegg A: ELIPSE inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inclusion Criteria

A patient must meet the following criteria to be eligible for inclusion in the study:

1. Male or female ≥ 12 years of age at the time of the screening visit
2. Diagnosis of functional homozygous familial hypercholesterolemia by at least one of the following:
 - a. Documented functional mutation or mutations in both low-density lipoprotein (LDL) receptor alleles Note: patients who have null receptor mutations on both LDLR alleles, i.e., double null, are eligible
 - b. Presence of homozygous or compound heterozygous mutations in apolipoprotein B or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Note: patients who are double heterozygous, i.e., mutations on different genes (e.g., LDLR/PCSK9), and patients with homozygous LDLRAP1 mutations are eligible
 - c. Untreated total cholesterol greater than 500 milligrams per deciliter (12.93 millimoles per liter) and triglycerides less than 300 milligrams per deciliter (3.39 millimoles per liter) AND both parents with documented TC > 250 milligrams per deciliter (6.47 millimoles per liter) OR cutaneous or tendinous xanthoma before the age of 10 years
3. If undergoing LDL apheresis, must have initiated LDL apheresis at least 3 months prior to screening and must have been on a stable weekly (every 7 ± 1 days) or every other week (every 14 ± 2 days) schedule and stable settings for at least 8 weeks
4. Willing and able to comply with clinic visits and study-related procedures
5. Willing to consistently maintain his/her usual low fat or heart-healthy diet for the duration of the study
6. Provide signed informed consent or assent

Exclusion Criteria

A patient who meets any of the following criteria will be excluded from the study:

1. LDL cholesterol level less than 70 milligrams per deciliter (1.81 millimoles per liter) at the screening visit.
2. Background medical LMT (if applicable) that has not been stable for at least 4 weeks (6 weeks for fibrates, 8 weeks for PCSK9 inhibitor antibodies, 12 weeks for MTD of lomitapide, 24 weeks for mipomersen) before the screening visit
3. Lipid-apheresis schedule (every 7 or 14 days)/apheresis settings (if applicable) that have not been stable for at least 8 weeks before the screening visit or an apheresis schedule that is not anticipated to be stable over the next 48 weeks. Plasma exchange is excluded
4. Use of nutraceuticals or over-the-counter therapies known to affect lipids, at a dose/amount that has not been stable for at least 4 weeks prior to the screening visit or between the screening and randomization visits
5. Presence of any clinically significant uncontrolled endocrine disease known to influence serum lipids or lipoproteins Note: patients on thyroid replacement therapy can be included if the dosage of replacement therapy has been stable for at least 12 weeks prior to screening and the thyroid-stimulating hormone level is within the normal range of the central laboratory at the screening visit.

6. Newly diagnosed (within 3 months prior to randomization visit [week 0/day 1]) diabetes mellitus or poorly controlled (glycated hemoglobin greater than 9%) diabetes
7. Unstable weight (variation greater than 5 kg) within 2 months prior to the screening visit (week -2)
8. Initiation of a new diet or major change to a previous diet within 4 weeks prior to screening
9. Use of systemic corticosteroids, unless used as replacement therapy for pituitary/adrenal disease with a stable regimen for at least 6 weeks prior to screening Note: topical, intra-articular, nasal, inhaled, and ophthalmic steroid therapies are not considered as 'systemic' and are allowed
10. Use of estrogen or testosterone therapy unless the regimen has been stable for 6 weeks prior to the screening visit and there are no plans to change the regimen during the study
11. Systolic blood pressure greater than 160 millimeters of Mercury or diastolic blood pressure greater than 100 millimeters of Mercury at the screening visit or time of randomization (week 0/day 1)
12. History of a myocardial infarction, unstable angina leading to hospitalization, coronary artery bypass graft surgery, percutaneous coronary intervention, uncontrolled cardiac arrhythmia, carotid surgery or stenting, stroke, transient ischemic attack, valve replacement surgery, carotid revascularization, endovascular procedure, or surgical intervention for peripheral vascular disease within 3 months prior to the screening visit
13. History of New York Heart Association Class IV heart failure within 12 months before screening.
14. Age less than 12 years at the screening visit
15. Tanner stage less than 2 at the screening visit
16. History of cancer within the past 5 years, except for adequately treated basal cell skin cancer, squamous cell skin cancer, or in situ cervical cancer
17. Use of any active investigational drugs (except alirocumab) within 1 month or five half-lives prior to the screening visit, whichever is longer
18. Conditions/situations such as:
 - a. Any clinically significant abnormality identified at the time of screening that, in the judgment of the investigator or any sub-investigator, would preclude safe completion of the study or constrain endpoints assessment; e.g., major systemic diseases or patients with short life expectancy
 - b. Considered by the investigator or any sub-investigator as inappropriate for this study for any reason, e.g.:
 - i. Deemed unable to meet specific protocol requirements, such as scheduled visits
 - ii. Investigator or any sub-investigator, pharmacist, study coordinator, other study staff, or relative thereof directly involved in the conduct of the protocol, etc.
 - iii. Presence of any other conditions (e.g., geographic or social), either actual or anticipated, which the investigator feels would restrict or limit the patient's participation for the duration of the study
19. Laboratory findings during the screening period (not including randomization labs):
 - a. Positive test for hepatitis B surface antigen and/or hepatitis C antibody (associated with a positive hepatitis C virus RNA polymerase chain reaction)
 - b. Positive serum beta-human chorionic gonadotropin or urine pregnancy test in women of childbearing potential
 - c. Estimated glomerular filtration rate of less than 30 mL/min/1.73 m² (calculated by central lab)

d. Alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase greater than three times the upper limit of normal (one repeat lab is allowed)

e. Creatine phosphokinase greater than three times the upper limit of normal (one repeat lab is allowed)

f. Thyroid-stimulating hormone greater than 1.5 times the upper limit of normal of the central laboratory (one repeat lab is allowed) for patients not on thyroid replacement therapy

20. Known hypersensitivity to monoclonal antibody therapeutics

21. Member of the clinical site study team and/or his/her immediate family

22. Pregnant or breastfeeding women

23. Sexually active women of childbearing potential who are unwilling to practice a highly effective birth control method prior to the initial dose, during the study, and for 24 weeks after the last dose of study drug. Highly effective contraceptive measures include:

a. Stable use of combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation initiated two or more menstrual cycles prior to screening

1. Oral

2. Intravaginal

3. Transdermal

b. Stable use of progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation initiated two or more menstrual cycles prior to screening

1. Oral

2. injectable

3. Implantable

c. Intrauterine device 18

d. Intrauterine hormone-releasing system

e. Bilateral tubal ligation

f. Vasectomized partner.

g. Sexual abstinence.

24. Sexually active men who are unwilling to use the following forms of medically acceptable birth control during the study drug treatment period and for 24 weeks after the last dose of study drug: vasectomy with medical assessment of surgical success OR consistent use of a condom. Sperm donation is prohibited during the study and for up to 24 weeks after the last injection of study drug.

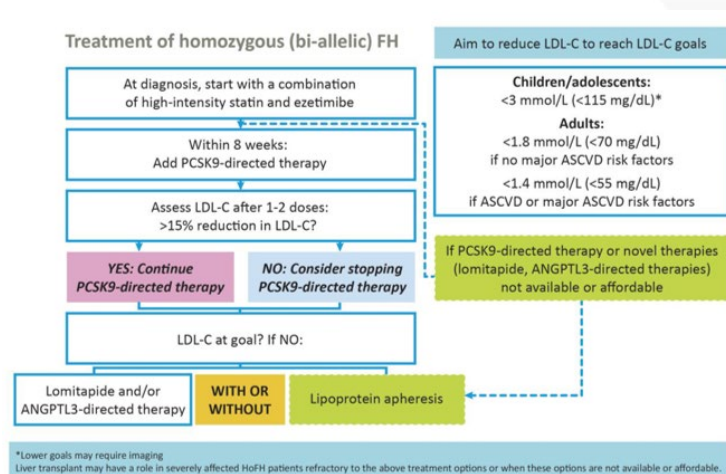
25. Housed in an institution on the basis of an administrative or judicial order.

26. Dependent on the sponsor, investigator, or the study site.



Ultragenyx wishes to thank the Norwegian Medical Products Agency (NOMA) for its assessment of Evkeeza (evinacumab) and for a constructive dialogue during the evaluation process. HoFH is an ultra-rare genetic condition with a generally poor prognosis, despite the current standard of care. Because of chronic exposure to dangerously elevated LDL-C levels, patients with HoFH are at increased risk of early CV events (including myocardial infarction [MI], stroke, and heart failure) compared with the general population. This can lead to sudden cardiac death in childhood or adolescence. [1]. In its assessment NOMA states that despite good follow-up of patients with HoFH in Norway, all relevant patients in Norway have LDL-C values far above the current treatment targets and gradually develop cardiovascular disease with current treatment. Ultragenyx agree with NOMA that this means there is still a need for additional treatment options for these patients to achieve satisfactory LDL-C levels. Evkeeza, used in addition to background therapy, results in an approximately 50% reduction in LDL-C, irrespective of patients' background LLT [4]. Many drugs used to treat HoFH have an LDLR-mediated mechanism of action (e.g. statins, PCSK9i) and therefore have reduced efficacy in receptor-deficient patients. Unlike these drugs, Evkeeza is effective in patients with HoFH regardless of genotype [4]

Figure 1: EAS consensus statement treatment algorithm (2023) [5].



The treatment pathway proposed within the EAS 2023 consensus statement [5] positions Evkeeza as a third-line treatment for HoFH patients whose condition is not adequately controlled (i.e., not meeting the therapeutic targets for LDL-C lowering) by existing treatments, or who are intolerant to existing treatments (see figure 1). It is envisaged that Evkeeza will be used before LDL apheresis or be added into the treatment regimen of patients currently treated with LDL apheresis, as an adjunctive option only for patients who could not achieve targets despite maximal available therapies. One apheresis session can decrease LDL-C by approximately 65%, but levels quickly rebound, resulting in a time-averaged reduction of 30–50% [8]. However, patients do not sustain this reduction and LDL-C levels return to near-baseline levels within 1 to 2 weeks [9]. As a result, LDL apheresis fails to provide patients with HoFH with sustained clinical benefit and must be performed frequently (weekly or fortnightly). Attending apheresis sessions every week (NOMA estimates █ times a year) significantly impacts Health-Related Quality of Life (HRQoL). We understand that NOMA has chosen not to quantify this quality-of-life loss due to a lack of reliable data. However, Ultragenyx believes that failing to quantify this utility loss and exclude it from the analysis effectively assumes it does not exist. Ultragenyx adopted a highly conservative



Going beyond every day.™

approach, using utility loss data from dialysis, accounting only for the time the patient spends in the chair. It is evident, however, that the entire day incurs a utility loss, as, for example, one school day is lost each week. According to NOMA a significant challenge with a cost-benefit analysis for Evkeeza when comparing to apheresis is that there are no direct or adjusted indirect comparisons of the two treatment alternatives that can be used to calculate the relative effectiveness of the two treatments. Although Ultragenyx acknowledges NOMA's concern, we believe that the absence of data with ideal quality should not compel one to assume no difference in treatment efficacy. NOMA both dismisses the model and uses the model to calculate an ICER that is approximately twice as high as the one Ultragenyx have calculated, assuming resource use in from the Elipse-study. The reason for a difference in results is assumingly the increased use of apheresis in the comparator arm coupled with no utility gain from avoiding apheresis. NOMA contends that the LDL reduction with apheresis assumed by Ultragenyx is too low, primarily because the measurements are based mainly on biweekly apheresis sessions. A Norwegian study, which was among those referenced but focused on weekly apheresis sessions, measured pre-apheresis levels and interval mean LDL [12]. While the immediate LDL reduction post apheresis was 62%, the average LDL reduction between apheresis sessions, calculated via the Kroon equation for these seven patients was 23%. To estimate efficacy of apheresis, Ultragenyx adopted a conservative approach by pulling all available apheresis studies, considering that one study with only seven patients presents highly uncertain data. The average efficacy for apheresis retained by Ultragenyx (34%) is actually more optimistic than what is found in the Norwegian study. Although NOMA's conclusion is that the efficacy measure for LDL apheresis is not representative of Norwegian clinical practice and therefore unsuitable for use in a health technology assessment, Ultragenyx will maintain that it is evident that the reduction of 49% shown in the ELIPSE-trial far outperforms what can be expected from apheresis. Furthermore, a recent publication of 7 patients with HoFH in Rome [13] demonstrated that addition of Evkeeza to the current lipid-lowering regimen provided substantial and consistent reductions in mean LDL-C levels of 46.8% after 24 months. At that point lipoprotein apheresis was withdrawn from the 6 patients for whom it was part of their lipid-lowering regimen, and the reductions in LDL-C were maintained; -43.3% after a mean follow-up of 208 ± 90 days. Ultragenyx' view is that existing data, together with reasonable assumptions about how frequent apheresis visits affects HRQoL, show that Evkeeza is a treatment option that will benefit this patient group. Ultragenyx agrees with NOMA that the combination of Evkeeza and apheresis will further reduce LDL compared with apheresis only. The number of HoFH patients in Norway is low, and the documentation submitted by Ultragenyx to NOMA was based on average values derived from both the clinical trials and assumptions regarding Norwegian patients. Although, Ultragenyx does not possess detailed information about the specific Norwegian patients, it is plausible that some of these patients may find apheresis an unsuitable treatment option, particularly if they must travel long distances to access a hospital equipped with apheresis facilities. In summary, Evkeeza will provide an improved treatment option for HoFH patients in Norway. Evkeeza will help to further reduce LDL-level to the treatment targets, leading to less cardiovascular events. Evkeeza can improve the patients QoL by reducing the number of apheresis sessions and not having to visit a hospital every week. A switch from apheresis to Evkeeza is likely to have significant clinical effects and represents a relevant treatment alternative and for these patients. We hope this new innovative medicine will be made available to all HoFH patients in Norway.



Going beyond every day.™

References

- [1] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. Aug 21 2014;35(32):2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
- [2] European Medicines Agency EPAR published December 2023
- [3] Watts et al. *European Heart Journal* (2024), doi.org/10.1093/eurheartj/ehac321
- [4] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. Aug 20 2020;383(8):711-720. doi:10.1056/NEJMoa2004215
- [5] Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023.
- [6] Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41;111-188.
- [7] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472.
- [8] Parhofer KG. Apheresis: What Should a Clinician Know? *Current Atherosclerosis Reports*. 2023;25:77–83.
- [9] Thompson G, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2019;21(7):26.
- [10] Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, et al. Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy. *Atherosclerosis*. 1995;114(2):203-11.
- [11] Thompsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):31-8.
- [12] Graesdal A et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2012; 6(4):331-9. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.004.
- [13] Stefanutti C et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. *Pharmaceuticals* 2022;15(11):1389. doi: 10.3390/ph15111389.

Yours sincerely,

David Nestor

DocuSigned by:

David Nestor



Signer Name: David Nestor

Signing Reason: I approve this document

Signing Time: 16-Jul-2024 | 12:59 AM PDT

75C9F62201134D618D3DCE578498DD25

Vice President, General Manager Northern Cluster

Telephone: +353 87 3345526

Email: Dnestor@ultragenyx.com