

Hälsoekonomisk bedömning av Waylivra (volanesorsen)

Injektionsvätska, lösning till subkutan injektion

Utvärderad indikation

Waylivra är indicerat som ett tillägg till kostterapi för vuxna patienter med genetiskt bekräftad familjär kylomikronemi (FCS) och hög risk för pankreatit, när diet och triglyceridsänkande behandling inte har haft tillräcklig effekt.

Datum för beslut: 2020-06-01

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till regionerna baserat på TLV:s underlag.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin (medicinsk utredare), Emma Olin (hälsoekonom) och Elin Borg (jurist)

Kliniska expert: Owe Johnson Docent har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Akcea Therapeutics Ireland Ltd.

Diarienummer: 1850/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Familjär kylomikronemi, Familial chylomicronaemia syndrome (FCS) är en sällsynt genetisk metabolisk sjukdom som orsakas av mutationer i generna som kodar för aktivitet av enzymet lipoproteinlipas (LPL). FCS kännetecknas av höga nivåer av triglycerider (TG) i plasma och en ökad uppbyggnad av kylomikroner (lipoproteinpartiklar ansvariga för att transportera fett från tarmen till resten av kroppen). Symtomen inkluderar upprepade anfall av svår buksmärta, oförutsägbara och återkommande anfall av akut pankreatit (AP), förstoring av lever och mjälte samt orkeslöshet. AP är ett livshotande tillstånd för vilket intensivvård kan behövas. Upprepade attacker av AP kan leda till kronisk pankreatit (KP). Diabetes kan utvecklas till följd av pankreatit.
- Waylivra är en förfylld spruta med injektionsvätska avsedd för subkutan injektion och är indicerat som ett tillägg till kostterapi för vuxna patienter med genetiskt bekräftad FCS och hög risk för pankreatit, när diet och triglyceridsänkande behandling inte har haft tillräcklig effekt.
- Waylivra innehåller den aktiva substansen volanesorsen, som inaktiverar en gen vilket leder till att TG kan metaboliseras oberoende av LPL.
- TLV bedömer, i enighet med företaget, att inget tillägg till standardbehandling med anpassad fettreducerad diet och triglyceridsänkande terapi är relevant jämförelsealternativ till behandling med Waylivra.
- TLV bedömer att behandling med volanesorsen i studierna leder till en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull reduktion av TG-nivåerna jämfört med placebo, eller inget tillägg till standardbehandling, för patienter med FCS. Avseende volanesorsens effekt på magsmärta och risken för AP bedömer TLV att ingen statistiskt signifikant effektfördel kunnat påvisas. Dock är det inte Waylivras godkända dosering som utvärderats i studien utan en tätare veckovis dosering under hela studietiden.
- TLV bedömer att omfattningen av effekt och långtidseffekt av behandling med volanesorsen vid den godkända doseringen enligt produktresumén är osäkra då den godkända doseringen inte har utvärderats i den kliniska studien APPROACH.
- TLV bedömer att behandling med volanesorsen leder till en ökad risk för oönskade händelser vilket begränsar möjligheterna för långtidsbehandling för en stor del av patienterna.
- Det finns ingen tydlig definition av vad hög risk för pankreatit innebär och förskrivare kommer troligtvis att ha olika tolkningar. Patienter med FCS har höga TG-nivåer och bedöms ha en förhöjd risk för AP då förhöjda TG-nivåer har visats bidra till en ökad risk.
- Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där behandling med Waylivra i tillägg till standardbehandling jämförs med inget tillägg till standardbehandling för patienter med FCS och hög risk för pankreatit. Enligt företagets beräkningar uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till [-----].
- Priset för Waylivra som används i den hälsoekonomiska analysen är [-----] kronor per injektion (en förfylld spruta) detta ger upphov till årsbehandlingskostnad på [-----]miljoner kronor per patient.
- Osäkerheten i resultaten bedöms vara mycket hög och ligger främst i att det inte finns några data för långsiktiga effekter på TG-nivåer av behandling med Waylivra enligt godkänd dosering i produktresumén.

- Vidare är påverkan av uteblivna doser, Waylivras påverkan på frekvensen av AP och företagets antaganden om livskvalitetsvikter parametrar med mycket höga osäkerheter. Även företagets definition av hög risk för pankreatit bidrar med osäkerheter i resultatet då den inte är kliniskt vedertagen.
- TLV justerar ett antal antaganden i företagets grundscenario i kostnadsnyttoanalysen då det råder stora osäkerheter kring flera antaganden. I TLV:s analys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 7,6 miljoner kronor.
- Sammantaget bedömer TLV att det finns mycket stora osäkerheter med den kliniska evidens som företaget har inkluderat i den hälsoekonomiska analysen.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Familjär kylomikronemi.....	1
2.2	Läkemedlet.....	3
2.3	Dosering/administrering	4
2.4	Behandling	5
2.5	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	22
3.1	Effektmått	24
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	29
4	Resultat	31
4.1	Företagets grundscenario.....	31
4.2	TLV:s grundscenario	34
4.3	Budgetpåverkan.....	37
4.4	Samlad bedömning av resultaten	38
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	40
6	Referenser.....	41

1 Bakgrund

TLV gjorde en förstudie av Waylivra på rådet för nya terapier, NT-rådets initiativ år 2018. NT-rådet utsåg Waylivra till nationell samverkan den 17 oktober 2018, vilket betyder att läkemedlet ingår i processen för nationellt ordnat införande och att NT-rådet kommer att ge en rekommendation till regionerna om dess användning.

NT-rådets motivering för denna utredning: ny behandlingsprincip, behov av hälsoekonomisk värdering.

Under tiden utredning pågår rekommenderar NT-rådet regionerna att avvakta med användning av Waylivra.

2 Medicinskt underlag

2.1 Familjär kylomikronemi

Familjär kylomikronemi, FCS (familial chylomikronemia syndrome), är en allvarlig och ovanlig, genetisk sjukdom med en prevalens mellan 1:100,000 till 1:1,000,000 [1]. FCS karaktäriseras av bestående extremt höga värden av faste-triglycerider, TG. Patienter med FCS har TG-nivåer >10 mmol/l¹ med stark ökning efter måltid. TG finns främst i kylomikroner². Förhöjda nivåer av Kylomikroner, Kylomikronemi, orsakar reducerat flöde i kapillärerna och påverkar därigenom flera organsystem såsom det centrala nervsystemet, muskuloskeletala systemet och det gastrointestinala systemet vilket resulterar i kognitiv nedsättning samt muskel-, led- respektive magsmärter [2]. FCS är inte associerat med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom [1].

Hos friska individer antror TG från födan till cirkulationen i formen av kylomikroner, vilka snabbt bryts ner av lipoproteinlipas (LPL), med assistans av co-faktorerna, apolipoprotein C-11 och Apo AV samt ett lipoproteinbindande protein GPIHBP1. Frånvaro eller nedsatt funktion av någon av dessa resulterar i förlängt kvarvarande och förhöjd mängd av serum kylomikroner [3].

FCS orsakas av nedsatt funktion hos- eller total avsaknad av lipoproteinlipas (LPL), vilket är ett enzym som katalyserar nedbrytning av TG i kylomikronerna i plasma. Patienter med FCS har ärftliga mutationer i generna som kodar för LPL, detta leder till en begränsad eller reducerad funktion hos enzymet. Dessa defekter är vanligtvis mutationer i generna som kodar för LPL:s funktionalitet exempelvis APOC2, APOA5, LMF-1 och GPIHBP1 [4].

Kliniska symtom för FCS är eruptiva xantom³, lipemia retinalis⁴, neurokognitiva effekter såsom minnesstörningar, koncentrationssvårigheter och hörselpåverkan men även förstoring av lever och mjälte [4]. Patienter med FCS upplever frekventa manifestationer som påverkar livskvaliteten såsom oro och depression men även fysiska nedsättningar såsom magsmärter, fettrik avföring, uppblåsthet och orkeslöshet, dessa manifestationer inträffar frekvent, för vissa individer dagligen, med måttlig till väldigt allvarlig magnitud [4]. De strikta dietrestriktionerna som utgör en del av behandlingen är ofta utmanande och socialt begränsande för patienterna [5].

I behandlingsriktlinjer från European society of cardiology och European Atherosclerosis society från 2011 beskrivs att en av de stora kliniska riskerna med kraftigt förhöjda TG-nivåer är ökad risk för akut pankreatit, AP Risken för AP ökar signifikant med ett TG som överstiger 10 mmol/L. Därför är åtgärder som förebygger AP obligatoriska för patienter med förhöjda TG-

¹ Gränsen för vad som är en önskvärd nivå av brukar vara omkring < 1,7 mmol/l enligt europeiska riktlinjer <https://www.praktiskmedicin.se/sjukdomar/hyperlipidemi-hyperkolesterolemi-dyslipidem/>

² Kylomikroner = En typ av lipoproteiner som bär kostkolesterol och triglycerider från tunntarmen ut till kroppsvävnaderna

³ Eruptiva xanthom=små, ofarliga ansamlingar av fett/kolesteroli huden

⁴ Lipemia retinalis= påverkan på blodkärl i retina

nivåer. Patienter med FCS kan utveckla AP även när deras TG-koncentrationer ligger mellan 5–10 mmol/L [6]. Studieresultat visar att patienter med FCS har en 360 gånger högre risk för akut pankreatit (AP) jämfört med patienter med normala TG-nivåer [7].

Omkring 65–80 procent av patienterna med FCS kommer att uppleva minst en episod av AP, medan majoriteten upplever återkommande episoder med potentiell dödlighet och andra signifikanta komplikationer.

2.1.1 Komplikationer till FCS

Akut pankreatit

Reducerat kapillärt blodflöde i pankreas, bukspottskörteln, kan leda till inflammatoriska förändringar som inducerar AP, med allvarliga och återkommande magsmärtor. AP kan vara dödlig eller leda till skada på pankreas. Dessa skador kan i sin tur leda till återkommande AP, pankreatogen, ofta insulinberoende diabetes samt permanent pankreasinsufficiens med medföljande komplikationer såsom cellnekros, sepsis och multipel organsvikt [4]. Mortaliteten i AP hos patienter med FCS uppskattas till omkring sex procent enligt företaget [8] vilket bekräftas av TLV:s anlitate expert.

AP är oftast självbegränsande och i merparten av fallen avtar den inflammatoriska processen spontant inom loppet av tre till fem dagar, medan 10–20 procent får ett mer allvarligt förlopp, som kräver stora sjukvårdsresurser. Detta beror vanligtvis på en ansamling av nekrotisk vävnad. Denna vävnad kan sedan utgöra grund för en steril inflammatorisk reaktion men kan också leda till en av tarmbakterier orsakad infektion. Om detta inträffar så sker det vanligtvis inom ca 2 veckor efter insjuknandet. Symtom vid AP är snabbt stegrande smärta i den övre delen av buken, utstrålning till ryggen (detta är vanligare vid svår pankreatit), illamående, kräkningar, bristande aktivitet i tarmen, något förhöjd kroppstemperatur samt olika grader av cirkulatorisk påverkan⁵.

Även om de flesta anfall är ganska milda finns det en undergrupp av patienter med svårare AP där dödligheten kan vara upp till 30 procent. De vanligaste orsakerna till AP är gallstenssjukdom eller alkohol. Hypertriglyceridemi (HTG) en välkänd orsak till AP [9]. Den exakta mekanismen är inte kartlagd men hypotetiskt skulle den kunna vara relaterad till ackumulering av fria fettsyror vilka tros vara direkt toxiska mot cellerna i pankreas. De fria fettsyrorna kan leda till ett reducerat kapillärt blodflöde vilket också skulle kunna vara en bidragande faktor [2]. Risken för att utveckla AP stiger signifikant med TG-nivåer över 10 mmol/L med en väldigt hög absolut risk när nivåerna överstigit 20 mmol/L. TG-nivåer över 8,5 mmol/L (750 mg/dl) representerar ett tröskelvärde vid vilket kylomikroner börjar ansamlas [10]. AP relaterad till förhöjda TG-nivåer tenderar att bli allvarligare än AP till följd av annan orsak. En studie visade en högre (8%) mortalitet till följd av AP för patienter med TG-nivåer >11,3 mmol/L jämfört med patienter med lägre TG-nivåer (3%) <1,7 mmol/L [11].

Långsiktiga komplikationer till följd av AP kan inkludera kronisk pankreatit, pankreatogen diabetes (typ 3c) och bukspottkörtelinsufficiens, med åtföljande komplikationer samt hepatosplenomegali⁶ [2].

Kronisk pankreatit

Kronisk pankreatit, KP, karaktäriseras av en fortgående och icke reversibel inflammation/fibrosbildning i pankreas. Konsekvenserna blir en gradvis bindvävsomvandling av körtelvävnaden som vidare leder till undergång av både enzymbildande och senare även de insulinbildande pankreascellerna. Processen, vars bakomliggande orsaker är ofullständigt kända, leder så småningom till en permanent nedsättning av pankreasfunktionen.

⁵ Akut pankreatit <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=873> Gallstenspankreatit <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=502>

⁶ Hepatosplenomegali = en samtidig förstoring av lever och mjälte

Mortaliteten hos patienter med KP har studerats i olika fall-kontroll studier, vilka indikerar på en 3,5-5 gånger ökad mortalitetsrisk [12].

Enligt TLV:s anlitate kliniska expert anses AP sannolikt kunna leda till KP. Patienter med KP har ett kroniskt smärttillstånd som kan vara invalidiserande. Risken för utveckling av KP efter episoder av akut pankreatit på grund av hypertriglyceridemi, HTG är okänd.

2.2 Läkemedlet

Waylivra innehåller den aktiva substansen volanesorsen och godkändes via den centrala proceduren den 5 maj 2019. Läkemedlet fick sär-läkemedelsstatus av Europeiska kommissionen för behandling av FCS den 19 februari 2014. Europeiska kommissionen gav Waylivra ett villkorat godkännande för försäljning. Villkoret innebär att företaget som marknadsför Waylivra ska genomföra och lämna in resultaten från en registerbaserad studie för att kunna utvärdera säkerheten för Waylivra med avseende på risken för trombocytopeni och blödning (inklusive händelsefrekvens, allvarlighetsgrad och utfall) hos patienter med FCS som behandlas enligt dosrekommendationerna och dosalgoritmen, samt undersöka följsamheten vad gäller kontroll av trombocyt nivåer och behov av dosjustering.

Företaget planerar lansering av Waylivra i Sverige under våren 2020.

2.2.1 Indikation

Waylivra är indicerat som ett tillägg till kostterapi för vuxna patienter med genetiskt bekräftad familjär kylomikronemi (FCS, familial chylomicronemia syndrome) och hög risk för pankreatit, när diet och triglyceridsänkande behandling inte har haft tillräcklig effekt.

Företagets kommentar till tolkningen av indikationen hög risk för pankreatit:

Enligt EPAR finns det ingen ytterligare vägledning om hur man definierar hög risk för pankreatit. Enligt kliniska experter och litteratur bör ihållande, högt förhöjda triglyceridnivåer, genetiskt driven triglyceridhöjning och/eller tidigare akut pankreatit betraktas som viktiga riskfaktorer för pankreatit.

I den ekonomiska modellen definierar företaget ”hög risk” som alla patienter som haft en AP. Denna definition är i linje med utlåtande från företagets kliniska expert. Enligt TLV:s kliniska expert med erfarenhet av att behandla patienter med FCS kan hög risk för pankreatit definieras som en säkerställd akut pankreatit under de senaste fem åren.

TLV diskussion

Det finns ingen tydlig definition av vad hög risk för pankreatit innebär och förskrivare kommer troligtvis att ha olika tolkningar. Patienter med FCS har höga TG-nivåer och bedöms ha en förhöjd risk för AP då förhöjda TG-nivåer har visats bidra till en ökad risk [1].

2.2.2 Verkningsmekanism

Volanesorsen är en antisens-oligonukleotid⁷ som hämmar bildningen av proteinet apoC-III som har till uppgift att hämma nedbrytningen av triglycerider, kylomikroner och andra triglyceridrika lipoproteiner. Volanesorsen binder till generna som kodar för apoC-III, vilket leder till att apoC-III inte bildas. Detta möjliggör metabolism av triglycerider via en LPL-oberoende bana.

⁷ antisens-oligonukleotid= När den genetiska sekvensen för en viss gen är känd för att orsaka sjukdom är det möjligt att syntetisera en sträng av nukleinsyra som binder till messenger-RNA (mRNA) producerat av den genen som orsakar sjukdomen. Detta leder till att genen inaktiveras den och ”stängs av”.

2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad startdos är 285 mg i, en förfylld spruta, som injiceras subkutant en gång i veckan i tre månader. Efter tre månader ska dosfrekvensen reduceras till 285 mg varannan vecka.

Behandling ska avbrytas hos patienter med en <25 procents sänkning i serumtriglycerider eller som inte uppnår serumtriglycerider under 22,6 mmol/L efter tre månader med volanesorsen 285 mg i veckan.

Efter sex månaders behandling med volanesorsen ska en ökning av dosfrekvensen till 285 mg i veckan övervägas om svaret har varit otillräckligt avseende sänkning av serumtriglycerider enligt bedömning av läkaren som är ansvarig för behandlingen och under förutsättning att trombocytantalet ligger inom normalområdet. Dosen ska åter sänkas till 285 mg varannan vecka om den högre dosen på 285 mg en gång i veckan inte ger tillräcklig minskning av triglycerider efter nio månader från behandlingsstart.

Behandling ska initieras, och övervakas, av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med FCS. Innan behandling med Waylivra påbörjas ska sekundära orsaker till hypertriglyceridemi (t.ex. okontrollerad diabetes och hypotyreos) uteslutas eller behandlas på lämpligt sätt [3].

Kontroll av trombocytnivå och dosjusteringar

Innan behandling inleds ska antalet trombocyter mätas. Om trombocytantalet är under $140 \times 10^9/l$ ska ytterligare en mätning göras ca en vecka senare för ny bedömning. Om trombocytantalet fortfarande är under $140 \times 10^9/l$ vid en andra mätning ska Waylivra inte sättas in.

När behandling har inletts ska trombocytnivåer kontrolleras åtminstone varannan vecka, beroende på trombocytnivåerna. Behandling och kontroll av trombocytnivåer ska anpassas efter laboratorievärden.

För patienter som gjort uppehåll i eller avbrutit behandlingen på grund av allvarlig trombocytopeni ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen när trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/L$ övervägas noggrant. För patienter som avbrutit behandlingen ska en specialist inom hematologi konsulteras innan behandling återupptas.

Tabell 1 Kontroller och behandlingsrekommendationer med Waylivra

Trombocytantal ($\times 10^9/l$)	Dos (285 mg förfylld spruta)	Kontrollfrekvens
Normal (≥ 140)	Startdos: varje vecka Efter 3 månader: varannan vecka	Varannan vecka
100-139	Varannan vecka	Varje vecka
75-99	Gör uppehåll med behandlingen i ≥ 4 veckor och återuppta behandling när trombocytnivåerna är $\geq 100 \times 10^9/l$	Varje vecka
50-74 ^a	Gör uppehåll med behandlingen i ≥ 4 veckor och återuppta behandling när trombocytnivåerna är $\geq 100 \times 10^9/l$	Varannan till var tredje dag
Mindre än 50 ^{a, b}	Avbryt behandling Glukokortikoider rekommenderas	Varje dag

2.4 Behandling

2.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella behandlingsriktlinjer. Enligt Janusinfo utgörs behandlingen av FCS i första hand av en fettreducerad kost och alkoholförbud, i andra hand ges fibrater. Enligt TLV:s anlitate expert är standardbehandlingen strikt fettreducerad kost som består av 15–25 procent fett vilket innebär 10–20 g /dag (normalt i svensk kost är cirka 120g per dag av energiintaget som fett.) De svenska patienterna med FCS har enligt TLV:s expert sannolikt en läkarkontakt på en högspecialiserad mottagning på regionsjukhus, universitetssjukhus eller länssjukhus. Dessutom i regel kontakt med lokal läkare för fortlöpande provtagningar av TG-nivåer.

Davidson och kollegor skriver att patienter med FCS rekommenderas att helt undvika alkohol och läkemedel som höjer TG-nivåerna såsom tiazider, betablockare och östrogen. Traditionella lipidsänkande terapier såsom fiskolja, niacin och nikotinsyra⁸ ger ytterst liten effekt i patientpopulationen med FCS [4].

Plasmaferes

Då AP som induceras av förhöjda TG-nivåer är ett livshotande tillstånd utförs ibland plasmaferes för att minska halterna av cirkulerande kylomikroner på mycket kort tid och därmed reducera riskerna att skada pankreas [9]. Genom plasmaferes avlägsnas triglyceridrika lipoproteiner direkt från plasma [1]. En enda session kan reducera TG-nivåerna med mellan 49 och 80 procent även om vissa patienter kan behöva två eller flera sessioner för att nå en TG-nivå under 11,3 mmol/L [9].

Enligt TLV:s anlitate expert görs plasmaferes vid höga triglyceridnivåer och om pankreatitsymtom finns eller i samband med graviditet. Denna åtgärd utförs på regionsjukhus eller länsjukhus. Ett alternativ till plasmaferes är att helt stoppa fettintaget och försörja patienten med fettfri kost under några dagar (intravenöst om pankreatit föreligger). Båda dessa behandlingar ger en tillfällig effekt och måste kompletteras med skärpt kosthållning för att förhindra nya höga nivåer.

Behandling av akut pankreatit vid FCS är oftast bästa understödjande behandling, vilket ofta innebär sjukhusinläggning med administrering av vätska intravenöst, smärtbehandling och elektronisk övervakning för att undvika allvarliga komplikationer [3]. Enligt TLV:s anlitate expert har varje anfall av AP vid FCS bedömts ha en mortalitetsrisk på cirka 6 procent. Alla patienter med AP läggs in på sjukhus, de flesta blir bra på 3-5 dagar, 10-20 procent av patienterna med AP utvecklar ett livshotande tillstånd med en dödlighet på upp mot 30 procent. Dessa fall har lång vårdtid och kräver stora resurser.

2.4.2 Jämförelsealternativ

Patienter med FCS står på en strikt fettreducerad diet. Traditionella lipidsänkande läkemedel som används vid behandling av HTG, såsom fibrater, statiner eller fiskolja har minimal effekt vid FCS [2]. Företaget hänvisar till CHMP:s utlåtande att det saknas tillfredställande behandlingsalternativ för indikationen och anger att inget tillägg till bästa understödjande behandling med fettreducerad diet och triglyceridsänkande behandling är relevant jämförelsealternativ till behandling med Waylivra då det är den enda behandlingen som finns tillgänglig i dagsläget.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enighet med företaget att inget tillägg till bästa understödjande behandling med anpassad fettreducerad diet och triglyceridsänkande terapi är relevant jämförelsealternativ till behandling med Waylivra.

⁸ Läkemedel innehållande niacin eller nikotinsyra är avregistrerade i Sverige.

2.5 Klinisk effekt och säkerhet

2.5.1 Kliniska studier

De tre fas 3-studier som ligger till grund för marknadsgodkännandet för Waylivra (volanesorsen) presenteras i Tabell 2.

Tabell 2 Sammanfattning över kliniska studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse alternativ	Studie population	Utfall
APPROACH	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie	Volanesorsen 285 mg en gång per vecka vs placebo en gång per vecka	Patienter över 18 år med FCS och faste-TG-värden > 8,4 mmol per liter n= 66	Behandling med volanesorsen reducerade TG-nivåerna med 77%, vilket kan jämföras med en ökning (+18 %) för placebogruppen för det primära effektmåttet, % förändring från baslinjen till månad 3 av TG.
COMPASS	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III-studie	Volanesorsen 285 mg en gång per vecka En grupp glesade ut dosen till varannan vecka efter vecka. 13. vs placebo en gång per vecka	Patienter över 18 år med HTG n=113 varav n=7 hade FCS	För de fem patienter som hade FCS ledde behandling med volanesorsen till en procentuell medelreduktion av TG-värden på -73 procent vid månad tre, motsvarande för de två patienter som fick placebo var + 70 procent. Tre av patienterna i volanesorsengruppen uppnådde faste TG-nivåer < 500 mg/dL efter tre månaders behandling.
APPROACH-OLE	Pågående, öppen, singelarmad, fas III-studie	Volanesorsen 285 mg en gång per vecka, dosen glesas ut efter vecka 13.	Patienter över 18 år med FCS n=69 (varav 51 var behandlingsnaiva och 17 patienter hade fått volanesorsen i APPROACH eller COMPASS)	[----- ----- ----- ----- ----- ----- -----]

APPROACH

Metod

APPROACH var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie där volanesorsen administrerades subkutant till patienter med FCS. Syftet var att utvärdera effekten av 285 mg volanesorsen per vecka.

Studien inkluderade patienter över 18 år som hade FCS vilket bekräftats antingen genom genetisk testning eller genom dokumentation av låg LPL-aktivitet (nivåer <20% av normalområdet) och faste-TG-värden > 8,4 mmol per liter.

Vidare inkluderade studien patienter med en historia av pankreatit vilken var definierad som: dokumenterad diagnos av AP eller sjukhusinläggning för allvarlig magsmärtor som överensstämmer med symtom för AP och för vilka ingen alternativ diagnos har ställts. Inklusion av patienter utan dokumenterad historia om tidigare AP begränsades till 28 procent av den totala kohorten. För att inkluderas skulle patienterna vara villiga att följa en strikt fettreducerad diet bestående av maximalt 20 gram fett per dag.

Viktiga exklusionskriterier i APPROACH var:

- Instabil eller nydiagnostiserad diabetes mellitus
- Allvarlig hypertriglyceridemi av annan orsak än FCS
- Akut pankreatit inom fyra veckor före screening
- Historik av akut hjärtkärlsjukdom
- LDL-C⁹ > 130 mg / dL vid screening
- Okontrollerad hypertoni (definierat som blodtryck >160/100 mm Hg)

Studien inleddes med en sex veckor lång screeningperiod under vilket patientens diet stabiliserades. Patienter som hade en faste-TG-nivå \geq 8,5 mmol per L randomiserades i förhållandet 1:1 till antingen 285 mg volanesorsen en gång per vecka eller placebo. Se Figur 1 för studiedesign.

Studiens primära effektmått var den procentuella förändringen av faste-TG-nivåer för patienter som fick volanesorsen jämfört med patienter som fick placebo, från baslinjen till tiden för den primära analysen i slutet av den tredje studiemånaden. [13].

Studiens sekundära effektmått var bland andra:

- Procentuell förändring av TG-nivåer (jämfört med baslinjen) vid sex respektive 12 månader
- Den genomsnittligt maximala patientrapporterade magsmärtan under behandlingsperioden
- Den procentuella andelen patienter som hade ett plasma TG-nivå under 8,5 mmol per L, vid tre, sex respektive 12 månader.
- Andel patienter som reducerade plasma TG-nivåerna med mer än 40 procent
- Antal episoder av magsmärtor och smärtans svårighetsgrad
- Antal patienter med episoder av AP under behandlingsperioden
- Kompositmått bestående av antal episoder av AP och magsmärtor

Studiens explorativa utfallsmått var bland andra antal anfall av AP hos patienter med en historik av återkommande episoder av AP, definierad som fler än två episoder per år de senaste fem åren.

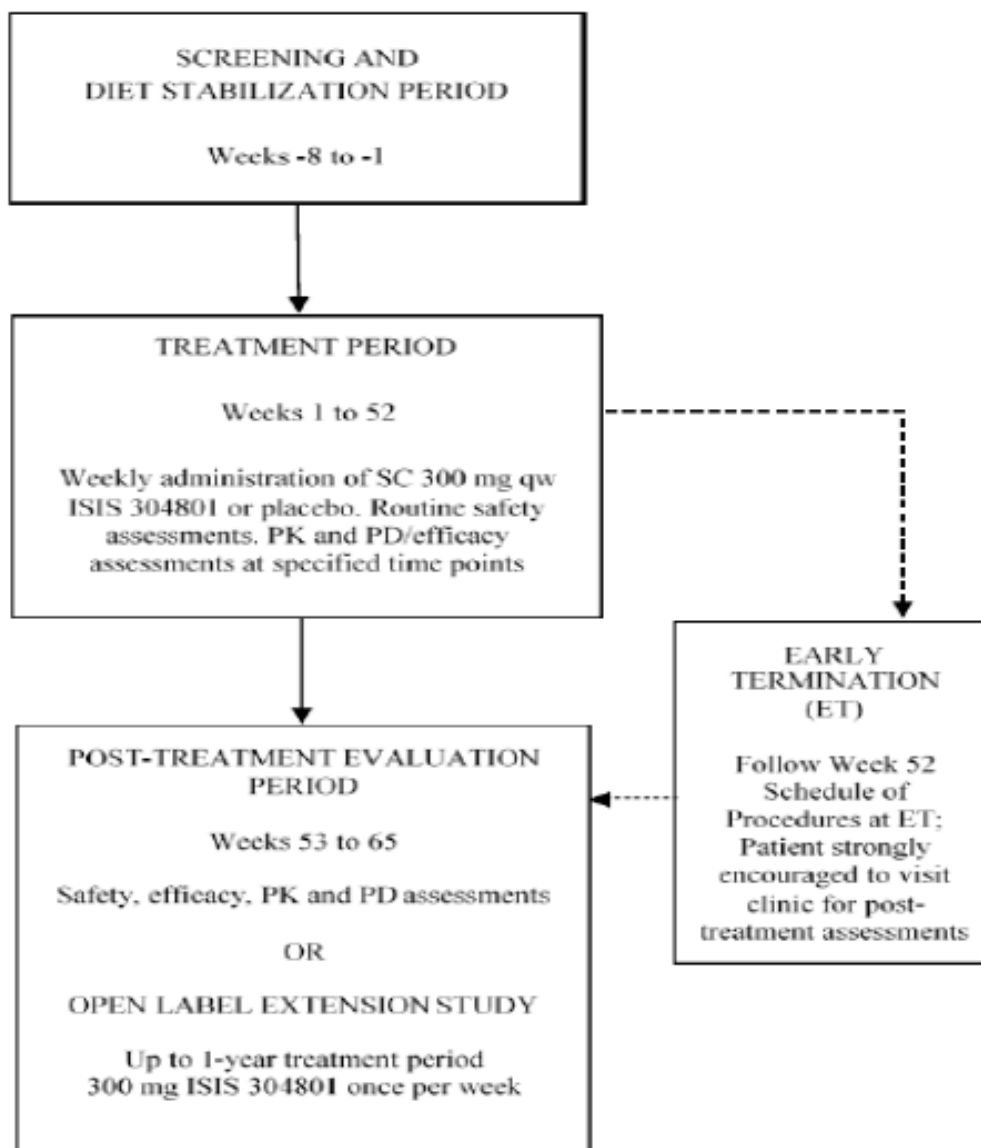
Volanesorsen eller placebo injicerades subkutant, som en singeldos, en gång per vecka från behandlingsvecka ett till 52. Behandling med volanesorsen eller placebo skulle pausas eller permanent avslutas om någon av de fördefinierade stoppkriterierna uppfylldes, dessa kriterier inkluderade bland annat:

- Konfirmerad höjning av ALT eller ALT > 8 gånger normal nivå
- Konfirmerad höjning av ALT eller ALT > 5 gånger normal nivå under två veckor
- Konfirmerad höjning av ALT eller ALT > 3 gånger normal nivå i kombination med något av följande symtom: trötthet, illamående, kräkningar eller feber med flera.
- Höjning av serumkreatenin över en fördefinierad gräns
- Proteinuri över en fördefinierad gräns

Under studien var en dosreduktion till varannan vecka tillåten i händelse av oönskade händelser [13].

I händelse av minskat antal trombocyter fanns ett åtgärdsschema. Om trombocyt-nivån låg under 100 000/mm³ skulle dosen reduceras eller behandling avslutas tillfälligt. Om trombocyt-nivån sjönk under 25 000/mm³ skulle behandlingen avslutas permanent.

⁹LDL-C = Low denstiy lipoprotein



Figur 1 Studiedesign och behandlingsschema APPROACH [2] Volanesorsen =ISIS 304801 Dosen 300 mg volanesorsen hänvisar till dosen av natriumformuleringen av volanesorsen vilken är densamma som 285 mg.

Resultat

Totalt 66 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till placebo eller volanesorsen, grupperna stratifierades utifrån tidigare historik av AP, samt för samtidig förskrivning av fibrater och / eller omega-3-fettsyror se Tabell 3 för baslinjekaraktäristika i APPROACH.

Tabell 3 Baslinjekaraktäristika APPROACH [2]

	Placebo (N=33)	Volanesorsen (N=33)	Alla patienter (N=66)
Medelålder (SD)	46 (14)	47 (13)	46 (13)
Åldersfördelning n (%)			
Ålder <65 år	31 (93,9)	30 (90,9)	61 (92,4)
Ålder >65 år	2 (6,1)	3 (9,1)	5 (7,6)
Antal kvinnor (%)	19 (57,6)	17 (51,5)	36 (54,5)
Antal män (%)	14 (42,4)	16 (48,5)	30 (45,5)
BMI	24.1 ±4.7	25.9 ±6.5	25.0 ±5.7
Triglycerider mg per dl (SD)	2152 (1153)	2267 (2267)	2209 (1199)

Antal patienter med dokumenterad historik av AP (%)	26 (78,8)	24 (72,7)	50 (75,8)
Antal patienter utan dokumenterad historik av AP (%)	7 (21,2)	9 (27,3)	16 (24,2)
Antal patienter utan dokumenterad historik av AP med svår magsmärtta (%)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (12,5)
Antal patienter utan dokumenterad historik av AP utan svår magsmärtta (%)	7 (100,0)	7 (77,8)	14 (87,5)
Antal patienter som använder omega 3-fettsyror, fibrater eller båda (%)	16 (48)	19 (58)	35 (53)
Antal patienter med historik av diabetes typ II (%)	4 (12,1)	6 (18,2)	10 (15,2)
Antal patienter som fått Glybera ¹⁰ före inklusion till studien (%)	5 (15,2)	2 (6,1)	7 (10,6)
Antal patienter med genetiskt bekräftad FCS (%)	25 (75,8)	25 (75,8)	50 (75,8)

Vid baslinjen var fastenivån av TG kraftigt förhöjd: $25,0 \pm 13,6$ mmol/L¹¹. Medelvärde av TG i kylmikroner: $20,9 \pm 13,3$ mmol/L. Normalt är detta värde noll. De höga TG-nivåerna vidhölls under den dietstabiliserande fasen.

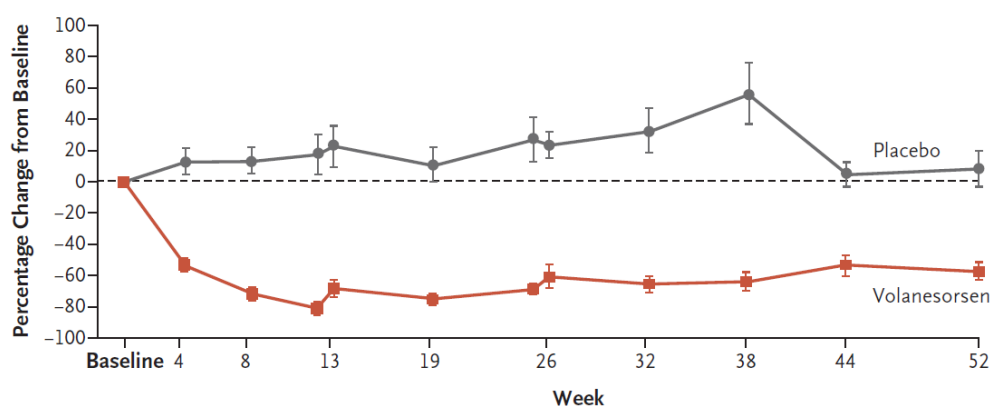
EMA bedömer att baslinjedata för APPROACH är representativt för en patientpopulation med FCS. Patienterna hade höga TG-nivåer och 75,8 procent av patienterna hade tidigare haft anfall av AP[2].

¹⁰ Glybera = alipogene tiparvovec, en genterapi för LPL brist

¹¹ normal nivå <150 mg per deciliter eller <1,7 mmol per liter.

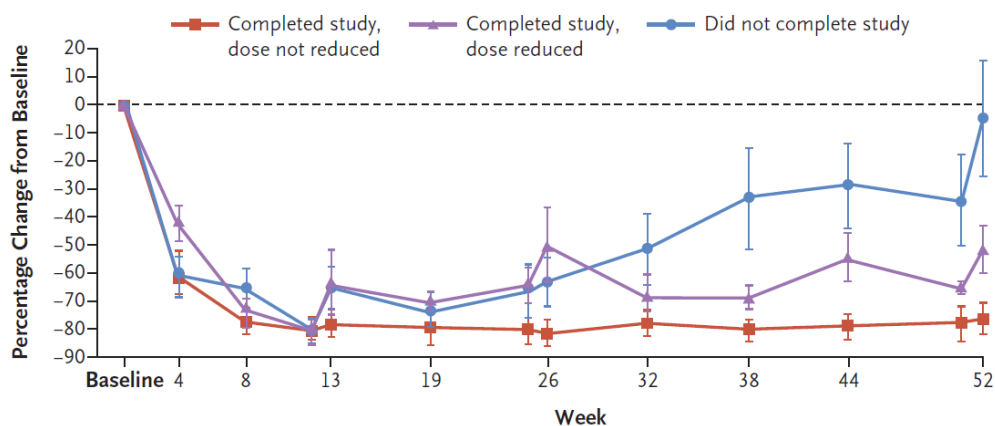
Tabell 4 Resultat primära och sekundära effektmått APPROACH [1]

Behandlingsgrupp	Volanesorsen	Placebo
Antal	33	33
Primärt effektmått		
Procentuell förändring från baslinjen i TG vid månad 3	-76,5 (-97,4, -55,5)	17,6 (-4,0, 39,2)
	procentuell förändring i förhållande till placebo	-94,1
	95 % CI	(-121,7, - 66,6)
	p-värde	p <0,0001
Sekundära effektmått		
Procentuell förändring från baslinjen i TG vid månad 6	-52,5 (82,0, - 22,9)	25,3 (4,1, 46,5)
	procentuell förändring i förhållande till placebo	-77,8
	95 % CI	(-106,4, -49,1)
	p-värde	p <0,0001
Procentuell förändring från baslinjen i TG vid månad 12	-40,2 (-86,1, 5,7)	8,9 (-19,7, 37,5)
	procentuell förändring i förhållande till placebo	-49,1
	95 % CI	(-94,7, -3,5)
	p-värde	p=0,0347
Andel med TG <8,5 mmol/L månad 3	76,7 %	9,7 %
	Oddsquot (95 %CI)	59,36 (3,67, 959,47)
	p-värde	p=0,0040
Andel med TG <8,5 mmol/L månad 6	46,7 %	0 %
	Oddsquot (95 %CI)	59,36 (3,67, 959,47)
	p-värde	p=0,0040
Andel med TG <8,5 mmol/L månad 12	36,7 %	6,5 %
	Oddsquot (95 %CI)	44,55 (3,28, 604,46)
	p-värde	p=0,0043
Andel patienter som reducerade plasma TG-nivåerna med mer än 40 procent månad 3	87,9 %	9,1 %
	p-värde	p <0,0001
Händelser magsmärta	15 patienter (46%)	14 patienter (42 %)
	p-värde	p=0,8959
Medelvärde av rapporterad intensitet av magsmärtor	0,38	0,36
	p-värde	p=0,8959
Händelser av AP	1 patient (3 %) en händelse	3 patienter (9%) 4 händelser
	p-värde	p=0,6132
Kompositmått: händelse av magsmärta och händelse av AP	12 patienter (36 %)	13 patienter (39%)
	p-värde	p=0,6131



No. at Risk	Baseline	4	8	13	19	26	32	38	44	52	
Placebo	31	33	26	32	31	26	30	31	29	30	26
Volanesorsen	30	33	28	30	28	22	27	25	24	25	24

Figur 2 Förändring (%) av medelvärden för TG-nivåer över tid i förhållande till baslinjen APPROACH [13]



No. at Risk	Baseline	4	8	13	19	26	32	38	44	52
Completed study, dose not reduced	6	5	6	6	6	5	5	5	6	6
Completed study, dose reduced	13	13	13	12	12	13	11	13	13	13
Did not complete study	14	12	14	10	12	9	6	9	7	5

Figur 3 Förändring av TG-nivåerna över tid med eller utan dosjustering för volanesorsen APPROACH [13]

I APPROACH gav behandling med volanesorsen en reduktion (-77 %) på TG-nivåerna, vilket kan jämföras med en ökning (+18 %) för placebogruppen för det primära effektmåttet, procentuell förändring i TG från baslinjen till månad 3 se Tabell 4 och Figur 2. Alla patienter svarade på behandling med volanesorsen, undantaget en patient. En större andel (77 %) patienter i volanesorsengruppen uppnådde målnivåer för TG (<8,5 mmol per L) jämfört med placebogruppen (10 %). Målnivån, TG-nivåer under 8,5 mmol/L representerar ett tröskelvärde, vid vilket kylmikroner börjar ansamlas [1].

För de patienter som avslutade APPROACH utan dosjusteringar, alltså vilka doserades med 285 mg volanesorsen en gång per vecka, var medelreduktionen av TG-nivåer i jämförelse mot baslinjen -80 respektive -76 procent vid behandlingsmånad sex respektive 12. Motsvarande medelreduktion av TG-nivåer för patienter som dosjusterat var -52 respektive -54 procent. Som en följd av detta var det färre patienter av de som dosjusterat som uppnådde målnivåerna för TG <8,5 mmol per L [2].

Studieavslut och dosjusteringar under APPROACH

Under APPROACH var det 42 procent av patienterna i volanesorsengruppen (5,9 % i placebogruppen) som valde att avsluta studien. Majoriteten av avhoppet orsakades av oönskade händelser i enlighet med studiens förbestämda stoppkriterier. Elva patienter avslutade studien frivilligt, alltså oberoende av stoppkriterierna.

Med anledning av tolerabilitetsproblem justerades dosen till 285 mg varannan vecka för 30 procent av patienterna i volanesorsengruppen och 33 procent av patienterna i samma grupp hade behandlingsavbrott. Av de volanesorsenbehandlade patienterna som avslutade studien hade 13 patienter (58 %) fått dosen justerad. Endast sex volanesorsenbehandlade patienter avslutade studien utan dosjusteringar.

Tabell 5 Sammanställning patienter som avslutade studien APPROACH [2]

	Placebo	Volanesorsen 285 mg/vecka	Totalt
Antal inkluderade patienter	34	33	67
Antal patienter som avslutade behandling (%)	2 (5,9)	14 (42,4)	16 (23,9)
Antal patienter som avslutade behandling före vecka 13 (%)	1 (2,9)	2 (6,1)	3 (4,5)
Antal patienter som avslutade behandling mellan v 13-26 (%)	1 (2,9)	7 (21,1)	8 (11,9)
Antal patienter som avslutade behandling efter vecka 26 (%)	0 (0,0)	5 (15,2)	5 (7,5)
Orsak till avslut: antal (%)			
Investigatorns bedömning	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (1,5)

Dnr 1850/2018

Frivilligt	1 (2,9)	4 (12,1)	5 (7,5)
Oönskade händelser eller allvarliga oönskade händelser.	0 (0,0)	9 (27,3)	9 (13,4)

Av alla patienter som inkluderades i APPROACH var det 13 patienter (39 %) i volanesorsengruppen som upplevde totalt 30 episoder av AP. I placebogrupperna var det 10 patienter (30%) som upplevde totalt 23 episoder av AP. Under studietiden var det en volanesorsenbehandlad patient som upplevde en episod av AP respektive tre patienter (9%) i placebogrupperna. En analys av incidensen episoder av AP per patient och år uppvisade inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna ($p=0,6132$), men studien var inte designad för att med tillräcklig statistisk styrka kunna påvisa någon skillnad avseende detta effektmått [2].

Post-hoc -analys av patienter med hög risk för AP (explorativt utfallsmått)

För att se om patienter med högre risk för AP eventuellt skulle uppvisa en signifikant reduktion av anfallsfrekvensen av AP utfördes en post-hoc analys. Patienter med en historik av återkommande anfall av AP definierat som ≥ 2 anfall per år under de senaste 5 åren före studiestart inkluderades i analysen.

En analys av patienter med hög risk för AP, enligt definitionen ovan, resulterade i en signifikant reduktion av antalet episoder av AP för volanesorsenbehandlade patienter jämfört placebobehandlade patienter ($p=0,0242$). Av de volanesorsenbehandlade patienterna med hög risk för AP var det ingen som upplevde någon AP-episod under behandlingsperioden. I placebogrupperna var det tre patienter som upplevde totalt fyra AP-episoder under behandlingsperioden [2].

TLV diskussion

Definitionen av hög risk för AP i post hoc-analysen definieras som ≥ 2 episoder per år under de senaste 5 åren före studiestart och bedöms inte vara vedertagen. Enligt TLV:s kliniska expert med erfarenhet av att behandla patienter med FCS bör hög risk för pankreatit definieras som minst en säkerställd episod akut pankreatit under de senaste fem åren. Vidare finns det risk för bias¹² avseende resultatet i företagets post-hoc-analys, med anledning av det stora antalet studieavhopp.

COMPASS

Metod

COMPASS var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas 3-studie inkluderade patienter med HTG. Patienter inkluderades i studierna om de hade ett fastevärde för TG $>5,7$ mmol per L vid screening. Även patienter med FCS inkluderades i studien. Studiedesignen var densamma som APPROACH men behandlingstiden var 26 istället för 52 veckor. (Screening 8 veckor inklusive en 6 veckors dietstabilisering, behandling 26 veckor och 13 veckors uppföljning). Åtgärder i händelse av låga trombocytnivåer och stoppkriterier var desamma som i APPROACH. Syftet med studien var att ytterligare utvärdera effekt och säkerhet av veckovis- samt utglesad dosering av volanesorsen hos patienter med HTG. Patienterna inkluderades i en 26-veckor lång behandlingsdel där de först fick 285 mg volanesorsen eller placebo subkutant en gång per vecka och efter 13 veckor glesades dosen ut till 285 mg volanesorsen eller placebo varannan vecka. Grupperna stratifierades på samma sätt som i APPROACH.

Resultat

Totalt 113 patienter randomiserades in i ett 2:1 förhållande till 285 mg volanesorsen respektive placebo en gång per vecka. För baslinjekaraktäristika se Tabell 6. **Fel! Hittar inte referenskälla.** Vid baslinjen var TG-värdena lägre och BMI högre för patienterna i COMPASS jämfört med patienterna i APPROACH. Vidare hade en större andel av patienterna som inkluderades i COMPASS diabetes typ 2 jämfört med de som inkluderades i APPROACH.

¹² Metodfel i betydelsen snedvridning av forskningsresultat eller slutsatser till följd av mer eller mindre oavsiktliga fel i upplägg eller genomförande av en studie

Totalt 39 patienter glesade ut doseringen till varannan vecka. 29 procent av totala antalet patienter i studien rapporterade historik av AP.

Tabell 6 Demografi och baslinjekaraktäristika för hela patientpopulationen i COMPASS

Demografi och patientkaraktäristika	Placebo (N=38)	Volanesorsen			Alla patienter (n=113)
		285 mg en gång per vecka (N=25)	285 mg varannan vecka (efter vecka 13) (N=50)	Volanesorsen totalt (N=75)	
Medelålder år (SD)	53 (10)	50 (9)	51 (11)	50 (10)	51 (10)
Antal patienter <65 år (%)	34 (89,5)	23 (92)	44 (88,0)	67 (89,3)	101 (89,4)
Andel kvinnor	8 (21,1)	5 (20,0)	14 (28)	19 (25,3)	27 (23,9)
Medelvärde kroppsvikt kg (SD)	89,67 (18,57)	94,81 (18,41)	97,04 (22,01)	96,30 (20,78)	94,07 (20,23)
Medelvärde BMI kg per m ² (SD)	30,3 (4,4)	30,7 (3,8)	32,1 (6,4)	31,6 (5,7)	31,2 (5,3)
Medelvärde TG i fasta (mg per dL)	1414 (1253)	1046 (560)	1251 (838)	1183 (759)	1261 (955)
Andel med diabetes typ 2 (%)	12 (31,6)	9 (36,0)	19 (38,0)	28 (37,3)	40 (35,4)

En statistiskt signifikant reduktion av AP-episoder uppnåddes för volanesorsenbehandlade patienter ($p=0,036$) jämfört med placebo. Tre patienter i placebogrupperna upplevde totalt fem AP-episoder under behandlingsperioden, jämfört med inga episoder i volanesorsengruppen.

Resultat FCS-gruppen i COMPASS

För de sju patienter som hade FCS i COMPASS (se baslinjekaraktäristika i Tabell 7) ledde behandling med volanesorsen till en procentuell medelreduktion av TG-nivån på -73 procent vid behandlingsmånad tre, motsvarande för de två patienter som fick placebo var +70 procent. Tre av patienterna i volanesorsengruppen uppnådde fasta TG-nivåer <500 mg per dL efter tre månaders behandling.

Tabell 7 Baslinjekaraktäristika för patienter med FCS i COMPASS

Tabellen omfattas av sekretess

Resultat hela studiepopulationen

Behandling med 285 mg volanesorsen per vecka gav en statistiskt signifikant reduktion av TG-nivåerna både hos patienter med allvarlig HTG och hos patienter med FCS vid månad 3. Veckovis behandling med volanesorsen sänkte TG-nivåerna med 72,1 procent jämfört med -2,9 procent sänkning i placebogrupperna. Denna 69 procentiga skillnad var statistiskt signifikant ($p<0,0001$). Under den 26-veckor långa behandlingsperioden var det 35 procent av patienterna som reducerade dosen till 285 mg varannan vecka. De patienter som reducerade dosen hade en 62 procentig reduktion av TG-nivåerna vilket kan jämföras med de patienter som inte reducerade dosen, vilka hade en 78 procentig reduktion av TG-nivåerna jämfört med baslinjen. Resultatet var statistiskt signifikant ($p<0,0001$).

Avhopp och dosjusteringar under COMPASS

Totalt 28 (25 %) av de patienter som deltog i COMPASS avslutade studien i förtid. Majoriteten avslutade med anledning av oönskade händelser eller allvarliga oönskade händelser 20 procent (n=15) i volanesorsengruppen respektive åtta procent (n=3) i placebogruppen. Majoriteten av de oönskade händelserna som ledde till att studien avslutades i förtid var oönskade händelser vid injektionsstället [2]. Det var 13 patienter (12 %), nio från volanesorsengruppen och fyra från placebogruppen, som avslutade studien frivilligt. Enligt EMA berodde detta troligtvis på påfrestningen som den intensiva monitoreringen av behandlingen innebar [2].

APPROACH-OLE

Metod

APPROACH-OLE är en pågående öppen, singelarmad fas 3-studie med syfte att ytterligare utvärdera säkerhet och effekt vid dosering varje vecka samt vid utglesad dosering, varannan vecka. Planerat studieavslut oktober 2020 enligt www.clinicaltrials.gov.

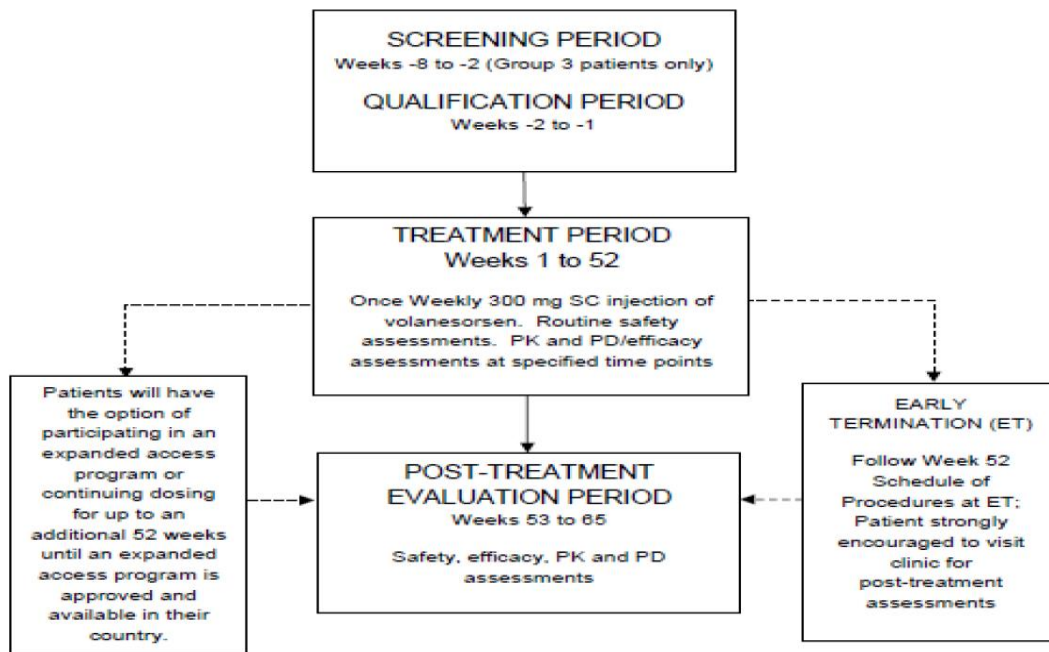
Tre patientgrupper inkluderades i studien:

Grupp 1: Patienter från APPROACH

Grupp 2: Patienter från COMPASS

Grupp 3: Behandlingsnaiva, i denna grupp inkluderas patienter som inte fått volanesorsen i vare sig APPROACH eller COMPASS samt nytillkomna patienter.

Inklusionskriterier för patienter i grupp 3 var desamma som för APPROACH.



Figur 4 Studiedesign APPROACH OLE [2] Dosen 300 mg volanesorsen hänvisar till dosen av natriumformuleringen av volanesorsen vilken är densamma som 285 mg.

Se figur 4 för studiedesign och behandlingsschema.

Alla patienter i APPROACH OLE glesade ut dosfrekvensen till 285 mg varannan vecka efter 13 veckor (3 månaders behandling).

Studiens primära effektmått är:

- Procentuell förändring och absolut förändring från baslinjen för: fastevärdet för ApoC-III, TG och andra lipider efter tre, sex och 12 månader.
- Frekvens och patientrapporterad svårighetsgrad av magsmärter
- Förändring i livskvalitet från baslinjen uppskattad med EQ-5D och SF-36
- Frekvens av akut pankreatit

- Frekvens av FCS-symtom såsom: eruptiva xantom och lipemia retinalis

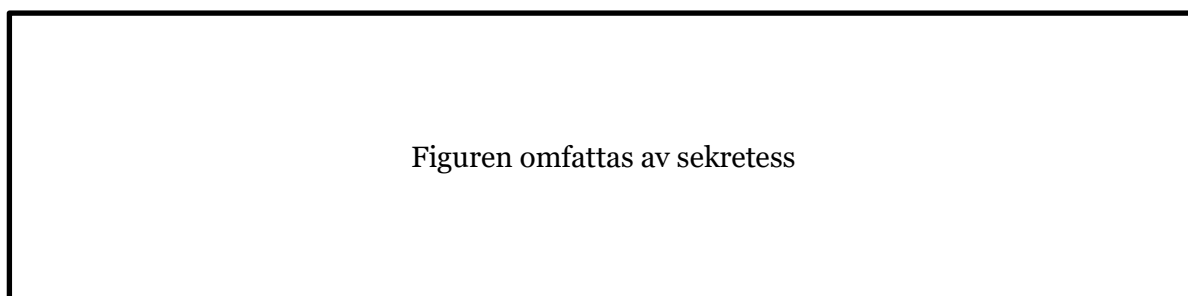
Resultat

Resultaten från APPROACH OLE som presenteras är från företagets interimanalys från februari 2019, vilken innehåller data från en senare cut-off än vad som presenteras i EMA:s utredningsrapport som baseras på data från cut-off i juni 2018.

Tabell 8 Baslinjekaraktäristika APPROACH-OLE

Tabellen omfattas av sekretess

Tabell 9 Resultat från APPROACH OLE, procentuell förändring i jämförelse med baslinjen för fasta TG-nivåerna mg/dL uppmätt var 3:e månad.



**Figur 5 [-----

-----]**

Tabell 10 Frekvens av magsmärtor och AP under behandlingsfasen APPROACH-OLE

Tabellen omfattas av sekretess

Den största reduktionen av TG-nivåer observerades för den behandlingsnaiva gruppen för vilka TG-nivåerna ökade initialt. När de behandlingsnaiva gick över till behandling med volanesorsen i APPROACH OLE observerades ett behandlingssvar, TG-nivåerna börjande sjunka efter fyra behandlingsveckor. För de patienter som behandlats med volanesorsen under APPROACH eller COMPASS upprätthölls reduktionen av TG som uppnåtts under APPROACH

även under APPROACH OLE:s månad 12. Inga p-värden avseende resultat till har presenterats för TLV.

Studieavhopp under APPROACH OLE

Se Tabell 11 för studieavhopp från APPROACH-OLE.

Tabell 11 Sammanställning avhopp APPROACH-OLE baserat på EMAS utredningsrapport som baseras på datainsamling från 20 juni 2018 [1]

	Behandlingsnaiva	APPROACH-volanesorsen	COMPASS-volanesorsen	Totalt
Antal	51	14	3	
Antal patienter som avslutade behandling (%)	12 (13,5)	5(35,7)	0	17 (25,0)
Orsak till avslut antal (%)				
Frivilligt	5 (9,8)	1 (1,7)	0	6 (8,8)
Oönskad händelse	6 (11,8)	4 (28,6)	0	10 (14,7)

Oönskade händelser i de kliniska studierna

I studierna har 985 oönskade händelser rapporterats varav 97 procent upplevdes av patienter behandlade med volanesorsen. De vanligast förekommande oönskade händelserna var relaterade till reaktioner vid injektionsstället och trombocytopeni. 75 procent av händelserna kategoriserades som milda.

Tabell 12 Ett urval av de mest förekommande mycket vanliga ($\geq 1/10$), och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), oönskade händelser upplevda av patienterna med FCS (N = 86) [2].

Organsystem	Muyket vanlig	Vanlig
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni (10; 12 %) Minskat trombocytantal (34;40 %)	
Immunsystemet		Immuniseringsreaktion (3; 3 %)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk (8; 9 %)
Blodkärl		Hematom (3; 3 %)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Näsblod (3; 3 %)
Magtarmkanalen		Illamående (8; 9 %) Diarré (4; 5 %) Kräkning (4; 5 %) Buksmärta (4; 5 %)
Hud och subkutan vävnad		Erytem (4; 5 %) Klåda (4; 5 %) Nässelutslag (3; 3 %) Utslag (3; 3 %)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (8; 9 %) Artralgi (6; 7 %) Smärta i extremiteter (5; 6 %)
Symtom vid administreringsstället	Erytem vid injektionsstället (67; 78%) Smärta vid injektionsstället (38; 44 %) Blekhhet vid injektionsstället (37; 43 %) Svullnad vid injektionsstället (25; 29 %) Klåda vid injektionsstället (22; 26 %) Missfärgning vid injektionsstället (19; 22 %) Förhårdnad vid injektionsstället (17; 20 %) Blåmärke vid injektionsstället (10; 12 %) Ödem vid injektionsstället (10; 12 %)	
Allmänna symptom och symtom vid administreringsstället		Asteni (8; 9 %) Trötthet (8; 9 %) Hematom vid injektionsstället (7; 8 %) Reaktion vid injektionsstället (6; 7 %) Nässelutslag vid injektionsstället (5; 6 %) Värme vid injektionsstället (5;6 %)

		Frossa (5; 6 %) Pyrexia (4; 5 %) Torrhet vid injektionsstället (4; 5 %) Blödning vid injektionsstället (4; 5 %) Hypestesi vid injektionsstället (4;5 %) Blåsor vid injektionsstället (3;
--	--	---

Trombocytopeni¹³

I APPROACH-studien minskade antalet trombocyter till under det normala ($140 \times 10^9/l$) hos 75 % av patienter med FCS som fått behandling med volanesorsen och hos 24 % av patienter som fick placebo. Bekräftade minskningar till under $100 \times 10^9/l^{14}$ observerades hos 47 % av patienter som fått behandling med volanesorsen jämfört med inga patienter som fått placebo. I både APPROACH och APPROACH OLE var det patienter som avbröt behandling med volanesorsen på grund av låga trombocytvärden, tre patienter med trombocytvärden $< 25 \times 10^9/l$, två med trombocytvärden mellan $25 \times 10^9/l$ och $50 \times 10^9/l$ och fem med trombocytvärden mellan $50 \times 10^9/l$ och $75 \times 10^9/l$. Ingen av dessa patienter hade någon större blödning¹⁵ och alla trombocytvärden återgick till normala nivåer efter utsättning av läkemedlet och efter administrering av glukokortikoider där så var medicinskt befogat se Tabell 1.

Immunogenicitet

I COMPASS och APPROACH testade 16 procent respektive 30 procent av volanesorsenbehandlade patienter positivt för antikroppar mot läkemedlet vid sex respektive 12 månaders behandling. Inga tecken på förändrad säkerhetsprofil eller förändrad behandlingsrespons associerades med förekomst av antikroppar mot läkemedlet.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället definierat som lokal kutan reaktion vid injektionsstället som kvarstår i mer än 2 dagar förekom hos 82 procent av de volanesorsenbehandlade patienterna i APPROACH och APPROACH OLE. Dessa lokala reaktioner var mestadels lindriga och utgjordes normalt av en eller fler av följande: hudrodnad, smärta, klåda eller lokal svullnad. Reaktioner vid injektionsstället förekom inte med alla injektioner och resulterade i avbrytande av studien för en patient i APPROACH.

TLV:s diskussion

TLV:s anlitate expert intygar att baslinjekaraktäristika i APPROACH är representativa för den svenska patientpopulationen med FCS. Behandling med volanesorsen ger i studierna en väsentlig reduktion av TG-nivåerna under de tre första behandlingsmånaderna. Effekten avtar något under den resterande behandlingstiden, vilket till viss del kan förklaras av dosjusteringar och dosavbrott. För de få patienter som avslutade APPROACH utan dosjusteringar var medelreduktionen av TG-nivån i jämförelse med baslinjen -80 och -76 procent vid behandlingsmånad sex respektive 12. Motsvarande TG-reduktion för patienter som dosjusterade var -52 respektive -54 procent som ett resultat av detta var det färre patienter av de som dosjusterat som uppnådde målnivåerna för TG $< 8,5 \text{ mmol/L}$ [2]. Avseende de bestående långvariga kliniska effekterna föreligger osäkerheter med anledning av den, i sammanhanget, korta uppföljningstiden. Behandling med volanesorsen är avsedd att vara livslång.

Vidare föreligger osäkerheter avseende generaliserbarheten av den kliniska effekten som uppmättes i studierna. Den, enligt produktresumén, godkända doseringen var inte den som de facto utvärderades i APPROACH studien. I APPROACH var medelreduktionen av TG-nivån i förhållande till baslinjen störst för den gruppen av patienter som inte dosjusterade. För de patienter som dosjusterade i APPROACH var reduktionen av TG-nivåer jämfört med baslinjen inte lika stor och ett färre antal patienter uppnådde målnivåer för TG. Dosjusteringar och studieavbrott i de kliniska studierna leder till ökad osäkerhet avseende klinisk effekt och säkerhet,

¹³ Trombocytopeni - ett trombocytantal under normalområdet $150-350 \times 10^9/L$

¹⁴ Vid denna nivå ska doseringen av volanesorsen glesas ut se tabell 1.

¹⁵ Vid akuta tillstånd kan en trombocyttransfusion behövas

särskilt vid långtidsanvändning. Skillnaderna mellan studiedoseringen och den godkända doseringen bidrar till osäkerheter för tolkningen av resultatet. Den högre doseringen i studierna kan leda till att både effekt och förekomst av oönskade händelser överskattas.

Vad gäller den kliniska effekten på frekvensen av AP kan en positiv trend observeras till fördel för volanesorsen, men få anfall observerades under studietiden. Dock skulle en positiv långtidseffekt kunna förväntas med anledning av de reducerade TG-nivåerna, men det är osäkert hur stor effekt som kan förväntas, speciellt vid godkänd dosering samt under långtidsbehandling. Enligt European society of cardiology's riktlinjer är det troligt att TG-nivåer under 10 mmol/l (880 mg/dL) leder till en reducerad anfallsfrekvens [6]. Men det är osäkert om dessa nivåer gäller för patienter med FCS.

Vidare gav behandling med volanesorsen ingen signifikant påverkan på de sekundära kliniska utfallsmåtten magsmärtor eller livskvalitet.

Enligt den godkända indikationen för Waylivra ska patienterna ha en genetiskt bekräftad sjukdom för att vara indicerade behandlingen. I studiepopulationen i APPROACH var det endast 50 patienter (75,8 %) som hade genetiskt bekräftad sjukdom. För de resterande 24,2 procenten har sjukdomen bekräftats genom att mäta lipoproteinlipas aktivitet med ett heparintest, vilket är den metoden som används för att påvisa sjukdomen i Sverige enligt TLV:s anlitade expert som även intygar att det inte borde påverka studieresultatet hur sjukdomen bekräftats i detta fall.

Enligt Waylivras godkända indikation är läkemedlet avsedd för patienter med hög risk för pankreatit. APPROACH inkluderade patienter med en historia av pankreatit definierad som: dokumenterad diagnos av episod av AP eller sjukhusinläggning för allvarlig magsmärtor som överensstämmer med symtom för AP och för vilka ingen alternativ diagnos har ställts. Dock noteras att registrering av patienter utan dokumenterad historik om tidigare AP utgjorde 28 procent av den totala kohorten. Således inkluderades patienter i studierna för vilka det föreligger osäkerheter om de omfattas av Waylivras indikation. Detta skulle kunna leda till att baslinjehistoriken med avseende på anfallsfrekvens av AP är underskattad och inte representativ för de patienter som omfattas av Waylivras indikation. Med anledning av detta kan volanesorsens effekt på frekvensen av AP hos den indikerade patientgruppen vara underskattad.

TLV noterar att sju patienter som inkluderades i APPROACH (10,6 %) tidigare hade fått Glybera¹⁶, vilket möjligtvis skulle kunna påverka baslinjefrekvensen av AP.

Vidare var antalet patienter över 65 år underrepresenterade i studierna, (7,6 % av totalt antal patienter i APPROACH) varför det är osäkert om studieresultatet är representativt för den äldre åldersgruppen.

EMA:s kommentar till godkännandet

EMA:s kommitté, CHMP, har givit Waylivra ett villkorat godkännande och har begärt att företaget senast 2026 ska inkomma med studieresultat i syfte att utvärdera Waylivras säkerhet avseende trombocytopeni och blödningar.

En av CHMP:s medlemmar reserverade sig mot ett godkännande av Waylivra för indikationen tillägg till kostterapi för vuxna patienter med genetiskt bekräftad familjär chylomikronemi (FCS, familial chylomicronemia syndrome) och hög risk för pankreatit, när diet och triglyceridsänkande behandling inte har haft tillräcklig effekt.

Anledningarna till den avvikande åsikten var att ingen effektfördel kunnat uppvisas för Waylivra i de kliniska studierna avseende de kliniska utfallsmåtten magsmärtor, pankreatit eller

¹⁶ Glybera = alipogene tiparvovec, en genterapi för LPL brist

livskvalitet, samt det antal oönskade händelser som rapporterats i kombination med osäkerheterna som är relaterade till långtidsbehandling med Waylivra.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling med volanesorsen i studierna leder till en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull reduktion av TG-nivåerna jämfört med placebo, eller inget tillägg till standardbehandling, för patienter med FCS. Effekten är störst under de tre första behandlingsmånaderna och avtar sedan något under den resterande studietiden. Detta kan bero på dosjusteringar och dosavbrott. Effekten var störst för de patienter som inte justerade dosen.

TLV bedömer, mot bakgrund av resonemanget ovan, att omfattningen av effekter och långtidseffekter av behandling med volanesorsen vid den godkända doseringen enligt produktresumén är osäkra då de inte har utvärderats i APPROACH.

Avseende magsmärta och risken för AP bedömer TLV att ingen statistiskt signifikant effektfördel för volanesorsen kunnat påvisas.

Behandling med volanesorsen i APPROACH är förenat med ett stort antal studieavhopp (42 %) som till stor del beror på oönskade händelser i samband med behandling. TLV bedömer att behandling med volanesorsen leder till en ökad risk för oönskade händelser vilket begränsar möjligheterna för långtidsbehandling med volanesorsen.

2.5.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har inkommit med en retrospektiv analys av observationsdata från den brittiska databasen CALIBER¹⁷. Data indikerade att högre TG-nivåer var associerade med en högre incidens av AP. [-----

Med data från CALIBER skapades en kohort av patienter som liknade patienter med FCS. Kohorten som liknade FCS jämfördes mot en kohort med höga TG-värden, HTG-kohorten. HTG-kohorten och FCS-kohorten hade samma begränsningar gällande TG-nivåer men för HTG-kohorten inkluderades patienter med komorbiditeter. En tredje kohort skapades för patienter med normala TG-nivåer för att användas som kontroll.

Från databasen samlades information om resursutnyttjande in, såsom: möten med läkare, hospitalisering för AP med mera för de tre kohorterna. De resurserna som användes antogs korrelera med patientens TG-nivåer.

Övriga studier

Företaget har även presenterat resultat från en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad singelcenter studie på 15 patienter med diabetes typ 2. Studiens syfte var att Patienter som inkluderades i studien var mellan 18–65 år och hade TG-nivåer mellan 2,3 till 5,6 mmol/L samt okontrollerad diabetes typ 2. Fem patienter fick placebo och tio patienter fick volanesorsen. Behandling med volanesorsen till patienter med okontrollerad diabetes typ 2 resulterade i en minskning av plasma apoc-III och TG-nivåer vilket var associerat med en ökad insulinkänslighet [14].

Företaget har presenterat en amerikansk registerstudie av Yadav och kollegor från 2012 [15]. Syftet med denna studie var att studera risken för återkommande AP och efterföljande diagnos av KP efter den första episoden av AP. Totalt identifierades 7 456 invånare med hospitalisering i samband med en första AP-episod. De vanligaste orsakerna till AP i registerstudien var gallvägsproblematik (28%), alkoholmissbruk (19%) och idiopatisk orsak (36%). Författarna

konstaterar att återfall som kräver hospitalisering efter AP-episod är vanligt förekommande. Progression till KP är sällsynt och förekommer vanligtvis i samband med återkommande AP, alkohol och rökning.

TLV:s diskussion

Data från CALIBER¹⁸ används av företaget bland annat för att uppskatta risken AP för jämförelsearmen samt den årliga incidensen av diabetes. Då HTG-kohorten inte helt överensstämmer varken med patienter som omfattas av Waylivras indikation eller inklusionskriterierna för studierna, finns en risk att förekomsten av AP felskattas.

Resultat från studien som utvärderade volanesorsens påverkan på diabetes typ 2 visar att volanesorsen sänker TG-nivåerna och ökar insulinkänsligheten. Det är osäkert hur representativa dessa studieresultat är för patienter som omfattas av Waylivras indikation. TLV:s anlitade expert intygar att det är rimligt att Volanesorsen kan ha effekt på behandlingen av diabetes.

TLV:s anlitade expert intygar att de begränsade studier som finns visar att AP tyvärr är vanligt hos FCS patienter och att förloppet inte är bättre än hos patienter med annan bakgrund. Beräkningar av kostnader för patienter med KP med genesen FCS är nästan omöjlig att göra. Vidare intygar experten att AP sannolikt kan leda till KP. Men att risken för utveckling av KP efter episoder av AP på grund av HTG är okänd. Det går inte att dra slutsatser från hela gruppen med KP och göra kalkyler för FCS patienter. Majoriteten av patienter med KP har antingen en bakgrund med mångårig hög alkoholkonsumtion eller gallvägssjukdom.

TLV:s anlitade expert intygar att det är det kylomikroner det vill säga, det lipoprotein som ger de höga triglyceriderna vid FCS som ger upphov till pankreatit. Vid TG-nivåer över 10 mmol/l så är i det närmaste alltid kylomikroner inblandade. Det finns andra orsaker till förhöjda TG-värden, bakgrunden kan vara genetiska varianter kombinerat med till exempel diabetes eller hög alkoholkonsumtion och i dessa fall är det en icke försumbar del av triglyceriderna som finns i ett annat lipoprotein- VLDL. VLDL är mindre benäget att skapa en pankreatit.

Episoder av AP kan även leda till skador på pankreas som i kan i sin tur leda till återkommande episoder av AP, pankreatogen, ofta insulinberoende diabetes samt permanent pankreasinsufficiens med medföljande komplikationer såsom cellnekros, sepsis och multipel organsvikt [3]. TLV:s kliniska expert intygar att AP sannolikt kan leda till KP. Risken för utveckling av KP efter episoder av AP på grund av HTG är okänd.

TLV bedömer att det finns evidens för att förhöjda TG-nivåer hos patienter med FCS kan leda till AP. Dock har den kliniska studien APPROACH inte kunnat visa något samband mellan sänkta TG-nivåer och minskad frekvens av AP. Vidare bedömer TLV med stöd av klinisk expert att AP kan leda till KP men att det är osäkert om det finns något samband mellan förhöjda TG-nivåer och KP. TLV bedömer även att det osäkert om prevalensen för återkommande AP och KP efter en första episod av AP för hela populationen med AP är representativ för patienter med FCS.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det föreligger osäkerheter kring hur representativa data från CALIBER är för patienter som omfattas av Waylivras indikation. Patientgruppen som inkluderades i HTG-kohorten (jämförelsegruppen till Waylivra) har inte justerats för komorbiditeter och det är osäkert vilken påverkan det har på utfallet.

TLV bedömer att det finns evidens för att förhöjda TG-nivåer hos patienter med FCS kan leda till AP samt att AP kan leda till KP. Vidare bedömer TLV att Waylivras effekt avseende TG-

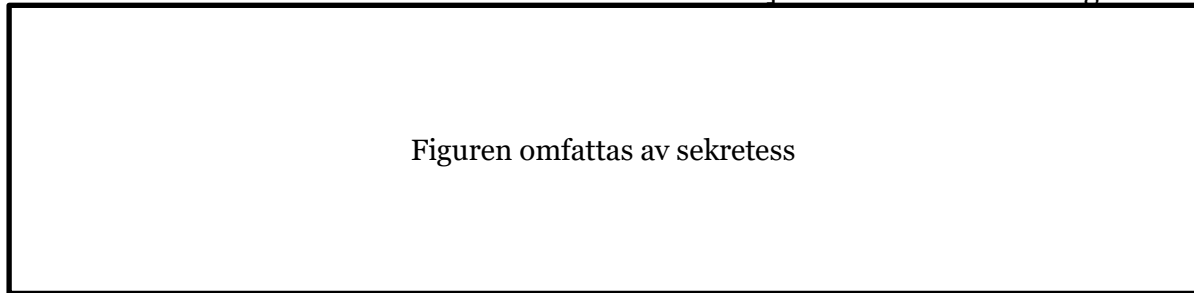
¹⁸ CALIBER databasen innehåller länkade elektroniska hälsoregister från England. De inkluderar: primärvårdsuppgifter, statistik över sjukhusinläggningar, specifik dödsorsak och nivå av funktionsnedsättning). CALIBER omfattas data mellan 1997-2016- Data som användes för den aktuella analysen inkluderade ~ 1,8 miljoner patienter med minst en registrerad TG-mätning inkluderades i analysen.

reduktion och insulinkänslighet vid diabetes är representativa för patienter med FCS och diabetes. Sambandet mellan förhöjda TG-nivåer och utveckling av KP samt den uppskattade prevalensen av KP efter episoder av AP bedöms dock vara osäkra.

3 Hälsoekonomi

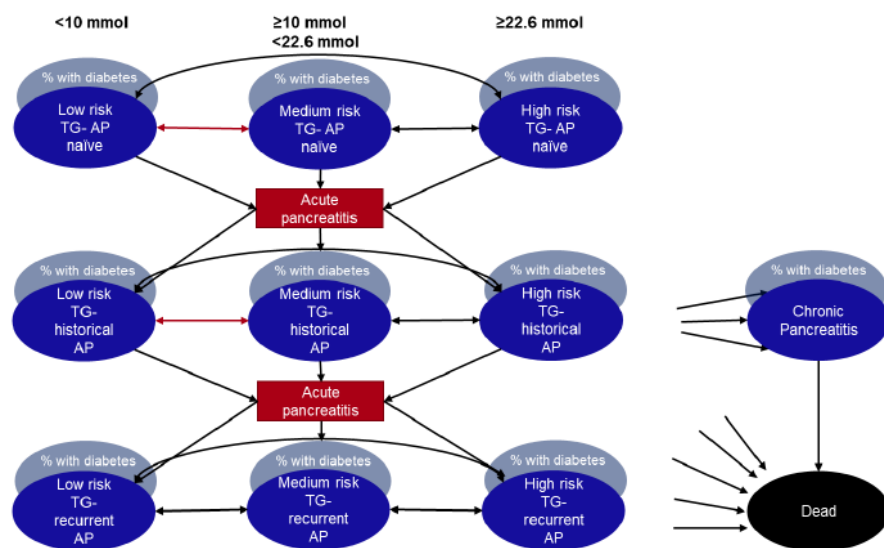
Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys som jämför behandling med Waylivra i tillägg till standardbehandling med inget tillägg till standardbehandling för vuxna med genetisk bekräftad familjär kylomikronemi (FCS), med hög risk för pankreatit, när diet och triglyceridsänkande behandling har varit otillräcklig.

Medelåldern i den hälsoekonomiska analysen är 41 år. Analysen har ett livstidsperspektiv (59 år) och varje cykel är tre månader. [-----]. Beslutsträdet visas i Figur 6.



Figur 6. [-----]

En Markovmodell simulerar efterföljande cykler, som visas i Figur 7 och består av följande hälsotillstånd: tre olika TG-nivåer (låg- (<10 mmol/L), medel- (10–22,6 mmol/L) och högrisk ($\geq 22,6$ mmol/L)), akut pankreatit (AP), kronisk pankreatit (KP), diabetes och död. Patienter rör sig igenom modellen baserat på TG-nivåer. Risk för AP ökar med höjda TG-nivåer, och även tidigare episoder av AP ökar risken för ytterligare AP, oavsett TG-nivå. Modellen fångar därför om patienter är AP-naiva, om de har haft tidigare episoder av AP eller om de har återkommande AP. AP är modellerat som en episod, för att sjukdomsförloppet inte motsvarar längden på en cykel i modellen. Diabetes är modellerat som en komorbiditet, där prevalens bestäms av TG-nivå samt AP-historik.



Figur 7 Struktur på Markovmodellen i den hälsoekonomiska analysen

Som tidigare beskrivet är Waylivra indicerat som ett tillägg till kostterapi för vuxna patienter med genetiskt bekräftad FCS och *hög risk för pankreatit*. För att bestämma vilka patienter som har hög risk för pankreatit görs följande antaganden i modellen. Patienter som inte har haft AP anses ha låg risk ('AP naïve'), de som har haft en till två tidigare episoder ('historical

AP'), eller fler än två episoder de senaste fem åren anses ha hög risk ('recurrent AP'). I företagets grundscenari analyseras enbart grupperna som har hög risk för pankreatit enligt denna definition.

Markovmodellen jämför tre olika doseringsstrategier: Waylivra varje vecka (dosering i fas 3-studien APPROACH), Waylivra varannan vecka (rekommenderad dosering i produktresumén efter tre månaders behandling varje vecka) och inget tillägg till standardbehandling. Samtliga strategier har samma struktur som visas i Figur 7, men följer olika simuleringar. Patienter som inte har uppnått önskade TG-nivåer efter tre månader flyttas över till standardbehandling. I företagets grundscenari analyseras behandling med Waylivra varannan vecka jämfört med inget tillägg till standardbehandling.

Fördelningen av patienter i de olika TG-nivåerna vid första cykeln [-----] bestäms av om de behandlas med Waylivra varje vecka, varannan vecka eller enligt standardbehandling med hjälp av data från APPROACH och APPROACH- OLE.

En diskonteringsränta på tre procent för både kostnader och hälsovinster används i den hälsoekonomiska analysen. Modellen halv-cykelkorrigeras från tre månader, vid behandlingsstoppregeln, och framåt. Förutom stoppregeln vid tre månader antas patienter avsluta behandling med Waylivra på grund av oönskade händelser, tolerabilitet samt svårigheter att följa behandlings- och monitoreringsriktlinjer.

Företaget har inte inkluderat påverkan av ätstörningar, fettlever eller hepatosplenomegali (se sektion 2.1) på grund av begränsade data och möjlighet att ta hänsyn till detta i den hälsoekonomiska analysen.

Företaget menar att analysen fångar de viktigaste komponenterna av sjukdomen och att den beskriver effekten av Waylivra vid alla TG-baslinjenivåer där historik av pankreatit tas i åtanke.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är lämpligt att modellen har ett livstidsperspektiv med tanke på att sjukdomen är kronisk och att det är en livslång behandling samt påverkar överlevnaden. Då det saknas nationella behandlingsriktlinjer för FCS i Sverige och underlaget är baserat på en liten patientpopulation finner TLV att företagets hälsoekonomiska analys är förknippad med osäkerheter i modellerat sjukdomsförlopp och nuvarande behandling av FCS.

Det finns höga osäkerheter kring definitionen av vilka patienter som har hög risk för pankreatit. Indikationen ger inte en definition av vilka patienter som bör ingå och det saknas en vedertagen definition av denna patientgrupp. Enligt TLV:s kliniska expert finns det en risk för indikationsglidning till patienter som inte har hög risk för pankreatit, enligt företagets definition. Vidare är detta en undergrupp i de kliniska prövningarna med redan få patienter, vilket ökar osäkerheterna i resultatet. Alternativa patientpopulationer analyseras i känslighetsanalyserna.

Företaget uppger att modellen har validerats genom att rådfråga kliniska experter och experter i hälsoekonomi i Storbritannien samt jämföra utfallet med resultat rapporterade i de kliniska studierna på Waylivra.

Företaget har på begäran av TLV kommit in med information angående justering av genomsnittsåldern i analysen (41 år) jämfört med genomsnittsåldern i APPROACH (46 år). De anser att patienter som ingick i ett UK Early Access to Medicines Scheme (EAMS)¹⁹ är mer representativa för den sannolika åldern i patientgruppen i Sverige. Genomsnittsåldern vid behandlingsstart i analysen justeras i TLV:s analyser till 46 år.

¹⁹ [-----].

Det är osäkert om fördelningen av patienter i de olika TG-nivåerna är representativ, vilken ändras med antaganden om startpopulationens AP historik. TG-nivåerna för patienterna estimerades med en regressionsanalys för att skatta behandlingseffekt vid de olika TG-nivåerna med behandling varannan vecka. Företaget argumenterar för att denna modell har hög intern validitet och att data användes för patienter i APPROACH och APPROACH OLE som hade reducerat sina doser. Behandling med Waylivra resulterar i att fler patienter befinner sig i TG-gruppen med medelrisk, jämfört med inget tillägg till standardbehandling där fler patienter befinner sig i hög risk TG-grupper, vilket är associerat med flera hälso- och livskvalitetsvinster.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att modellstrukturen fångar att patienter med FCS kan utveckla AP, samt att AP kan leda till KP.

TLV bedömer att det finns osäkerheter kring företagets antagande att enbart patienter med tidigare episoder av akut pankreatit har hög risk för pankreatit. Det är osäkert huruvida denna definition kommer att användas i klinisk praxis då den inte är vedertagen. TLV bedömer att det finns risk för indikationsglidning till FCS patienter som inte har hög risk för pankreatit, enligt företagets definition.

TLV bedömer att genomsnittsåldern vid behandlingsstart i den hälsoekonomiska analysen bör vara 46 år, enligt baslinjedata från APPROACH. Vidare bedömer TLV att ett livstidsperspektiv samt tre månaders cykler är rimliga att använda för att visa effekten av behandling på TG-nivåer och påverkan av oönskade händelser.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Företaget har presenterat effektmått hämtade från fas 3-studierna APPROACH [2] och APPROACH OLE [2], observationsstudier, databasen CALIBER i England samt expertutlåtanden (se mer om studierna i sektion 2.5).

Effektmåtten är inhämtade för de olika hälsostadierna baserat på TG-nivåer och risk för akut pankreatit (AP). Dosering i den hälsoekonomiska analysen är beräknad enligt produktresumén och inte enligt den tillämpade doseringen i den pivotala kliniska prövningen APPROACH. Effekten av Waylivra med behandling varannan vecka är skattad med regressionsanalyser.

Företaget menar att analysen initialt var framtagen för att efterlikna APPROACH i vilken patienter behandlades med Waylivra varje vecka. Företaget noterar att när analysen justerades, baserat på doseringen i produktresumén, ökar osäkerheterna på grund av brist på klinisk evidens från randomiserade studier.

Tabell 13 redovisar effektmåtten som används i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 13 Effektmått i den hälsoekonomiska analysen av Waylivra i tillägg till standardbehandling jämfört med inget tillägg till standardbehandling

Tabellen omfattas av sekretess

AP: akut pankreatit, KP: kronisk pankreatit, TG: triglycerider.

Dnr 1850/2018

24

Uppföljningsstudien APPROACH OLE användes för att estimerar påverkan av uteblivna doser de första tre månaderna samt vid dosering varannan vecka. Mortalitätsrisker inhämtades från olika observationsstudier [8, 16-18]. Analysen har åldersspecifika mortalitetsvärden för patienter som inte har några komorbiditeter men är justerad för patienter som har KP och/eller diabetes. Mortalitätsrisken vid AP [-----] är oberoende tidigare episoder av AP. Företaget gör även antagandet att Waylivra bidrar till att reducera denna mortalitätsrisk, vid AP, jämfört med standardbehandling [-----] [18]. Patienter som behandlas med Waylivra antas ha låga TG-nivåer och de i jämförelsearmen antas ha höga TG-nivåer. Inga dödsfall rapporterades i APPROACH eller APPROACH OLE.

Incidensen av KP och diabetes fångades inte i de kliniska studierna som jämför Waylivra med inget tillägg till standardbehandling. Företaget beskriver att fall av AP, KP och diabetes har extrapolerats från data inhämtad från databasen CALIBER. Risken att drabbas av AP skiljer sig åt mellan de olika TG-nivåerna och inhämtades från CALIBER och APPROACH, beroende på TG-nivå (se Tabell 13). Företaget menar att de använde CALIBER för att identifiera risken för AP än de kliniska prövningarna på grund av få fall av AP. Företaget menar också att resultat från APPROACH inte är applicerbara på klinisk praxis på grund av skillnader gällande dosering och monitorering. Behandlingseffekten av Waylivra på risken för AP räknades fram genom att dela antal episoder av AP från APPROACH OLE med patienternas femåriga historik av antal AP episoder [-----].

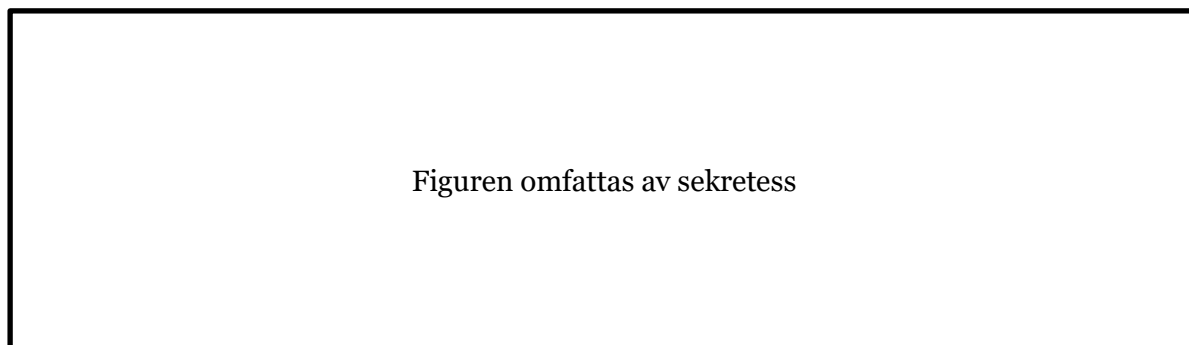
Företaget argumenterar att en fas 2-studie rapporterade att Waylivra reducerade TG-nivåerna och förbättrade insulinkänsligheten för patienter med typ II diabetes [14]. Effektmått på den årliga incidensen av diabetes i de olika TG-grupperna är modellerade med hjälp av data från CALIBER.

Risk för KP har företaget inhämtat från en observationsstudie [15] och ett antagande görs att risk för KP är bestämd utifrån det första fallet av AP eller återkommande fall av AP. [-----

-----].

Företaget argumenterar att patienter med AP kan komma att uppleva fler episoder över tid. Modellen fångar påverkan av KP, men inte huruvida fler episoder av AP är av en annan svårighetsgrad. Företaget menar att detta skulle kunna påverka kostnader vid sjukhusinläggning, livskvalitetsvikter och mortalitet av FCS.

I den hälsoekonomiska analysen antas patienter avbryta behandlingen med Waylivra om de inte lyckas uppnå önskade TG-nivåer vid tre månader, vid död eller på grund av oönskade händelser. Avbrott i behandling med Waylivra är modellerat med hjälp av APPROACH OLE data, se Figur 8.



Figur 8 Andel patienter som kvarstår på behandling med Waylivra

TLV:s diskussion

Företaget beskriver att behandling med Waylivra hos FCS-patienter leder till en betydande sänkning av TG-nivåer. Data är extrapolerad i Markovmodellen vilket leder till höga osäkerheter i behandlingseffekt av Waylivra över tid.

Den relativa effekten av behandling med Waylivra jämfört med inget tillägg till standardbehandling de första tre månaderna är inhämtad från APPROACH. Denna data är förknippad med låga osäkerheter gällande den relativa effekten på TG-nivåer. Företaget argumenterar att data är generaliserbar till befolkningen i Storbritannien, men redovisar ingen analys av generaliserbarheten till den svenska populationen. TLV:s kliniska expert menar att baslinjen i APPROACH är generaliserbar till svenska populationen. Data från studien APPROACH OLE används i en regressionsanalys för modelleringen av effekt med behandling varannan vecka, vilket ger höga osäkerheter.

TLV anser att det finns osäkerheter kring estimatet av uteblivna doser. Det är osäkert om det är lämpligt att använda uppföljningsstudien APPROACH OLE för att estimerar antal uteblivna doser av Waylivra. Företaget menar att den är representativ då några patienter i studien följde godkänt doseringsschema enligt produktresumén för Waylivra.

Vidare finner TLV att det är lämpligt att inhämta mortalitetsrisker från de olika observationsstudierna. Företaget har på ett adekvat sätt justerat mortalitetsrisken för patienter som har KP och/eller diabetes. Dock anser TLV att företagets antagande att patienter som inte har några komorbiditeter har åldersspecifika mortalitetsvärden är förknippat med osäkerheter. Likt företaget, bedömer TLV:s kliniska expert att mortalitetsrisken vid AP bedöms vara rimlig oavsett antal tidigare AP.

Waylivras effekt på AP är inte visad. Det finns inga kliniska studier som visar på att Waylivra bidrar till att reducera mortalitetsrisken vid AP, jämfört med standardbehandling. I den ekonomiska analysen antar företaget att denna är [-----]. TLV anser att det är osäkert om Waylivra kan reducera mortalitetsrisken då en AP väl inträffar, jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Vidare antar företaget att Waylivra reducerar incidensen av AP [-----]. Med detta antagande är det mycket osäkert om företaget dubbelräknar vinster med Waylivra då patienterna även reducerar risken att drabbas av AP när de flyttar till TG-nivåer med lägre risk för AP.

Vidare finns det inga kliniska studier som jämför Waylivra med inget tillägg till standardbehandling som visar på Waylivras påverkan på KP, då inga patienter utvecklade KP. Incidensen av KP i den hälsoekonomiska analysen är därför förknippad med mycket höga osäkerheter. Risken för KP i analysen inhämtades från en observationsstudie [15], vilken kalibrerades för att bättre stämma överens med utlåtanden från kliniska experter i Storbritannien. Denna siffra bygger på osäkra antaganden. Vidare anser TLV:s kliniska expert att sambandet mellan TG-nivåer och KP osäkert (se sektion o). Företaget justerar detta antagande i sina känslighetsanalyser.

Det saknas evidens för Waylivras påverkan på diabetes i de kliniska prövningarna som jämför Waylivra mot inget tillägg till standardbehandling. Företaget har använt data från CALIBER för att skatta årlig incidens av diabetes, men det är osäkert om denna data är representativ för hur många patienter med FCS som kommer att utveckla diabetes typ-2. Incidensen för de olika TG-nivåerna är mycket osäker och det finns risk att CALIBER data överskattar incidensen av diabetes i FCS populationen.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det råder stora osäkerheter kring effekten av långvarig behandling med Waylivra. Doseringen enligt produktresumén som används i den hälsoekonomiska analysen har enbart testats i kliniska studier på några få patienter (n=51) i APPROACH OLE, som tidigare

hade fått placebo i tillägg till standardbehandling i APPROACH. Vidare bedömer TLV att effektstorleken av behandling med Waylivra på risken för AP-episoder är osäker.

Få effektmått i modellen är direkt inhämtade från de kliniska prövningarna som jämför Waylivra i tillägg till standardbehandling jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Många effektmått är istället baserade på studier på andra patientpopulationer, antaganden och uträkningar samt extrapolerade över en lång tidsperiod, vilket TLV bedömer bidrar till höga osäkerheter.

TLV bedömer att det finns en stor risk att företaget kan ha överskattat behandlingseffekten av Waylivra. Vinster kan ha dubbelräknats då företaget har räknat på att risken för AP minskar vid sänkta TG-nivåer och även vid behandling med Waylivra. TLV bedömer även att det är möjligt att risken att drabbas av KP är överskattad.

TLV bedömer att det finns osäkerheter kring estimatet av uteblivna doser av Waylivra men att det är mest lämpligt att använda uppföljningsstudien APPROACH OLE för att beräkna detta.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I analysen har företaget inkluderat data på hälsorelaterad livskvalitet. Enligt företaget antas patienter med FCS uppleva nedsatt livskvalitet i och med högre TG-nivåer.

Företaget har gjort en vinjett-studie [19] samt efterfrågat expertutlåtanden för att skatta livskvalitetsvikter att använda i den hälsoekonomiska analysen av Waylivra.

Vinjettstudien skattar inte livskvalitetsvikter för alla hälsotillstånd som återfinns i analysen. Livskvalitetsvikter skattas för två av tre TG-nivåer (låg och hög). [-----

-----].

Företaget har gjort antaganden angående livskvalitetsvikter för patienter med tidigare fall av AP. [-----
-----].

Livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska analysen presenteras i Tabell 14.

Tabell 14 Livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen

Tabellen omfattas av sekretess

AP: akut pankreatit, KP: kronisk pankreatit, TG: triglycerider.

Fas 3-studien APPROACH och dess uppföljningsstudie (APPROACH OLE) inkluderar de generiska mätinstrumenten EQ-5D-5L samt SF-36. Resultaten används inte i analysen då företaget menar att EQ-5D inte fångar förändringar i livskvalitet som är relevanta för denna patientgrupp. Företaget använder resultaten från APPROACH vid sex månader i en scenarioanalys, se sektion 4.1.3. [-----

-----]

-----].

Företaget argumenterar att livskvaliteten för patienter med FCS drivs av AP, KP, diabetes och kognitiv påverkan snarare än förändrade TG-nivåer.

Företaget har räknat ut en livskvalitetsförlust vid diabetes, med komplikationer [-----] med utgångspunkt i en studie som redovisar en livskvalitetsförlust vid diabetes utan komplikationer [-----] [20]. Företaget har justerat livskvalitetsvikten genom att göra ytterligare avdrag för högt blodtryck, stroke, kronisk hjärtsvikt och hjärtinfarkt samt för patienter som har fler än fem komorbiditeter, enligt samma studie (ibid). Företaget justerar detta antagande i en scenarioanalys och använder livskvalitetsvikten för diabetes utan komplikationer.

Företaget har inkluderat livskvalitetsförluster vid allvarliga oönskade händelser, vilka är redovisade i Tabell 15.

Tabell 15 Livskvalitetsförluster

Hälsotillstånd	Värde (per år)	Användning i modellen (dagar)	Källa
AP	[-----]	[-----]	Företagets beräkning baserat på vinjettstudien
Diabetes (med komplikationer)	-0,225	[-----]	[20]
Diabetes (utan komplikationer)	-0,124	[-----]	[20]
Trombocytopeni, Grad 3 (25 000–50 000/μL)	-0,18	[-----]	[21]
Trombocytopeni, Grad 4 (< 25 000/μL)	-0,18	[-----]	[21]
Trötthet	-0,12	[-----]	[21]
Irritation på injektionsstället	-0,08	[-----]	[22]
Ålder	-0,00029	NA	[20]

AP: akut pankreatit.

TLV:s diskussion

Vinjettstudien, som företaget har använt för att skatta livskvalitet för denna patientpopulation, inkluderar inte patienter utan normalbefolkningen i England. Den bedöms vara av sämre metodologisk kvalitet jämfört med EQ-5D resultat från en fas 3-studie. Företaget argumenterar att de använde denna källa på grund av att instrumentet EQ-5D inte är känsligt nog.

[-----].Patienter som behandlades med Waylivra upplevde fler oönskade händelser än de som fick placebo, vilket kan vara en förklaring till att de rapporterade sämre HRQoL. Det är även ett stort bortfall av patienter som svarat på EQ-5D formuläret vid 12 månader. Det finns en risk att de svårast sjuka och/eller de som har drabbats av allvarliga oönskade händelser och inte längre medverkar i studien är de som inte svarat.

Enligt TLV:s kliniska expert märker inte patienterna någon skillnad i livskvalitet på grund av höga TG-nivåer. Vidare kan patienter vid extrema värden uppleva kognitiv påverkan men det försvinner snabbt då TG-nivåerna sjunker.

Det finns höga osäkerheter kring företagets antagande att livskvalitetsförluster vid diabetes antas vara för de som upplever komplikationer. Företagets metod att räkna fram nyttoviktsförlust bedöms inte lämplig och överskattar livskvalitetsförlusten vid diabetes. Detta antagande justeras i känslighetsanalyser.

Det finns stora osäkerheter kring livskvalitetsvikten för KP. Det saknas data på detta område och företagets antagande är inte väl motiverat. Livskvalitetsvikten i modellen för KP får stor påverkan på resultatet.

Företaget har inkluderat nedsatt livskvalitet för anhöriga till patienter med FCS. Detta får stor påverkan på resultatet och analyseras i företagets känslighetsanalyser genom att de exkluderar anhörigas livskvalitetsvikter.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att livskvalitetsvikterna som används i den hälsoekonomiska analysen har mycket hög osäkerhet.

TLV bedömer att baslinjevärdena skattade med EQ-5D i den kliniska prövningen APPROACH är orimligt höga, då de är högre än för normalbefolkningen i Sverige. Det är till fördel för behandlingsalternativet med Waylivra att inkludera denna data i modellen då livskvalitetsförlusten vid exempelvis mortalitet får betydande påverkan på resultatet jämför med resultat från vinjettstudien.

TLV bedömer att det medför stora osäkerheter att använda resultat från vinjettstudien för att skatta livskvalitetsvikter för patienter med FCS. I de kliniska prövningarna var det ingen skillnad i livskvalitet mellan de patienter som behandlades med Waylivra och de som fick inget tillägg till standardbehandling, vid sex månader. Därmed är företagets antaganden att de olika TG-nivåerna är förknippade med olika livskvalitetsvinster förknippade med mycket hög osäkerhet.

TLV bedömer att det råder hög osäkerhet för livskvalitetsantaganden för AP, KP och diabetes med komplikationer.

TLV bedömer att påverkan på livskvalitet för anhöriga är lämplig att inkluderas som känslighetsanalys i TLV:s analyser. Det är till fördel för behandlingsalternativet Waylivra att inkludera denna data i de hälsoekonomiska analyserna.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets pris för Waylivra uppgår till [-----] kronor per injektion. Patienter behandlas med Waylivra varje vecka under de tre första månaderna. Efter tre månader ska dosen sänkas till en underhållsdos om varannan vecka, livet ut.

Enligt produktresumén kan patienter som inte har tillräcklig klinisk respons på den rekommenderade behandlingen vid sex månader justera upp dosen till behandling med Waylivra varje vecka (se sektion 2.3). Företaget har inte inkluderat detta i modelleringen då de menar att det saknas data för kostnader och effekt. Till följd därav har företaget antagit att dosfrekvensen inte justeras för några patienter.

Företaget har gjort antagandet att patienter som behandlas med Waylivra varje vecka de första tre månaderna har samma kostnad som vid behandling varannan vecka. Företaget önskar göra en överenskommelse med NT-rådet angående detta.

En dos Waylivra varannan vecka innebär en läkemedelskostnad per patient och år på cirka [-----] kronor.

Inga kostnader för läkemedel antas för patienter på standardbehandling.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget använder Södra sjukvårdsregionens prislista (2019) för att uppge vissa enhetskostnader för vårdkostnadsposter i analysen. Observationsstudier och uträkningar används för att estimerar resterande kostnadsposter för analysen.

Företaget har inkluderat kostnader för trombocytopeni. Övriga oönskade händelser, med fler än 10 procent drabbade, såsom irritation vid injektionsstället och trötthet antas inte vara förknippade med extra resursnyttjande.

Episoder med trombocytopeni är associerade med kostnader baserade på hur allvarliga episoderna är. Patienter genomför tester varannan vecka för att kontrollera sina trombocyttnivåer och de med allvarlig (grad fyra) trombocytopeni antas bli inlagda på sjukhus. Antalet tester som behövs är baserat på längden av en episod av trombocytopeni.

Tabell 16 redovisar vårdkostnaderna som används i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 16 Vårdkostnader

Resurs	Enhetskostnad (kr)	Källa
Sjuksköterskebesök	70	Företagets beräkning
Läkarbesök	1 332	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2019 (BLÄKIM)
Specialistbesök	1 365	Ibid (BLÄK01Å)
Specialist, telefonsamtal	652	Ibid (TLK001)
Blodtest, triglycerider	10	Pris 2019 - Region Skåne samt landstingen Blekinge, Södra Halland, Kronoberg. Klinisk Kemi (NPU04094 P)
Sjukhusinläggning (per dag)	5 629	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2019 (BLÄK01Å omvårdnadsdag)
Oönskade händelser – sjukhusbesök	1 520	Ibid (LVMAV)
Blodtest – Trombocyter	10	Pris 2019 - Region Skåne samt landstingen Blekinge, Södra Halland, Kronoberg. Klinisk Kemi (NPU03568 B)
Läkarbesök hematologi	2 683	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2019 (BLÄK01HÅ)
Träning – dosering	211	Företagets beräkning
Behandling av KP (årlig kostnad)	587 419	Hall 2014 [23]
Sjukhusinläggning vid trombocytopeni	7 325	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2019 (VD010)
Steroider	402	Företagets uträkning
Sjukhusinläggning vid AP	120 178	Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2019 (G35C)
Behandling av diabetes (årlig kostnad)	44 589	Nathanson 2018 [24]

AP: akut pankreatit, KP: kronisk pankreatit, TG: triglycerider

TLV:s diskussion

Företaget har använt en studie [23] från England för att estimerar vad behandling av kronisk pankreatit (KP) kostar per år. TLV:s kliniska expert estimerar att läkemedelskostnader och sjukvårdskostnader uppgår till mellan cirka 15 000 och 20 000 kronor per år. Vidare menar TLV:s kliniska expert att risken för utveckling av KP efter episoder av AP på basen av hypertriglyceridemi är okänd, vilket gör det komplicerat att extrapolera de medicinska kostnaderna från hela gruppen av patienter med KP till de som fått det av höga TG-nivåer. Det finns därmed risk att företaget har överskattat vad kostnaden för behandling av KP uppgår till i Sverige. TLV har efterfrågat en alternativ källa för att estimerar denna kostnad, men företaget menar att de inte har kunnat identifiera en sådan.

Företaget har använt Södra sjukvårdsregionens prislista (2019) för att uppge vissa enhetskostnader. För kostnadsposten sjukhusinläggning vid akut pankreatit (DRG-kod: G35C). Företaget

har dock använt kostnader vid den övre trimgränsen (120 178 kronor) för denna DRG-kod vilket överskattar denna kostnadspost. TLV justerar denna kostnadspost i känslighetsanalyser till det angivna priset vid Skånes universitetssjukhus (48 119 kronor).

Företaget har estimerat att behandling av diabetes per år uppgår till cirka 40 000 kronor, vilket TLV:s kliniska expert bedömer rimligt.

Behandling med Waylivra är förenad med ett stort antal behandlingsavbrott som mestadels beror på oönskade händelser. Oönskade händelser som drabbar <10% av patienterna är inte inkluderade i modellen. Vilka vårdkostnader som skulle kunna uppkomma på grund av detta är svåra att förutse.

TLV:s bedömning:

Den enskilt största drivande kostnadsposten är läkemedelskostnaden för Waylivra, vilken är baserad på rekommenderad dos i produktresumén. TLV bedömer att denna dosering förmodligen kommer efterlevas i klinisk praxis men att det finns en liten risk för att den är underskattad då vissa patienter kan komma att justera dosen till att behandlas varje vecka.

TLV bedömer att kostnaden för kronisk pankreatit (KP) får stor påverkan på resultatet och det finns mycket hög risk att företaget har överskattat denna kostnadspost. Detta är även kopplat till osäkra data på Waylivras påverkan på incidensen av KP. TLV justerar detta estimat i sina analyser.

3.2.3 Indirekta kostnader

Den hälsoekonomiska analysen tar inte hänsyn till indirekta kostnader.

4 Resultat

I företagets och TLV:s analyser jämförs Waylivra i tillägg till standardbehandling med inget tillägg till standardbehandling. Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka [-----] kronor.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.1.3 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.3. TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY är cirka 7,6 miljoner kronor när behandling med Waylivra i tillägg till standardbehandling jämförs med standardbehandling.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har gjort följande centrala antaganden i den hälsoekonomiska analysen:

- Patienter som utvecklar kronisk pankreatit (KP) avslutar behandling med Waylivra.
- Baslinjedistributionen av patienter är baserad på en undergrupp i APPROACH med tidigare episoder av AP.
- Distributionen av patienter på de olika TG-nivåerna är baserad på dosfrekvens och TG-nivåer vid baslinjen.
- Patienter som avslutar behandling antas återvända till TG-nivåer som motsvarar baslinjen för patienter på standardbehandling.
- Uppehåll eller avbrott (vid dosering enligt produktresumén) antas följa mönstret som Waylivra behandlingsnaiva patienter hade i APPROACH OLE.
- Ingen mortalitet antas vid allvarlig trombocytopeni.

- AP är modellerat som en episod, därmed antas mortalitetsrisk vid AP vara en extra risk i varje hälsostadie.
- Risk för AP i hälsostadiet 'återkommande AP' antas vara densamma som det genomsnitt bland patienter i APPROACH med minst en AP de senaste fem åren.
- Risk för AP, stratifierat på peak TG-nivå och AP historik från CALIBER är generaliserbar på hälsostadierna 'tidigare AP' och 'AP naiva'.
- Patienter som behandlas med Waylivra varannan vecka antas fortsätta enligt detta doseringsschema över sin livstid, förutsatt att de inte avbryter behandling.
- Risk för diabetes ökar med högre TG-nivåer, vid KP och vid mer frekventa AP.
- Kostnader och livskvalitetsförluster vid diabetes är halverade vid Waylivra behandling.
- Livskvalitetsvikten för KP är densamma som den för hälsostadiet med höga TG-nivåer och med historik av AP, minus livskvalitetsförlust som motsvarar en månad med AP.
- KP hälsostadiet inkluderar livskvalitetsförlust för diabetes.
- Livskvalitetsvikter och kostnader förknippade med behandlingsrelaterade oönskade händelser antas vara i en cykel (tre månader).
- Vårdkostnader antas vara desamma i hälsostadierna medel- och hög risk TG-nivåer.
- Vårdkostnader bestäms av TG-nivå och inte av behandlingstyp (förutom vid monitorering och oönskade händelser).
- Behandling med Waylivra ger en livskvalitetsvikt för låga TG-nivåer enligt vinjettstudien medan standardbehandling ger en livskvalitetsvikt som motsvarar höga TG-nivåer enligt vinjettstudien.
- Patienter som behandlas med Waylivra varje vecka de första tre månaderna har samma kostnad som vid behandling varannan vecka.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultatet av företagets hälsoekonomiska analys av behandling med Waylivra i tillägg till standardbehandling jämfört med inget tillägg till standardbehandling redovisas i Tabell 17. I företagets grundscenario vinner patienter [-----] levnadsår och [-----] kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med standardbehandling. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [---] miljoner kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka [-----] kronor.

Tabell 17 Resultat i företagets grundscenario

Tabellen omfattas av sekretess

*Diskonterade

AP: akut pankreatit, KP: kronisk pankreatit, TG: triglycerider, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

Resultatet i företagets grundscenario drivs framförallt av kostnaden för Waylivra samt kostnaden för att behandla KP. Patienter vinner QALYs genom att vara på lägre TG-nivåer under en längre period samt undvika fall av KP.

Skulle kostnader inkluderas för behandling med Waylivra varje vecka under de första tre månaderna går kostnaden per vunnet QALY upp ytterligare.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har varierat enskilda parametrar i deterministiska känslighetsanalyser. De fem parametrar som påverkar resultatet mest redovisas i Tabell 18.

Tabell 18 Resultat i företagets känslighetsanalyser

Tabellen omfattas av sekretess

AP: akut pankreatit, KP: kronisk pankreatit, TG: triglycerider

Företaget redovisar också resultat från scenarioanalyser i vilka diskonteringsräntan varierar. Vid noll respektive fem procent för hälsovinster och kostnader uppgår kostnaden per vunnet QALY till [-----] och [-----] miljoner kronor respektive. När enbart kostnader diskonterades uppgår kostnaden per vunnet QALY till [-----] miljoner kronor. Företaget menar att flertalet patienter har avslutat behandlingen efter tio år och efter det är påverkan av att diskontera läkemedelskostnaden liten, men nyttan av att ha undvikit övergång till KP kvarstår.

Företaget har även gjort ett flertal scenarioanalyser i vilka deras antaganden och källor varierar. Dessa analyser redovisas i Tabell 19.

Tabell 19 Resultat i företagets scenarionalyser

Tabellen omfattas av sekretess

* Dosering varje vecka leder inte till högre kostnad jämfört med dosering varje vecka i detta scenario

† Alla oavsett AP historik

AP: akut pankreatit, FCS: familjär kylomikronemi, HRQL: hälsorelaterad livskvalitet, KP: kronisk pankreatit, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

Det som får störst påverkan på resultatet är justering av antagande gällande dosering. I detta scenario har företaget justerat till dosering varje vecka för hela patientpopulationen som var inkluderad i APPROACH, stoppregeln är inte inkluderad och övergångssannolikheter mellan de olika TG-nivåerna inhämtades från APPROACH.

Då livskvalitetsvikter skattade med EQ-5D används sjunker kostnaden per vunnet QALY. Företaget argumenterar att detta beror på att värdena är högre än i vinjettstudien, vilket gör att det blir en större förlust i livskvalitet vid mortalitet, vid alla TG-nivåer.

Vidare har företaget gjort flera scenarionalyser i vilka antaganden angående startpopulationen för de olika TG-nivåerna justeras baserad på historik av AP. Resultaten av dessa analyser redovisas i Tabell 20.

Tabell 20 [-----]

Tabellen omfattas av sekretess

AP: akut pankreatit, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

Företaget har redovisat resultat då strukturella osäkerheter vid extrapolering av behandlingsavbrott justeras i analysen. Störst påverkan får justering till en Weibullfördelning (se Figur 8) för behandlingsavbrott vilket gör att kostnaden per vunnet QALY blir cirka [-----] kronor. Med denna fördelning kvarstår patienter på behandling med Waylivra över kortare tid och vinner [-----] QALYs.

4.2 TLV:s grundscenario

TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i företagets grundscenario. Klinisk evidens saknas för flera parametrar och bygger istället på antaganden. I denna sektion redovisas TLV:s analyser i vilka flera parametrar är justerade. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår i TLV:s grundscenario till cirka 7,6 miljoner kronor.

Då definitionen av *hög risk för pankreatit* är otydlig bör den hälsoekonomiska analysen inkludera hela patientpopulationen med FCS. Alla patienter diagnostiserade med FCS anses ha förhöjda TG-nivåer och därmed risk för pankreatit. Enligt TLV:s kliniska expert finns det risk för

indikationsglidning och det är osäkert hur läkare kommer att tolka definitionen i den kliniska vardagen.

TLV justerar den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart med Waylivra till 46 år, vilket motsvarar den genomsnittliga åldern vid baslinjen i APPROACH. Enligt TLV:s kliniska expert stämmer detta överens med den svenska populationen.

I de kliniska prövningarna har det inte visats att Waylivra har en skyddande effekt på mortalitet vid AP. Därför antar TLV samma mortalitet vid AP för Waylivra som vid inget tillägg till standardbehandling.

Det finns stora osäkerheter kring de två källorna företaget har använt för att skatta livskvalitetsvikter för de olika TG-nivåerna (vinjettstudien och EQ-5D från APPROACH). TLV har en preferens att använda livskvalitetsvikter som är estimerade med EQ-5D. TLV håller med företaget att höga basvärden rapporterades i APPROACH och justerar därför livskvalitetsvikterna för samtliga TG-nivåerna till att motsvara normalpopulationen vid 46 års ålder (från 0,91 till 0,85, Dolan 1999). TLV gör inga ytterligare justeringar, likt företagets antagande att vikterna inte skiljer sig åt mellan interventionsarmarna vid sex månader (se sektion 3.1.2).

Behandling med Waylivra har inte visat effekt på risk att utveckla KP. Därför justerar TLV risken för KP till 30 procent över livstid, likt företaget har gjort i en scenarioanalys på grund av de höga osäkerheterna förknippade med denna parameter. I TLV:s känslighetsanalyser ändras risken för KP till 16 procent över en livstid, vilket motsvarar den siffra som företaget rapporterade innan risken kalibrerades (se sektion 3.1.1). TLV:s kliniska expert bedömer att det är rimligt att risken för KP bland FCS patienter i Sverige är 16 procent över livstid.

Då Waylivra inte har påvisat effekt på incidensen av diabetes bedömer TLV att det inte är rimligt att anta att kostnader och livskvalitetsförluster förknippade med denna sjukdom är halverade vid behandling med Waylivra. TLV bedömer även att det är bättre lämpat att inkludera livskvalitetsvikter vid diabetes, utan ytterligare avdrag för komplikationer (0,06, Sullivan 2011 [20]) i grundscenariot, jämfört med företagets uträkning av livskvalitetsvikter vid diabetes med komplikationer ([-----] *ibid*).

TLV bedömer att det finns risk att företaget har överskattat behandlingstkostnaden för KP och justerar denna siffra till 20 000 kronor enligt beräkning av TLV:s kliniska expert för läkemedel och vård i Sverige (se sektion 3.2.2). TLV testar alternativa estimat i sina känslighetsanalyser.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

TLV har gjort följande antaganden i analyser som skiljer sig åt från företagets:

- Startpopulationen inkluderar alla patienter oavsett AP historik.
- Den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart med Waylivra är 46 år.
- Waylivra har ingen effekt på den relativa mortalitetsrisken vid AP (justerad till 1).
- Risk att drabbas av KP är 30% över livstid.
- Livskvalitetsvikter för samtliga TG-nivåer justeras till 0,85.
- Kostnader och livskvalitetsvikter förknippade med diabetes är inte halverade vid behandling med Waylivra (justerad till 1).
- Livskvalitetsvikt för diabetes inhämtade från hälsostadiet 'utan komplikationer' (justerad till 0,12).
- Anhörigas påverkan på livskvalitets exkluderas.
- Kostnad för sjukhusinläggning vid AP justerad till 48 119 kronor.
- Årliga sjukvårds- och läkemedelskostnader för KP justerad till 20 000 kronor.

4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Patienter vinner [-----] QALYs med Waylivra i tillägg till standardbehandling jämfört med standardbehandling. Den ökade kostnaden uppgår till cirka [-----] miljoner kronor. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY i TLV:s analys till cirka 7,6 miljoner kronor.

Tabell 21 redovisar resultatet från TLV:s grundscenario.

Tabell 21 Resultat i TLV:s grundscenario

Tabellen omfattas av sekretess

AP: akut pankreatit, KP: kronisk pankreatit, TG: triglycerider, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har gjort ett flertal envägs känslighetsanalyser, i vilka en parameter varieras åt gången för att testa hur resultatet påverkas. Resultatet av dessa analyser är redovisade i Tabell 22.

Tabell 22 TLV:s känslighetsanalyser

Tabellen omfattas av sekretess

AP: akut pankreatit, KP: kronisk pankreatit, TG: triglycerider, QALYs: kvalitetsjusterade levnadsår.

*Motsvarar det övre värdet i konfidensintervallet för denna parameter (0,13 i grundscenariot).

Då startpopulationen inkluderar enbart de patienter med hög risk för pankreatit, enligt företagets definition, blir kostnaden per vunnet QALY cirka [-----] kronor.

I analysen när den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart ändras till 41 år, ändras även livskvalitetsvikterna till att motsvara de vid 41-års ålder (0,91, Dolan 1999). Detta gör att kostnaden per vunnet QALY minskar betydligt.

Då det finns mycket stora osäkerheter beträffande Waylivras påverkan på incidens av AP används det övre värdet i konfidensintervallet för denna parameter ([-----]) i en känslighetsanalys, vilket resulterar i en kostnad per vunnet QALY på cirka [-----] kronor.

4.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnaden per vunnet QALY för Waylivra jämfört med inget tillägg till standardbehandling vid olika prisnivåer för läkemedlet Waylivra presenteras i Figur 9. Waylivra kostar [-----] kronor per injektion, utan rabatt, vilket ger en kostnad per vunnet QALY på cirka 7,6 miljoner kronor.

Figuren omfattas av sekretess

Figur 9 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

4.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen. Det saknas underlag för att bedöma behandlingseffekten av Waylivra över en längre tidsperiod, enligt godkänd dosering enligt produktresumén. Därmed är effekten vid dosering med Waylivra varannan vecka förknippad med mycket höga osäkerheter. Dessutom visar studierna att effekten av Waylivra avtagande och det är osäkert hur många patienter som kommer att bibehålla låga TG-nivåer med godkänd dosering enligt produktresumén.

Effektdata från de kliniska prövningarna är associerad med mycket höga osäkerheter då patientantalet är litet i studierna. Flera patienter avbröt behandling med Waylivra, framförallt på grund av oönskade händelser. I studierna (APPROACH och APPROACH OLE) upplever patienterna även oönskade händelser som inte är inkluderade i modellen och det går inte att utsluta att de skulle kunna påverka livskvalitet samt kostnader.

Flera effektmått i den hälsoekonomiska analysen är förknippade med mycket höga osäkerheter. Företaget har gjort flera antaganden, baserat på studier utförda på andra patientpopulationer. Det saknas klinisk evidens för Waylivras påverkan på mortalitet vid AP, jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Företaget har heller inte visat evidens på Waylivras påverkan på diabetes och kronisk pankreatit.

TLV bedömer att livskvalitetsvikterna som används i den hälsoekonomiska analysen har mycket hög osäkerhet. Sänkta TG-nivåer i sig leder inte till en förändring i livskvalitet, enligt resultat från fas 3-studien APPROACH. Företaget har gjort antaganden bland annat angående påverkan av AP, KP och diabetes samt oönskade händelser. De deterministiska känslighetsanalyserna visar att flera livskvalitetsvikter har stor påverkan på resultatet av den hälsoekonomiska analysen, speciellt de för KP. I TLV:s grundscenari har ingen hänsyn tagits till att behandlingen kan ge positiva effekter för anhörigas livskvalitet.

Den enskilt största drivande kostnadsposten är läkemedelskostnaden för Waylivra. Vidare är kostnaden för behandling av KP förknippad med mycket höga osäkerheter vilket får stor påverkan på resultatet. Analyserna tar inte hänsyn till att vissa patienter kan komma att öka doseringen av Waylivra eller att det tillkommer extra läkemedelskostnader de första tre månaderna när patienter behandlas med Waylivra varje vecka.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget har uppskattat att fullskalig försäljning efter fyra år på marknaden uppgår till cirka [-----] kronor.

Företaget har identifierat [-----] patienter i Sverige som är diagnostiserade med FCS. De estimerar att [-----] patienter kommer att behandlas med Waylivra första året och att [-----] patienter kommer att behandlas år fem.

TLV:s bedömning: Företaget kommer inte att ta andelar av en redan befintlig marknad, utan leda till ytterligare läkemedelskostnader.

TLV bedömer att antalet patienter som kan komma att behandlas med Waylivra kan vara fler än vad företaget estimerar, då alla patienter diagnostiserade med FCS kan anses ha hög risk för pankreatit. Enligt TLV:s kliniska expert kan några av de patienter som finns i Sverige komma att eftersträva läkemedelsbehandling för att lätta på kostrestriktionerna.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserad på en Markovmodell som jämför Waylivra i tillägg till standardbehandling med standardbehandling utan tillägg för patienter med FCS och hög risk för akut pankreatit. Företaget redovisar en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på cirka [-----] kronor.

TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är mycket höga. Flera antaganden i modellen är förknippade med hög osäkerhet då de inte är verifierade från kliniska prövningar.

Osäkerheter kring Waylivras ihållande effekt med dosering varannan vecka enligt godkänd dosering i produktresumén är mycket hög. Doseringen i den hälsoekonomiska analysen följer den godkända doseringen enligt produktresumén, men skiljer sig åt från den som användes i den kliniska prövningen (APPROACH), som jämför Waylivra mot inget tillägg till standardbehandling. I APPROACH behandlades patienter med Waylivra en gång varje vecka. Enligt produktresumén bör patienter behandlas med Waylivra varje vecka under de tre första månaderna för att då utvärdera effekten på TG-nivåerna. Patienter fortsätter behandling med Waylivra varannan vecka om önskade värden har uppnåtts.

Definitionen av patienter som har hög risk för pankreatit är inte tydlig. Enligt kliniska experter och litteratur bör ihållande, högt förhöjda triglyceridnivåer, genetiskt driven triglyceridhöjning och/eller tidigare akut pankreatit betraktas som viktiga riskfaktorer för pankreatit. Hur detta kommer att tolkas i klinisk praxis är därför mycket osäkert. TLV:s kliniska expert bedömer att det finns risk för indikationsglidning då det finns risk att patienter kan eftersträva läkemedelsbehandling för att kunna lätta på de strikta kostrestriktionerna. Detta kan leda till att fler patienter, för vilka behandling är mindre kostnadseffektiv, kan komma att behandlas med Waylivra.

Korrelationen mellan förhöjda TG-nivåer och en ökad risk för AP bekräftas av kliniska studier. Dock är de studierna inte utförda på patienter med FCS, varför det är osäkert om den risken för AP som används i företagens hälsoekonomiska modell är generaliserbar till patienter med FCS. Enligt TLV:s anlitade expert är det kylomikronerna som ger pankreatit vid FCS. Det finns annan genes till jättehöga triglyceridvärden. Här kan bakgrunden vara genetiska varianter kombinerat med till exempel diabetes eller hög alkoholkonsumtion och det är då en icke försumbar del av triglyceriderna som finns i ett annat lipoprotein- VLDL. VLDL är mindre benäget att skapa en pankreatit, men när triglyceridnivåerna når det område där pankreatit ibland uppstår då är kylomikroner dominerande bärare av triglycerider.

Vidare är den hälsoekonomiska analysen även mycket känslig för de livskvalitetsvikter som tillskrivs behandling med Waylivra och inget tillägg till standardbehandling.

TLV gör analyser i vilka antaganden i företagens grundscenario är justerade. Resultatet av analysen visar att kostnaden per vunnet QALY är cirka 7,6 miljoner kronor. Det är inte en enskild

parameter som gör att resultatet skiljer sig åt från företagets estimat. Resultatet ska tolkas med försiktighet då flera parametrar har hög osäkerhet, vilka framförallt inkluderar: AP historik vid behandlingsstart, relativ mortalitetsrisk vid AP, risk att drabbas av KP, kostnader och livskvalitetsvikter för diabetes, livskvalitetsvikter och huruvida de för anhöriga inkluderas, samt kostnader förknippade med KP.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Brittiska National Institute for Health and Care Excellence, NICE har en pågående utredning av Waylivra. Syftet är att utvärdera kostnader för behandling med volanesorsen inom den godkända indikationen för att avge en nationell rekommendation inom NHS England²⁰.

²⁰ Enligt <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10015> (2020-05-13)

6 Referenser

- [1] R. A. H. Amanda J. Brahm, "Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies," *Nat. Rev. Endocrinol*, vol. 11, pp. 352–362 2015.
- [2] EMA, "Assessment Report Waylivra," 2019.
- [3] R. A. H. Amanda J Brahm. (2016, 2020-04-01). *Inherited metabolic diseases in adults - a clinical guide*
- [4] M. Davidson, M. Stevenson, A. Hsieh, Z. Ahmad, C. Crowson, and J. L. Witztum, "The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study," *Expert Rev Cardiovasc Ther*, vol. 15, pp. 415-423, May 2017.
- [5] S. J. Sankaran, A. Y. Xiao, L. M. Wu, J. A. Windsor, C. E. Forsmark, and M. S. Petrov, "Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis," *Gastroenterology*, vol. 149, pp. 1490-1500 e1, Nov 2015.
- [6] P. European Association for Cardiovascular, Rehabilitation, Z. Reiner, A. L. Catapano, G. De Backer, I. Graham, *et al.*, "ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)," *Eur Heart J*, vol. 32, pp. 1769-818, Jul 2011.
- [7] D. Gaudet, J. de Wal, K. Tremblay, S. Dery, S. van Deventer, A. Freidig, *et al.*, "Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency," *Atheroscler Suppl*, vol. 11, pp. 55-60, Jun 2010.
- [8] B. D. Gaudet D., Bruckert E et al. 2016 New Orleans, LA., "Acute pancreatitis is highly prevalent and complications can be fatal in patients with familial chylomicronemia: results from a survey of lipidologists. presented at National Lipid Association Scientific Session, 19-22 May " 2016. .
- [9] P. Valdivielso, A. Ramirez-Bueno, and N. Ewald, "Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis," *Eur J Intern Med*, vol. 25, pp. 689-94, Oct 2014.
- [10] A. J. Brahm and R. A. Hegele, "Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies," *Nat Rev Endocrinol*, vol. 11, pp. 352-62, Jun 2015.
- [11] H. Nawaz, E. Koutroumpakis, J. Easler, A. Slivka, D. C. Whitcomb, V. P. Singh, *et al.*, "Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis," *Am J Gastroenterol*, vol. 110, pp. 1497-503, Oct 2015.
- [12] S. s. o. gastroenterology, "Nationell riktlinje Kronisk Pankreatit," 2018.
- [13] J. L. Witztum, D. Gaudet, S. D. Freedman, V. J. Alexander, A. Digenio, K. R. Williams, *et al.*, "Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome," *N Engl J Med*, vol. 381, pp. 531-542, Aug 8 2019.
- [14] A. Digenio, R. L. Dunbar, V. J. Alexander, M. Hompesch, L. Morrow, R. G. Lee, *et al.*, "Antisense-Mediated Lowering of Plasma Apolipoprotein C-III by Volanesorsen Improves Dyslipidemia and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 39, pp. 1408-15, Aug 2016.
- [15] D. Yadav, M. O'Connell, and G. I. Papachristou, "Natural history following the first attack of acute pancreatitis," *Am J Gastroenterol*, vol. 107, pp. 1096-103, Jul 2012.
- [16] AKCEA, "APPROACH OLE
Waylivra behandlingsnaiva patienter, post-hoc analys."
- [17] C. Nojgaard, U. Becker, P. Matzen, J. R. Andersen, C. Holst, and F. Bendtsen, "Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course," *Pancreas*, vol. 40, pp. 1195-200, Nov 2011.
- [18] S. H. Wang, Y. C. Chou, W. C. Shangkuan, K. Y. Wei, Y. H. Pan, and H. C. Lin, "Relationship between Plasma Triglyceride Level and Severity of Hypertriglyceridemic Pancreatitis," *PLoS One*, vol. 11, p. e0163984, 2016.
- [19] NHS, "NHS digital," 2017.
- [20] Akcea, "EVA-22200 vignette study."
- [21] P. W. Sullivan, J. F. Slejko, M. J. Sculpher, and V. Ghushchyan, "Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom," *Med Decis Making*, vol. 31, pp. 800-4, Nov-Dec 2011.

- [22] C. L. Attard, S. Brown, K. Alloul, and M. J. Moore, "Cost-effectiveness of folfirinnox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer," *Curr Oncol*, vol. 21, pp. e41-51, Feb 2014.
- [23] F. H. S. L.-C. C. R. A. E. K. Payne, "A Systematic Review of Utility Values for Chemotherapy-Related Adverse Events," *PharmacoEconomics*, vol. 31, pp. 277–288, 2013.
- [24] T. C. Hall, G. Garcea, M. A. Webb, D. Al-Leswas, M. S. Metcalfe, and A. R. Dennison, "The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review," *J Eval Clin Pract*, vol. 20, pp. 203-7, Jun 2014.
- [25] D. Nathanson, U. Sabale, J. W. Eriksson, T. Nystrom, A. Norhammar, U. Olsson, *et al.*, "Healthcare Cost Development in a Type 2 Diabetes Patient Population on Glucose-Lowering Drug Treatment: A Nationwide Observational Study 2006-2014," *Pharmacoecon Open*, vol. 2, pp. 393-402, Dec 2018.
- [26] P. Laramee, D. Wonderling, D. L. Cahen, M. G. Dijkgraaf, D. J. Gouma, M. J. Bruno, *et al.*, "Trial-based cost-effectiveness analysis comparing surgical and endoscopic drainage in patients with obstructive chronic pancreatitis," *BMJ Open*, vol. 3, p. e003676, Sep 23 2013.