Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert ved forhåndsgodkjent refusjon § 2

Ikosapentetyl (Vazkepa)

Til å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser hos voksne statinbehandlede pasienter med høy kardiovaskulær risiko og forhøyede triglyserider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) og fastslått kardiovaskulær sykdom

24.10.2025

Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

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

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter § 14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. Forvaltningsloven § 11.

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.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. Legemiddelforskriften § 14-7.

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 etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Vazkepa (ikosapentetyl). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ikosapentetyl 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 Amarin, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling for pasientgruppen.

Oversikt over metodevurderingen	
Legemiddelfirma	Amarin
Preparat	Vazkepa
Virkestoff	ikosapentetyl
ATC-kode	C10AX06
Aktuell indikasjon	Vazkepa er indisert til å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser hos voksne statinbehandlede pasienter med høy kardiovaskulær risiko og forhøyede triglyserider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) og fastslått kardiovaskulær sykdom
Virkningsmekanisme	Ikosapentetyl er en stabil etylester av omega-3-fettsyren ikosapentaensyre (EPA). Ikosapentetyl isoleres fra fiskeolje. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt.
Dosering	Kapsler til oral bruk. Anbefalt døgndose er 4 kapsler tatt som to 998 mg kapsler to ganger daglig. Langvarig behandling.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Kommentar	Metodevurderingen omfatter ikke hele indikasjonen som ikosapentetyl har markedsføringstillatelse for. Innsendt dokumentasjon fra Amarin er avgrenset til subgruppen med fastslått kardiovaskulær sykdom (sekundærforebygging), og omfatter ikke subgruppen med diabetes og minst én annen kardiovaskulær risikofaktor (primærforebygging). DMP vurderer at så lenge prioriteringskriteriene ikke er oppfylt for ikosapentetyl ved sekundærforebygging, så er prioriteringskriteriene heller ikke oppfylt for ikosapentetyl ved primærforebygging.

Sykdom

Etablert kardiovaskulær sykdom med forhøyede triglyserider	
Om sykdommen	Etablert kardiovaskulær sykdom innebærer at pasienten allerede har hatt en eller flere alvorlige hendelser knyttet til hjertet og/eller blodårene. Etter en kardiovaskulær hendelse, er risikoen for en ny hendelse økt. Moderat forhøyet triglyseridnivå (fastende 1,7 – 10 mmol/l) bidrar til økt risiko for hjerte- og karsykdom.

Behandling i norsk klinisk praksis	Triglyseridsenkende behandling gis ikke til pasienter med moderat forhøyede triglyseridnivåer i dag, og det er ikke fastsatt egne behandlingsmål knyttet til triglyserider. Lipidsenkende behandling, med mål om å redusere LDL-kolesterol (LDL-C), inngår som en viktig del av sekundærforebygging av aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Høydose statiner, eventuelt med tillegg av ezetimib, er anbefalt for å nå behandlingsmålet for LDL-C (<1,4 mmol/l). Ikosapentetyl vil bli brukt i tillegg til standard lipidsenkende behandling (statiner +/- ezetimib)
Pasientgrunnlag i Norge	Mellom 50 000 og 125 000 personer er antatt å ha etablert kardiovaskulær sykdom, behandles med statiner, og ha forhøyede triglyserider (≥ 1,7 mmol/l)
Langvarighet	DMP mener at etablert kardiovaskulær sykdom med forhøyede triglyserider oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne statinbehandlede pasienter med høy kardiovaskulær risiko og forhøyede triglyserider (≥ 1,7 mmol/l) og fastslått kardiovaskulær sykdom (sekundærforebygging)
Intervensjon	Ikosapentetyl, i tillegg til dagens standardbehandling (statiner +/- ezetimib)
Komparator	Dagens standardbehandling (statiner +/- ezetimib)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	REDUCE-IT: fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med varighet 5 år
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 36 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Amarin og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Ikosapentetyl	**Dagens standardbehandling**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	306 861 – 305 179	171 155 – 159 817	135 706 – 145 362
Totale QALYs Totale leveår	9,980 – 10,012 12,642 – 12,684	9,807 – 9,895 12,448 – 12,550	0,173 – 0,117 0,194 – 0,133
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	786 460 – 1 241 609 698 327 – 1 090 145		
Absolutt prognosetap (APT)	2,3 - 2,1		

Vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Ikosapentetyl er undersøkt i en fase 3, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie, REDUCE-IT. Studien inkluderte 8 179 statinbehandlede voksne pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom (sekundærforebygging) eller med diabetes og en annen kardiovaskulær risikofaktor (primærforebygging) og som hadde moderat forhøyet triglyseridnivå (≥1,53 mmol/l og <5,64 mmol/l) og LDL-C >1,03 mmol/l og ≤2,59 mmol/l. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få behandling enten med ikosapentetyl 4 gram/dag eller placebo (mineralolje). Standardbehandling med statiner +/- ezetimib ble gitt i tillegg. Median oppfølgingstid var 4,9 år. Primært endepunkt var tid til første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag, koronar revaskularisering eller sykehusinnleggelse for ustabil angina (5P-MACE). Et sekundært endepunkt var tid til første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt eller ikke-dødelig slag (3P-MACE). Den aktuelle subgruppen for metodevurderingen – sekundærforebygging – utgjorde 70,7 % av studiepopulasjonen og var predefinert. I subgruppen sekundærforebygging var det 19,3 % av pasientene i ikosapentetyl-gruppen og 25,5 % av pasientene i placebo-gruppen som fikk en hendelse i 5P-MACE (HR 0,73; 95 % KI 0,65-0,81; p <0,0001), og det var 12,5 % av pasientene i ikosapentetyl-gruppen og 16,9 % av pasientene i placebo-gruppen som fikk en hendelse i 3P-MACE (HR 0,72: 95 % KI 0,63-0,82; p <0,0001).

Mineralolje er brukt som placebo i REDUCE-IT, og det ble observert en negativ utvikling i biomarkører for kardiovaskulær risiko i placebo-armen, som LDL-C, Apolipoprotein-B (Apo-B) og høysensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP). DMP mener at bruk av mineralolje som placebo sannsynligvis har overestimert relativ effekt av ikosapentetyl i REDUCE-IT. Det vil si at resultatene i noen grad kan forklares med at pasientene i mineralolje-gruppen fikk flere kardiovaskulære hendelser over tid, og ikke bare med at pasientene i ikosapentetyl-gruppen fikk færre hendelser.

Ikosapentetyl er generelt godt tolerert og har håndterbare bivirkninger. Potensielt alvorlige bivirkninger er atrieflimmer og blødninger. Nyttetap og kostnader som følge av uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske analysen.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med ikosapentetyl i gjennomsnitt får 0,12 – 0,17 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling. Ikosapentetyl gjør at pasientene har noe mindre risiko for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag, med tilhørende kostnader og tap av helserelatert livskvalitet.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med ikosapentetyl er om lag 1 860 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med dagens behandling (statiner og ezetimib), bivirkninger og kardiovaskulære hendelser.

DMP har estimert at merkostnad for ikosapentetyl, i tillegg til dagens standardbehandling (statiner +/- ezetimib), sammenliknet med dagens standardbehandling alene, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
0,8 – 1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
0,7 – 1,1 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:
Etablert kardiovaskulær sykdom med forhøyede triglyserider oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at etablert kardiovaskulær sykdom med forhøyede triglyserider for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling (statiner +/- ezetimib) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 2 QALY.

DMPs vurdering av usikkerhet:
I løpet av saksbehandlingen har DMP veiledet Amarin og bedt om utfyllende opplysninger i flere runder, og Amarin har sendt inn flere versjoner av analysene. Amarin har fått mulighet til å sende inn ytterligere dokumentasjon der DMP har ment dette har manglet, herunder utfyllende begrunnelser og endringer i modelleringen slik at usikkerheten i analysen kan reduseres. Amarin ble også informert om at DMP vil gjøre endringer i modellen på egen hånd dersom vi ikke fant Amarins besvarelse eller endringer av tilfredsstillende kvalitet. DMP vurderer at den innleverte analysen og rammeverket i modellen er suboptimal, og at ingen av de mulige alternativene produserer det «riktige» resultatet. DMP har lagt til grunn de fakta vi mener er sannsynliggjort gitt tilgjengelig dokumentasjon og innlevert modell.

Følgende usikkerhetsmomenter er det justert for i DMPs hovedanalyse, med justeringer som anses som tilstrekkelige til at det ikke er større gjenstående usikkerhet enn det som kan forventes:

- Sykdomsforløp etter seponering: Amarin har modellert at pasienter som avslutter behandling med ikosapentetyl fortsetter å ha samme risiko for kardiovaskulære hendelser som pasientene som forblir på behandlingen. Virkningsmekanismen til ikosapentetyl er ikke helt klarlagt. Hvis ikosapentetyl virker ved å redusere progresjon av aterosklerose, kan det være at effekten vedvarer en tid etter seponering. Reduksjon av plakkvolum er vist i studien EVAPORATE. DMP har lagt til grunn at seponering av ikosapentetyl, etter perioden hvor det finnes studiedata fra REDUCE-IT, gjør at behandlingseffekten vedvarer i omtrent fem år etter avsluttet behandling.
- Indirekte behandlingseffekt på ikke-kardiovaskulær død: Amarin modellerer at pasienter som opplever en eller flere kardiovaskulære hendelser har økt risiko for å dø også av andre årsaker enn kardiovaskulær sykdom. Dette medfører en indirekte tilleggseffekt av ikosapentetyl i Amarins grunnanalyse ved at ikosapentetyl reduserer ikke-kardiovaskulær død. En slik effekt av ikosapentetyl ble ikke vist i REDUCE-IT, og DMP har fjernet denne antagelsen ved å legge til grunn at risiko for ikke-kardiovaskulær død er tilsvarende som i normalbefolkningen.
- Varighet og størrelse av nyttetapsverdier: Det ble ikke samlet inn livskvalitetsdata i REDUCE-IT, og nytteverdier i den helseøkonomiske modellen er basert på kilder fra litteraturen. DMP vurderer at Amarin har beregnet et for høyt livskvalitetstap ved kardiovaskulære hendelser i innsendt modell. DMP har funnet andre kilder og estimert nyttetapsverdier som vi mener bedre representerer livskvalitetsverdier over tid ved de aktuelle hendelsene.
- Dobbeltelling av hendelser, nyttetap og kostnader tilknyttet 5P-MACE: Utfallsmål for relativ effekt i den helseøkonomiske modellen er 5P-MACE i Amarins grunnanalyse. De ulike hendelsene som inngår i 5P-MACE har ulik alvorlighetsgrad og kan være sammenfallende, for eksempel er koronar revaskularisering behandling ved blant annet hjerteinfarkt og ustabil angina. DMP vurderer at Amarins modellering av 5P-MACE til en viss grad dobbeltteller kostnader og nyttetap ved hendelser i modellen. Amarins modellering tar heller ikke hensyn til at de ulike hendelsene i 5P-MACE vil påvirke framtidig risiko for nye hendelser i ulik grad, eller at fordelingen mellom de ulike hendelsestypene trolig endres over tid. Disse utfordringene reduseres ved at DMP modellerer på 3P-MACE i stedet.

Disse punktene medfører ikke trekk i statens betalingsvillighet for ikosapentetyl.

Følgende momenter er delvis adressert, men med gjenstående usikkerhet av betydning:

- Negativ effekt av mineralolje i komparatorarmen: Tilgjengelige data gjør det ikke mulig å tallfeste den negative effekten av mineralolje. I egne analyser legger DMP til grunn at behandling med mineralolje utgjør fra 3 % og opptil 10 % av den relative effektstørrelsen observert i REDUCE-IT, basert på analyser utført av FDA, EMA og i andre publiserte kilder. DMP mener det er sannsynliggjort at den sanne verdien ligger innenfor dette intervallet.
- Usikker framskriving av effekt på påfølgende hendelser: Ved siste datakutt i REDUCE-IT etter ca. 5 år hadde 12,5 % og 16,9 % av pasientene i henholdsvis ikosapentetyl- og placeboarmen opplevd første hendelse i 3P-MACE (subgruppe sekundærprevensjon). Det var kun 2,9 % som opplevde en andre hendelse, og kun 0,7 % som opplevde en tredje+ hendelse (totalt for begge armer, subgruppe sekundærprevensjon). Det umodne datagrunnlaget gjør framskriving av effekt over et livstidsperspektiv usikkert, spesielt for andre og tredje+ hendelse.

Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet jf. Prioriteringsmeldingen og legemiddelforskriften § 14-5 fjerde ledd. DMP vurderer at gjenstående usikkerhet er betydelig, til tross for justeringer beskrevet over, og at det dermed er grunnlag for trekk i statens betalingsvillighet for ikosapentetyl.

DMPs totalvurdering

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Kvalitet og usikkerhet ved dokumentasjon og budsjettkonsekvenser av et tiltak skal tillegges vekt i beslutningen jfr. Legemiddelforskriften § 14-5 fjerde ledd.

DMP mener at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen.

Vedtak

DMP har vedtatt at ikosapentetyl (Vazkepa) ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **3**

Metode 3

Sykdom 3

Helseøkonomisk analyse 4

Vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 5

Innholdsfortegnelse **8**

Liste over tabeller **10**

Liste over figurer **11**

Logg **12**

Forkortelser **13**

1. Bakgrunn **14**

1.1 Oversikt over oppdraget 14

1.1.1 Intervensjon 14

1.1.2 Oppdragsramme 14

1.1.3 Endring av oppdragsrammen 15

1.2 Etablert kardiovaskulær sykdom med forhøyede triglyserider 15

1.3 Lipidsenkende behandling ved sekundærforebygging av aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom i norsk klinisk praksis 16

1.4 Forventet plassering av ikosapentetyl i behandlingsalgoritmen 17

2. Klinisk evidensgrunnlag **17**

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier 17

3. Analysemetode og PICO **19**

3.1 Problemstilling 19

3.2 Helseøkonomisk modell 19

3.3 Pasientpopulasjon 23

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 23

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 23

3.3.3 Norsk klinisk praksis 23

3.3.4 DMPs vurdering 24

3.4 Intervensjon 24

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 24

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 25

3.4.3 DMPs vurdering 26

3.5 Komparator 27

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 27

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen 27
3.5.3 DMPs vurdering 27
3.6 Kliniske utfallsmål 27
3.6.1 Relativ effekt 28
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser 47
3.6.3 Livskvalitet 48
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 56
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator 56
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader 56
3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser 57
3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell 58
3.8 Usikkerhetsmomenter oppsummert 60
4. Analyseresultater 61
4.1 Kostnad-per-QALY analyse 61
4.1.1 Firmaets grunnanalyse 61
4.1.2 DMPs hovedanalyse 62
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 63
5. Konklusjon 64
Referanser 65
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning 68
Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger 69
Appendiks 3 72

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 14
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 14
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen 17
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 20
Tabell 5 Pasientkarakteristika for subgruppen sekundærprofylakse i REDUCE-IT 23
Tabell 6. Karakteristikker ved intervensjon 25
Tabell 7 Statistisk test (AIC/BIC) av framskrivningsfunksjoner til KM-data for tid til behandlingsavslutning av ikosapentetyl 26
Tabell 8. Karakteristikker ved komparator(er) 27
Tabell 9 Resultater primærendepunkt (5P- MACE) fra REDUCE-IT, subgruppe sekundærprevensjon 28
Tabell 10 Fordeling av komponentene i 5P-MACE ved første, andre og tredje+ hendelse, subgruppe sekundærprevensjon. Kilde: Amarin 29
Tabell 11 Resultater sekundært endepunkt (3P-MACE) fra REDUCE-IT, subgruppe sekundærprevensjon 30
Tabell 12 Antall hendelser for komponentene i 3P-MACE ved første, andre og tredje+ hendelse, subgruppe sekundærprevensjon. Kilde: Amarin 30
Tabell 14. Framskrivning av 3P-MACE i Amarin sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 33
Tabell 15 Kliniske studier som har undersøkt EPA 39
Tabell 16 Uønskede hendelser inkludert i den helseøkonomiske modellen 48
Tabell 17 Nytteverdier i innsendt helseøkonomisk modell fra Amarin 49
Tabell 18 Nytteverdier i innsendt helseøkonomisk analyse fra Amarin, beregnet med multiplikativ metode 50
Tabell 19 Nyttetap ved bivirkninger i innsendt helseøkonomiske modell (Kilde: innsendt dokumentasjon) . 50
Tabell 20. Nytteverdier i DMPs helseøkonomiske analyse, beregnet med multiplikativ metode 55
Tabell 21. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 56
Tabell 22. Legemiddelkostnader for bakgrunnsbehandling i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 57
Tabell 23. Kostnader tilknyttet uønskede medisinske hendelser i innsendt helseøkonomisk analyse 57
Tabell 24. Kostnader for akutte hendelser i innsendt helseøkonomisk analyse 58
Tabell 25. Kostnader ved akutte hendelser i DMPs helseøkonomiske analyse 59
Tabell 26. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 61
Tabell 27. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Mineraloljeeffekt variert mellom 3 % og 10 %. . 62
Tabell 28. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 63
Tabell 29. Antall oversette hendelser ved bruk av månedlig sykluslengde 72

Liste over figurer

Figur 1. Skjematisk fremstilling av innsendt helseøkonomisk modell 20
Figur 2 Tid til behandlingsavslutning ikosapentetyl, med mulige framskrivningsfunksjoner i den helseøkonomiske modellen 26
Figur 3 Kaplan-Meier kurve for 5P-MACE, subgruppe sekundærprevensjon. Kilde: Amarin 29
Figur 4. OS-kurver for første hendelse, ikosapentetyl-arm i subgruppe sekundærprevensjon 33
Figur 5. OS-kurver for første hendelse, placebo-arm i subgruppe sekundærprevensjon 33
Figur 6. OS-kurver for andre hendelse, ikosapentetyl-arm i subgruppe sekundærprevensjon 34
Figur 7. OS-kurver for andre hendelse, placebo-arm i subgruppe sekundærprevensjon 34
Figur 8. OS-kurver for tredje+ hendelse, ikosapentetyl-arm i subgruppe sekundærprevensjon 34
Figur 9. OS-kurver for tredje+ hendelse, placebo-arm i subgruppe sekundærprevensjon 35
Figur 10. Median LDL-C over tid i REDUCE-IT 37
Figur 11 Prosentvis endring i biomarkører i placebo-armene (venstre) og behandlings-armene (høyre) i STRENGTH (blå) og REDUCE-IT (oransje) 38
Figur 12. Ujusterte og justerte hasardrater ved første, andre og tredje+ hendelse. 3P-MACE i subgruppe sekundærprevensjon. 43
Figur 13. Konvertering av effektestimat 43
Figur 14 KM-kurver for tid til 5P-MACE for pasienter som har seponert studiemedisin. Dag 0 = seponeringstidspunkt. Subgruppe sekundærprevensjon. 45
Figur 15. Hasardrater for placebo (illustrert justert med 3%), ikosapentetyl ujustert, og ikosapentetyl justert for seponering etter 5 år 46
Figur 16. Overlevelseskurver ujustert, samt justert for seponering og mineralolje (illustrert med 3%). 3P-MACE i subgruppe sekundærprevensjon 46
Figur 17. Nyttemultiplikatorer estimert av Hainsworth et al. [42] 51
Figur 18. Prefererte nyttemultiplikatorer estimert av Hainsworth et al. [42] 52
Figur 19. Publiserte nyttevekter for hjerteinfarkt (MI) og nytte-multiplikator estimert av DMP 54
Figur 20. Publiserte nyttevekter for slag (stroke) og nyttemultiplikator estimert av DMP 55
Figur 21. Hovedanalyse - Inkrementell kostnad, QALY, og IKER, avhengig av antatt effekt av mineralolje 62

Logg

Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-03-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	29-10-2021
Saksbehandling startet	17-03-2022
Opprinnelig vedtak fattet	24-08-2023, med opphold i saksbehandlingstiden på 50 dager og saksbehandlingstid på 614 dager
Opprinnelig vedtak opphevet av HOD	23-05-2024
Dager mellom opprinnelig vedtak og avgjørelse i HOD	273 dager
Vedtak fattet	24-10-2025, med ytterligere opphold i saksbehandlingstiden på 374 dager og saksbehandlingstid på 145 dager
Total saksbehandlingstid hos DMP[1]	759 dager

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Kjetil Retterstøl	Lipidklinikken Oslo Universitetssykehus, Universitetet i Oslo
Øyunn Kleiven	Stavanger universitetssjukehus
Medisinske fageksperter 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 fageksperter 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	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksutreder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Rita Hvalbye	Saksveileder/kvalitetssikrer	Enhetsleder
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AIC	Akaike information criterion
Apo-B	Apolipoprotein-B
APT	Absolutt prognosetap
ASCVD	Aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CABG	Koronar bypassoperasjon
CV	Kardiovaskulær
DHA	Dokosaheksaensyre (omega-3 fettsyre)
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået (European Medicines Agency)
EPA	Eikosapentaensyre (omega-3 fettsyre)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
hs-CRP	Høysensitivt C-reaktivt protein
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan-Meier
LDL-C	LDL-kolesterol
MACE	Major adverse cardiovascular events
MI	Hjerteinfarkt (Myocardial infarction)
MVA	Merverdiavgift
PCI	Perkutan koronar intervensjon
QALY	Kvalitetsjustert leveår
UA	ustabil angina
3P-MACE	kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag
5P-MACE	kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag, koronar revaskularisering, sykehusinnleggelse for ustabil angina

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ikosapentetyl 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 Amarin.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Ikosapentetyl (Vazkepa)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	*Vazkepa er indisert til å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser hos voksne statinbehandlede pasienter med høy kardiovaskulær risiko og forhøyede triglyserider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) og fastslått kardiovaskulær sykdom*
Andre godkjente indikasjoner og refusjonsstatus for ikosapentetyl	*Vazkepa er indisert til å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser hos voksne statinbehandlede pasienter med høy kardiovaskulær risiko og forhøyede triglyserider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) og diabetes og minst én annen kardiovaskulær risikofaktor.* Amarin har ikke levert dokumentasjon til metodevurdering av ikosapentetyl til denne pasientgruppen.
Virkningsmekanisme	Ikosapentetyl er en stabil etylester av omega-3-fettsyren ikosapentaensyre (EPA). Ikosapentetyl isoleres fra fiskeolje. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt.
Dosering ved relevant indikasjon	Kapsler til oral bruk. Anbefalt døgndose er 4 kapsler tatt som to 998 mg kapsler to ganger daglig. Langvarig behandling.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 26-03-2021. Innsendt dokumentasjon gjelder en subgruppe innenfor godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Analysetype	Kostnad-per-QALY-analyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Voksne statinbehandlede pasienter med høy kardiovaskulær risiko og forhøyede triglyserider (≥ 1,7 mmol/l) og fastslått kardiovaskulær sykdom (sekundærprofylakse)	3.3
Intervensjon	Ikosapentetyl, i tillegg til dagens standardbehandling (statiner +/- ezetimib)	3.4
Komparator	Dagens standardbehandling (statiner +/- ezetimib)	1.3, 1.4, 3.5

Utfallsmål	Kardiovaskulære hendelser, overlevelse, livskvalitet, ressursbruk	3.6

Metodevurderingen er basert på resultatene fra REDUCE-IT, som er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie. Studien sammenlignet ikosapentetyl med placebo (mineralolje), begge i kombinasjon med standard lipidsenkende behandling (statiner +/- ezetimib).

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Ikosapentetyl har markedsføringstillatelse for følgende indikasjon:
Vazkepa er indisert til å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser hos voksne statinbehandlede pasienter med høy kardiovaskulær risiko og forhøyede triglyserider (≥ 150 mg/dl [≥ 1,7 mmol/l]) og:
• fastslått kardiovaskulær sykdom, eller
• diabetes og minst én annen kardiovaskulær risikofaktor.

Den kliniske studien REDUCE-IT ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (se kapittel 2), og pasientgruppene som er omfattet av indikasjonen samsvarer med de pasientgruppene som ble studert i REDUCE-IT (ITT-populasjonen). Innsendt dokumentasjon fra Amarin til metodevurderingen er imidlertid avgrenset til subgruppen med fastslått kardiovaskulær sykdom (sekundærforebygging), og omfatter ikke subgruppen med diabetes og minst én annen kardiovaskulær risikofaktor (primærforebygging).

Sekundærforebygging
I metodevurderingen presenteres og vurderes kun resultater for subgruppen med fastslått kardiovaskulær sykdom (sekundærforebygging). Denne subgruppen utgjorde 70 % av studiepopulasjonen i REDUCE-IT, og var predefinert. Dette er også en relevant og definerbar gruppe i klinisk praksis.

Primærforebygging
DMP vurderer at så lenge prioriteringskriteriene ikke er oppfylt for ikosapentetyl ved sekundærforebygging, så er prioriteringskriteriene heller ikke oppfylt for ikosapentetyl ved primærforebygging. Dette er basert på at ikosapentetyl har mindre effekt ved primærforebygging enn ved sekundærforebygging, at alvorligheten er lavere og at kostnadseffektiv pris for ikosapentetyl dermed vil være lavere ved primærforebygging enn ved sekundærforebygging. I subgruppeanalyser fra REDUCE-IT ble det for subgruppen primærforebygging ikke vist statistisk signifikant forskjell mellom ikosapentetyl og placebo (mineralolje) på primærendepunktet (HR 0,876; 95% KI, 0,700 – 1,095, p=0,1388). Amarin har selv bedt om at denne gruppen ikke vurderes nærmere.

1.2 Etablert kardiovaskulær sykdom med forhøyede triglyserider

Etablert kardiovaskulær sykdom innebærer at pasienten allerede har hatt en eller flere alvorlige hendelser knyttet til hjertet og/eller blodårene. Når sykdommen skyldes aterosklerose, en prosess som gir fettavleiring, innsnevring og tilstopping av blodåreveggen, er betegnelsen aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (ASCVD). Etablert ASCVD inkluderer tidligere gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag, akutt koronarsyndrom, stabil eller ustabil angina pectoris, koronar eller annen arteriell revaskularisering, transitorisk iskemisk anfall (TIA) eller perifer arteriell sykdom. Etter en kardiovaskulær hendelse, er risikoen for en ny hendelse økt [1].

De viktigste risikofaktorene for ASCVD, som kan påvirkes, er LDL-kolesterol (LDL-C), høyt blodtrykk, tobakksrøyking, diabetes og overvekt [1] .

Hypertriglyseridemi er en tilstand med for høy verdi av triglyserider i blodet. Triglyserider er fettstoffer som sirkulerer i blodet og som utgjør hoveddelen av fettet i kostholdet vårt. Normalt triglyseridnivå i blodet er under 1,7 mmol/l når prøven er tatt fastende. Moderat forhøyet triglyseridnivå (fastende 1,7 – 10 mmol/l) kan gi økt risiko for hjerte- og karsykdom [2, 3].

Mellom 50 000 og 125 000 personer i Norge er antatt å ha etablert kardiovaskulær sykdom, behandles med statiner, og ha forhøyede triglyserider (≥ 1,7 mmol/l). DMP har basert dette anslaget på at prevalensen av etablert kardiovaskulær sykdom i den vestlige verden ofte estimeres til et sted mellom 7 og 10 % av den voksne populasjonen [4], en antagelse om at om lag 80 % av disse pasientene blir behandlet med statiner i Norge i dag [5], og videre at 20 – 35 % av disse har triglyseridnivåer på 1,7 mmol/l eller høyere [6].

1.3 Lipidsenkende behandling ved sekundærforebygging av aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom i norsk klinisk praksis

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom i regi av Helsedirektoratet [7]. Denne ble sist oppdatert i mars 2018. Det finnes også europeiske retningslinjer fra 2021 utgitt av European Society of Cardiology (ESC) [1].

Lipidsenkende behandling, med mål om å redusere LDL-C, inngår som en viktig del av sekundærforebygging av aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Retningslinjene anbefaler høydose statiner, eventuelt med tillegg av ezetimib, for å nå behandlingsmålet for LDL-C. Behandling med PCSK-9 hemmere kan være aktuelt ved utilstrekkelig lipidkontroll. Behandlingen er i utgangspunktet livslang.

Behandlingsmålet er LDL-C <1,4 mmol/l for pasienter med etablert aterosklerotisk hjerte- og karsykdom i de nyeste ESC-retningslinjene. Ifølge de medisinske fagekspertene benyttes dette behandlingsmålet i norsk klinisk praksis, selv om behandlingsmålet er satt noe høyere i de norske retningslinjene fra 2018 (LDL-C <1,8 mmol/l).

Det er ikke satt noe behandlingsmål for triglyserider i ESC-retningslinjene. Retningslinjene fastslår at risikoen for hjerte- og karsykdommer øker når fastende triglyserider er >1,7 mmol/l, men at bruk av medisiner for å senke triglyseridnivåene kun bør vurderes hos høyrisikopasienter når triglyserider er >2,3 mmol/l og ikke kan reduseres ved livsstilstiltak. Statinbehandling anbefales som førstevalg.

Ikosapentetyl (2 x 2 g/dag) i kombinasjon med statin kan ifølge ESC-retningslinjene vurderes hos høyrisikopasienter med triglyserider >1,5 mmol/l til tross for statinbehandling og livsstilstiltak. Denne anbefalingen er klassifisert som IIb: “usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion”.

Ifølge de norske retningslinjene fra 2018, er det ikke grunnlag for rutinemessig tilskudd med omega-3 fettsyrepreparater, men slik behandling kan være aktuell ved særlig høye triglyserider.

I tillegg til ikosapentetyl, er også omega-3 fettsyrepreparatet Omacor markedsført i Norge. Omacor har markedsføringstillatelse til bruk ved hypertriglyseridemi. Hver kapsel Omacor inneholder 1 g omega-3-fettsyrer (EPA og DHA), og anbefalt dosering er 2 – 6 kapsler daglig. Omacor kan fås på individuell stønad ved fastende triglyserider >10 mmol/l eller ved manifest aterosklerose og fastende triglyserider >5 mmol/l [8]. Det er i underkant av 5000 brukere av Omacor ifølge tall fra Legemiddelregisteret, Folkehelseinstituttet.

1.4 Forventet plassering av ikosapentetyl i behandlingsalgoritmen

Ikosapentetyl er aktuell til statinbehandlede voksne pasienter med økte triglyserider (≥ 1,7 mmol/liter) og etablert kardiovaskulær sykdom (sekundærforebygging).

I norsk klinisk praksis gis det per i dag ikke triglyseridsenkende behandling til pasienter med moderat forhøyede triglyseridnivåer, og det er ikke fastsatt egne behandlingsmål knyttet til triglyserider. Dagens lipidsenkende behandling har fokus på å redusere LDL-C.

DMP vurderer at Omacor ikke er en relevant komparator i denne metodevurderingen. For det første er det ikke er fastslått om Omacor er kostnadseffektiv, og for det andre er dagens bruk av Omacor (alvorlig hypertriglyseridemi) ikke helt overlappende med det bruksområdet for ikosapentetyl som vurderes i denne metodevurderingen (sekundærforebygging ved økte triglyserider).

DMP vurderer derfor at ikosapentetyl vil bli brukt i tillegg til standard lipidsenkende behandling (statiner +/- ezetimib), og i liten grad kommer til å fortrenge annen behandling.

DMPs konklusjon om komparator
Standard lipidsenkende behandling (statiner +/- ezetimib) er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Effekt og sikkerhet av ikosapentetyl er undersøkt i fase 3-studien REDUCE-IT [9], se tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

REDUCE-IT	
Studie ID	NCT01492361
Design	Multisenter, prospektiv, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3
Studielokasjon	Global
Populasjon	Statinbehandlede voksne Moderat forhøyet triglyserid, ≥1,53 mmol/l og <5,64 mmol/l LDL-C >1,03 mmol/l og ≤2,59 mmol/l Risikogruppe 1, sekundærprofylakse: ≥ 45 år og etablert kardiovaskulær sykdom, dvs. dokumentert anamnese med koronarsykdom, cerebrovaskulær eller karotidsykdom, eller perifer arteriesykdom Risikogruppe 2, primærprofylakse: ≥ 50 år og diabetes + ≥ 1 annen kardiovaskulær risikofaktor Stratifisering: primær- eller sekundærprofylakse, ezetimib-bruk (ja/nei), geografisk område
Intervensjon	ikosapentetyl 4 gram/dag, 2 kapsler to ganger daglig (n = 4089)
Komparator	placebo (mineralolje), 2 kapsler to ganger daglig (n = 4090)

Primært endepunkt	Tid til første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag, koronar revaskularisering eller sykehusinnleggelse for ustabil angina (5P-MACE)
Viktige sekundære endepunkter	Tid til første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt eller ikke-dødelig slag (3P-MACE) Kardiovaskulær død Død uansett årsak Hjerteinfarkt Slag Koronar revaskularisering Sykehusinnleggelse for ustabil angina
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 4,9 år
Datakutt	Mai 2018. Studien er avsluttet
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie

Studiene MARINE [10], ANCHOR [11] og EVAPORATE [12] er støttestudier. MARINE og ANCHOR er fase 3, randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet ikosapentetyl (2 g/dag og 4 g/dag) med placebo (mineralolje). Endring i triglyserider etter 12 uker var primært utfallsmål i begge studiene. Andre lipidparametere og biomarkører ble undersøkt i tillegg. MARINE inkluderte 229 pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi (TG ≥5,6 og ≤22,6 mmol/l), mens ANCHOR inkluderte 702 statinbehandlede pasienter med hypertriglyseridemi (TG ≥2,3 og <5,6 mmol/l). MARINE ble etterfulgt av en 40 uker åpen forlengelsesstudie, MARINE-OLE.

EVAPORATE er en fase 4, randomisert, dobbeltblindet studie som sammenlignet effekten av ikosapentetyl (4 g/dag) med placebo (mineralolje) på utviklingen av plakkvolum hos 80 statinbehandlede pasienter med koronar aterosklerose og hypertriglyseridemi.

Relevante pågående studier
Amarin har ikke opplyst om relevante pågående kliniske studier i innsendt dokumentasjon. DMP har ikke funnet noe ved søk i ClinicalTrials.gov.

DMPs vurdering
REDUCE-IT ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av ikosapentetyl, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. DMP vurderer at data fra REDUCE-IT kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Bruk av mineralolje som placebokontroll vanskeliggjør imidlertid vurderingen av relativ effekt. Dette og studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3. Støttestudiene er ikke relevante for den helseøkonomiske analysen, men DMP har brukt resultatene fra disse studiene i vurderingen av effekten av mineralolje på lipidparametere (MARINE og ANCHOR) og virkningsmekanismen til ikosapentetyl (EVAPORATE).

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av ikosapentetyl hos voksne statinbehandlede pasienter med forhøyede triglyserider (≥ 1,7 mmol/l) og fastslått kardiovaskulær sykdom (sekundærprofylakse), har Amarin levert en kostnad-per-QALY analyse hvor ikosapentetyl, i tillegg til standard lipidsenkende behandling (statiner +/- ezetimib), sammenlignes med standardbehandling alene. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av tilstanden.

I løpet av saksbehandlingen har DMP veiledet Amarin og bedt om utfyllende opplysninger i flere runder, og Amarin har sendt inn flere versjoner av analysene. Amarin har fått mulighet til å sende inn ytterligere dokumentasjon der DMP har ment dette har manglet, herunder utfyllende begrunnelser og endringer i modelleringen slik at usikkerheten i analysen kan reduseres. Amarin ble også informert om at DMP vil gjøre endringer i modellen på egen hånd dersom vi ikke fant Amarins besvarelsr eller endringer av tilfredsstillende kvalitet.

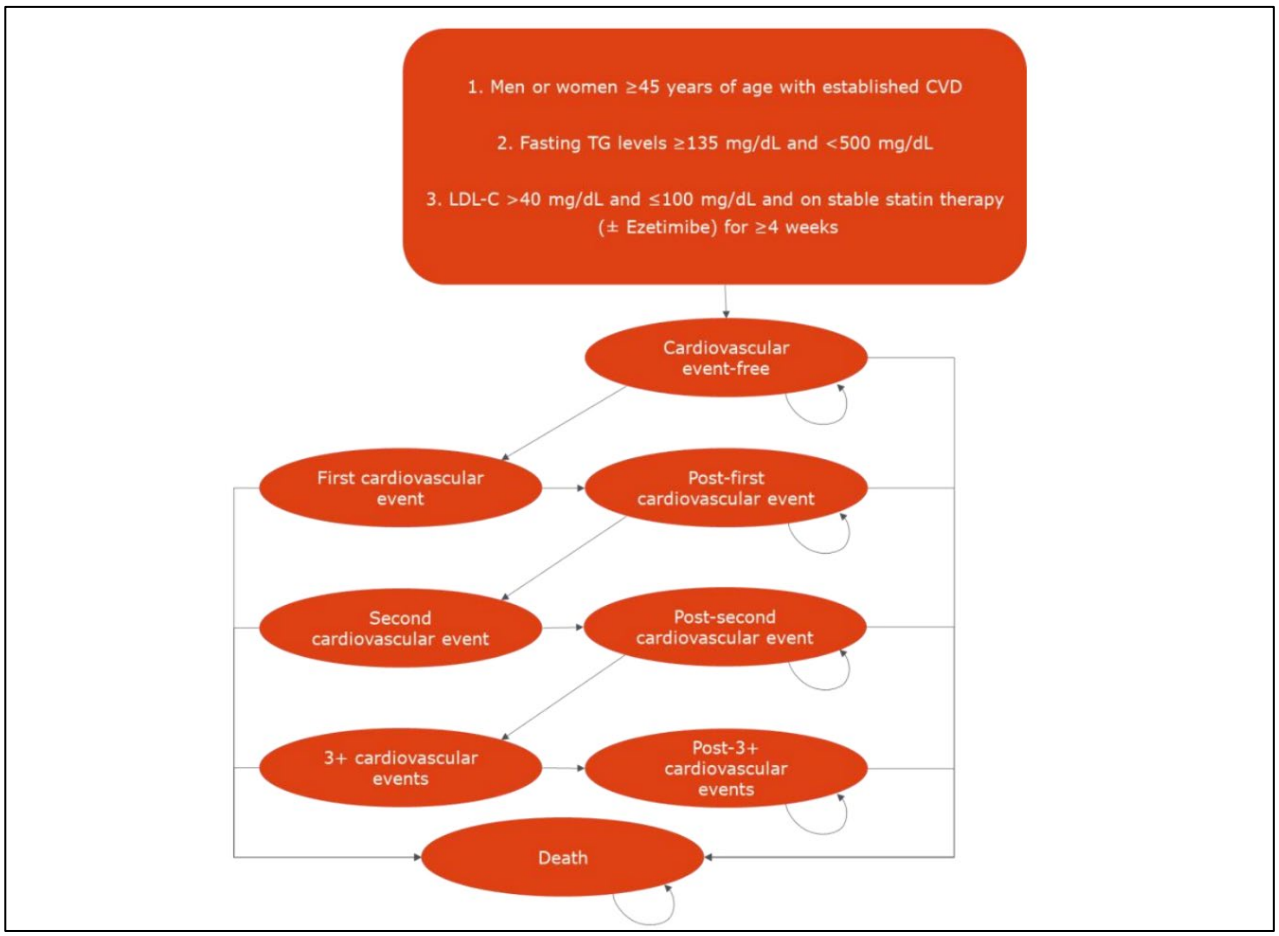
3.2 Helseøkonomisk modell

De innleverte økonomiske analysene er utført ved hjelp av en partitioned-survival-modell (PSA) utviklet fra studiedata fra REDUCE-IT. Den kliniske effekten som driver modellen er hentet fra det primære endepunktet, 5P-MACE, i REDUCE-IT-studien. Dette er et sammensatt mål på risiko for kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt, ikke-dødelig slag, koronar revaskularisering og sykehusinnleggelse for ustabil angina. I en av de senere innsendte modellversjonene har Amarin inkludert et alternativ å benytte 3P-MACE framfor 5P-MACE for å estimere hendelsesrater. Kaplan-Meier (KM) data fra REDUCE-IT, ekstrapolert for å muliggjøre den lange tidshorisonten i modellen, er brukt for å definere andelen pasienter som befinner seg i en gitt helsetilstand til enhver tid. Antall pasienter som til enhver tid befinner seg i modellens tilstander brukes for å beregne de totale kostnadene, levetiden, og livskvaliteten for kohorten. Eksterne data brukes for å beregne kostnader, levetid (bakgrunnsmortalitet) og livskvalitet.

Modellen er utviklet i Excel, og er tilpasset norske forhold. Modellen benytter en sykluslengde på én dag og benytter halvsykluskorreksjon. Tidshorisonten er 36 år, noe som tilsvarer livstidsperspektiv.

Valg av modellstruktur begrunnes av Amarin med at:

- Modellen er appellerende, enkel å kommunisere og enkel å konstruere
- Modellen håndterer påfølgende hendelser eksplisitt
- Modellen baserer seg på «tid-til-hendelse»-data som reflekterer REDUCE-IT studiedesign



Figur 1. Skjematisk fremstilling av innsendt helseøkonomisk modell

Modellen (se Figur 1) består av åtte helsetilstander:

- Cardiovascular event free / Fravær av kardiovaskulær hendelse
- First CV event / første kardiovaskulære hendelse
- Post-first CV event / post første kardiovaskulære hendelse
- Second CV event / andre kardiovaskulære hendelse
- Post-second CV event / post andre kardiovaskulære hendelse
- Third+ event / tredje+ kardiovaskulære hendelse
- Post-third+ event / post tredje+ kardiovaskulære hendelse
- Death / Død

Betydningen av en kardiovaskulær hendelse avhenger av type hendelse, men da type hendelse ikke er selvstendige helsestadier, vektes kostnader og nyttevekter for ikke-dødelige hendelser og post-hendelsesstadier.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	Daglig
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

Hendelsesrater er ekstrapolert basert på standard utvalg parametriske funksjoner. Amarin beskriver at valg av kurve er basert på beste visuelle tilpasning, AIC/BIC kriteria og innspill fra ekspert.

Hendelsesrater er modellert uavhengig av behandlingsarm. Hverken valg av parametrisk funksjon eller antagelse om proporsjonal hazard (PH) ble begrunnet eller vurdert i henhold til DMPs retningslinjer i tidlige innleveringer fra Amarin, men er ettersendt etter forespørsel fra DMP. Antagelser om PH ser ut til å holde for første hendelse, basert på standard diagnostiske tester, for både 5P-MACE og 3P-MACE, men ikke for påfølgende hendelser. For alle kurver (første, andre, tredje+ hendelse, samt behandlingsstopp) har Amarin valgt eksponentiell kurve, basert på visuell inspeksjon, AIC/BIC kriteria, og klinisk plausibilitet.

Amarin sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meier-dataene fra REDUCE-IT, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

Bruk av PSA-modeller har styrker og svakheter, og DMP er ikke grunnleggende kritiske til bruk av modelltypen. DMP er imidlertid kritisk til mange av valgene Amarin har gjort i modelleringen, og hvorvidt balansegangen mellom kompleksitet, nøyaktighet og transparens er hensiktsmessig.

Modellstruktur

Modellen forutsetter at tid til første hendelse ikke er prediktiv for tid til andre hendelse, samt at type første hendelse (med unntak av død), ikke er prediktiv for tid-til eller type andre hendelse. Dette er en forenkling som kan føre til skjevheter, da både tid-til-hendelse og type hendelse trolig er prediktivt for påfølgende hendelser. At tid-til-første hendelse ikke tas hensyn til i påfølgende hendelser, bidrar trolig til at PH-antagelsen ikke holder for disse hendelsene, da betydelig heterogenitet introduseres til kohortene. Eksempelvis har pasienter i placebo-armen en høyere hendelsesrate enn intervensjons-armen, men en lavere andel av hendelsene er dødelige.

Andel hendelser

Andelene av de forskjellige type hendelser i modellen er holdt konstant over tid. Man kan endre hendelsesrater for 5P- eller 3P-MACE, men andelene type hendelse holdes konstant. Når man ser på de individuelle komponentene som utgjør de sammensatte endepunktene, kan det se ut til at de fleste hendelsene skjer med relativt stabile rater, med unntak av hospitalisering for ustabil angina hvor hendelsesraten er tydelig avtagende over tid. Det vil si at denne hendelsen trolig vil utgjøre en mindre og mindre andel av hendelsene over tid. Antagelsen om konstante hendelsesandeler ser derfor ikke ut til å holde, spesielt ikke dersom man modellerer på 5P-MACE. Antagelsen står sterkere ved modellering av 3P-MACE, men bidrar til en skjevhet av ukjent betydning.

Bakgrunnsdødelighet

Amarin legger til grunn at pasienter som opplever en eller flere kardiovaskulære hendelser har større risiko for ikke-kardiovaskulær død. Siden det er færre kardiovaskulære hendelser i ikosapentetyl-armen enn i kontrollarmen, medfører dette en indirekte behandlingseffekt av ikosapentetyl på ikke-kardiovaskulær død. DMP mener dette er en svært optimistisk antagelse, gitt at det ikke finnes dokumentasjon som tilsier at ikosapentetyl kan redusere ikke-kardiovaskulær død. I REDUCE-IT er total mortalitet ikke statistisk signifikant forskjellig mellom armene. Kaplan-Meier kurven for kardiovaskulær død og for total mortalitet tilsier at tilnærmet all forskjell i totaloverlevelse skyldes forskjeller i kardiovaskulær overlevelse.

Sykluslengde

Amarin har valgt en sykluslengde på én dag. Modellert sykluslengde er vanligvis år, kvartal, måned eller uker. Vanligvis er ikke valg av sykluslengde et betydelig usikkerhetsmoment i en metodevurdering. Valg av daglig sykluslengde gjør imidlertid den innsendte modellen (Excel) ekstremt stor, uoversiktlig, og beregningsintensiv. For å eksemplifisere: en livstidshorisont (36 år i dette tilfellet), med en månedlig sykluslengde (30 dager) ville krevd 468 rader (13 x 36) for å modellere. Med en daglig sykluslengde kreves det 30 ganger så mange rader, dvs. over 14 000 rader. I et ark hvor kliniske input-parametere listes opp er det over 50 000 rader med input-verdier som brukes for å beregne utfall. I et enkelt ark er det om lag 1,5 millioner input-variabler som brukes. For å beregne utfall basert på input-variablene trengs det videre om lag 1,9 millioner celler per behandlingsarm for å beregne kostnader og pasientutfall. Modellen bruker også «volatile funksjoner» som krever omkalkulering av hele regnearket hver gang en celle oppdateres. Dette gjør at enkle beregninger (f.eks. 1+1) krever drøyt et halvt minutt for å prosessere på DMPs datamaskiner. Variabler, som antall hendelser per dag, blir også meningsløse å presentere da de blir så små at de rundes ned til null. Man kan heller ikke bruke Excel-funksjoner som «spor et overordnet/underordnet» nivå, da en celle kan brukes flere millioner steder i regnearket. Filstørrselen er i dette tilfelle en betydelig utfordring, og gjør at DMP ikke kan stole på at beregninger er konsekvente eller ikke inneholder skjulte feil som påvirker resultatet.

Amarin begrunner valg av daglig sykluslengde, med at en lengre sykluslengde hadde oversett hendelser, da bare én hendelse kan forkomme per syklus. Amarin har presentert antall oversette hendelser med en månedlig sykluslengde (se Appendiks 3). Ved en månedlig sykluslengde vil man gå glipp av noen hendelser, men det er primært koronar revaskularisering (79 %), potensielt gitt som behandling ved hjerteinfarkt (MI) eller ved hospitalisering for ustabil angina. Det finnes imidlertid en mellomting mellom månedlig og daglig sykluslengde, for eksempel ukentlig, som hadde redusert modellens størrelse med 85 %.

Etter avsluttet prisforhandling mellom Amarin og Sykehusinnkjøp HF, mottok DMP den 26. september 2025 et tilbud fra Amarin om å få tilsendt en ny helseøkonomisk modell med endret struktur (Markov-modell). Amarin opplyste samtidig at modellen overordnet gir lignende resultater som tidligere modellversjoner. Dette tilsier at nødvendig rabatt for at ikosapentetyl skal oppfylle prioriteringskriteriene vil være i samme størrelsesorden også med den nye modellen. Ettersom mottatt pristilbud er vesentlig høyere enn det prisnivået hvor DMP mener det er sannsynlighetsovervekt for at prioriteringskriteriene er oppfylt, vurderes det ikke som hensiktsmessig å vurdere saken på nytt basert på den nye modellen. DMP har kritisert at modellen, som resultatene i denne rapporten bygger på, er unødvendig komplisert. DMP har likevel ikke trukket i statens betalingsvillighet for usikkerhet på grunn av dette.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere kostnadseffektiviteten av ikosapentetyl, men krevende å håndtere og er laget unødvendig komplisert med daglig sykluslengde. Dette forårsaker betydelig økt tidsbruk sammenlignet med en enklere modell. Modellen har dessuten betydelige usikkerhetsmomenter. Noen av disse er adressert i DMPs analyser, mens andre usikkerhetsmomenter ikke lar seg adressere og vedvarer og påvirker kostnadseffektivitetsestimatet i ukjent retning og størrelsesorden.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og tidshorisonten er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengden er ikke rimelig.

DMP har ikke tillagt ikosapentetyl en indirekte tilleggseffekt på ikke-kardiovaskulær død.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

REDUCE-IT inkluderte statinbehandlede voksne pasienter med LDL-C >1,03 mmol/l og ≤2,59 mmol/l og moderat forhøyet triglyserid-nivå (≥1,53 mmol/l og <5,64 mmol/l) og enten fastslått kardiovaskulær sykdom (sekundærprofylakse) eller diabetes og andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (primærprofylakse).

Den aktuelle subgruppen for metodevurderingen – sekundærprofylakse – utgjorde 70,7 % av studiepopulasjonen og var predefinert. Denne subgruppen inkluderte pasienter som var minst 45 år og hadde en dokumentert anamnese med koronarsykdom, cerebrovaskulær eller karotidsykdom, eller perifer arteriesykdom.

Pasientkarakteristika for relevant subpopulasjon er vist i tabellen under.

Tabell 5 Pasientkarakteristika for subgruppen sekundærprofylakse i REDUCE-IT

Pasientparameter	**Ikosapentetyl (N=2892)**	**Placebo (N=2893)**
Medianalder (IQR)	63,5 (57,0-69,0)	64,0 (57,0-69,0)
TG-nivå (mmol/l), median (IQR)	2,47 (2,03-3,12)	2,46 (2,00-3,13)
LDL-C-nivå (mmol/l), median (IQR)	1,94 (1,61-2,31)	1,97 (1,63-2,31)
HDL-C-nivå (mmol/l), median (IQR)	1,04 (0,91-1,91)	1,04 (0,91-1,91)
Andel menn	78,4 %	
Andel med diabetes	41,5 %	
Statinintensitet – Lav – Moderat – Høy	 4,1 % 60,3 % 35,2 %	
Bruk av ezetimib	7,5 %	

TG=triglyserid, LDL-C= low-density lipoprotein kolesterol, HDL-C=high density lipoprotein kolesterol, IQR = interquartil range

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på subgruppen sekundærprofylakse fra REDUCE-IT. Variabler som inngår i analysen er startalder (64 år) og andel menn (78 %). Disse variablene påvirker hovedsakelig bakgrunnsdødelighet.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med vurderer at pasientkarakteristika i REDUCE-IT-studien i hovedsak ser ut til å være representative for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Ikosapentetyl er aktuell til statinbehandlende voksne pasienter med økte triglyserider (≥ 1,7 mmol/liter) og etablert kardiovaskulær sykdom. I norsk klinisk praksis gis det per i dag ikke triglyseridsenkende behandling til pasienter med moderat forhøyede triglyseridnivåer, og det er ikke fastsatt egne behandlingsmål knyttet til triglyserider. Dagens lipidsenkende behandling har fokus på å redusere LDL-C.

De medisinske fagekspertene DMP har fått innspill fra, sier at triglyseridnivåene måles ved utredning av lipidprofilen som et ledd i risikovurdering for den enkelte pasient. Siden pasientens lipidprofil, inkludert triglyseridverdier, allerede måles i norsk klinisk praksis er det ifølge de medisinske fagekspertene enkelt å identifisere pasientene som er aktuelle for behandling med ikosapentetyl.

3.3.4 DMPs vurdering

Når det gjelder lipidsenkende behandling og behandlingsmål for LDL-C, er det noe avvik mellom det som anbefales i retningslinjer og det som ble observert for pasientene i REDUCE-IT. Retningslinjene [7] anbefaler høydose statinbehandling til pasienter med kjent aterosklerotisk hjerte- og karsykdom (sekundærprofylakse), og at ezetimib legges til hvis behandlingsmålet ikke nås. I REDUCE-IT var det kun 35 % av pasientene som fikk høydose statiner og kun 7,5 % som fikk ezetimib i aktuell subgruppe. Videre anbefaler de nyeste europeiske retningslinjene LDL-C <1,4 mmol/l for aktuell pasientgruppe [1], mens median LDL-C ved baseline var nesten 2 mmol/l i REDUCE-IT-studien. Også i norsk klinisk praksis antas det å være et avvik fra det retningslinjene anbefaler. I den norske observasjonsstudien NOR-COR fra 2020 [13] ble det funnet at kun 50 % av pasientene ble behandlet med høydose statiner og kun 5 % med ezetimib etter en koronar hendelse med sykehusinnleggelse. Gjennomsnittlig LDL-C var 2,10 mmol/l (standardavvik 0,78 mmol/l) og kun 13 % av de norske pasientene hadde LDL-C <1,4 mmol/l. Det ser ut til å være et potensiale for å forbedre LDL-C ved å optimalisere behandling med statiner og ezetimib, både i REDUCE-IT og norsk klinisk praksis. Redusert LDL-C vil redusere risiko for utvikling av nye kardiovaskulære hendelser. Subgruppeanalyser fra REDUCE-IT (ITT-populasjon, 5P-MACE) tyder ikke på at baseline LDL-C har betydning for absolutt eller relativ effekt av ikosapentetyl [14].

PCSK9-hemmere var ikke tillatt å bruke i REDUCE-IT. I norsk klinisk praksis har bruken av PCSK9-hemmere økt de siste årene, og i 2024 var det totalt 7 098 brukere [15]. Pasientgrupper som kan få PCSK9-hemmere på blå resept ble utvidet fra 1. januar 2023. Nå kan blant annet pasienter med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (sekundærforebygging) få PCSK9-hemmere på blå resept hvis LDL-C er >3,6 mmol/l eller LDL-C er >2,6 mmol/L og pasienten har en tilleggsrisiko (diabetes mellitus, tilbakevendende kardiovaskulære hendelser eller tidligere hjerteinfarkt).

Legemidler eller kosttilskudd med omega-3 var heller ikke tillatt å bruke i REDUCE-IT. De medisinske fagekspertene forteller at det er vanlig at norske pasienter bruker omega-3-kosttilskudd, og anslår at om lag 1/3 av pasientene i aktuell pasientgruppe bruker dette. I den norske OMEMI-studien fra 2020 [16], som inkluderte eldre pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt, var det 41 % av pasientene som rapporterte at de brukte omega-3-tilskudd ved inklusjon i studien.

Det kan ikke utelukkes at forskjeller i bruk av omega-3-tilskudd og PCSK9-hemmere mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon kan påvirke overførbarheten av effektdata fra REDUCE-IT til norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP legger til grunn det samme som Amarin i den helseøkonomiske modellen.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 6. Karakteristikker ved intervensjon

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	ikosapentetyl 4 gram/dag	ikosapentetyl 4 gram/dag	Det antas at ikosapentetyl vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 4 kapsler tatt som to 998 mg kapsler to ganger daglig
Administrasjonsform	Kapsler til oral bruk	Kapsler til oral bruk	Kapsler til oral bruk
Behandlingsvarighet	Median 4,5 år	Median ca. 10 år	Langvarig behandling
Relativ doseintensitet, RDI (%)	RDI ikke rapportert. I REDUCE-IT hadde 92 % av pasientene minst 80 % etterlevelse av ikosapentetyl-behandlingen [17]	98 % compliance	Ukjent
Samtidig behandling	Statiner 100 %. Intensitet: – Lav: 4,13 % – Moderat: 60,33 % – Høy: 35,21 % Ezetimib: 7,45 % Ikke tillatt: PCSK9-hemmere og omega-3-tilskudd	Statiner 100 %. Intensitet: – Lav: 4,13 % – Moderat: 60,33 % – Høy: 35,21 % Ezetimib: 7,45 %	Ifølge preparatomtalen er ikosapentetyl indisert til statinbehandlede pasienter. Andre aktuelle behandlinger: Ezetimib PCSK9-hemmere Omega-3-tilskudd

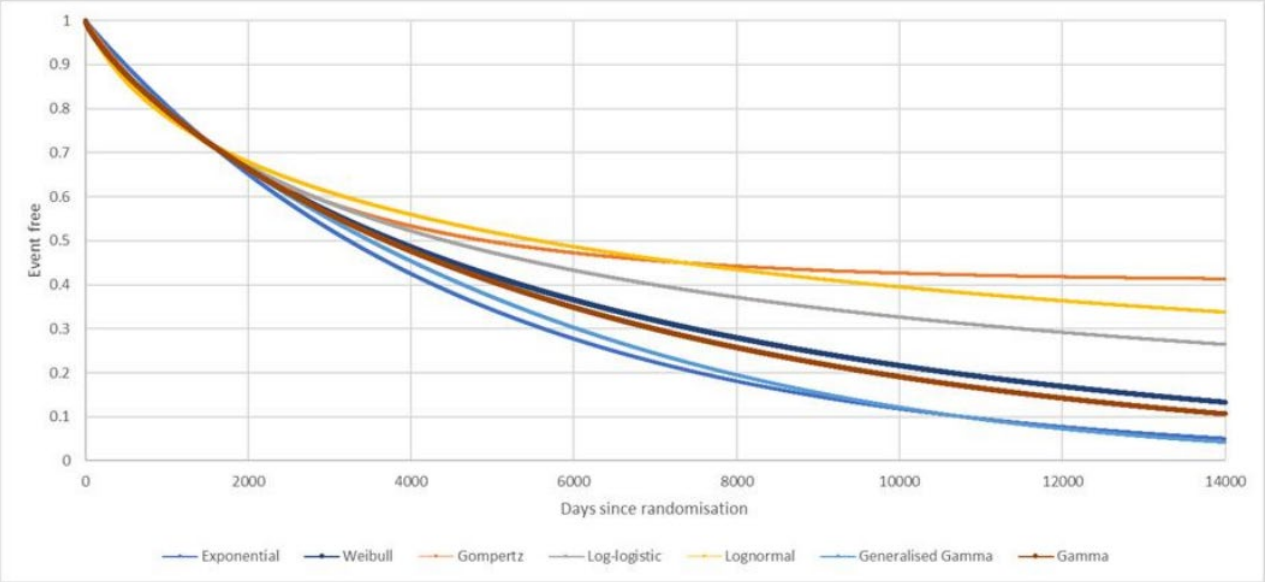
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

I ITT-populasjonen i REDUCE-IT var det om lag 10 % av pasientene i ikosapentetyl-gruppen og 11 % i placebo-gruppen som trakk seg fra studien før studieslutt (ekskludert pasientene som døde) [17]. Det var 22 % av pasientene i ikosapentetyl-gruppen og 26 % i placebo-gruppen som avsluttet studiebehandlingen før tiden, men som forble i studien.

I Amarins grunnanalyse avslutter pasienter behandlingen med en fast rate, basert på ekstrapolering med eksponentiell funksjon av KM-data for behandlingsavslutning av ikosapentetyl i REDUCE-IT. Basert på AIC/BIC kriteriet er imidlertid eksponentiell kurve den som passer KM-data dårligst. Eksponentiell kurve gir den raskeste behandlingsavslutningen av de mulige valgene. Alle standard kurvevalg passer KM-data godt, men divergerer betydelig utover tidshorisonten ved framskrivning.

I grunnanalysen har Amarin antatt at behandlingsavslutning kun påvirker behandlingskostnader. Det vil si at selv om pasienter avslutter behandling med ikosapentetyl, påvirker ikke dette hendelsesraten. Det vil si at jo raskere pasienter avslutter behandling, jo lavere blir behandlingskostnadene, uten at det påvirker behandlingseffekten.

Amarin har på forespørsel fra DMP inkludert et alternativ i analysen for å gradvis konvergere hendelsesratene for ikosapentetyl- og placebo-armen i takt med at pasienter avslutter behandling. Dette er omtalt i kapittel 3.6.1.



Figur 2 Tid til behandlingsavslutning ikosapentetyl, med mulige framskrivningsfunksjoner i den helseøkonomiske modellen

Tabell 7 Statistisk test (AIC/BIC) av framskrivningsfunksjoner til KM-data for tid til behandlingsavslutning av ikosapentetyl

Distribution	AIC	BIC	Best fit (based on AIC and BIC)	Plausibility based on visual inspection
Exponential	16044.997	16050.967	6	Yes
Weibull	16006.669	16018.608	1	Yes
Gompertz	16025.683	16037.622	4	Yes
Log-logistic	16011.044	16022.984	2	Yes
Lognormal	16033.682	16045.622	5	Yes
Generalised gamma	16008.955	16026.864	3	Yes

I modellen mottar pasientene samme lipidsenkende behandling (statiner +/- ezetimib) i både intervensjons- og komparatorarmen. Statinintensitet og andel brukere av ezetimib er hentet fra REDUCE-IT.

3.4.3 DMPs vurdering

Amarins valg av eksponentiell kuve, som gir de laveste behandlingskostnadene uten å påvirke behandlingseffekten, favoriserer intervensjonsarmen. Basert på rent objektive kriterier burde Weibull-kurve vært valgt.

DMP har i sin hovedanalyse valgt Weibull-kurve da dette best passer KM-data fra REDUCE-IT. Betydningen av dette valget for kostnadseffektivitetsestimatet reduseres imidlertid i DMPs hovedanalyse, da vi også har modellert at behandlingseffekten er avtagende i takt med seponering. Betydningen av seponering på hendelsesratene beskrives nærmere i kapittel 3.6.1.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP godtar ikke Amarins antagelse om behandlingsavslutning for ikosapentetyl, og endrer funksjon fra eksponentiell kurve til Weibull-kurve. DMP legger også til grunn at behandlingsavslutning påvirker hendelsesrater (kapittel 3.6.1).

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikker ved komparator(er)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Placebo (mineralolje)	---	---
Administrasjonsform	Kapsler til oral bruk	---	---
Behandlingsvarighet	Median 4,2 år	---	---
Samtidig behandling	Statiner 100 %. Intensitet: – Lav: 4,13 % – Moderat: 60,33 % – Høy: 35,21 % Ezetimib: 7,45 % Ikke tillatt: PCSK9-hemmere og omega-3-tilskudd	Statiner 100 %. Intensitet: – Lav: 4,13 % – Moderat: 60,33 % – Høy: 35,21 % Ezetimib: 7,45 %	Statiner Ezetimib PCSK9-hemmere Omega-3-tilskudd (se kapittel 1.3)

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

I modellen mottar pasientene samme lipidsenkende behandling (statiner +/- ezetimib) i både intervensjons- og komparatorarmen. Statinintensitet og andel brukere av ezetimib er hentet fra REDUCE-IT.

3.5.3 DMPs vurdering

Lipidsenkende behandling i modellen er den samme som i REDUCE-IT. Forskjeller i lipidsenkende behandling mellom norsk klinisk praksis og REDUCE-IT er diskutert i kapittel 3.3.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som Amarin

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske modellen for ikosapentetyl + standardbehandling, sammenlignet med standardbehandling alene, er basert på resultater for subgruppen sekundærprevensjon fra REDUCE-IT. Studien er presentert i Kapittel 2. Helserelatert livskvalitet er basert på kilder fra litteraturen.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 01.05.2018 (endelig datakutt). Median oppfølgingstid var da 4,9 år.

Utfallsmål for relativ effekt i den helseøkonomiske modellen er 5P-MACE i Amarins grunnanalyse. Oppdaterte modellversjoner gir også mulighet for å modellere relativ effekt basert på 3P-MACE. I 3P-MACE inngår hendelsene kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag, mens i 5P-MACE inngår i tillegg koronar revaskularisering og sykehusinnleggelse for ustabil angina.

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert under.

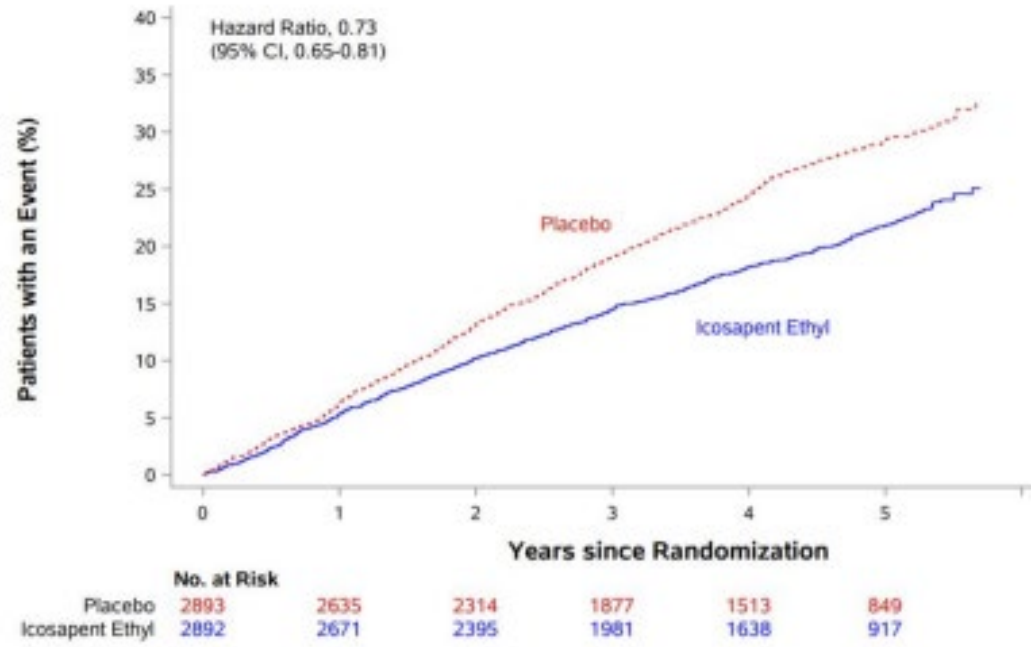
3.6.1.1 5P-MACE og 3P-MACE

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 9 viser resultater for primærendepunktet (5P-MACE) i REDUCE-IT, for subgruppen sekundærprevensjon. Pasienter som ble behandlet med ikosapentetyl hadde en relativ risikoreduksjon (RRR) på 27 % sammenlignet med de som fikk placebo. Forekomsten av alle enkeltkomponentene som utgjør 5P-MACE var lavere blant pasienter som ble behandlet med ikosapentetyl enn med placebo.

Tabell 9 Resultater primærendepunkt (5P- MACE) fra REDUCE-IT, subgruppe sekundærprevensjon

	Ikosapentetyl N=2892	**Placebo N=2893**
Primært sammensatt endepunkt – 5P-MACE		
Antall første hendelse, n (%)	559 (19,3)	738 (25,5)
HR (95 % KI)	0,73 (0,65–0,81)	
P-verdi	<0,0001	
Komponentenes bidrag til primærendepunktet, n (%)		
Kardiovaskulær død	103 (18,4)	118 (16,0)
Ikke-dødelig slag	61 (10,9)	75 (10,2)
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	173 (30,9)	242 (32,8)
Koronar revaskularisering	150 (26,8)	199 (27,0)
Hospitalisering for ustabil angina	72 (12,9)	104 (14,1)



Figur 3 Kaplan-Meier kurve for 5P-MACE, subgruppe sekundærprevensjon. Kilde: Amarin

Tabell 10 viser fordelingen av komponentene i 5P-MACE ved første, andre og tredje+ hendelse i subgruppen sekundærprevensjon. Ved første hendelse er fordelingen av hendelser relativt godt balansert mellom de to behandlingsarmene, men blir mindre balansert ved andre og tredje+ hendelse. Majoriteten av påfølgende hendelser er koronar revaskularisering.

Tabell 10 Fordeling av komponentene i 5P-MACE ved første, andre og tredje+ hendelse, subgruppe sekundærprevensjon. Kilde: Amarin

	Ikosapentetyl	Placebo
Første hendelse		
Antall første hendelser (n)	559	738
Kardiovaskulær død	18 %	16 %
Ikke-dødelig slag	11 %	10 %
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	31 %	33 %
Koronar revaskularisering	27 %	27 %
Hospitalisering for ustabil angina	13 %	14 %
Andre hendelse		
Antall andre hendelser (n)	195	334
Kardiovaskulær død	8 %	8 %
Ikke-dødelig slag	2 %	6 %
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	19 %	15 %
Koronar revaskularisering	65 %	65 %

Hospitalisering for ustabil angina	6 %	6 %
Tredje + hendelse		
Antall tredje + hendelser (n)	114	239
Kardiovaskulær død	10 %	10 %
Ikke-dødelig slag	4 %	2 %
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	33 %	30 %
Koronar revaskularisering	48 %	51 %
Hospitalisering for ustabil angina	4 %	8 %
Totale hendelser	868	1311

Tabell 11 viser resultater for sekundært endepunkt 3P-MACE fra REDUCE-IT, subgruppe sekundærprevensjon. Pasienter som ble behandlet med ikosapentetyl hadde en relativ risikoreduksjon (RRR) på 28 % sammenlignet med de som fikk placebo, dvs. den relative effektstørrelsen er omtrent lik den som ble vist for primærendepunktet 5P-MACE.

Tabell 11 Resultater sekundært endepunkt (3P-MACE) fra REDUCE-IT, subgruppe sekundærprevensjon

	Ikosapentetyl N=2892	**Placebo N=2893**
Sekundært sammensatt endepunkt – 3P-MACE		
Antall første hendelse, n (%)	361 (12,5)	489 (16,9)
HR (95 % KI)	0,72 (0,63–0,82)	
P-verdi	<0,0001	
Komponentenes bidrag til endepunktet, n (%)		
Kardiovaskulær død	109 (30,2)	131 (26,8)
Ikke-dødelig slag	61 (16,9)	83 (17,0)
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	191 (52,9)	275 (56,2)

Tabell 12 viser antall hendelser for hver av komponentene i 3P-MACE ved første, andre og tredje+ hendelse i subgruppen sekundærprevensjon.

Tabell 12 Antall hendelser for komponentene i 3P-MACE ved første, andre og tredje+ hendelse, subgruppe sekundærprevensjon. Kilde: Amarin

	Ikosapentetyl	**Placebo**
Første hendelse		
Kardiovaskulær død	109	131
Ikke-dødelig slag	61	82

Ikke-dødelig hjerteinfarkt	191	276
Totalt	361	489
Andre hendelse		
Kardiovaskulær død	16	27
Ikke-dødelig slag	7	14
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	37	64
Totalt	60	105
Tredje+ hendelse		
Kardiovaskulær død	4	8
Ikke-dødelig slag	0	3
Ikke-dødelig hjerteinfarkt	9	15
Totalt	13	26

DMPs vurdering

Modellering av relativ effekt i grunnanalysen til Amarin er basert på utfallsmålet 5P-MACE. De ulike hendelsene som inngår i dette kompositttutfallsmålet, har ulik alvorlighetsgrad. DMP ba Amarin om at hendelser ble modellert basert på enkeltkomponentene i 5P-MACE. Amarin svarte at det ikke var mulig, men leverte en revidert modell der 3P-MACE kunne velges. EMA anser 3P-MACE som det viktigste utfallsmålet for å vurdere effekt [14]. DMP mener det er noen utfordringer med å inkludere koronar revaskularisering og hospitalisering for ustabil angina i modelleringen av relativ effekt:

- Kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag er harde kliniske endepunkter (3P-MACE), mens revaskularisering og hospitalisering for ustabil angina ikke er av samme kliniske betydning.

- Revaskularisering og hospitalisering vil til en viss grad være styrt av legens beslutning, samt nasjonale retningslinjer og tilgang på teknologi og spesialister der pasienten bor, og kan være påvirket av at REDUCE-IT var en global studie (410 studiesteder; USA, Australia, Canada, India, Nederland, New Zealand, Polen, Romania, Russland, Sør-Afrika og Ukraina).

- I modelleringen til Amarin har alle typer hendelser (unntatt død) samme innvirkning på framtidig risiko for kardiovaskulære hendelser (se kapittel 3.2), noe som ikke er klinisk plausibelt. Mens et hjerteinfarkt medfører økt risiko for et nytt hjerteinfarkt, hjerneslag eller død, gjøres koronar revaskularisering (PCI/CABG) for å *behandle* eller *forebygge* kardiovaskulære hendelser. Videre holdes andelen av ulike hendelsestyper konstant over tid i modellen (se kapittel 3.2). Hospitalisering for ustabil angina viser imidlertid en avtagende hendelsesrate over tid, og vil i praksis trolig utgjøre en mindre og mindre andel av hendelsene over tid, noe modelleringen ikke tar hensyn til. Disse forutsetningene svekker modellens validitet for 5P-MACE, og taler for bruk av 3P-MACE for å gi en mer robust og realistisk modellering.

- Koronar revaskularisering (PCI/CABG) er behandling blant annet ved hjerteinfarkt (MI) og ustabil angina (UA). Hjerteinfarkt var hyppigste første hendelse, mens revaskularisering var hyppigste andre

og tredje+ hendelse i REDUCE-IT (begge armer), se Tabell 11. Både elektiv (planlagt) og ikke-elektiv revaskularisering inngår, og om lag halvparten var ikke-elektive (ITT-populasjonen) [9]. Amarin har ettersendt data som viser at hendelsene MI/UA og koronar revaskularisering til en viss grad sammenfalt i REDUCE-IT. Om lag 1/3 av revaskulariseringene skjedde innen 3 dager etter MI/UA (ITT-populasjonen). Hvis flere hendelser inntraff på samme kalenderdag i REDUCE-IT, ble bare den første hendelsen inkludert i analysen av kompositttendepunktet. At det var hyppige påfølgende hendelser i REDUCE-IT er Amarin sin begrunnelse for den korte sykluslengden på én dag i modellen, se kapittel 3.2.

- I den helseøkonomiske analysen har Amarin ikke tatt hensyn til at hendelsene i 5P-MACE kan være sammenfallende, men har modellert hendelsene hver for seg, med tilhørende kostnader og nyttetap. DMP mener at dette overdriver kostnader og nyttetap ved hendelser i modellen:

  - Eksempelvis har Amarin lagt til grunn at revaskularisering gir både akutt og permanent nyttetap i innsendt analyse, og et hjerteinfarkt med påfølgende revaskularisering medfører lavere livskvalitet enn et hjerteinfarkt uten påfølgende revaskularisering. Dette er urimelig med tanke på at revaskularisering gjøres for å redusere symptomer, øke livskvalitet og forlenge overlevelse etter for eksempel et hjerteinfarkt [18]. I egen hovedanalyse har DMP endret modellering av nyttetap ved hjerteinfarkt, basert på kilder som beskriver utviklingen av livskvalitet over tid etter et hjerteinfarkt (se kapittel 3.6.3). Kildene viser redusert livskvalitet ved tidspunktet for hendelsen, men at livskvaliteten øker i tiden etter hjerteinfarktet. Denne bedringen i livskvalitet over tid er nok til en viss grad drevet av påfølgende behandling med revaskularisering. Dette taler imot å modellere revaskularisering som en egen hendelse, med tilhørende nytteøkning, siden det ville kunne føre til dobbelttelling.

  - Kostnader tilknyttet revaskularisering er allerede inkludert for hendelsene hjerteinfarkt og ustabil angina, som fører til en dobbeltelling av kostnader dersom man også inkluderer revaskularisering som et endepunkt i modelleringen av andre og tredje+ hendelse. På forespørsel fra DMP har Amarin i en oppdatert modellversjon (versjon 10.1) justert modellering av kostnader hvis flere hendelser inntreffer innen en gitt tidsperiode (60 dager i grunnanalysen).

På bakgrunn av en samlet vurdering av momentene over, har DMP modellert effektforskjeller basert på 3P-MACE i stedet for 5P-MACE. Mereffekten av ikosapentetyl sammenlignet med placebo (mineralolje) er omtrent den samme for begge disse utfallsmålene, relativ risikoreduksjon (RRR) var hhv. 27 % (5P-MACE) og 28 % (3P-MACE).

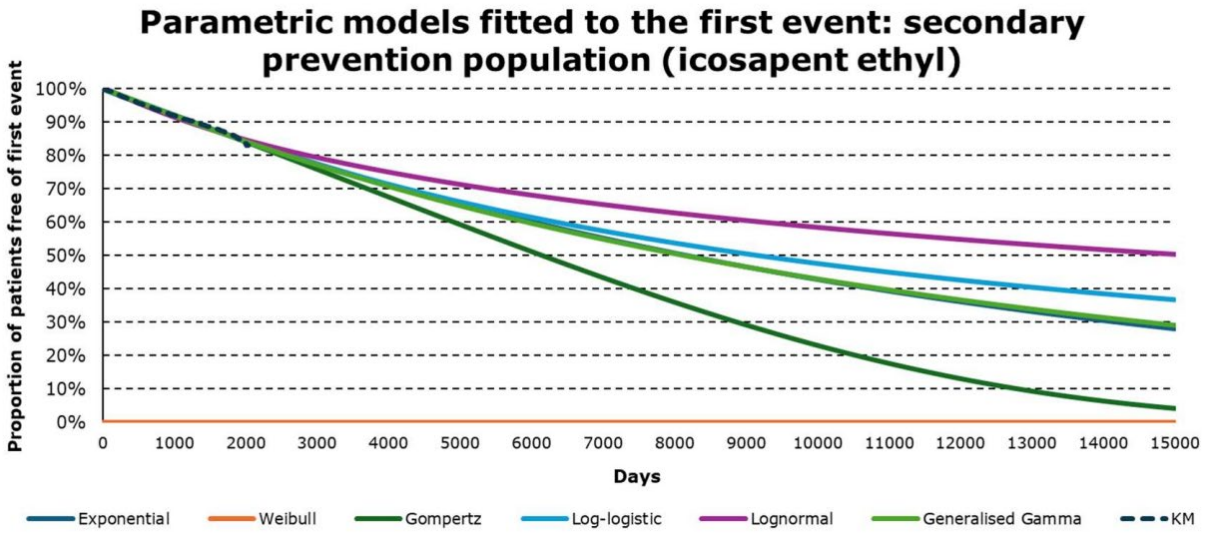
3.6.1.2 Implementering av 3P-MACE i helseøkonomisk modell

Innsendt helseøkonomisk modell

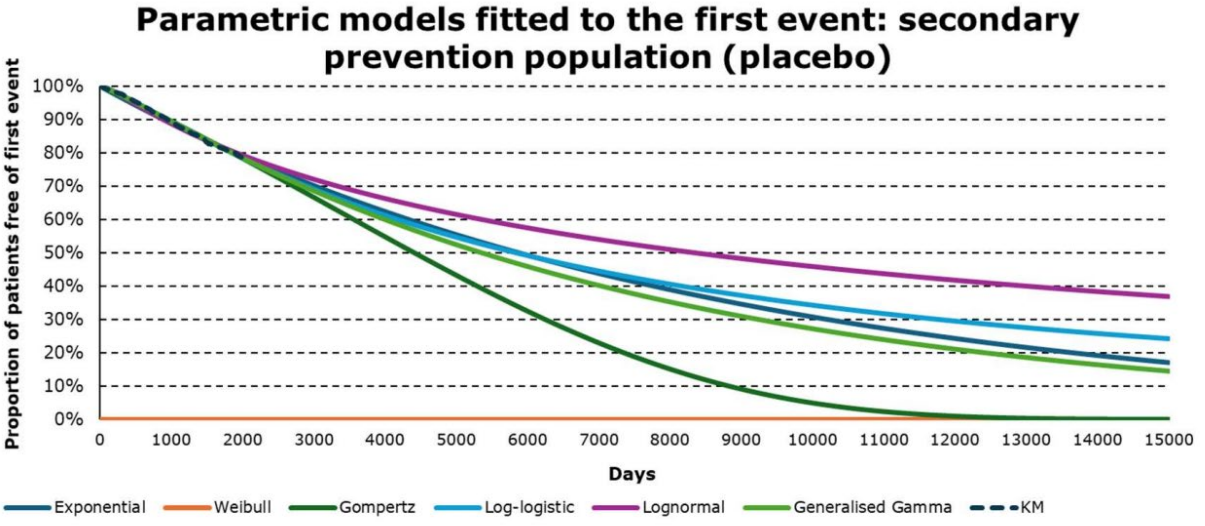
Amarin har valgt framskrivning av tid til hendelser med eksponentiell distribusjon for begge armer og alle hendelser. Valg av eksponentielle kurver med uavhengige armer produserer implisitt en hasardratio som er konstant over tid. For senere hendelser er ikke eksponentiell kurve det alternativet som passer dataene fra REDUCE-IT best, men Amarin begrunner valget med logisk konsistens. Med unntak av eksponentielle kurver, hevder Amarin at de andre alternativene produserer overlevelseskurver for påfølgende hendelse som krysser foregående hendelse. Dvs. flere personer ville ha opplevd en andre hendelse enn en første hendelse, hvilket er umulig.

Tabell 13. Framskrivning av 3P-MACE i Amarin sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

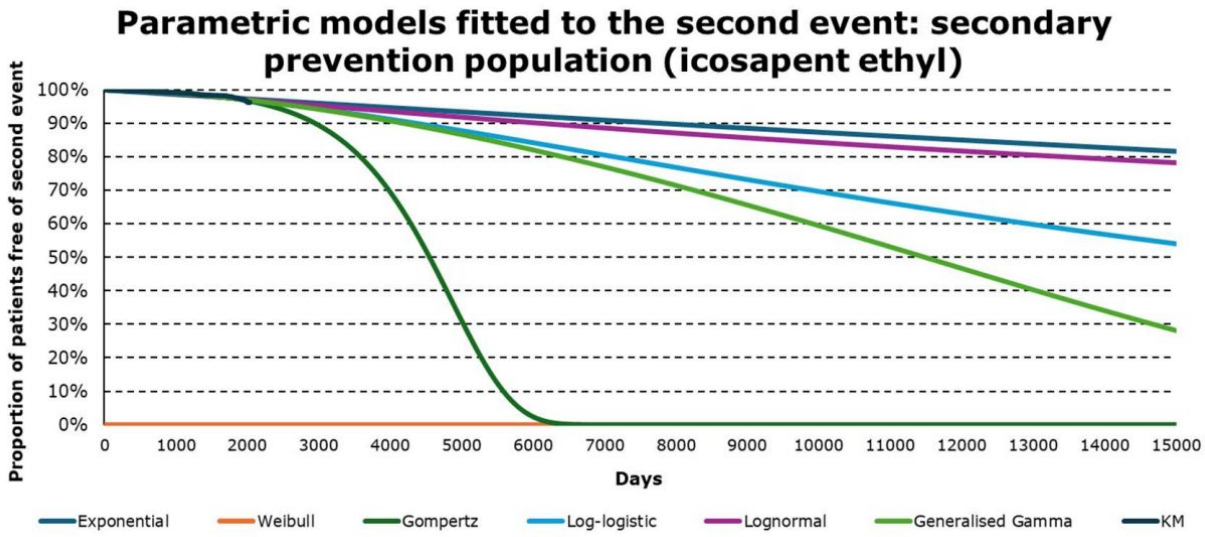
Amarin sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell funksjon
Kurvevalg basert på:	
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1



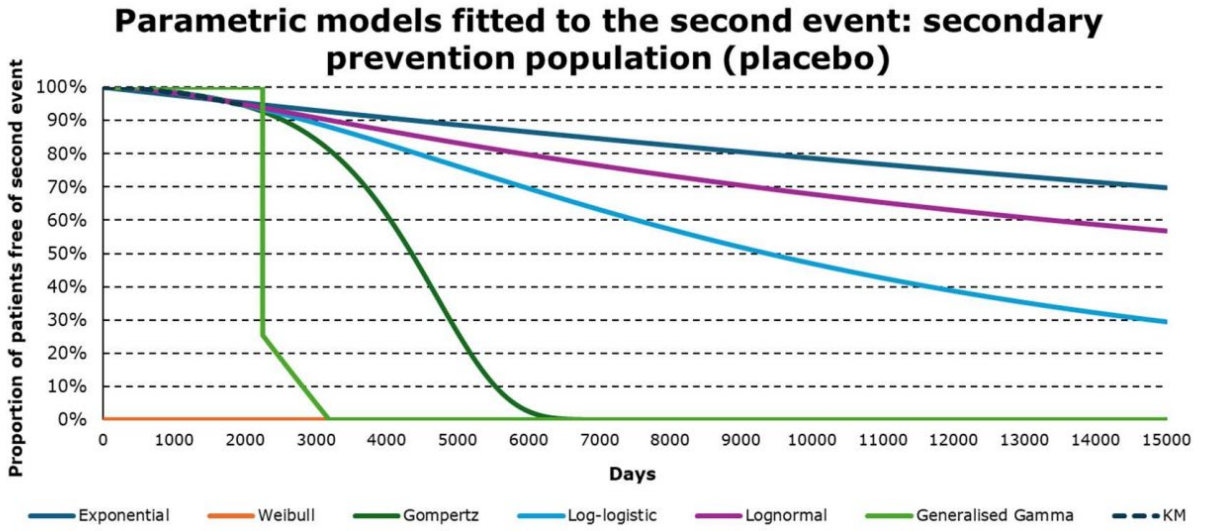
Figur 4. OS-kurver for første hendelse, ikosapentetyl-arm i subgruppe sekundærprevensjon



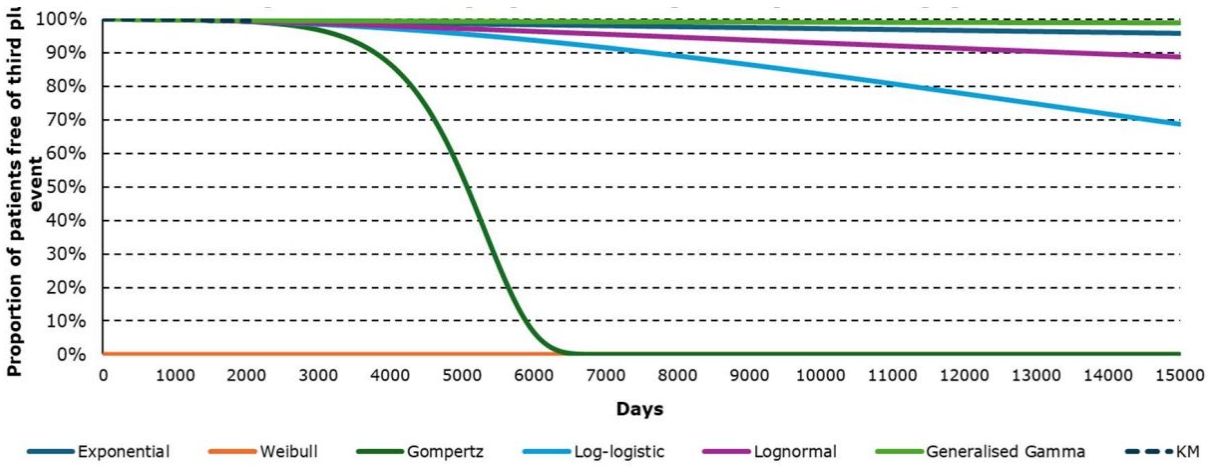
Figur 5. OS-kurver for første hendelse, placebo-arm i subgruppe sekundærprevensjon



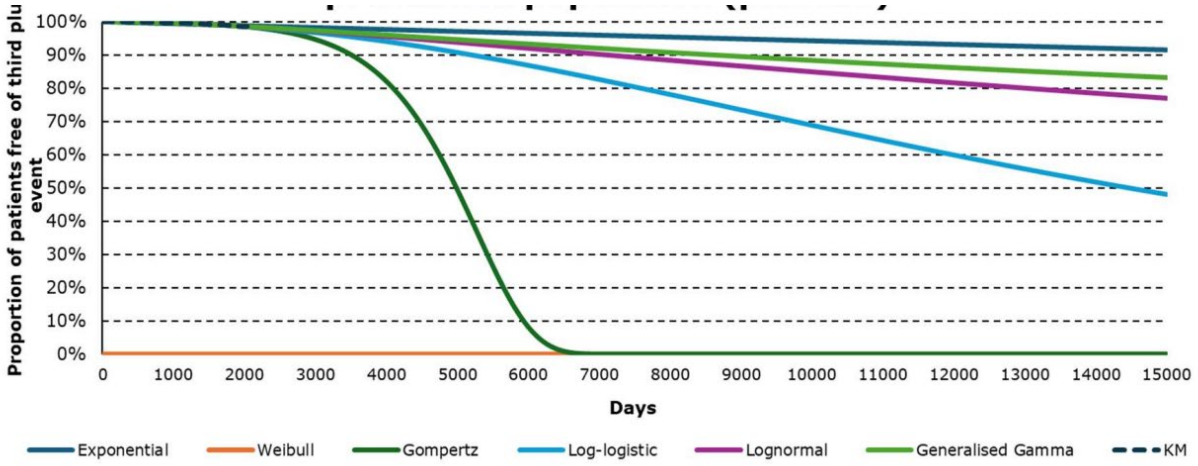
Figur 6. OS-kurver for andre hendelse, ikosapentetyl-arm i subgruppe sekundærprevensjon



Figur 7. OS-kurver for andre hendelse, placebo-arm i subgruppe sekundærprevensjon



Figur 8. OS-kurver for tredje+ hendelse, ikosapentetyl-arm i subgruppe sekundærprevensjon



Figur 9. OS-kurver for tredje+ hendelse, placebo-arm i subgruppe sekundærprevensjon

DMPs vurdering

Ved siste datakutt i REDUCE-IT hadde 12,5 % og 16,9 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen opplevd første hendelse i 3P-MACE (subgruppe sekundærprevensjon). Av alle randomiserte pasienter i subgruppen opplevde 2,9 % en andre hendelse i 3P-MACE, og kun 0,7 % av pasienter opplevde en tredje+ hendelse. Det umodne datagrunnlaget gjør framskrivning av langtidseffekt usikker, spesielt for andre og tredje+ hendelse.

Amarins påstand om at andre kurvevalg enn eksponentiell kurve gir kryssende kurver stemmer ikke. Til tross for at Amarins argumentasjon for valg av eksponentiell kurve er mangelfull og uriktig, legger DMP til grunn samme framskrivningskurver som Amarin. Log-logistisk kurve ville i de fleste tilfeller passet dataene bedre enn eksponentiell kurve, men produserer veldig store effektforskjeller over tid. Valg av eksponentiell funksjon produserer mer beskjedne effektforskjeller, og DMP mener at valg av log-logistisk kurve ville tillegge urimelig mye vekt til hendelser som knapt er observert i REDUCE-IT. Framskrivning av så usikre effektforskjeller kan gi betydelig utslag i kostnadseffektivitetsanalysen.

Andelen pasienter som har opplevd en hendelse i løpet av 4,9 år i REDUCE-IT er lav, og svært lav for andre og tredje+ hendelse, og den relative effekten mellom behandlingsarmene for andre og tredje+ hendelse er relativt stor. DMP mener det kan stilles spørsmål ved om effektforskjellen ved disse senere hendelsene skyldes en faktisk forskjell i behandlingseffekt mellom ikosapentetyl og placebo, eller om den heller kan forklares med den seleksjonen som oppstår for kohorten som opplever flere hendelser.

3.6.1.3 Relativ effekt ikosapentetyl vs placebo

DMPs vurdering

Flere forhold vanskeliggjør vurderingen av ikosapentetyls mernytte sammenlignet med placebo (mineralolje) i et livstidsperspektiv, som er det som er relevant for metodevurderingen. Dette inkluderer både forhold ved de kliniske studiedataene og ekstrapoleringen av dataene i et livstidsperspektiv.

Følgende momenter bidrar til usikkerhet om mereffekt av ikosapentetyl:

- Mineralolje er brukt som komparator (placebo) i REDUCE-IT
- En rekke kliniske studier har ikke vist effekt av omega-3-fettsyrer på reduksjon i kardiovaskulære hendelser
- Virkningsmekanismen til omega-3-fettsyrer, herunder ikosapentetyl, er ikke klarlagt

Disse momentene ble diskutert av EMA i forbindelse med vurderingen av markedsføringstillatelse i 2021 [14]. DMP legger EMAs vurderinger til grunn, i tillegg til nye data som har kommet etter denne vurderingen.

Mineralolje som placebo
Mineralolje er valgt som placebo i REDUCE-IT, og det er ikke vitenskapelig avklart om mineralolje er uten virkning. Det ble observert en negativ utvikling i biomarkører for kardiovaskulær risiko i placebo-armen i REDUCE-IT, som LDL-C, Apolipoprotein-B (Apo-B) og høysensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP). EMA skriver at det ikke er avklart om dette skyldes negativ effekt av mineralolje, naturlig sykdomsutvikling eller statistiske fenomener (variabilitet og regresjon mot gjennomsnittet) [14].

Amarin mener at det ikke finnes bevis for at mineralolje ikke er en nøytral olje, og viser til det EMA skriver om at endringene i biomarkører i mineralolje-armen i REDUCE-IT kan forklares med naturlig sykdomsutvikling, samt variabilitet og regresjon mot gjennomsnittet:

- Amarin har brukt mineralolje som komparator i alle sine fase 3-studier av ikosapentetyl: REDUCE-IT, ANCHOR [11] og MARINE [10] (Kapittel 2.2). For å underbygge at mineralolje er en nøytral olje, viser Amarin til en studie av Olshansky et al 2020 [19], som de selv har sponset. I denne studien er det gjort et litteratursøk for å finne studier som har brukt mineralolje som placebo. Det ble identifisert 80 studier, og forfatterne oppsummerer med at det ikke ble funnet noe konsistent mønster i endring i lipidnivåer og inflammatoriske markører hos pasienter som hadde fått mineralolje. Av studiene som ble funnet, var det 10 studier, i tillegg til REDUCE-IT, som inkluderte pasienter med kardiovaskulær sykdom og/eller diabetes (Tabell 1 i Olshansky [19]). DMP mener det er mest relevant å se på de av studiene i denne tabellen som inkluderte statinbehandlede pasienter [20-22], i tråd med relevant populasjon for denne metodevurderingen, og i disse studiene ble det observert en økning i LDL-C i mineraloljearmen.

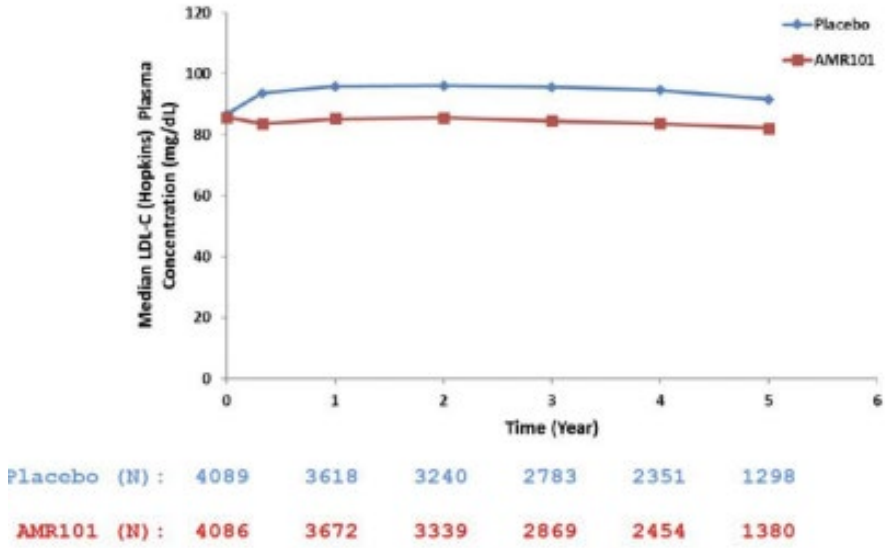
  Det er foreslått at mineralolje reduserer opptaket av statiner fra tarmen, og at dette er forklaringen på den negative utviklingen i biomarkører. Mineralolje (flytende parafin) virker smørende på tarmen og bløtgjørende på tarminnholdet, og blir brukt ved akutt forstoppelse i dosering 10-30 ml/dag. Det er vist at mineralolje påvirker absorpsjonen av fettløselig vitamin A [23]. Det er ikke gjort noen interaksjonsstudier av mineralolje og statiner, og statinnivåene ble heller ikke målt i REDUCE-IT. Basert på indirekte evidens, konkluderte FDA [17] med at det ikke kan utelukkes at mineralolje påvirker absorpsjonen av statiner hvis disse administreres samtidig. For det første ble det sett en økning i LDL-C (+8,8 %) i mineralolje-armen i studien ANCHOR hvor alle pasientene var behandlet med statiner, mens i studien MARINE, hvor bare ca. 25 % av pasientene brukte statiner, ikke var en økning i LDL-C i mineraloljearmen (-3 %). Dette tyder ifølge FDA på at økningen i LDL-C i REDUCE-IT og ANCHOR kan være statin-avhengig, og indikerer dermed en legemiddelinteraksjon mellom mineralolje og statiner. For det andre fant FDA at sammenhengen mellom LDL-C-økning og statinintensitet i mineraloljearmen i REDUCE-IT var konsistent med dose-responsforholdet for statiner.

- Amarin viser til den samme studien av Olshansky for å underbygge at endringer i biomarkører kan skyldes **naturlig sykdomsutvikling** [19]. I publikasjonen står det: "*An analysis of LDL-C percentage changes in CV outcome trials with statin-treated cohorts from 2003 to 2019 showed that 79% of studies reported increases in LDL-C after statin stabilization similar to those observed in REDUCE-IT placebo patients*". I artikkelen er det ikke beskrevet hvordan disse studiene er funnet, hvilke inklusjons- og eksklusjonskriterier som er brukt eller hvordan «etter statinstabilisering» er definert. Amarin skriver at ingen av disse studiene brukte mineralolje som placebo, men dette er ikke nevnt i Olshansky. Amarin trekker fram den ene av studiene; ODYSSEY [24], som undersøkte PCSK9-hemmeren alirokumab. I placeboarmen i denne studien økte LDL-C med om lag 10 % over 4 år, som er omtrent den samme økningen som ble sett i REDUCE-IT. DMP vil imidlertid påpeke at en lignende studie FOURIER [25], som undersøkte den sammenliknbare PCSK9-hemmeren evolokumab, ikke viste noen endring i LDL-C

i placeboarmen (91 mg/dL ved baseline og 89 mg/dL ved 168 uker).

DMP mener også at dersom økningen i LDL-C i mineralolje-armen skyldes naturlig sykdomsutvikling, er det forventet at økningen skjer gradvis over tid, og ikke bare i starten slik det ble sett i REDUCE-IT, se Figur 10 under. At økningen i LDL-C kommer i løpet av de første ukene i REDUCE-IT, kan passe med at det er statinopptaket som blir redusert i mineraloljearmen. Statiner gir effekt på LDL-C etter ca. 2 uker, og maksimal effekt etter 4–6 uker [26].

- Amarin mener at **variabilitet og regresjon mot gjennomsnittet** også kan forklare endringene i biomarkører. De forklarer dette med at pasienter som har en gjennomsnittsverdi for LDL-C som normalt faller utenfor grensen for inklusjon i studien, likevel kan bli inkludert fordi variabilitet på dagen for randomisering gjør at de oppfyller inklusjonskriteriet. Ved senere målinger vil verdiene gå tilbake mot gjennomsnittet og dermed påvirke resultatene på gruppenivå. Tilsvarende kan det være pasienter som har en gjennomsnittsverdi for LDL-C som oppfyller inklusjonskriteriet, men som er utenfor kriteriet på dagen for randomisering og dermed ikke blir inkludert. Dette statistiske fenomenet er vanlig i studier som har cutoff-verdier for parametere med variabilitet. Amarin mener dette forklarer at LDL-C øker i mineralolje-armen i REDUCE-IT, og at denne økningen skjer tidlig i studien, se Figur 10. DMP vurderer imidlertid at regresjon mot gjennomsnittet kan antas å ha liten betydning i dette tilfellet. Inklusjonskriteriene i REDUCE-IT hadde både øvre og nedre cutoff-verdi for LDL-C (>1,03 mmol/l og ≤2,59 mmol/l), og variabilitet kan dermed ha medført at pasienter med både for høy og for lav verdi ble inkludert. Median LDL-C hos inkluderte pasienter ved baseline var 1,94 mmol/l, og tyder ikke på at det var overvekt av pasienter med for høy verdi ved randomiseringen.

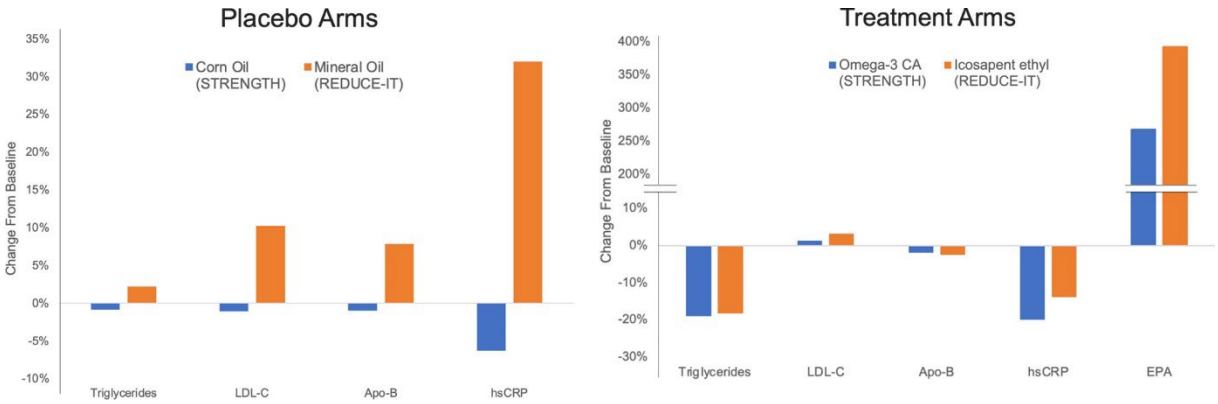


Figur 10. Median LDL-C over tid i REDUCE-IT

Studien STRENGTH [27] ligner på REDUCE-IT, men fant ingen reduksjon i kardiovaskulære hendelser (5P- MACE) ved behandling med omega-3-fettsyrer (4 g/dag). Forskjellige resultater i REDUCE-IT og STRENGTH kan skyldes at det er brukt ulike omega-3 fettsyrepreparater (100 % EPA i REDUCE-IT vs. 75 % EPA + 25 % DHA i STRENGTH), eller at det er brukt ulike komparatorer (mineralolje i REDUCE-IT vs. maisolje i STRENGTH).

Bostrom et al [28] har sammenlignet endring i biomarkører mellom REDUCE-IT og STRENGTH. I behandlings-armene var endringene i LDL-C, Apo-B og hs-CRP tilsvarende i de to studiene, men ikke i

placebo-armene (se Figur 11). Mineraloljen i REDUCE-IT medførte økning i LDL-C (10,2 %), Apo-B (7,8 %) og hs-CRP (32 %), mens maisoljen i STRENGTH ikke medførte noen økning i disse biomarkørene. Høye verdier av disse biomarkørene er knyttet til økt risiko for ASCVD.



Figur 11 Prosentvis endring i biomarkører i placebo-armene (venstre) og behandlings-armene (høyre) i STRENGTH (blå) og REDUCE-IT (oransje)

En dansk studie (Doi et al 2021 [29]) har også undersøkt de motstridende resultatene i REDUCE-IT og STRENGTH, ved å sammenligne med data fra Copenhagen General Population Study (CGPS). De fant at forskjellen i resultater mellom studiene delvis kunne forklares av forskjellig effekt av komparatoroljene (mineral vs. mais) på triglyserider, LDL-C og hs-CRP, mens effekt av de aktive oljene (EPA vs. EPA + DHA) på disse biomarkørene ikke kunne forklare forskjellen i resultater. I REDUCE-IT kunne endringer i triglyserider, LDL-C og hs-CRP forklare 12 % av den observerte 25 % risikoreduksjonen for ASCVD. Det vil si at 13 % av den gjenstående risikoreduksjonen sannsynligvis skyldes andre gunstige effekter av EPA, eller skadelige effekter av mineralolje. Forfatterne skriver at EPA kan ha effekter på andre ASCVD risikofaktorer, men også at det heller ikke kan utelukkes at den ekstra risikoreduksjonen på 13 % kan være et tilfeldig funn.

En substudie av REDUCE-IT fra 2022 [30] har undersøkt endringer i flere biomarkører som er assosiert med risiko for aterosklerotisk sykdom: interleukin-1β, interleukin-6, CRP, oksidert LDL, homocystein, lipoprotein(a) og lipoprotein-assosiert fosfolipase A2. Ved baseline var nivåene av disse biomarkørene tilsvarende i intervensjons- og komparatorgruppene. Pasientene i mineralolje-armen hadde en økning i disse biomarkørene fra baseline til 12 måneder, og økningen var opprettholdt ved 24 måneder. For pasientene i ikosapentetyl-armen var det minimale endringer i biomarkørene ved de samme målingene.

Oppsummert mener DMP at argumentene fra Amarin ikke gir bevis for at mineralolje er en nøytral olje, og at tilgjengelig dokumentasjon tyder på at mineralolje medfører økning i biomarkører som er knyttet til økt risiko for ASCVD. Det betyr at resultatene fra REDUCE-IT ikke kan brukes direkte til å tallfeste mereffekten av ikosapentetyl sammenlignet med dagens behandling i norsk klinisk praksis (se under).

Andre studier med omega-3 fettsyrer

Kliniske studier med omega-3 fettsyrer har gitt motstridende resultater, og flertallet av studiene har ikke vist at omega-3 fettsyrer reduserer kardiovaskulære hendelser.

EMA fjernet indikasjonen «sekundærprevensjon etter hjerteinfarkt» for Omacor i 2019, etter en ny vurdering av tilgjengelige data [31]. Den opprinnelige markedsføringstillatelsen var basert på den åpne studien GISSI-P fra 1999. Basert på en totalvurdering av data som har kommet etter den opprinnelige

godkjenningen, og begrensningene i GISSI-P, konkluderte EMA med at det ikke er etablert at omega-3 fettsyrer (DHA og EPA) 1 g/dag har effekt som sekundærprevensjon etter hjerteinfarkt.

Ingen av de negative studiene har brukt mineralolje som komparator.

En annen forskjell er at de andre studiene har brukt lavere doser omega-3 fettsyrer enn i REDUCE-IT og/eller en blanding av EPA og DHA.

Amarin viser til tre andre studier, i tillegg til REDUCE-IT, som har undersøkt EPA. DMP har oppsummert disse i Tabell 13.

Tabell 14 Kliniske studier som har undersøkt EPA

Studie (publiseringsår)	Pasienter	Intervensjon	Komparator	Primært utfallsmål	HR (95 % KI), p-verdi
RESPECT EPA (2022) [32] Median oppfølgingstid: 5 år	Koronar arteriesykdom, EPA/AA ratio <0,4 n=2 506	EPA 1,8 g/d Statiner	Statiner (ingen placebo)	Kompositt av kardiovaskulær død, ikke-dødelig slag, ikke-dødelig hjerteinfarkt, koronar revaskularisering og ustabil angina	0,79 (0,62 – 1,00) p = 0,055
Nosaka et al (2017) [33] Oppfølgingstid: 1 år	Akutt koronarsyndrom, ≤ 24 timer etter PCI n=241	EPA 1,8 g/d Pitavastatin*	Pitavastatin (ingen placebo)	Kompositt av kardiovaskulær død, ikke-dødelig slag, ikke-dødelig hjerteinfarkt og revaskularisering	0,42 (0,21 – 0,87) p = 0,02
JELIS (2007) [34] Gjennomsnittlig oppfølgingstid: 4,6 år	Hyperkolesterolemi, LDL-C ≥4,4 mmol/L n=18 645	EPA 1,8 g/d Statiner	Statiner (ingen placebo)	Kompositt av alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert plutselig kardiovaskulær død, dødelig og ikke-dødelig hjerteinfarkt og andre ikke-dødelige hendelser, inkludert ustabil angina og revaskularisering	0,81 (0,69 – 0,95) p = 0,011

*statin som ikke er markedsført i Norge

JELIS og Nosaka-studien viste en statistisk signifikant reduksjon i kardiovaskulære hendelser med EPA (1,8 g/d) + statiner sammenlignet med statiner alene. I den nyeste studien, RESPECT-EPA, var forskjellen ikke statistisk signifikant. DMP ser noen begrensninger i studiedesign og overførbarhet av disse resultatene til aktuell norsk populasjon. Alle studiene hadde et åpent studiedesign og ingen placebo i kontrollgruppen. I JELIS var studiepasientene suboptimalt behandlet med statiner (pravastatin 10 mg eller simvastatin 5 mg) sammenlignet med det som er dagens praksis i Norge. Nosaka-studien er utført ved kun ett studiesenter, har kort oppfølgingstid (1 år), inkluderte få pasienter (n=241), og undersøkte en studiepopulasjon (PCI ved akutt koronarsyndrom) som ikke er direkte overførbar til relevant populasjon for metodevurderingen. Videre er alle de tre EPA-studiene, som Amarin viser til, utført i Japan. Baseline-nivåer av EPA er høyere hos individer i Japan enn i vestlige land, og dette blir forklart med at det er mer fisk i kostholdet i Japan, selv om inntaket er redusert den senere tiden. Dette passer med at median EPA-nivå ved baseline i REDUCE-IT (26 µg/mL) var lavere enn i JELIS (97 µg/mL) og i RESEPECT-EPA (48 µg/mL) [32]. I REDUCE-IT var doseringen av EPA høyere enn i JELIS og RESEPECT-EPA (4 g/dag vs. 1,8 g/dag). Median EPA-nivå etter

behandling var likevel på omtrent samme nivå i REDUCE-IT (144 µg/mL) som i RESEPECT-EPA (140 µg/mL), men noe lavere enn i JELIS (169 µg/mL).

Disse dataene kan indikere at økt EPA-nivå i plasma har betydning for reduksjonen i kardiovaskulære hendelser. EMA vurderte imidlertid at analysene fra REDUCE-IT, som skulle vise en sammenheng mellom EPA-nivå og effekt, ikke var robuste [14]. EPA-nivå ser heller ikke ut til å kunne forklare forskjellen i resultater mellom STRENGTH og REDUCE-IT. I REDUCE-IT ble det gitt en høyere dose EPA enn i STRENGTH, og oppnådd EPA-nivå var høyere i REDUCE-IT enn i STRENGTH (se Figur 8). EPA-nivå økte imidlertid betydelig i både STRENGTH (+269 %) og REDUCE-IT (+394 %) [28]. I post hoc eksplorative analyser av STRENGTH-data, ble det ikke funnet noen sammenheng mellom EPA-nivå etter 12 måneder og påfølgende kardiovaskulære hendelser. Hos pasientene med høyeste økning i EPA-nivå (>435 %) i STRENGTH, var det ingen reduksjon i 5P-MACE [27]. En annen forskjell mellom REDUCE-IT og STRENGTH, var en tendens til høyere insidens av alvorlige blødninger i REDUCE-IT. En mulig forklaring kan være en større antiplateeffekt ved høye doser EPA i REDUCE-IT sammenlignet med EPA + DHA i STRENGTH.

Virkningsmekanisme
Virkningsmekanismen til omega-3-fettsyrer, herunder ikosapentetyl, er ikke klarlagt. Det er mange eksempler på legemidler som er i utbredt bruk, men som har usikker virkningsmekanisme. Spørsmålet om virkningsmekanisme er imidlertid særlig relevant i denne saken siden kliniske studier med omega-3 fettsyrer har gitt motstridende resultater.

Ikosapentetyl senker triglyseridnivået [9], men det er ikke vist en konsistent sammenheng mellom reduksjon i triglyseridnivåer og reduksjon i kardiovaskulære hendelser. Dette tyder på at reduksjonen av kardiovaskulære hendelser delvis kan skyldes andre mekanismer. I preparatomtalen for Vazkepa står: «*Virkningsmekanismen som bidrar til reduksjon av kardiovaskulære hendelser med ikosapentetyl er ikke helt klarlagt. Mekanismen er sannsynligvis multifaktoriell, inkludert bedret lipoproteinprofil med reduksjon av triglyseridrike lipoproteiner, antiinflammatoriske og antioksidanteffekter, reduksjon av makrofagakkumulering, bedret endotelfunksjon, økt fibrinkappetykkelse/-stabilitet og hemming av blodplateaggregasjon*».

Studien EVAPORATE [12] viste en reduksjon i plakkvolum etter 18 måneder behandling med ikosapentetyl (4 g/dag) og statiner hos pasienter med koronar aterosklerose. Reduksjon i plakkvolum er også vist i en annen klinisk studie med EPA (1,8 g/dag) + statin, sammenlignet med statin alene [35]. Disse dataene kan indikere at ikosapentetyl reduserer progresjon av aterosklerose.

Betydning for kvantifisering av relativ effekt
Basert på dataene presentert over, vurderer DMP at bruk av mineralolje som placebo sannsynligvis har overestimert relativ effekt av ikosapentetyl i REDUCE-IT. Det vil si at resultatene i noen grad kan forklares med at pasientene i mineralolje-gruppen fikk flere kardiovaskulære hendelser over tid, og ikke bare med at pasientene i ikosapentetyl-gruppen fikk færre hendelser.

Valget av mineralolje som komparator i REDUCE-IT har blitt mye diskutert, både av regulatoriske myndigheter, i forbindelse med vurdering av offentlig finansiering i andre land, og i det medisinske forskning- og fagmiljøet. De medisinske fagekspertene DMP har kontaktet, påpeker at det er en avventende holdning til ikosapentetyl i det norske fagmiljøet. Den relative risikoreduksjonen er betydelig, men det er bred enighet om at utvikling av lipidverdier og inflammasjonsmarkører i mineralolje-armen gjør det vanskelig å vurdere relativ effektstørrelse og forventet behandlingseffekt. Fagekspertene påpeker at statistiske estimater og beregninger gjort av både Amarin og EMA vil være en teoretisk øvelse, og ikke nødvendigvis overførbart til en biologisk plausibel respons eller sammenheng.

Amarin mener at den mulige negative effekten av mineralolje ikke bør utgjøre mer enn 0,3 % – 3 % av CV-hendelsene (3P-MACE), og foreslår å bruke midtpunktet på ca. 1,5 %. Som grunnlag for estimatene, viser Amarin til analyser utført av FDA, og til egne analyser utført av Amarin. FDA estimerte at endringen i LDL-C (Hopkins) økte risikoen for CV-hendelser med 3,1 % i mineralolje-armen, og at endringen i hs-CRP økte risikoen med mindre enn 0,3 % [17].

EMA estimerte at en mulig negativ effekt av mineralolje sannsynligvis er mindre enn ca. 10 %, og presenterer dette som et worst case scenario [14]. Dette baserte EMA på de faktiske økningene i LDL-C, Apo-B, hs-CRP og blodtrykk som ble observert i mineralolje-armen, og hvilken økning i kardiovaskulære hendelser hver av disse risikofaktorene kunne tilsvare. Siden ikosapentetyl viste en risikoreduksjon på 26 % (3P-MACE) sammenlignet med mineralolje i REDUCE-IT, vil en negativ effekt av mineralolje på inntil 10 % fortsatt bety at ikosapentetyl har en mereffekt ifølge EMA. EMA konkluderer med at effektstørrelsen av ikosapentetyl er moderat, men klinisk meningsfull.

EMA vurderer om et legemiddel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. I en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse er det nødvendig å tallfeste mereffekten av ikosapentetyl sammenlignet med dagens behandling i norsk klinisk praksis over et livstidsperspektiv.

I etterkant av vurderingen til EMA, har studiene som sammenligner biomarkører i REDUCE-IT og STRENGTH kommet [28, 29], og også substudien av REDUCE-IT som undersøker flere biomarkører [30]. Basert på data fra REDUCE-IT, har det tidligere blitt estimert at økningen i LDL-C på 0,22 mmol/l i mineral-oljearmen kan forklare en 3 % økning i risiko for ASCVD [36]. Dette stemte nøyaktig med det Doi et al. observerte i CGPS-dataene som etterlignet REDUCE-IT [29]. Denne danske studien undersøkte også den kombinerte påvirkningen av økningen i LDL-C på 0,22 mmol/l og CRP på 0,5 mg/l, og estimerte at risikoen for ASCVD kunne være 7 % høyere i mineralolje-armen.

DMP mener at mineralolje i komparatorarmen forklarer deler av risikoreduksjonen som ble målt i REDUCE-IT. Tilgjengelige data gjør det imidlertid ikke mulig å tallfeste den negative effekten av mineralolje. I egne analyser legger DMP til grunn at behandling med mineralolje utgjør fra 3 % og opptil 10 % av den relative effektstørrelsen observert i REDUCE-IT, basert på de kildene som er presentert over. DMP mener det er sannsynliggjort at den sanne verdien ligger innenfor dette intervallet.

En ny studie med inert placebo er nødvendig for å kunne si sikkert hva som er effekten av ikosapentetyl på kardiovaskulær risiko hos statinbehandlede pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom og forhøyede triglyserider.

Implementering av negativ effekt av mineralolje i helseøkonomisk modell

Amarin har i sin innsendelse inkludert muligheten til å justere hendelsesratene i placeboarmen. Dette er gjort ved å vekte inn overlevelsen i intervensjons-armen i placebo-armen. I den innsendte modellen kan man velge å legge pre-definerte verdier mellom 0,3 % og 10 % (originalt begrenset til 3 %). DMP har fjernet begrensingene i sine analyser.

Verdiene mellom 0,3-3 % kommer fra FDA sin vurdering av den absolutte påvirkningen av mineralolje på den relative effekten, og er også gjengitt i EMA sin vurdering. I modellen bruker Amarin et relativt effektestimat på 28 % som en fast referanseverdi, uavhengig av valgt subpopulasjon eller endepunkt, for å normalisere overlevelsesforskjellen mellom armene. Den justerte overlevelsen i placeboarmen vektes på følgende vis:

$$S_{P\,adjusted} = S_I - (\frac{S_I - S_P}{0{,}28}) * (0{,}28 - effect\ reduction)$$

S = survival / overlevelse, P = placebo, I = intervention, effect reduction = absolutt reduksjon i relativ effekt

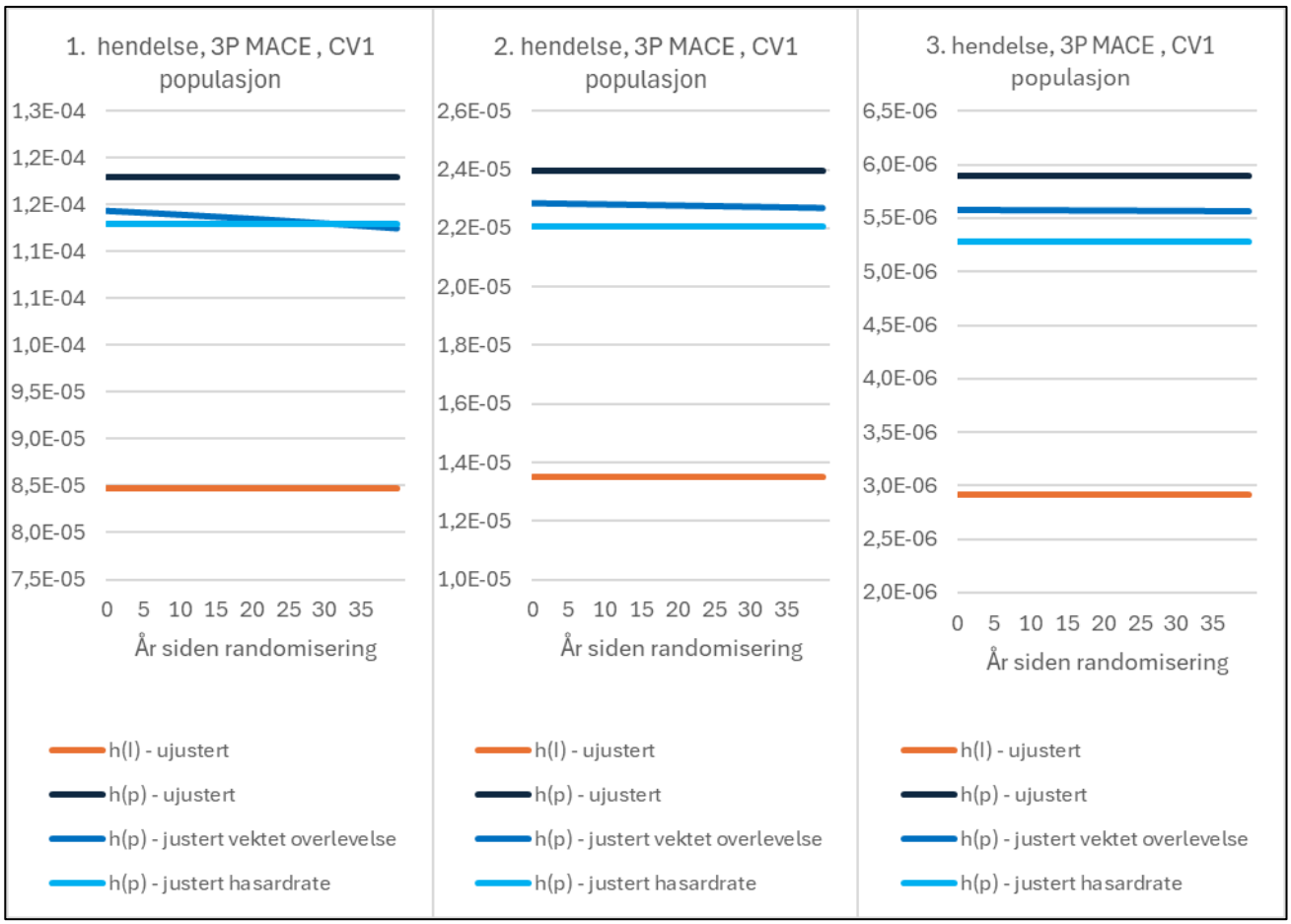
Det vil si at dersom man i modellen sier at påvirkningen av mineraloljen utgjør 2,8 % av behandlingseffekten av ikosapentetyl, tillegger man 10% av overlevelsen fra intervensjonsarmen (S_I) i placeboarmen ($S_{p\ adjusted}$). Det er imidlertid ikke det samme som EMA beskriver og estimatet på 0,3-3 % kan derfor ikke uten videre legges til grunn for analysen. Eksempelvis, ved valg av eksponentiell kurve for framskrivning av begge armer med 3P-MACE i subgruppen sekundærprevensjon, er den relative risikoreduksjonen (RRR) 28,2 % uten justering, mens med valg av «3 %» reduksjon i relativ effekt, blir RRR 25,9 %, dvs. en absolutt reduksjon i relativ effekt på 2,2 % ved starten av modellens tidshorisont. Ved valg av mer komplekse funksjoner kompliseres tolkningen ytterligere.

DMP påpeker også at når EMA omtaler 0,3-3 % (opptil 10 %) reduksjon i relativ effekt, tar de utgangspunkt i estimatet for 3P-MACE, med en RRR på 26,5 % i ITT-populasjonen i REDUCE-IT. Om man legger til en reduksjon på 3 %, tilsvarer det en relativ reduksjon i RRR på 11,3 % ((0,265-0,03)/0,265). Amarin har bekreftet at tallet de bruker i modellen (0,280) stammer fra 5P-MACE for subgruppen sekundærprevensjon, hvor RRR oppgitt i EPAR er 27,4 %. Bruken av 28 % er misvisende og fører til at man tillegger en mindre negativ effekt til mineraloljen enn det det gis inntrykk av. En høyere prosent må tillegges i modellen for å oppnå den samme prosentvise reduksjonen som omtales av EMA.

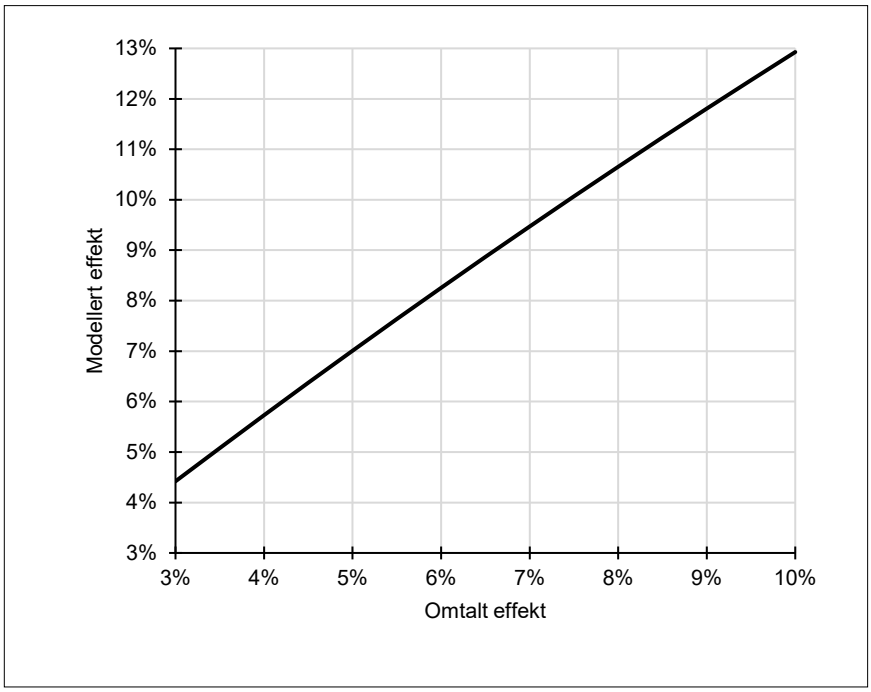
Vektingen av overlevelse medfører også at den implisitte hasardraten i placeboarmen med bruk av eksponentiell funksjon ikke forblir konstant, men at man gradvis tillegger mer og mer vekt til intervensjonsarmen da overlevelsen i intervensjonsarmen er høyere.

DMP har forsøkt å eksemplifisere problemstillingene over i Figur 12. Linjene for *h(I) – ujustert* (oransje) og h*(p) – ujustert* (svart) representerer hasardrater for ikosapentetyl (I) og placebo (p) ved valg av eksponentiell kurve i innsendt modell uten at det justeres for den negative effekten mineralolje hadde på placeboarmen i REDUCE-IT. Linjen *h(p) – justert vektet overlevelse* (mørk blå) viser hasardraten for placeboarmen, justert med Amarins metode med 3 % reduksjon i relativ effekt ($S_{P\ justert} = S_I - ((S_I - S_P)/0{,}28) * (0{,}28 - 0{,}03)$) grunnet mineralolje. DMP har også estimert hva hasardraten i placeboarmen skulle vært, om man også skulle opprettholde en prosentvis reduksjon i relativ effekt på 11,3 %, se linjen *h(p) – justert hasardrate* (lys blå). Som man kan se fra grafene i Figur 12, gir ikke disse to tilnærmingene samme resultat. De relative forskjellene i hasard avhengig av metode blir større for senere hendelser, da hasardratioene mellom armene er større. I Figur 12 har vi brukt 3 % for å illustrere forskjellen i resultat, men forskjellen mellom metodene blir mer utslagsgivende ved valg av høyere trekk.

DMP benytter Amarins metode med vektet overlevelse i egne analyser, men med justert vektet overlevelse (se figur) og påpeker svakhetene med metoden.



Figur 12. Ujusterte og justerte hasardrater ved første, andre og tredje+ hendelse. 3P-MACE i subgruppe sekundærprevensjon.



Figur 13. Konvertering av effektestimat

I DMPs analyser tar vi høyde for at tallet som går inn i modellen ikke representerer en absolutt reduksjon i relativ effekt. For å oppnå en tilsvarende absolutt reduksjon i relativ effekt av å veie inn overlevelsen fra ikosapentetyl-armen i placebo-armen, bruker DMP en konvertering, som illustrert i Figur 13. Det vil si at dersom man legger til grunn en negativ effekt av mineralolje på 3 % slik EMA omtaler det, må man legge til grunn 4,4 % i modellen for å oppnå samme effekt. I rapporten oppgir vi den prosentvise negativ effekten av mineralolje på samme måte som EMA og andre kilder, for å unngå forvirring, men i modellen legges den konverterte verdien til grunn. DMP har ikke konkludert med en bestemt størrelse på negativ effekt av mineralolje, men mener at en korrigering i modellen fra 3 % og opptil 10 % er relevant.

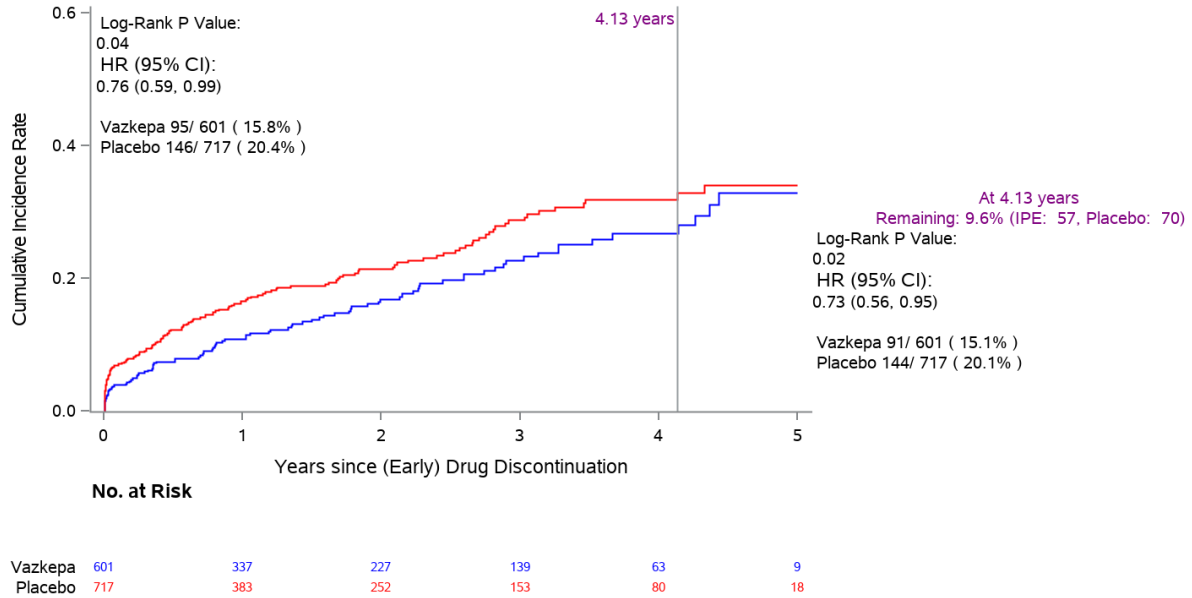
3.6.1.4 Behandlingseffekt etter seponering

Pasienter som avslutter ikosapentetyl-behandling har i Amarins modell samme risiko for CV-hendelser som pasienter som forblir på behandling. Overlevelseskurvene er basert på både pasienter som fortsetter og pasienter som avslutter behandling (ITT-analyse), og kurvene tar derfor til en viss grad hensyn til at behandlingseffekten reduseres ved seponering.

I de fleste Markov-modeller som leveres til DMP gjøres det imidlertid antagelser om at pasienter som avslutter behandling vil ha samme sannsynlighet for å oppleve hendelser som de pasientene som aldri fikk behandlingen. Det fremstår også urimelig at hendelsesrater over tid er fullstendig upåvirket av andelen pasienter som fortsatt står på behandling. De medisinske fagekspertene DMP har konsultert i denne metodevurderingen påpeker at virkningsmekanismen for ikosapentetyl er ukjent (se kapittel 3.6.1.3, Virkningsmekanisme). De sier at det er vist langvarige effekter ved LDL-senkende behandling, også etter seponering, men slike langvarige effekter er ikke vist for verken triglyseridsenkende behandling eller for ikosapentetyl. For LDL-senkende behandling kommer den langvarige effekten som følge av at den aterosklerotiske prosessen utsettes. Dersom behandling med ikosapentetyl har en slik utsettende effekt på den aterosklerotiske prosessen, vil effekten også her kunne vareen tid etter seponering. Reduksjon av plakkvolum er vist i studien EVAPORATE [12]. Dersom virkningen av ikosapentetyl i stedet kan tilskrives koagulasjon og/eller plateaggregering, vil effekten være borte i det legemiddelet seponeres.

Ved siste studiebesøk i REDUCE-IT var det 601 pasienter i ikosapentetyl-armen og 717 pasienter i komparator-armen som var uten behandling med studielegemiddel i subgruppen sekundærforebygging. Amarin har levert KM-kurver for tid til 5P-MACE for disse pasientene der dag 0 er seponeringstidspunktet, se Figur 14. Kurvene viser færre kumulative hendelser i ikosapentetyl-armen enn i komparator-armen. DMP mener imidlertid at disse dataene ikke kan brukes som støtte for at pasienter som avslutter ikosapentetyl-behandling har samme risiko for CV-hendelser som pasienter som forblir på behandling. En opparbeidet forskjell mellom armene mens pasientene er på aktiv behandling, vil ikke forsvinne ved seponering gitt at hasard er lik mellom armene etter seponering. Å tolke en vedvarende forskjell i kumulative hendelsesrater etter seponering som bevis for en fortsatt behandlingseffekt er metodologisk feil, med mindre man kan vise at hasardratene faktisk er forskjellige etter seponering. Parallelle KM-kurver etter seponeringstidspunktet indikerer at hasardratene er like mellom armene.

Disse dataene må også tolkes med forsiktighet, ettersom det kan være flere ulike årsaker til at pasienter avslutter studiebehandling. En mulig årsak er at pasienten opplever en CV-hendelse, noe den markante økningen i hendelser ved dag 0 i KM-kurvene kan indikere. Etter en slik hendelse kan pasientene få ny behandling som påvirker risikoen for fremtidige CV-hendelser.

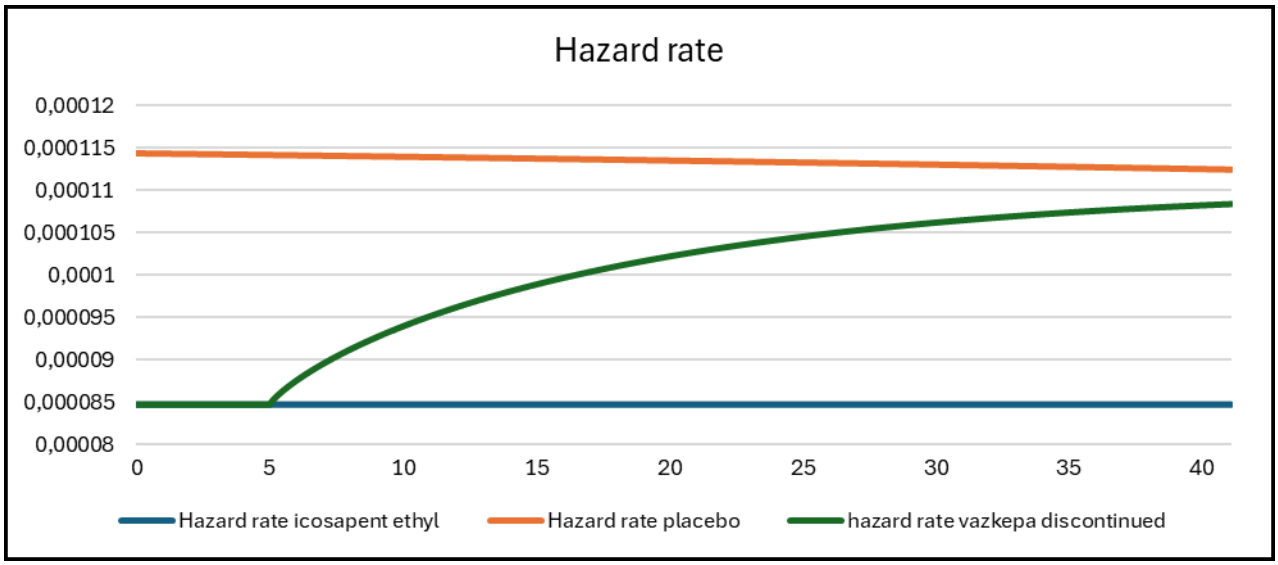


(in Years)	n	Median (Q1, Q3)	Mean (Std)
Total Study Follow-up	1318	4.9 (3.45, 5.39)	4.3 (1.40)
On-Treatment Duration	1318	2.0 (0.99, 3.45)	2.3 (1.47)
Post-Treatment, In-Study Follow-up Duration	1318	1.8 (0.58, 3.42)	2.1 (1.61)

Figur 14 KM-kurver for tid til 5P-MACE for pasienter som har seponert studiemedisin. Dag 0 = seponeringstidspunkt. Subgruppe sekundærprevensjon.

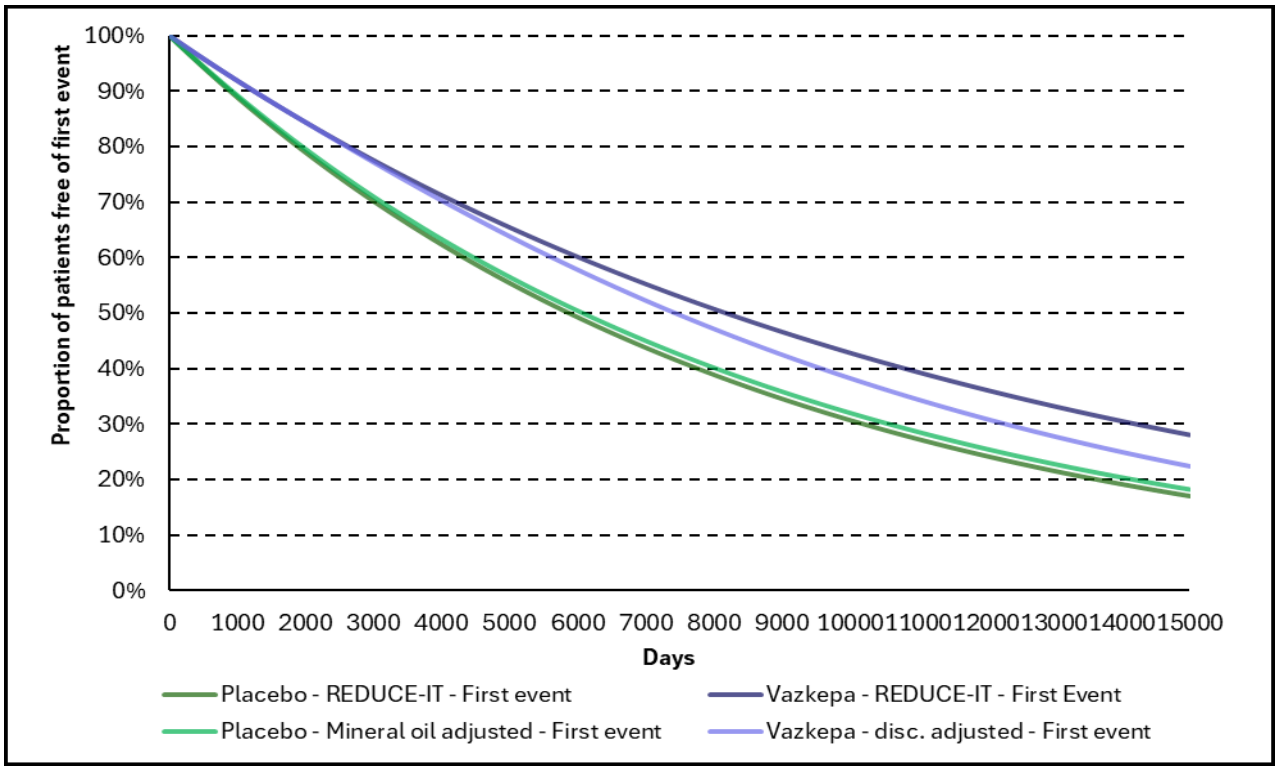
DMP mener at Amarin ikke har levert overbevisende evidens som tilsier at ikosapentetyl fører til en permanent risikoreduksjon for kardiovaskulære hendelser etter seponering.

På forespørsel fra DMP har Amarin inkludert en mulighet til å kunne justere relativ effekt ved seponering av ikosapentetyl i modellen. I tidligere innsendelser ble dette justert for ved å vekte overlevelsen i placeboarmen inn i intervensjonsarmen, mens det i nyere innsendelser er justert for ved å gradvis konvergere hasardraten i intervensjonsarmen med hasardraten i placeboarmen i takt med behandlingsavslutningen. Antagelser om hendelsesrater etter seponering har stor betydning for kostnadseffektivitetsestimatet. I DMPs hovedanalyse har vi ikke justert hasardraten i studieperioden (5 år), men bruker konvergerende hasardrater i takt med behandlingsavslutning for påfølgende år. Dette vil i praksis tilsvare at vi tillegger ikosapentetyl en behandlingseffekt som varer i om lag 5 år etter behandlingsavslutning, i henhold til hvordan Amarin har inkorporert dette alternativet (forskyvning av kurven i 5 år).



Figur 15. Hasardrater for placebo (illustrert justert med 3%), ikosapentetyl ujustert, og ikosapentetyl justert for seponering etter 5 år

Justerte og ujusterte overlevelseskurver for første hendelse i 3P-MACE i subgruppen sekundærprevensjon oppsummeres i Figur 16 under. Tilsvarende endring gjøres også for andre og tredje+ hendelse.



Figur 16. Overlevelseskurver ujustert, samt justert for seponering og mineralolje (illustrert med 3%). 3P-MACE i subgruppe sekundærprevensjon

DMPs konklusjon om modellering av relativ effekt
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Amarin, men endrer følgende:

- Modellert endepunkt baserer seg på 3P-MACE
- Legger til grunn at mineraloljen i placeboarmen hadde en negativ effekt som utgjør fra 3 % og opptil 10 % av den relative effektstørrelsen observert i REDUCE-IT. DMP mener det er sannsynliggjort at den sanne verdien ligger innenfor dette intervallet.
- Legger til grunn at seponering av ikosapentetyl gjør at behandlingseffekten avtar.

DMP vurderer at den innleverte analysen og rammeverket i modellen er suboptimal og at ingen av de mulige alternativene produserer det «riktige» resultatet. DMP har lagt til grunn de fakta vi mener er sannsynliggjort gitt tilgjengelig dokumentasjon og innlevert modell.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med ikosapentetyl er blødning (11,8 % vs. 9,9 % med placebo), perifert ødem (6,5 % vs. 5,0 %), atrieflimmer (5,3 % vs. 3,9 %), forstoppelse (5,4 % vs. 3,6 %), smerter i muskler og skjelett (4,3 % vs. 3,2 %) og urinsyregikt (4,2 % vs. 3,1 %) [14].

Alvorlige blødningshendelser ble rapportert hyppigere med ikosapentetyl enn med placebo når de ble gitt i kombinasjon med et antitrombotisk middel (3,4 % vs. 2,6 %). De hyppigst observerte blødningshendelsene med ikosapentetyl var gastrointestinal blødning (3,1 %), blåmerke (2,5 %), blod i urin (1,9 %) og neseblødning (1,5 %) [37]

Atrieflimmer eller -flutter, som krevde sykehusinnleggelse i 24 timer eller mer, forekom hos 3 % i ikosapentetyl-armen sammenlignet med 2 % i placebo-armen. Atrieflimmer og -flutter ble rapportert hyppigere hos pasienter med en anamnese med atrieflimmer/-flutter som fikk ikosapentetyl enn hos de som fikk placebo (12,5 % vs. 6,3 %) [37]

Forstoppelse ble rapportert hyppigere med ikosapentetyl enn med placebo i REDUCE-IT, men denne forskjellen kan ha blitt påvirket av at mineralolje (4 ml/dag) i placeboarmen kan ha en liten lakserende effekt [37].

I REDUCE-IT var det totalt 3,7 % av studiedeltagerne som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger, noen flere i placebo-gruppen (4,0 %) enn i ikosapentetyl-gruppen (3,4 %). Denne forskjellen skyldtes i hovedsak diaré (1,6 % med placebo/mineralolje vs. 1 % med ikosapentetyl). Kvalme og smerter i muskler/skjelett var de hyppigste årsakene til seponering i ikosapentetyl-gruppen sammenlignet med placebo [14].

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser som forekom med en statistisk signifikant forskjell mellom armene i REDUCE-IT, se Tabell 16.

Tabell 15 Uønskede hendelser inkludert i den helseøkonomiske modellen

Uønsket hendelse	Ikosapentetyl	Placebo
Perifert ødem	6,5 %	5,0 %
Forstoppelse	5,4 %	3,6 %
Atrieflimmer	5,3 %	3,9 %
Blødning	11,8 %	9,9 %

I den helseøkonomiske modellen har Amarin inkludert nyttetap (se kapittel 3.6.3) og kostnader (se kapittel 3.7.5) som følge av uønskede hendelser.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til ikosapentetyl er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er relevant.

Ikosapentetyl er generelt godt tolerert og har håndterbare bivirkninger. Noen av bivirkningene kan få betydning for etterlevelse av behandlingen, f.eks. gastrointestinale plager.

Potensielt alvorlige bivirkninger er atrieflimmer og blødninger, som ble rapportert hyppigere med ikosapentetyl enn med placebo i REDUCE-IT. EMA skriver at økt blødningsrisiko kan være assosiert med lavere tromboserisiko, som igjen kan bidra til effekt på kardiovaskulære utfall [14]. Økt risiko for atrieflimmer er også rapportert i andre studier med omega-3-fettsyrer [38, 39]. Ifølge preparatomtalen skal pasientene, særlig de med en anamnese med atrieflimmer eller -flutter, overvåkes for kliniske tegn på atrieflimmer eller -flutter (f.eks. dyspné, palpitasjoner, synkope/svimmelhet, ubehag i brystet, blodtrykksendringer og uregelmessig puls). [37]

Uønskede hendelser er inkludert i den innsendte helseøkonomiske analysen, med nyttetap og kostnader, men har marginal innvirkning på resultatet.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP endrer ikke Amarins modellering av uønskede medisinske hendelser.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det ble ikke samlet inn livskvalitetsdata i REDUCE-IT.

Innsendt helseøkonomisk modell

Amarin har brukt eksterne kilder for å informere nytteverdier i modellen. Kilde for baseline nytteverdi er en metaanalyse av Stevanović et al. 2016 [40]. Kilde for nytteverdier ved akutte kardiovaskulære hendelser (MI, hjerneslag, revaskularisering, ustabil angina) og påfølgende («post») tilstander er NICE CG181 [41]. Kildene er basert på et litteratursøk utført for Amarin.

Tabell 16 Nytteverdier i innsendt helseøkonomisk modell fra Amarin

State	Multiplier	Utility value: mean (standard error)	Reference	Note
Baseline utility – established CVD	-	0.765	Stevanović *et al.* 2016[26]	Utility sourced from meta-analysis of 40 studies.
Acute - nonfatal MI	0.760	0.578 (0.018)	NICE CG181 [29]	NICE guideline value
Acute - nonfatal stroke	0.628	0.478 (0.040)	NICE CG181 [29]	
Acute - coronary revascularisation	0.808	0.615 (0.038)	NICE CG181 [29]	
Acute - unstable angina	0.770	0.586 (0.038)	NICE CG181 [29]	
Post - nonfatal MI	0.880	0.669 (0.018)	NICE CG181 [29]	
Post - nonfatal stroke	0.628	0.478 (0.040)	NICE CG181 [29]	
Post - coronary revascularisation	0.880	0.669 (0.038)	NICE CG181 [29]	
Post - unstable angina	0.880	0.669 (0.018)	NICE CG181 [29]	
CV death	0.000	0.000 (0.000)	By definition	-
Death	0.000	0.000 (0.000)	By definition	-
AE disutility - peripheral edema	-	-0.005	Sullivan *et al.* (2016)[30]	Disutility derived from Sullivan *et al.* (2016)

Amarin antar at nyttetapet ved akutte hendelser varer i 60 dager, og at nyttetap ved påfølgende («post») tilstander vedvarer resten av pasientens levetid. Andre alternativer i innsendt modell for varighet av nyttetap ved akutte hendelser er 30 dager og 120 dager.

I modellen har Amarin benyttet nytteverdiene som multiplikatorer for å kombinere helsetilstander. For å illustrere Amarins metode, kan vi forestille oss en pasient som tidligere har blitt hospitalisert for ustabil angina og gjennomgått en revaskularisering. Nytteverdien (i «post»-stadiet) for denne pasienten regnes ut på følgende vis: $U_{CV1} * U_{post\text{-}UA} * U_{post\text{-}revasc.} = 0{,}765 * 0{,}880 * 0{,}880 = 0{,}592$. Siden utfallsmålet i modellen er et kompositttendepunkt, regnes det ut vektede nytteverdier basert på fordelingene av de forskjellige typene hendelser som utgjør utfallsmålet. Nytteverdien ved baseline kombineres med nytteverdi ved første hendelse, som kombineres med nytteverdi for andre hendelse, som igjen kombineres med nytteverdi ved tredje+ hendelse. Nytteverdiene i innsendt modell fra Amarin er vist i tabellen under.

Tabell 17 Nytteverdier i innsendt helseøkonomisk analyse fra Amarin, beregnet med multiplikativ metode

Utility values	5P-MACE (CG181)		3P-MACE (CG181)		5P-MACE * (Hainsworth)		3P-MACE (Hainsworth)	
	Vazkepa	Placebo	Vazkepa	Placebo	Vazkepa	Placebo	Vazkepa	Placebo
No event	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77
Event 1	0,58	0,59	0,56	0,56	0,61	0,61	0,63	0,63
Post event 1	0,65	0,65	0,63	0,63	0,61	0,61	0,63	0,63
Event 2	0,52	0,51	0,47	0,47	0,47	0,47	0,52	0,52
Post event 2	0,57	0,57	0,53	0,53	0,47	0,47	0,52	0,52
Event 3+	0,43	0,43	0,40	0,40	0,36	0,36	0,43	0,43
Post event 3+	0,50	0,49	0,47	0,47	0,36	0,36	0,43	0,43

*Benyttet i Amarin sin siste innsendte grunnanalyse

Amarin har inkludert nyttetap som følge av uønskede medisinske hendelser som forekom med en statistisk signifikant forskjell mellom armene i REDUCE-IT (se kapittel 3.6.2). Nyttetapsverdiene er hentet fra litteraturen, se Tabell 19 under.

Tabell 18 Nyttetap ved bivirkninger i innsendt helseøkonomiske modell (Kilde: innsendt dokumentasjon)

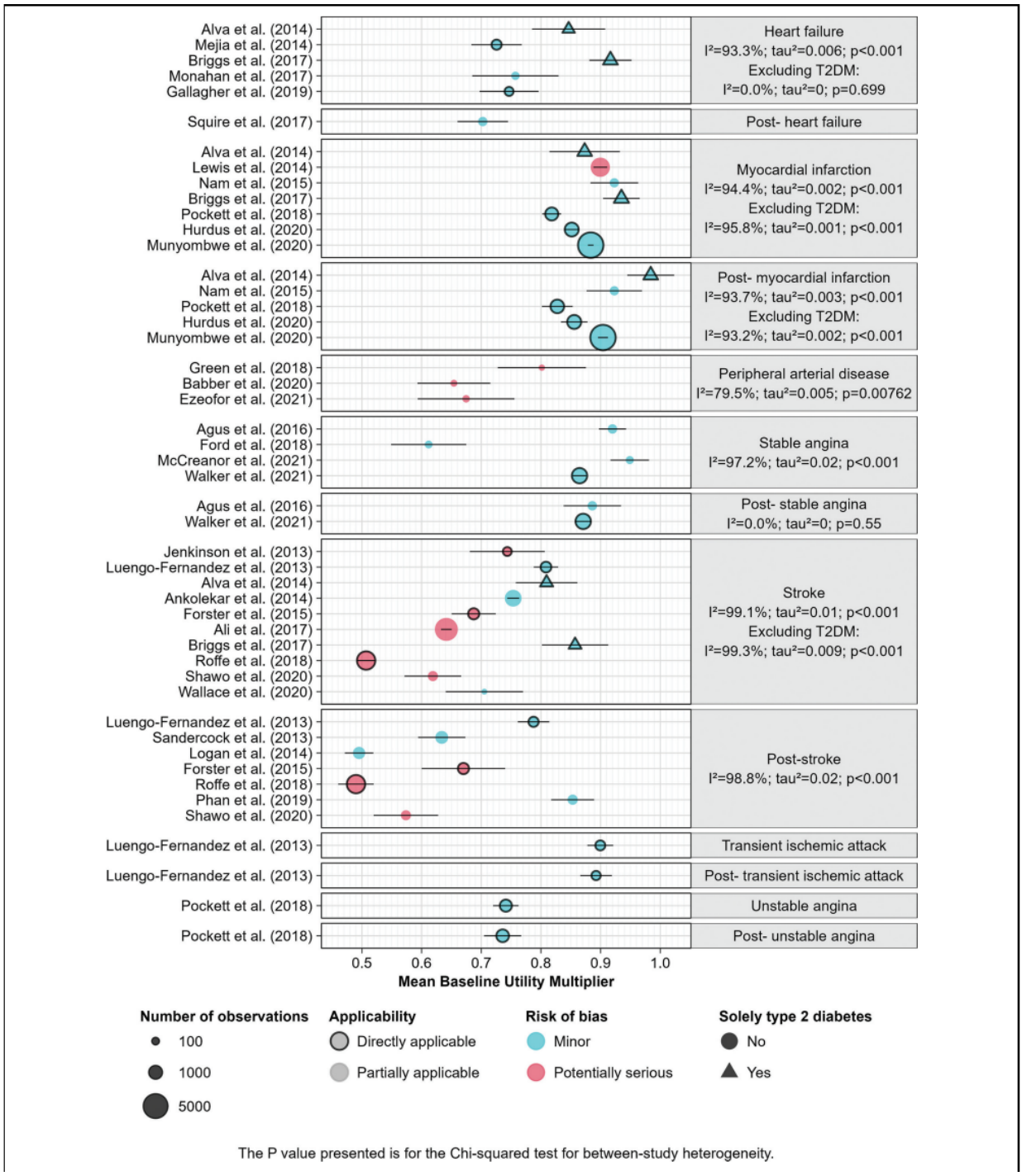
Adverse event disutility	Value	SE	References
Peripheral edema	-0.005	0.0008	Disutility: Sullivan *et al.* (2016)[30]
Constipation	-0.001	0.0009	Disutility: Christensen *et al.* (2016)[36]
Atrial fibrillation	-0.032	0.0071	Disutility: Steg *et al.* (2011[31]
Serious bleeding	-0.104	0.0260	Disutility: Tengs *et al.* (2000)[32]

Abbreviations: SE – standard error.

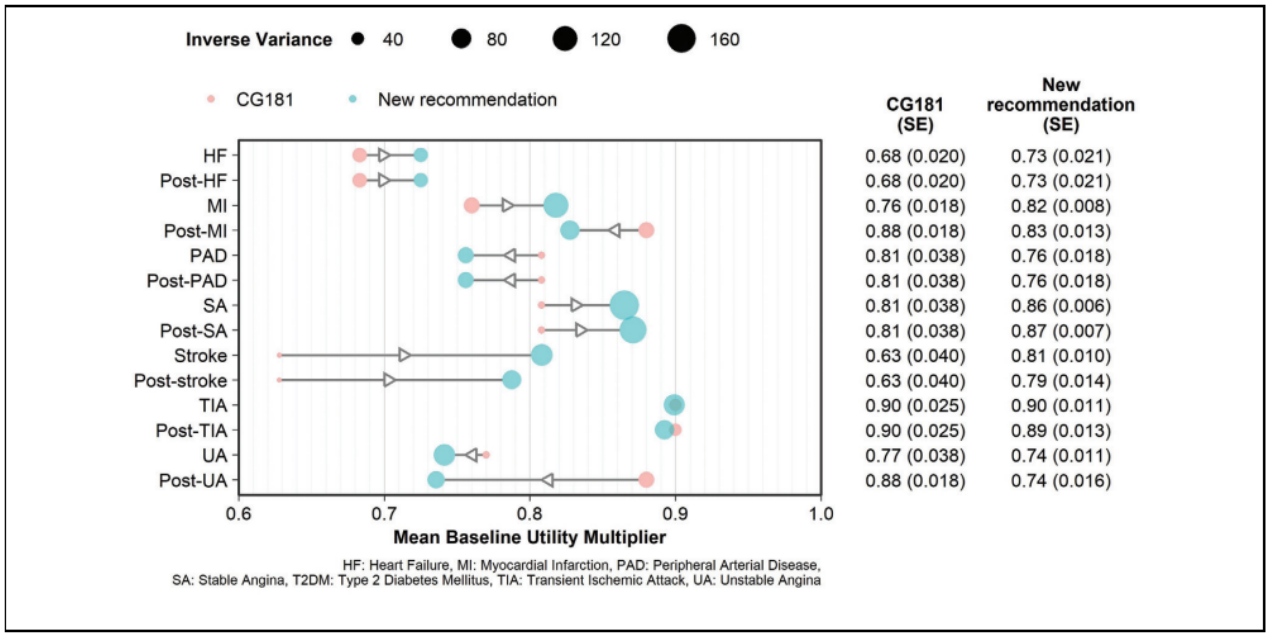
DMPs vurdering

DMP var overrasket over hvor få kilder litteratursøket til Amarin identifiserte. DMP fant et systematisk litteratursøk publisert i 2024 (Hainsworth et al. [42]), som identifiserte et betydelig større antall kilder til nyttevekter (kun EQ-5D fra Storbritannia), og som også drøftet verdiene brukt i NICE CG181 [41].

Under saksbehandlingen har DMP bedt Amarin om å presentere alternative verdier/kilder til nyttevekter og om en grundig drøfting og begrunnelse for valg av nyttevekter som benyttes, ved baseline, for CV-hendelser og uønskede hendelser, og om at varighet av nytteverdier/nyttetap ses i sammenheng med kilden for nytteestimatet, og hvilken tidsperiode som ligger til grunn for den målte verdien. Amarin ble også bedt om å inkludere en mulighet til å velge en minimumsmetode for kombinering av helsetilstander, dvs. dersom en pasient har flere tilstander samtidig er det den laveste nytteverdien av de forskjellige tilstandene som legges til grunn. Amarin har oppdatert modellen med de nytteverdiene som er anbefalt i Hainsworth et al. og inkludert minimumsmetode som et alternativ, men har ikke drøftet troverdigheten av nytteverdiene i egne analyser på en tilfredsstillende måte.



Figur 17. Nyttemultiplikatorer estimert av Hainsworth et al. [42]



Figur 18. Prefererte nyttemultiplikatorer estimert av Hainsworth et al. [42]

Kilde til nytteverdier

I NICE CG181 rapporten – brukt av Amarin i deres originale innsendelse – fremheves følgende:

> *"Though we believe these are the best available figures in each case, we acknowledge that they are sourced from multiple different studies, conducted in different settings, and which elicited quality of life preferences using different methods. As a result they may not be entirely consistent."*

Graver man litt nøyere i kildene finner man at grunnlaget for disse tallene ofte er svært tynt. Svært ofte er verdiene (oppgitt som «utility multiplier») basert på rene gjennomsnitt av nytteverdiene i forskjellige populasjoner, målt med forskjellige instrumenter, og er tidvis basert på rene antagelser uten underliggende datagrunnlag. De originale kildene er tidvis vanskelig å oppdrive da kilder ofte referer til eldre rapporter, som igjen refererer til eldre rapporter. Til tross for at disse verdiene er benyttet i tidligere metodevurderinger (Repatha 2019, Praluent 2016), regnes kildene som svært svake.

I en oppdatert innsendelse har Amarin inkludert de nyttemultiplikatorene som er anbefalt i Hainsworth et al. (se Figur 17), men Amarin har ikke drøftet overførbarheten av disse verdiene til modellen eller den aktuelle problemstillingen. Som man kan se fra Figur 17 spriker de potensielle verdiene identifisert av Hainsworth et al. betraktelig, spesielt for slag. Dette kan skyldes forskjeller i studerte populasjoner (alder, alvorligheten av slaget, måletidspunkt, etc). Estimatene er også i betydelig grad påvirket av skjønnsmessige vurderinger gjort av artikkelens forfattere.

Kombinering av helsetilstander

Amarin skriver følgende i innsendt dokumentasjon: *"Following discussions with clinical experts consulted during the model development, it was deemed likely that patients with multiple events would have worse utilities than those who would only experience a single event".* DMP er enig i at dette kan være en rimelig antagelse, men mener at metoden Amarin har brukt for å kombinere helsetilstander fører til urimelig lave nytteverdier. Dette igjen fører til at nyttegevinsten av behandlingen og alvorlighet av sykdommen overestimeres i den helseøkonomiske analysen.

Det finnes flere metoder for å kombinere helsetilstander [43], hvorav Amarin har benyttet multiplikativ metode.

Multiplikativ metode kan beskrives som følgende:

$$U_{A,B}^{mult} = U_{nA,nB} * \left(\frac{U_A}{U_{nA}}\right) * \left(\frac{U_B}{U_{nB}}\right)$$

Hvor *U* representerer nytteverdien (Utility), A og B representerer helsetilstand A og B, mens nA og nB representerer fravær av henholdsvis helsetilstand A og B.

Utrykket forenkles imidlertid ofte med en antagelse om at $U_{nA,nB}$, U_{nA}, U_{nB} alle tilsvarer perfekt helse (dvs. lik 1), som tilsier at man kan forenkle uttrykket til $U_{A,B}^{mult} = U_A * U_B$. Å anta at fravær av en spesifikk tilstand tilsvarer perfekt helse er en urimelig antagelse i de fleste tilfeller, men er metoden benyttet av Amarin. Dersom man måler den generelle befolkningens nytte, finner man sjeldent at de har perfekt helse. Nytteverdien DMP forholder seg til for en normalbefolkning i aldergruppen 51-70 år er 0,81 (Appendiks 2). Dersom man måler gjennomsnittlig nytte i en populasjon med en tilstand (eksempelvis $U_A = 0{,}81$) og finner en tilsvarende nytteverdi som normalbefolkningen ($U_{nA,nB} = 0{,}81$), er det rimelig å anta at tilstanden ikke er assosiert med et betydelig nyttetap, dersom man ikke samtidig måler verdien i en tilsvarende populasjon uten tilstanden (eksempelvis $U_{nA} = 0{,}90$). Det er ikke rimelig å multiplisere to eller flere helt normale nytteverdier (eksempelvis: 0,81 * 0,81 = 0,65) slik Amarin gjør.

Multiplikativ metode er generelt sett den anbefalte metoden for kombinering av helsetilstander. Imidlertid avhenger rimeligheten av estimatene på hvilke antagelser og forenklinger man gjør ved denne kombineringen. Verdiene i NICE CG181 er nytteverdier, som ikke er det samme som nytte-multiplikatorer. Hainsworth et al anbefaler eksplisitt at nytteverdiene i CG181 ikke brukes som nytte-multiplikatorer (utility multiplier), slik Amarin har gjort i sin innsendelse. DMP mener Amarin har gjort en urimelig forenkling ved å anta at nytteverdier for en tilstand kan brukes som en multiplikator.

Nytteverdiene fra NICE CG181 har blitt brukt som multiplikatorer på lignende vis i tidligere metodevurderinger, men DMP vurderer nå at dette ikke er riktig bruk av disse nytteverdiene, og at de derfor ikke kan legges til grunn i denne eller fremtidige metodevurderinger.

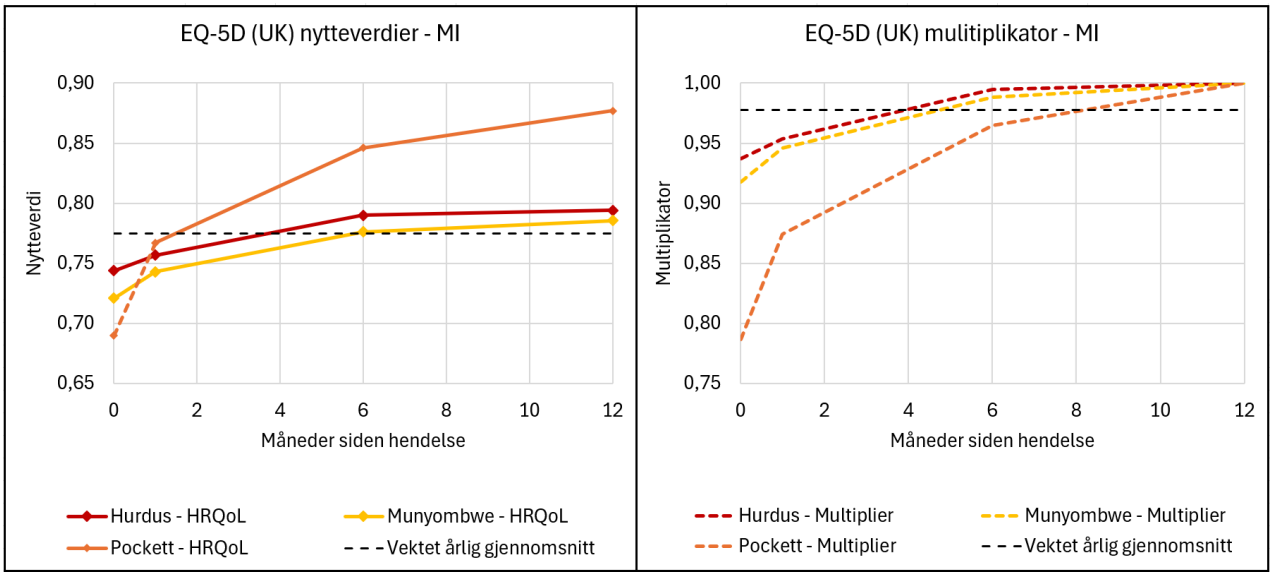
Nyttevekter beregnet av DMP ved baseline, ved hendelse og varig livskvalitetstap
DMP har gjentatte ganger kommunisert at vi mener Amarin ikke har tilstrekkelig begrunnet valg av nyttevekter, hverken ved baseline eller for de individuelle hendelsene. I mangel på tilfredsstillende svar har DMP funnet egne kilder, som vi mener bedre representerer nytteverdier og nytte-multiplikatorer for den aktuelle problemstillingen. Samtidig påpeker vi at DMP ikke har ressurser til å gjøre fullstendig litteratursøk, og at de valgte verdiene er et resultat av en mer pragmatisk tilnærming. DMP har tatt utgangspunkt i kildene identifisert i Hainsworth et al., men har gjort egne vurderinger av kilder og estimater med hensyn på overførbarhet og anvendelse i modellen. DMP har også søkt etter relevante norske kilder.

Hjerteinfarkt (Myocardial infarction - MI)
Tre av kildene for MI nevnt i Hainsworth et al. beskriver utvikling av livskvalitetsverdier over tid etter et hjerteinfarkt (Hurdus et al. 2020 [44], Munyombwe et al. 2020 [45], Pockett et al.2014 [46]). Alle kildene viser at pasienters livskvalitet er redusert, og deretter øker i tiden etter et infarkt, men det er forskjeller i baselineverdier, progresjonsrater og endelig livskvalitet etter 12 måneder mellom kildene. Pasientpopulasjonene i Hurdus et al. og Munyombwe et al. ser ut til å være nokså representative for pasienter i REDUCE-IT, mens pasientpopulasjonen i Pockett et al. mangler en god beskrivelse.

Alle kildene viser at pasienters livskvalitet er redusert over en lengre periode, samt at livskvaliteten nærmer seg eller når et platå etter 12 måneder. Den innsendte modellen hadde originalt tre relativt arbitrære alternativer for varighet av nyttetap ved akutte hendelser (30, 60, 120 dager). Det vil si at ingen av de predefinerte varighetene for akutt nyttetap ved en hendelse i modellen passer spesielt godt. Nytteverdiene for pasienter som har opplevd et infarkt er altså ikke konstante over de første 12 månedene, som må tas høyde for når man beregner én nytteverdi som skal gjelde for en lengre periode. DMP har derfor lagt til 365 dager som et alternativ for varighet av nyttetap i modellen og konvertert livskvaliteten om til en nytte-multiplikator. DMP har beregnet en gjennomsnittlig nytteverdi for perioden 0-12 måneder etter hendelsen, vektet basert på utvalgsstørrelsene fra de tre publikasjonene.

De heltrukne linjene i Figur 19 (venstre) viser nytteverdiene estimert i de tre publikasjonene, mens de stiplede linjene (høyre figur) er nytte-multiplikatoren estimert av DMP. Siden det ikke finnes livskvalitetsverdier fra før hendelsen eller en kontrollgruppe uten en hendelse, kan man ikke si om pasienter returnerer til sin opprinnelige livskvalitet eller om det er et permanent livskvalitetstap. Nytteverdiene etter 12 måneder er imidlertid på omtrent samme nivå som i den den generelle befolkningen på samme alder. DMP legger derfor til grunn at pasienter returnerer til sin opprinnelige livskvalitet etter hendelsen, og ikke får et permanent nyttetap ved hjerteinfarkt.

For MI har DMP estimert nyttemultiplikatoren til 0,978 for første år etter hendelsen, uten et varig nyttetap i påfølgende år. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig nytteverdi på 0,792 (0,81 * 0,978) i ett år etter et infarkt. Ved andre sykluslengder eller tidshorisonter vil andre verdier være mer relevante.



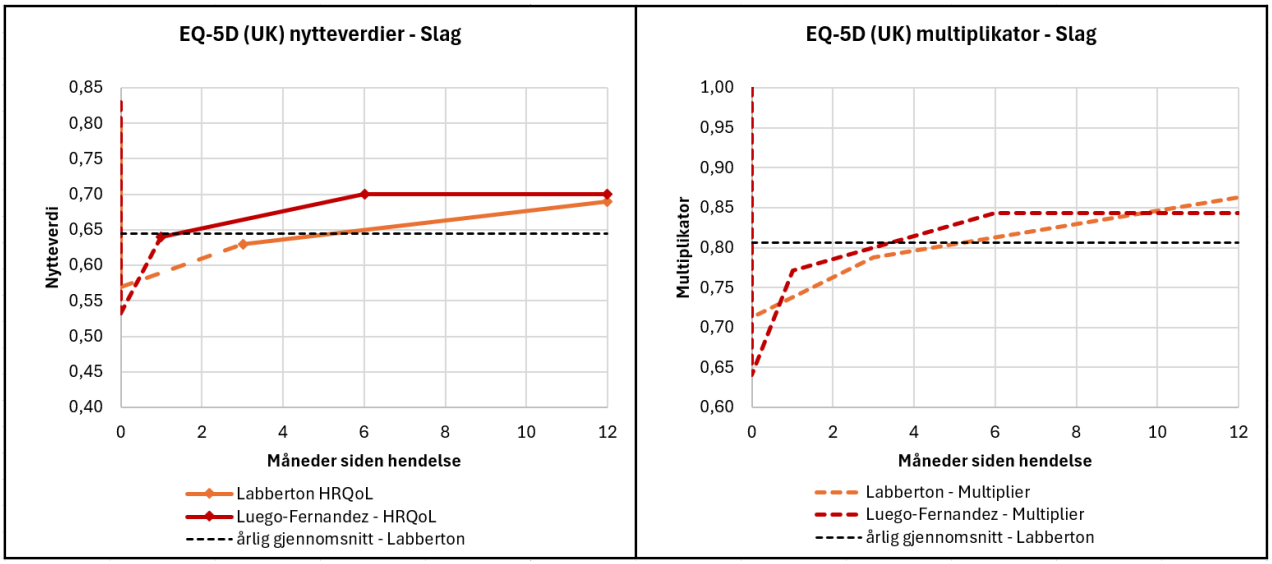
Figur 19. Publiserte nyttevekter for hjerteinfarkt (MI) og nytte-multiplikator estimert av DMP

Slag (Stroke)

Nytteverdiene for slag nevnt i Hainsworth et al. spriker betydelig. For slag har DMP identifisert en norsk kilde (Labberton et al. 2020 [47]) hvor man har målt nyttevekter for pasienter med slag 3 måneder og 12 måneder etter utskrivelse. Det vil si at vi mangler informasjon om nyttevektene kort tid etter hendelsen, men det er naturlig å tro de er lavere enn 3 måneder etter hendelsen. DMP lagt til grunn en verdi på 0,6 de første 3 månedene (stiplet linje). DMP har i likhet med MI antatt at nytteverdier har stabilisert seg etter 12 måneder. For slag er det imidlertid nevnt i kilden at denne nytteverdien er 0,11 poeng lavere enn den alders- og kjønnsjusterte populasjonsnormen. Dette kan tyde på at livskvaliteten er permanent redusert som følge av et slag. Antagelsen om permanent redusert livskvalitet støttes av nytteverdier publisert i Luengo-Fernandez et al. 2013 [48], som er en av kildene i Hainsworth et al. Nytteverdiene i Luengo-

Fernandez et al. samsvarer godt med de norske estimatene og publikasjonen inkluderer også nytteverdier fra en ekstern norm-populasjon (1:1 matching). Populasjonen er imidlertid betydelig eldre i sistnevnte publikasjon enn populasjonen i REDUCE-IT.

For slag har DMP estimert nytte-multiplikatoren til 0,806 basert på publikasjonen av Labberton et al. 2020, med en varig nyttemultiplikator på 0,863 i påfølgende år. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig nytteverdi på 0,653 (0,81 * 0,806) i ett år etter et slag, og 0,699 (0,81 * 0,863) i påfølgende år. Ved andre sykluslengder eller tidshorisonter vil andre verdier være mer relevante.



Figur 20. Publiserte nyttevekter for slag (stroke) og nyttemultiplikator estimert av DMP

Underliggende livskvalitet
Mange av kildene DMP har identifisert og benyttet for å beregne nytte-multiplikatorer ved akutte hendelser viser at livskvaliteten over tid går opp til verdier rundt 0,8. Dette er på nivå med det DMP bruker som verdi for normalbefolkningen i samme alder. DMP har derfor lagt til grunn at pasienter med «No event» har normal livskvalitet.

Tabell 19. Nytteverdier i DMPs helseøkonomiske analyse, beregnet med multiplikativ metode

Utility values	**3P-MACE**	
	Ikosapentetyl	**Placebo**
No event	0,81	0,81
Event 1	0,76	0,76
Post event 1	0,78	0,78
Event 2	0,74	0,74
Post event 2	0,77	0,77
Event 3+	0,75	0,73
Post event 3+	0,77	0,75

Samlet sett blir nytteverdiene betydelig høyere enn i Amarins analyse. Dette skyldes at utgangsverdien for populasjonen er høyere, multiplikatorverdiene er høyere (nærmere 1), samt at varigheten av nyttetapet er

satt til å vare 365 dager, i stedet for 60 dager. Slag antas å medføre permanent nyttetap i DMPs analyse, men representerer om lag kun 1/6 av hendelsene i 3P-MACE, noe som gjør at de vektede nytteverdiene i «post event»-stadier ikke er markant redusert fra «No event»-stadiet. MI – som ikke påfører permanent nyttetap i DMPs analyse – og CV-død – som naturligvis ekskluderer muligheten for «post-event»-stadier – utgjør majoriteten av hendelsene.

DMP har gjort en analyse hvor vi har komprimert ett års nyttetap ned til 30 dager i modellen, men det har minimalt utslag på estimert kostnadseffektivitet.

DMPs konklusjon om livskvalitet
DMP godtok ikke Amarins estimerte nyttevekter og ba Amarin om å levere alternativer. Dette ble ikke levert på tilfredsstillende vis, og DMP har derfor selv identifisert og estimert nytteverdier vi mener er mer troverdige. DMP har beholdt det metodologiske rammeverket i modellen, som tilsier at nytte-multiplikatorer benyttes og vektes i henhold til andelene som ble observert i REDUCE-IT. Varigheten av nyttetap ved hendelser er endret fra 60 dager til 365 dager. DMP har ikke endret Amarins antagelser rundt nyttetap ved uønskede medisinske hendelser. Aldersjustering av nyttevekter er lagt til som et scenario i Amarins analyser, men er utført i henhold til retningslinjer i DMPs hovedanalyse.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon
Legemiddelprisene i Amarin sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Amarin har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av ikosapentetyl.

Amarin har tilbudt en rabattert pris. Denne rabatten er konfidensiell, og vil ikke presenteres i denne rapporten, men er lagt til grunn for DMPs vedtak.

Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus (dag) (NOK)
Ikosapentetyl	120	998mg	1833,84	98%	100 %	61,13

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon
Amarin har tatt utgangspunkt i samtidig behandling i REDUCE-IT. Kostnaden for ezetimib og statiner inngår i begge behandlingsarmer i modellen.

Tabell 21. Legemiddelkostnader for bakgrunnsbehandling i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Ezetimib	100	10 mg	160,88	100%	7,45%	0,12
Statiner	Lav dose		1,94*	100%	4,1%	2,11
	Medium dose		1,99*		60,3%	
	Høy dose		2,36*		35,2%	

*gjennomsnitt kostnad per enhet for forskjellige statiner

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader
DMP legger til grunn det samme som Amarin.

3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Uønskede hendelser er antatt å forekomme med en fast sannsynlighet gjennom hele modellens tidshorisont.

Tabell 22. Kostnader tilknyttet uønskede medisinske hendelser i innsendt helseøkonomisk analyse

Adverse event	Unit cost (NOK)	Probability over cycle		Total costs per cycle		Source
		Vazkepa	SoC	Vazkepa	SoC	
Peripheral Edema	778,00	0,00004	0,00003	0,03	0,02	1 specialist visit
Constipation	355,00	0,00003	0,00002	0,01	0,01	1 GP visit
Atrial Fibrillation	28 005	0,00003	0,00002	0,81	0,60	DRG 139
Serious Bleeding	38 768	0,00001	0,00001	0,57	0,45	Wislöf et al (2014) GI bleed. CPI inflated
Total				1,42	1,07	

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP legger til grunn det samme som Amarin. Uønskede hendelser har svært begrenset betydning for analysen.

3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

De totale kostnadene tilknyttet de forskjellige hendelsene telles første dag av hendelsen. Påfølgende kostnader i «post-event» telles fortløpende fram til neste hendelse eller død.

Kostnader er primært hentet fra NorCaD-modellen utarbeidet av Kunnskapssenteret/FHI [49]. For revaskularisering er kostnaden estimert via et vektet snitt av kostnad for DRG 125 (Diagnostisk perkutan hjerteprosedyre u/ kompliserende hjertelidelse) og DRG 108 (Op på hjerte og store intratorakale kar ITAD).

Alle kostnader er KPI justert til gjennomsnitt for 2023.

Tabell 23. Kostnader for akutte hendelser i innsendt helseøkonomisk analyse

Event	Cost per cycle	Source
Nonfatal MI		
Acute period	188 986	NorCaD (2008)
Post event	12,86	NorCaD (2008)
Nonfatal Stroke		
Acute period	258 255	NorCaD (2008)
Post event	295,73	NorCaD (2008)
Coronary Revascularization		
Acute period	51 624	Weighted average
Percutaneous coronary intervention (PCI)	29 259	DRG 125 Diagnostisk perkutan hjerteprosedyre u/ kompliserende hjertelidelse. Helsedirektoratet 2024
Coronary artery bypass graft surgery (CABG)	399 749	DRG 108 Op på hjerte og store intratorakale kar ITAD (Helsedirektoratet, 2024)
Ratio of PCI:CABG	15,57	2023. Norsk Hjertekirurgiregister Årsrapport for 2023
Post event	7,52	Korman et al (2018), Hallberg et al (2016)
Unstable Angina		
Acute period	122 032	NorCaD (2008)
Post event	9,33	NorCaD (2008)
Cardiovascular Death		
Total	68 383	NorCaD (2008)

DMPs vurdering

NorCAD-modellen er benyttet som kilde i svært mange metodevurderinger innen hjerte-karsykdommer, men kilden er snart 20 år gammel. Amarin har KPI-justert de totale kostnadene presentert i NorCAD-modellen fra 2005 til 2023, men hverken kostnadsvektene eller verdien av en DRG-vekt er oppdatert. DMP har oppdatert verdier for MI og kardiovaskulær død og finner at estimatene avviker en del. Det originale kostnadsestimatet fra NorCaD-modellen for akutt MI på 114 932 kroner blir 180 986 kroner (KPI-justert fra 2005 til 2023), mens ved å oppdatere de underliggende verdiene blir den totale kostnaden av akutt MI 146 914 kroner. En del forutsetninger, bl.a. andel sykehus med tilgang til PCI-utstyr, har trolig endret seg siden artikkelen ble skrevet. En publikasjon fra 2018 [50], kan imidlertid tyde på at estimatet fremdeles holder seg.

Kostnadsestimatene fra NorCaD for MI og UA inneholder allerede kostnader for revaskularisering. Det blir derfor en dobbeltelling å inkludere kostnadene for en revaskularisering kort tid etter en MI/UA. De valgte DRG kodene (108, 125) fremstår ikke som de mest relevante. Variasjoner av 112 (PCI med/uten AMI) fremstår mer relevante og er de som inkluderes i NorCaD-modellen. DMP legger til grunn 3P-MACE i beregning av kostnadseffektivitet, og har derfor ikke endret eller oppdatert estimatet for revaskularisering.

I Amarins modellering med 3P-MACE inngår likevel kostnader tilknyttet revaskularisering og ustabil angina. Dette ekskluderes fra DMPs analyser, av grunner tidligere beskrevet.

Tabell 24. Kostnader ved akutte hendelser i DMPs helseøkonomiske analyse

Event	Cost per cycle	Source
Nonfatal MI		
Acute period	146 914	NorCaD (2008). Oppdatert av DMP
Post event	12,86	NorCaD (2008). Uendret fra Amarins analyse
Nonfatal Stroke		
Acute period	258 255	NorCaD (2008). Uendret fra Amarins analyse
Post event	295,73	NorCaD (2008). Uendret fra Amarins analyse
Cardiovascular Death		
Total	60 611	NorCaD (2008). Oppdatert av DMP

DMP har bedt Amarin om å fordele kostnader tilknyttet hendelser over en tidsperiode, heller enn å telle alle kostnader på hendelsesdagen. Dette for å unngå dobbeltelling ved raskt forekommende hendelser. Dette gjorde Amarin i modellversjon 10.1. Da DMP har endret tidsperioden nyttetap forekommer (til 365 dager) og kostnader er tilknyttet samme parameter, benytter DMP modellversjon 8.3 hvor denne endringen ikke er gjort. Dette har ikke stor betydning for analysen, spesielt når man modellerer på 3P-MACE da det er lengre tid mellom hendelser, siden revaskularisering som andre og tredje+ hendelse utgår.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier
DMP legger i hovedsak til grunn det samme grunnlaget som Amarin, men har oppdatert verdiene i henhold til gjeldende kostnadsvekter og enhetspris per DRG-poeng hvor tilgjengelig.

3.8 Usikkerhetsmomenter oppsummert

Følgende usikkerhetsmomenter er det justert for i DMPs hovedanalyse, med justeringer som ansees som tilstrekkelige til at det ikke er større gjenstående usikkerhet enn det som kan forventes:

- Sykdomsforløp etter seponering av ikosapentetyl
- Indirekte behandlingseffekt på ikke-kardiovaskulær død
- Varighet og størrelse av nyttetapsverdier
- Dobbeltelling av hendelser, nyttetap og kostnader tilknyttet 5P-MACE

Disse punktene medfører ikke trekk i statens betalingsvillighet for ikosapentetyl.

Følgende momenter er delvis adressert, men med gjenstående usikkerhet av betydning:

- Negativ effekt av mineralolje i komparatorarmen
- Usikker framskriving av effekt på påfølgende hendelser

Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet jf. Prioriteringsmeldingen og legemiddelforskriften § 14-5 fjerde ledd. DMP vurderer at gjenstående usikkerhet er betydelig, til tross for justeringer beskrevet over, og at det dermed er grunnlag for trekk i statens betalingsvillighet for ikosapentetyl.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Amarin har i løpet av saksbehandlingen oversendt mange versjoner av den helseøkonomiske modellen. Den seneste versjonen er markert versjon 10.1, innsendt 10/12/2024. DMP tar i sin hovedanalyse utgangspunkt i versjon 8.3, innsendt 22/11/2024.

I Tabell 26 under presenteres resultatene av den helseøkonomiske modellen slik de ble tilsendt i versjon 8.3. Endringen til versjon 10.1 inkluderer et alternativ om bruk av minimumsmetode på nyttevekter, framskrivning av endepunkt med avhengige kurver, og en endring av hvordan kostnader telles. Ved endringen av kostnadsberegning er IKER i Amarins innsendte modell 226 517 kr/QALY.

Antagelser:

- Subgruppe sekundærprevensjon
- Modellert på 5P-MACE
- Ingen negativ effekt av mineralolje
- Framskrivning med uavhengige kurver, eksponentiell funksjon for alle hendelser
- Eksponentiell kurve for behandlingsseponering
- Behandlingseffekt upåvirket av seponering
- Nyttevekter basert på verdier i Hainsworth et al. 2020, ikke aldersjustert
- Ikke-kardiovaskulær død basert på HR for ikke-CV, ikke-cancer død, ikke aldersjustert

Tabell 25. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ikosapentetyl	**Placebo**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	277 804	172 349	105 455
Totale QALYs Totale leveår	7,711 10,893	7,177 10,521	0,534 0,372
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	197 558 283 583		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

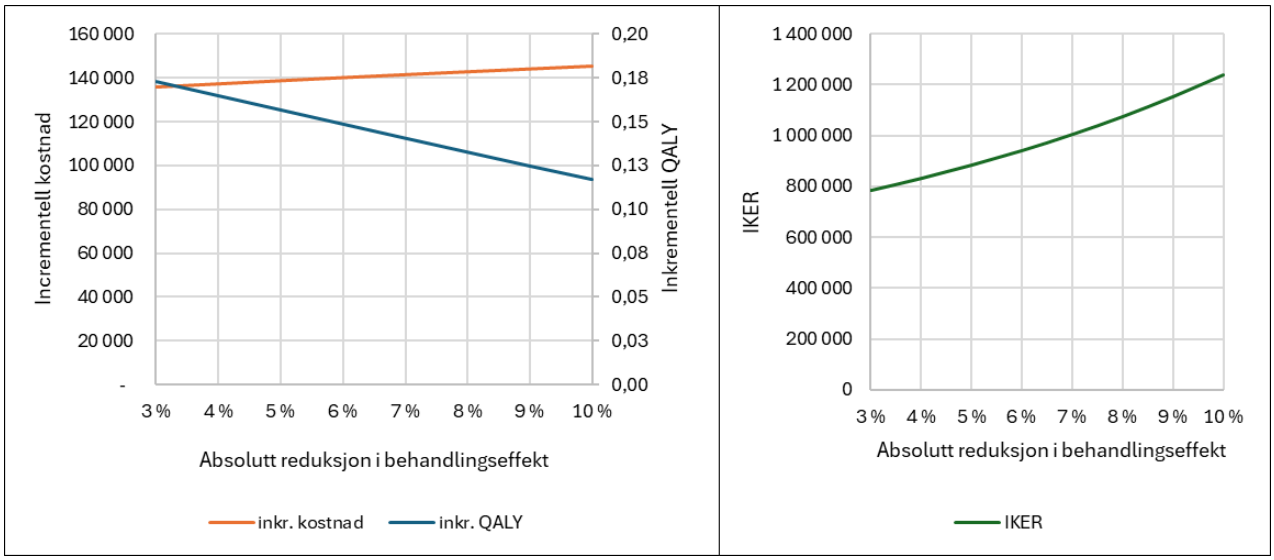
Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Amarins analyse bortsett fra følgende:

- Modellert på 3P-MACE
- Negativ effekt av mineralolje
- Weibull-kurve for behandlingsseponering
- Behandlingseffekt avtar proporsjonalt med seponering
- Nyttevekter basert på DMPs egne estimater, aldersjustert i henhold til retningslinjer
- Ikke-kardiovaskulær død tilsvarende normalbefolkning

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 26. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Mineraloljeeffekt variert mellom 3 % og 10 %.

	Ikosapentetyl	**Dagens standardbehandling**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	306 861 – 305 179	171 155 – 159 817	135 706 – 145 362
Totale QALYs Totale leveår	9,980 – 10,012 12,642 – 12,684	9,807 – 9,895 12,448 – 12,550	0,173 – 0,117 0,194 – 0,133
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	786 460 – 1 241 609 698 327 – 1 090 145		
Absolutt prognosetap (APT)	2,3 - 2,1		



Figur 21. Hovedanalyse - Inkrementell kostnad, QALY, og IKER, avhengig av antatt negativ effekt av mineralolje

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med dagens standardbehandling. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2.

Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder (Justering for negativ effekt av mineralolje)	**A**	**64** (3 %)	**64** (10 %)
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	17	17
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	14,7	14,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**2,3**	**2,1**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 2 QALY.

DMP vurderer at beregnet APT, det vil si at aktuelle pasienter i gjennomsnitt taper 2 QALY, synes mest sannsynlig gitt populasjonens alder (64 år) og forekomsten av CV-hendelser i komparatorarmen. Pasientene har fastslått kardiovaskulær sykdom og forhøyede triglyserider, og dermed økt risiko for CV-hendelser, men flertallet av pasientene i komparatorarmen (75 %) opplevde ingen CV-hendelse i løpet av 5 år i REDUCE-IT. Resultatet synes også rimelig sammenlignet med APT som er beregnet for lignende populasjoner i tidligere metodevurderinger. I metodevurderingen av PCSK9-hemmeren evolokumab i 2019 ble APT beregnet til 4,0 – 5,3 for pasienter med ASCVD og LDL-C >3,6 mmol/l eller ASCVD og LDL-C >2,6 mmol/L samt en tilleggsrisiko. Selv om populasjonen i evolokumab-vurderingen var noe eldre (71 år) og hadde noe lavere triglyseridnivå (1,5 mmol/l) ved baseline sammenlignet med aktuell ikosapentetyl-populasjon, tilsier det høye LDL-C-nivået ved baseline (hhv. 4,4 mmol/l uten tilleggsrisiko og 3,3 mmol/l med tilleggsrisiko) at evolokumab-populasjonen har mer alvorlig sykdom. Bruk av nyere og mer relevante kilder for nyttevekter (se kapittel 3.6.3) påvirker også beregnet APT. I metodevurderingen av PCSK9-hemmeren alirokumab i 2016 ble APT beregnet til 6,2 for familiær hyperkolesterolemi. Høyere APT kan forklares med yngre populasjon (52 år), høyere LDL-C (4,3 mmol/l) og andre nyttevekter.

5. Konklusjon

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

DMP mener at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen.

.

Referanser

1. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC).* European Heart Journal, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
2. ehandboken.ous-hf.no. *Hypertriglyseridemi - høy verdi av triglyserider i blodet*. Available from: https://ehandboken.ous-hf.no/document/119699.
3. Ohm, J., et al., *Lipid levels achieved after a first myocardial infarction and the prediction of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease.* International Journal of Cardiology, 2019. **296**: p. 1-7.
4. Kringeland E, S.G., Forster RB, Akerkar R, Eriksen *Hjerte- og karregisteret - Rapport for 2022. (The Norwegian Cardiovascular Disease Registry – Report for 2022)*, Folkehelseinstituttet, Editor. 2023.
5. Pedersen, E., et al., *Adherence to prescription guidelines and achievement of treatment goals among persons with coronary heart disease in Tromsø 7.* BMC Cardiovascular Disorders, 2021. **21**(1): p. 44.
6. Retterstøl, K., et al., *Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics.* Lipids Health Dis, 2017. **16**(1): p. 115.
7. Helsedirektoratet. *Forebygging av hjerte- og karsykdom*. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom.
8. Helsedirektoratet. *Omega-3 konsentrat*. 2025; Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/omega-3-konsentrat.
9. Bhatt, D.L., et al., *Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia.* New England Journal of Medicine, 2019. **380**(1): p. 11-22.
10. Manson, J.E., et al., *Marine n−3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer.* New England Journal of Medicine, 2019. **380**(1): p. 23-32.
11. Ballantyne, C.M., et al., *Icosapent Ethyl Effects on Fatty Acid Profiles in Statin-Treated Patients With High Triglycerides: The Randomized, Placebo-controlled ANCHOR Study.* Cardiol Ther, 2019. **8**(1): p. 79-90.
12. Budoff, M.J., et al., *Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial.* Eur Heart J, 2020. **41**(40): p. 3925-3932.
13. Munkhaugen, J., et al., *Is the novel LDL-cholesterol goal <1.4 mmol/L achievable without a PCSK9 inhibitor in a chronic coronary population from clinical practice?* European Journal of Preventive Cardiology, 2020. **28**(8): p. e10-e11.
14. EMA, *Assessment report (EPAR) Vazkepa*. 2021.
15. Legemiddelregisteret. Available from: https://statistikk.fhi.no/lmr.
16. Kalstad, A.A., et al., *Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction.* Circulation, 2021. **143**(6): p. 528-539.
17. FDA, *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting November 14, 2019*
18. Neumann, F.-J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.* European Heart Journal, 2018. **40**(2): p. 87-165.
19. Olshansky, B., et al., *Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies.* European Heart Journal Supplements, 2020. **22**(Supplement_J): p. J34-J48.
20. Ballantyne, C.M., et al., *Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study).* Am J Cardiol, 2012. **110**(7): p. 984-92.
21. Gholamhosseini, S., et al., *ω-3 fatty acid differentially modulated serum levels of IGF1 and IGFBP3 in men with CVD: a randomized, double-blind placebo-controlled study.* Nutrition, 2015. **31**(3): p. 480-4.
22. Agh, F., et al., *Omega-3 Fatty Acid Could Increase One of Myokines in Male Patients with Coronary Artery Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Arch Iran Med, 2017. **20**(1): p. 28-33.
23. Steigmann, F., et al., *Influence of mineral oil in-gestion on the plasma vitamin A level.* Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1950. **36**: p. 993.

24. Schwartz, G.G., et al., *Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome.* New England Journal of Medicine, 2018. **379**(22): p. 2097-2107.
25. Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.* New England Journal of Medicine, 2017. **376**(18): p. 1713-1722.
26. Legemiddelhåndboka. *Legemiddelhåndboka*. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/L8.15.1/Statiner.
27. Nicholls, S.J., et al., *Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial.* Jama, 2020. **324**(22): p. 2268-2280.
28. Bostrom, J.A., J.A. Beckman, and J.S. Berger, *Summoning STRENGTH to Question the Placebo in REDUCE-IT.* Circulation, 2021. **144**(6): p. 407-409.
29. Doi, T., A. Langsted, and B.G. Nordestgaard, *A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs.* Eur Heart J, 2021. **42**(47): p. 4807-4817.
30. Ridker, P.M., et al., *Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1β, Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy.* Circulation, 2022. **146**(5): p. 372-379.
31. EMA. *Omega-3 acid ethyl esters - containing medicinal products for oral in use in secondary prevention after myocardial infarction - referral*. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-acid-ethyl-esters-containing-medicinal-products-oral-use-secondary-prevention-after-myocardial-infarction.
32. Miyauchi, K., et al., *Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy–Statin and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA).* Circulation, 2024. **150**(6): p. 425-434.
33. Nosaka, K., et al., *Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study.* International Journal of Cardiology, 2017. **228**: p. 173-179.
34. Yokoyama, M., et al., *Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis.* The Lancet, 2007. **369**(9567): p. 1090-1098.
35. Watanabe, T., et al., *A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins.* Journal of Cardiology, 2017. **70**(6): p. 537-544.
36. Boden, W.E., et al., *Profound reductions in first and total cardiovascular events with icosapent ethyl in the REDUCE-IT trial: why these results usher in a new era in dyslipidaemia therapeutics.* Eur Heart J, 2020. **41**(24): p. 2304-2312.
37. EMA, *Vazkepa Praparatomtale*.
38. Huh, J.H. and S.H. Jo, *Omega-3 fatty acids and atrial fibrillation.* Korean J Intern Med, 2023. **38**(3): p. 282-289.
39. Myhre, P.L., et al., *Omega-3 fatty acid supplements and risk of atrial fibrillation and 'micro-atrial fibrillation': A secondary analysis from the OMEMI trial.* Clinical Nutrition, 2023. **42**(9): p. 1657-1660.
40. J, S., et al., *Multivariate Meta-Analysis of Preference-Based Quality of Life Values in Coronary Heart Disease.* PLoS ONE 11(3): e0152030., 2016.
41. NICE, *NICE clinical guideline CG181 Lipid modification Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease - Appendices*. 2014.
42. Hainsworth, R., et al., *International Systematic Review of Utility Values Associated with Cardiovascular Disease and Reflections on Selecting Evidence for a UK Decision-Analytic Model.* Med Decis Making, 2024. **44**(2): p. 217-234.
43. Ara, R. and A. Wailoo, *Using Health State Utility Values in Models Exploring the Cost-Effectiveness of Health Technologies.* Value in Health, 2012. **15**(6): p. 971-974.
44. Hurdus, B., et al., *Association of cardiac rehabilitation and health-related quality of life following acute myocardial infarction.* Heart, 2020. **106**(22): p. 1726.
45. Munyombwe, T., et al., *Quality of life trajectories in survivors of acute myocardial infarction: a national longitudinal study.* Heart, 2020. **106**(1): p. 33-39.
46. Pockett, R.D., et al., *Health Utility in Patients Following Cardiovascular Events.* Value Health, 2014. **17**(7): p. A328.

47. Labberton, A.S., et al., *The association of stroke severity with health-related quality of life in survivors of acute cerebrovascular disease and their informal caregivers during the first year post stroke: a survey study.* Quality of Life Research, 2020. **29**(10): p. 2679-2693.
48. Luengo-Fernandez, R., et al., *Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study.* Neurology, 2013. **81**(18): p. 1588-95.
49. Wisløff, T., et al., *Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions*
50. Iversen, T. and U. Häkkinen, *Comparative treatment costs for patients with acute myocardial infarction between Finland and Norway.* Nordic Journal of Health Economics, 2018. **6**(2).
51. Stavem, K., et al., *General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys.* Health Qual Life Outcomes, 2018. **16**(1): p. 204.

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

3P MACE	**Ikosapentetyl**			
Distribution	AIC	Rank	BIC	Rank
First event				
Exponential	7 494	1	7 500	1
Weibull	-	-	-	-
Gompertz	7 494	2	7 506	2
Log-logistic	7 495	3	7 507	3
Lognormal	7 501	5	7 513	4
Generalised Gamma	7 496	4	7 514	5
Second event				
Exponential	1 467	5	1 473	3
Weibull	-	-	-	-
Gompertz	1 446		1 458	
Log-logistic	1 455	2	1 467	2
Lognormal	1 462	4	1 474	4
Generalised Gamma	1 457	3	1 475	5
Third plus event				
Exponential	359	4	365	1
Weibull	-	-	-	-
Gompertz	354		365	2
Log-logistic	355	2	367	3
Lognormal	356	3	368	4
Generalised Gamma	374	5	392	5

3P MACE	**Placebo**			
Distribution	AIC	Rank	BIC	Rank
First event				
Exponential	9 826	4	9 832	2
Weibull	-	-	-	-
Gompertz	9 823	3	9 835	3
Log-logistic	9 817	1	9 829	1
Lognormal	9 833	5	9 845	5
Generalised Gamma	9 820	2	9 838	4
Second event				
Exponential	2 446	5	2 452	5
Weibull	-	-	-	-
Gompertz	2 417		2 429	4
Log-logistic	2 411	4	2 423	2
Lognormal	2 414	2	2 426	3
Generalised Gamma	1 703	1	1 721	1
Third plus event				
Exponential	680	5	686	4
Weibull	-	-	-	-
Gompertz	670		682	3
Log-logistic	668	1	680	1
Lognormal	668	2	680	2
Generalised Gamma	671	4	689	5

Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

1) Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:
2) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A.
3) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALYsA. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[2]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[3] . Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
4) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
5) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
6) APT = $QALYs_A – P_A$

[2] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.

[3] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[4] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [5]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[6], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[7].

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* [51], delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[8] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[9] av rådata fra Stavem et al[10]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[11]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[4] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

[5] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

[6] Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

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

[8] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

[9] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

[10] Stavem- personlig kommunikasjon

[11] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected	HSUV	Age	Expected	HSUV	Age	Expected	HSUV
0	70,7	0.926	**36**	38,5	0.870	**72**	11,4	0.808
1	69,9	0.926	**37**	37,6	0.870	**73**	10,8	0.808
2	69,0	0.926	**38**	36,8	0.870	**74**	10,1	0.808
3	68,1	0.926	**39**	35,9	0.870	**75**	9,5	0.808
4	67,2	0.926	**40**	35,1	0.870	**76**	9,0	0.808
5	66,2	0.926	**41**	34,3	0.846	**77**	8,4	0.808
6	65,3	0.926	**42**	33,4	0.846	**78**	7,8	0.808
7	64,4	0.926	**43**	32,6	0.846	**79**	7,3	0.808
8	63,5	0.926	**44**	31,8	0.846	**80**	6,7	0.808
9	62,5	0.926	**45**	31,0	0.846	**81**	6,2	0.730
10	61,6	0.926	**46**	30,2	0.846	**82**	5,8	0.730
11	60,7	0.926	**47**	29,4	0.846	**83**	5,4	0.730
12	59,8	0.926	**48**	28,6	0.846	**84**	5,0	0.730
13	58,9	0.926	**49**	27,8	0.846	**85**	4,6	0.730
14	57,9	0.926	**50**	27,0	0.846	**86**	4,2	0.730
15	57,0	0.926	**51**	26,2	0.811	**87**	3,9	0.730
16	56,1	0.926	**52**	25,4	0.811	**88**	3,6	0.730
17	55,2	0.926	**53**	24,7	0.811	**89**	3,3	0.730
18	54,3	0.926	**54**	23,9	0.811	**90**	3,0	0.730
19	53,4	0.906	**55**	23,2	0.811	**91**	2,8	0.730
20	52,5	0.906	**56**	22,5	0.811	**92**	2,5	0.730
21	51,6	0.906	**57**	21,7	0.811	**93**	2,3	0.730
22	50,7	0.906	**58**	21,0	0.811	**94**	2,1	0.730
23	49,8	0.906	**59**	20,3	0.811	**95**	2,0	0.730
24	48,9	0.906	**60**	19,5	0.811	**96**	1,8	0.730
25	48,0	0.906	**61**	18,8	0.811	**97**	1,7	0.730
26	47,2	0.906	**62**	18,1	0.811	**98**	1,6	0.730
27	46,3	0.906	**63**	17,4	0.811	**99**	1,5	0.730
28	45,4	0.906	**64**	16,7	0.811	**100**	1,3	0.730
29	44,5	0.906	**65**	16,0	0.811	**101**	1,3	0.730
30	43,6	0.906	**66**	15,3	0.811	**102**	1,1	0.730
31	42,7	0.870	**67**	14,6	0.811	**103**	1,1	0.730
32	41,9	0.870	**68**	14,0	0.811	**104**	1,0	0.730
33	41,0	0.870	**69**	13,3	0.811	**105**	0,7	0.730
34	40,2	0.870	**70**	12,6	0.811	**106**	0,4	0.730
35	39,3	0.870	**71**	12,0	0.808			

Appendiks 3

Tabell 28. Antall oversette hendelser ved bruk av månedlig sykluslengde

Number of missed events using monthly cycle	Icosapent ethyl n (% av total)	Placebo n (% av total)	Overall n (% av total)
Total	249	428	677
Any MI	22 (9%)	26 (6%)	48 (7%)
Any stroke	9 (4%)	11 (3%)	20 (3%)
CV death including Undetermined death	17 (7%)	37 (9%)	54 (8%)
Coronary revascularisation	197 (79%)	337 (79%)	534 (79%)
Unstable angina	4 (2%)	17 (4%)	21 (3%)