

Medicinrådets anbefaling vedrørende inclisiran til behandling af primær hyperkolesterolæmi eller kombineret dyslipidæmi

Ant



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 22. februar 2023

Dokumentnummer 163876

Versionsnummer 1.1

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Novartis Europharm Limited

Lægemiddel Inclisiran (Leqvio®)

Indikation Inclisiran er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller kombineret dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt:

- i kombination med et statin og andre lipidsænkende behandlinger hos patienter, der ikke kan nå LDL-kolesterolmålene med den maksimalt tolererede dosis statin, eller
- alene eller i kombination med anden lipidsænkende behandling hos patienter, som er statinintolerante, eller hos hvem statiner er kontraindiceret.

ATC-nummer C10AX16

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 27. januar 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 21. maj 2021

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 23. september 2021

Rådets anbefaling 27. oktober 2021

Sagsbehandlingstid 159 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende Lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)



1. Anbefaling

Medicinerådet anbefaler inclisiran som mulig behandling til voksne patienter med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller kombineret dyslipidæmi, som er sygdomme med forhøjede niveauer af fedtstoffer i blodet. Anbefalingen gælder patienter, som af tungtvejende kliniske årsager ikke kan behandles med evolocumab og alirocumab, som er de nuværende behandlingsmuligheder.

Medicinerådet vurderer, at inclisiran er lige så effektivt som alirocumab og evolocumab til at sænke LDL-kolesterol i blodbanen, og at patienterne hverken får værre eller flere bivirkninger ved behandling med inclisiran.

Medicinerådet mener dog ikke, at behandlingen kan ligestilles med alirocumab og evolocumab, fordi der endnu ikke er data for, om patienterne får reduceret risikoen for kardiovaskulære hændelser, herunder fx blodprop i hjertet, ved behandling med inclisiran. Både alirocumab og evolocumab reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser.

Inclisiran er ikke væsentligt dyrere end de nuværende behandlingsmuligheder, og derfor vurderer Medicinerådet samlet set, at forholdet mellem lægemidlets effekt og sundhedsvæsenets omkostninger til behandlingen er rimeligt.

© Medicinerådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 23. februar 2023



2. Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved anbefaling af inclisiran til behandling af patienter med primær hyperkolesterolæmi eller kombineret dyslipidæmi. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Novartis.

Dyslipidæmi

Forhøjet koncentration af lipider i blodet (heriblandt kolesterol) er en af de hyppigste årsager til udvikling af en kardiovaskulær sygdom. Blodlipiderne ophober sig i blodkarrenes vægge, som med tiden kan føre til iskæmiske hændelser (blandt andet blodprop i hjertet). Kardiovaskulær sygdom er den næsthypigste dødsårsag i Danmark. Patientgruppen med dyslipidæmi er meget heterogen og består både af patienter med bekræftet aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (ASCVD), patienter med tilsvarende risiko for kardiovaskulær sygdom (risikoækvivalente) og af patienter med arvelig dyslipidæmi, herunder familiær hyperkolesterolæmi (FH).

Ved at sænke koncentrationen af blodlipider, og især LDL-kolesterol, kan kardiovaskulære sygdomme forebygges. Korrelationen mellem LDL-kolesterol i blodet og ASCVD er velkendt og demonstreret i mange studier af statinbehandling, hvorfra det også vides, at jo mere LDL-kolesterol reduceres i blodkarrene, desto mindre er risikoen for kardiovaskulære hændelser. Reduktion af LDL-kolesterol via PCSK9 hæmning har også vist at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser. Reduktion i LDL-kolesterol er derfor en surrogatmarkør for effekten på kardiovaskulære hændelser.

Inclisiran

Inclisiran er et kolesterolsænkende lægemiddel, som er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolæmi eller kombineret dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt. Det anvendes i tillæg til statinbehandling +/- anden lipidsænkende behandling, eller alene til patienter, som er statinintolerante eller kontraindiceret over for statinbehandling.

Inclisiran er et såkaldt siRNA-molekyle, som ved nedbrydning af mRNA i proteinet PCSK9 hæmmer udtryk af PCSK9 i levercellerne. Hæmning af PCSK9-proteinet medfører øget recirkulation af LDL-receptoren og øger derved optaget af LDL-kolesterol i leveren og reducerer LDL-kolesterol i blodet.

Inclisiran administreres af sundhedspersonale ved en enkelt subkutan injektion ved opstart, igen efter 3 måneder og derefter hver 6. måned.

Nuværende behandling i Danmark

Inclisiran er et behandlingsalternativ til de to nuværende PCSK9-hæmmere, alirocumab og evolocumab, som er ligestillede behandlinger og nuværende standardbehandling i Danmark til indikationen. Alirocumab og evolocumab anvendes ligeledes som supplerende behandling til diæt og i tillæg til statinbehandling +/- anden lipidsænkende



behandling eller alene til patienter, som er statinintolerante eller kontraindiceret over for statinbehandling. Alirocumab og evolocumab er monoklonale antistoffer mod PCSK9 og har således en anden molekylær virkningsmekanisme sammenlignet med inclisiran, selvom de alle virker ved at hæmme PCSK9. Inclisiran sammenlignes med alirocumab og evolocumab i denne vurdering.

Effekt og sikkerhed

Studier: Der foreligger resultater for inclisiran fra tre placebokontrollerede fase III-studier (ORION-9, -10, og -11), som tilsammen inkluderer ca. 3.700 patienter. Patienterne havde enten ASCVD eller risikoækvivalente tilstande eller familiær heterozygot hyperkolesterolæmi (HeFH). I disse studier var det primære formål at undersøge den procentvise reduktion i LDL-kolesterol fra baseline for inclisiran sammenlignet med placebo. Der findes ingen direkte sammenlignende studier mellem inclisiran og de to andre PCSK9-hæmmere på markedet, alirocumab og evolocumab.

Alirocumab og evolocumab er undersøgt i flere placebokontrollerede fase III-studier i tilsvarende populationer. I alle studier af alirocumab og evolocumab undersøges reduktion i LDL-kolesterol. Yderligere er effekten på kardiovaskulære hændelser også undersøgt for både alirocumab og evolocumab i de to fase III-studier, ODYSSEY OUTCOMES og FOURIER. Inclisiran sammenlignes i Medicinrådets vurdering med alirocumab og evolocumab indirekte via placebo. I alle studierne gives inclisiran, alirocumab og evolocumab eller placebo i tillæg til statinbehandling +/- anden lipidsænkende behandling eller alene til patienter, som er statinintolerante eller kontraindiceret over for statinbehandling.

Effekt: Inclisiran, alirocumab og evolocumab er alle i stand til at sænke LDL-kolesterol fra baseline i alle undersøgte populationer sammenlignet med placebo (██████████). Der ses ingen betydende forskelle i evnen til at reducere LDL-kolesterol mellem de tre lægemidler. Data for kardiovaskulære hændelser foreligger endnu ikke for inclisiran. En post hoc-analyse af MACE (*major adverse cardiac event*) i en samlet analyse af de tre ORION-studier viste en risikoreduktion med inclisiran på ██████████ sammenlignet med placebo. Ud fra data på MACE tyder det på, at inclisirans LDL-kolesterolsænkende effekt via PCSK9-hæmning medfører den forventede reduktion i kardiovaskulære hændelser. Data for effekt på MACE er foreløbige og kræver bekræftelse i ORION-4-studiet, som er designet til at undersøge en effekt på kardiovaskulære hændelser.

Sikkerhed: Der var generelt for alle tre lægemidler få bivirkninger, og få patienter ophørte med behandlingen. Der var ingen alvorlige bivirkninger. Inclisirans produktresumé lister injektionsrelaterede bivirkninger som den eneste bivirkning baseret på nuværende datagrundlag.

Da inclisiran er et nyt lægemiddel, kendes langtidsbivirkninger endnu ikke. Inclisiran baseres på siRNA-teknologi, som er en relativt ny teknologi, hvilket også øger usikkerheden om sikkerhedsprofilen på længere sigt.

Omkostningseffektivitet



Virksomheden har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner inclisiran med alirocumab og evolocumab.

Analysen er baseret på antagelsen om, at effekten på LDL-kolesterol er en valideret surrogatmarkør for effekten på risikoen for kardiovaskulære hændelser. Da effekten på LDL-kolesterol og sikkerhed i det observerede data er ensartet, vurderer Medicinrådet, at en omkostningsminimeringsanalyse er det rigtige valg. Analysen afspejler således ikke usikkerheden om de faktiske effekter af behandling med inclisiran på kardiovaskulære hændelser samt usikkerheden om langtidsbivirkninger udover den observerede periode i ORION-9, -10 og -11.

Medicinrådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for analysen. Med undtagelse af behandlingsslængde har Medicinrådet ikke fundet behov for at ændre ansøgers hovedanalyse. Medicinrådets fagudvalg vedr. lipidforstyrrelser vurderer, at det er forventeligt, at behandlingen med både inclisiran og komparatorer kan være livslang. Patienter med HeFH sættes typisk tidligere i behandling end patienter med ASCVD. Derfor har Medicinrådet baseret analysen på en vurdering af, hvad en typisk behandlingsslængde kunne være for begge patientgrupper, som i analysen er estimeret til i gennemsnit 20 år.

Analysen viser, at der udelukkende vil være forskelle i omkostninger forbundet med transport og patienternes tid brugt på behandling samt omkostninger til lægemidlerne. De primære forskelle i omkostninger skyldes forskelle i lægemiddelpriser mellem alirocumab, evolocumab og inclisiran. Patientomkostningerne for alirocumab og evolocumab er lidt højere end for inclisiran, da patienterne behandles med alirocumab og evolocumab hver anden uge, mens patienterne i behandling med inclisiran kun modtager denne halvårligt efter første behandlingsår. Grundet opstartsomkostninger er der højere priser forbundet med alle behandlinger det første år. Fra år 2 og frem ses der de samme forskelle i omkostninger hvert år.

Inclisiran, er ca. [redacted] pr. patient end evolocumab i det første år, mens omkostningerne pr. patient er ens i det andet år.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1. Kun resultatet af sammenligningen for inclisiran og evolocumab er vist, da evolocumab på nuværende tidspunkt er billigst. Resultatet af sammenligningen med alirocumab er vist i afsnit 5.5.1. Antagelserne om den gennemsnitlige restlevetid og dermed behandlingsslængden er som beskrevet usikker og har samtidig afgørende betydning for, hvor store omkostningerne bliver for et helt behandlingsforløb.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning mellem inclisiran vs. evolocumab, diskonterede tal

	Inclisiran	Evolocumab
Totale omkostninger beregnet med AIP	555.813 DKK	644,007 DKK



	Inclisiran	Evolocumab
Totale omkostninger beregnet med SAIP	■	■
Forskel i omkostninger	Beregnet med AIP: -88.194 DKK	
	Beregnet med SAIP: ■	

Budgetkonsekvenser

Ved en anbefaling af inclisiran estimeres budgetkonsekvenserne for det samlede sundhedsvæsen i det 5. år efter anbefaling at være ca. ■ DKK.

Relation til behandlingsvejledning

Alirocumab og evolocumab er ligestillede behandlingsalternativer i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. PCSK9-hæmmere fra 2021. De blev i 2016 vurderet og ligestillet i en behandlingsvejledning af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) på baggrund af deres effekt på at reducere LDL-kolesterol. Senere kom der studier, som belyste lægemidternes effekt på kardiovaskulære hændelser (hhv. ODYSSEY OUTCOMES og FOURIER), hvorefter Medicinrådet genvurderede og valgte at opretholde ligestillingen (nuværende behandlingsvejledning fra 2021).

For inclisiran forventer man data på kardiovaskulære hændelser i 2025 med studiet ORION-4.

Fagudvalget anser på nuværende tidspunkt ikke inclisiran som et ligeværdigt behandlingsalternativ til alirocumab og evolocumab. Dette beror på et forsigtighedshensyn, hvor alirocumab og evolocumab har påvist en effekt på kardiovaskulære hændelser, mens dette endnu ikke gør sig gældende for inclisiran. Samtidig har alirocumab og evolocumab en bedre belyst sikkerhedsprofil.



Indholdsfortegnelse

1. Anbefaling	3
2. Opsummering	4
3. Baggrund	11
3.1 Hyperlipidæmi.....	11
3.2 Inclisiran	12
3.3 Nuværende behandling	12
3.3.1 Behandlingsmål.....	12
3.3.2 Statinbehandling	13
3.3.3 Kombination af statiner med anden lipidsænkende behandling.....	13
3.3.4 Supplerende behandling med PCSK9-hæmmere.....	14
4. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed.....	15
4.1 Litteratursøgning.....	15
4.2 Kliniske studier	15
4.2.1 Medicinrådets vurdering af studierne	17
4.3 Vurdering af population, intervention og komparator	19
4.4 Population.....	20
4.5 Intervention	21
4.6 Komparator	21
4.7 Effektmål	22
4.8 Sammenligning af effekt	22
4.8.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
4.8.2 Procentvis ændring i LDL-kolesterol ved uge 24.....	25
4.8.3 Absolut ændring i LDL-kolesterol ved uge 24	27
4.8.4 Effekt på kardiovaskulære hændelser	29
4.9 Sammenligning af sikkerhed	30
4.9.1 Behandlingsophør efter ≥ 24 uger	30
4.9.2 Uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser	32
4.9.3 Gennemgang af sikkerhedsprofilerne baseret på produktresuméerne	33
4.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
5. Sundhedsøkonomisk analyse	34
5.1 Analyseperspektiv.....	34
5.2 Metode, model og antagelser.....	35
5.3 Omkostninger	35
5.3.1 Lægemiddelomkostninger	35
5.3.2 Hospitalsomkostninger	36
5.3.3 Patientomkostninger	38



5.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	38
5.5	Resultater	38
5.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	38
5.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	40
6.	Budgetkonsekvenser	41
6.1	Estimat af patientantal og markedsandel	41
6.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	42
7.	Diskussion	42
8.	Referencer	44
9.	Sammensætning af fagudvalg	48
10.	Versionslog	49
11.	Bilag A - Inkluderede studier delt op i de relevante populationer	50
12.	Bilag B – risk of bias	62



Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ASCVD:	Aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom (<i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
CI:	Konfidensinterval
DKK:	Danske kroner
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
FH:	Familiær hyperkolesterolæmi
HeFH:	Heterozygot Familiær hyperkolesterolæmi
HoFH:	Homozygot Familiær hyperkolesterolæmi
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LDL:	<i>Low-density lipoprotein</i>
LLT:	<i>Lipid lowering therapy</i>
MACE:	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MTD:	<i>Maximally tolerated dose</i>
mRNA:	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
PAD:	Perifer arteriel sygdom (<i>Peripheral artery disease</i>)
PCSK9:	<i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
siRNA:	<i>Small interfering ribonucleic acid</i>
SmPC:	<i>Summary of Product Characteristics</i>



3. Baggrund

3.1 Hyperlipidæmi

Hyperlipidæmi beskriver tilstande, hvor fedtstofferne i blodet er forhøjede. Tilstanden kan skyldes forhøjede kolesteroler (hyperkolesterolæmi) eller triglycerider (hypertriglyceridæmi), ligesom der også findes blandingstilstande, hvor begge typer af lipider er forhøjede (kombineret hyperlipidæmi). Hyperkolesterolæmi er karakteriseret ved forhøjede niveauer af kolesterol i blodet, hvor det særligt er low-density lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol), der udøver skadelige effekter på hjerte-kar-systemet ved at forårsage åreforkalkning (aterosklerose). Talrige epidemiologiske undersøgelser har fastslået sammenhængen mellem længerevarende forhøjet koncentration af LDL-kolesterol og risikoen for aterosklerose, og at en reduktion af LDL-kolesterol beskytter mod hjerte-kar-sygdom [1].

Aterosklerose er en multifaktoriel sygdom, som på sigt kan føre til hel eller delvis hindring i blodtilførslen til vævet, gradvist som blodkarrene forsnævres. Efterhånden som tilstanden udvikler sig, vil der være høj risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (herunder iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk apopleksi), som kan lede til, at patienten dør af hændelsen eller medføre store funktionstab for patienten afhængigt af størrelse og placering. LDL-kolesterol spiller en væsentlig rolle for, hvornår sygdommen aterosklerose og afledte følgesygdomme opstår. Øvrige risikofaktorer omfatter diabetes, forhøjet blodtryk, nyresygdom, rygning, overvægt og fysisk inaktivitet, og kontrol af disse risikofaktorer spiller en væsentlig rolle i forebyggelsen af aterosklerotisk sygdom [1].

Der findes en direkte korrelation mellem koncentrationen af LDL-kolesterol i blodet og risikoen for kardiovaskulære hændelser. Derfor vil en indsats mod at reducere LDL-kolesterol standse aterosklerose i blodkarrene og reducere incidensen af kardiovaskulære hændelser. Korrelationen har været demonstreret i mange studier og metaanalyser [2–6].

Det estimeres, at ca. 2 millioner danskere mellem 20 og 70 år har et forhøjet kolesteroltal (LDL-kolesterol > 3 mmol/L), og i 2018 var ca. 659.000 danskere i medicinsk behandling for dette [7]. Yderligere kan hyperkolesterolæmi opdeles i en familiær og en ikke-familiær type. Langt de fleste har den ikke-familiære type, som hovedsageligt er betinget af livsstil. Personer med familiær hyperkolesterolæmi (FH) har en arvelig betinget kolesterolførhøjelse. Årsagen hertil er ofte betinget af en genmutation i LDL-receptorerne. FH kan også i yderst sjældne tilfælde skyldes "gain of function"-mutationer i proprotein convertase subtilisin/kexin 9-genet (PCSK9), hvorved nedbrydningen af LDL-receptorer øges, og fjernelse af LDL-kolesterol fra blodbanen bliver reduceret. Patienter med FH har en nedsat kapacitet til at fjerne LDL-kolesterol fra blodbanen og har derfor ofte et markant forhøjet plasmakolesterolniveau og en meget høj risiko for tidlig åreforkalkning. FH opdeles i to kategorier; 1) heterozygot FH (HeFH) og 2) homozygot FH (HoFH), hvoraf sidstnævnte er den sværeste form. Voksne med HeFH har typisk et LDL-kolesterolniveau > 5 mmol/L, mens HoFH typisk har et LDL-kolesterolniveau, som kan



være endnu højere. Det vurderes, at ca. 25.000-30.000 danskere har FH, men ofte opdages FH først, når patienten har haft en aterosklerotisk hændelse, som har ledt til, at FH opspores [8,9].

3.2 Inclisiran

Inclisiran forhandles under navnet Leqvio® og er et kolesterolsænkende lægemiddel. Lægemidlet gives forebyggende mod at undgå kardiovaskulære hændelser, og behandlingen kan således i princippet være livslang.

Inclisiran er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolæmi (herunder HeFH og ikke-familiær) eller kombineret dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt:

- i kombination med et statin eller et statin og andre lipidsænkende behandlinger hos patienter, der ikke kan nå behandlingsmålene for LDL-kolesterol med den maksimalt tolererede dosis statin, eller
- alene eller i kombination med anden lipidsænkende behandling hos patienter, som er statinintolerante, eller hos hvem statiner er kontraindicerede.

Inclisiran har ikke andre indikationer og fik markedsføringsgodkendelse af EMA den 9. december 2020.

Den anbefalede dosis er 284 mg inclisiran, administreret som en enkelt subkutan injektion af sundhedspersonale. Administrationen bør ske ved følgende tidspunkter: én administration ved opstart, derefter igen efter 3 måneder og herefter hver 6. måned.

Inclisiran hæmmer syntesen af PCSK9-proteinet i levercellerne. PCSK9 produceres i leveren og frigives til blodbanen, hvor det binder sig til receptoren for LDL-kolesterol, hvilket bevirker at LDL-kolesterol i ringe grad fjernes fra blodbanen og i stedet ophobes i blodkarrene. Ved hæmning af PCSK9-proteinet kan effektiviteten af LDL-receptoren øges, og mere LDL-kolesterol fjernes fra blodbanen, hvilket giver en kolesterolsænkende effekt.

Inclisiran er dobbeltstrenget, lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA). Lægemidler med siRNA-virkningsmekanisme virker ved at nedregulere eller slukke for et specifikt gen på en reversibel måde. Inclisiran optages i leveren, hvor PCSK9-proteinet dannes og medfører nedbrydning af messenger RNA (mRNA) for PCSK9-proteinet.

Der anvendes i dag to PCSK9-hæmmere (alirocumab og evolocumab) i dansk klinisk praksis. Disse er monoklonale antistoffer, der forhindrer binding af PCSK9 til LDL-receptoren. Den molekylære virkningsmekanisme er derfor anderledes for inclisiran end for evolocumab og alirocumab.

3.3 Nuværende behandling

3.3.1 Behandlingsmål

Behandling af hyperlipidæmi omfatter primær forebyggelse, der sigter mod at reducere LDL-kolesterol for at forebygge, at patientens LDL-kolesterolniveau bidrager yderligere til



udvikling af aterosklerose og kardiovaskulære følgesygdomme, inkl. død. Derudover omfatter behandlingen sekundær forebyggelse hos patienter med erkendt aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom (ASCVD), hvor behandling sigter mod at forhindre en forværring i den eksisterende tilstand og samtidig forhindre nye kardiovaskulære hændelser, inkl. død.

Den gældende nationale behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab beskriver den gældende medicinske praksis i Danmark for behandling af hyperlipidæmi [10]. Behandlingsvejledningen tager udgangspunkt i det europæiske kardiologiske selskab, European Society of Cardiology's retningslinje [1], men er tilpasset danske forhold. Forebyggelse af hjerte-kar-sygdom omfatter rådgivning i forhold til livsstil (fysisk aktivitet, vægttab, hjertesund kost og rygestop) og øvrige risikofaktorer (familiehistorie, blodtryk, blodsukker, kolesterolniveau og forhistorie med åreforkalkning). Behandlingsplaner baseres på en individuel risikovurdering og adresserer både livsstilsændringer såvel som medicinsk behandling og er oftest livslang. Behandlingsmålet for LDL-kolesterol tilrettelægges ud fra estimeret risiko for at opleve ny eller gentagen kardiovaskulær hændelse, dvs. at jo højere risiko en patient befinder sig i, desto lavere er behandlingsmålet for LDL-kolesterol [1,10].

3.3.2 Statinbehandling

Førstelinjebehandling for hyperkolesterolæmi omfatter statiner, som har en effektiv og veldokumenteret effekt i primær og sekundær forebyggelse af hjerte-kar-sygdom. Statinbehandling reducerer typisk LDL-kolesterol med 30-55 % [1]. Statiners effekt på kardiovaskulære hændelser har også været demonstreret i flere metaanalyser. En metaanalyse med > 170.000 deltagere fordelt i 26 randomiserede studier viste, at statiner reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser, inkl. dødsfald, med 21 % for hver mmol/L LDL-kolesterol, der sænkes [6]. Generelt tåles statiner godt, men for nogle patienter medfører statiner bivirkninger, der gør, at behandlingen må pauseres eller stoppes helt (statinintolerante) [11].

3.3.3 Kombination af statiner med anden lipidsænkende behandling

Kombinationsbehandling kan være nødvendig for patienter, der ikke når deres behandlingsmål på trods af maksimal tolereret dosis statinbehandling. Til kombinationsbehandling anvendes ezetimibe 10 mg/dag, som hæmmer absorption af kolesterol fra tyndtarmen. Ved yderligere behov for lipidsænkende behandling kan anionbyttere overvejes. Ezetimibe reducerer LDL-kolesterol med yderligere 15-20 % i forhold til statinbehandling alene [10]. Flere studier viser, at ezetimibe ligeledes reducerer kardiovaskulære hændelser, når det gives i tillæg til simvastatin (en type statin) [12,13].

Kombinationsbehandling med anionbyttere er relevant i få tilfælde, hvor patienten er tæt på sit behandlingsmål. Tillæg af anionbyttere kan give en tillægsreduktion i LDL-kolesterol på op til 12-16 % og anbefales ikke umiddelbart, hvis patienten ligger langt fra behandlingsmålet [14].



Anden lipidsænkende behandling kan anvendes som monoterapi hos patienter, som er statintolerante.

3.3.4 Supplerende behandling med PCSK9-hæmmere

PCSK9-hæmmere kan overvejes som supplerende behandling til højrisikopatienter, der ikke når behandlingsmålet trods statinbehandling med eller uden anden lipidsænkende behandling (ezetimibe). Patienten skal som minimum have forsøgt højdosis statin i kombination med ezetimibe (eller have kontraindikation over for disse), inden behandling med PCSK9-hæmmer kan afprøves.

Aktuelt er to PCSK9-hæmmere, hhv. evolocumab og alirocumab, godkendt til behandling i Danmark.

Begge lægemidler er godkendt til behandling af voksne med primær hyperkolesterolæmi (HeFH og ikke-familier) eller blandet dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt i følgende situationer:

- i kombination med et statin eller med statin og andre lipidsænkende behandlinger hos patienter, der ikke kan nå de definerede behandlingsmål for LDL-kolesterol
- alene eller i kombination med andre lipidsænkende behandlinger til patienter, der er statintolerante, eller hvor statinbehandling er kontraindiceret.

Herudover er begge lægemidler godkendt til voksne med konstateret ASCVD til at reducere den kardiovaskulære risiko ved at sænke LDL-kolesterolniveauerne som adjuvans til korrektion af andre risikofaktorer:

- i kombination med den maksimalt tolererede dosis statin med eller uden anden lipidsænkende behandling, eller
- alene eller i kombination med anden lipidsænkende behandling hos patienter, der er statintolerante, eller for hvem statinbehandling er kontraindiceret.

Evolocumab i kombination med anden lipidsænkende behandling er desuden godkendt til behandling af HoFH hos voksne samt hos unge fra 12-årsalderen. Ingen af lægemidlerne er godkendt til behandling af HeFH hos børn og unge under 18 år.

Kun speciallæger i kardiologi, endokrinologi og neurologi kan ordinere PCSK9-hæmmere, som aktuelt udleveres vederlagsfrit fra hospitalerne. Alirocumab og evolocumab administreres som subkutane injektioner af patienten. Alirocumab administreres i sprøjter af enten 75 mg eller 150 mg hver anden uge eller 300 mg hver måned. Evolocumab administreres i sprøjter af enten 140 mg hver anden uge eller 420 mg hver måned.

De to nuværende PCSK9-hæmmere har vist at reducere LDL-kolesterol med ca. 60 %, både som monoterapi eller i kombination med statinbehandling +/- anden lipidsænkende behandling (fx ezetimibe). Derudover har begge PCSK9-hæmmere vist deres effekt på kardiovaskulære hændelser, inkl. død. I studiet, som undersøgte evolocumabs evne til at reducere kardiovaskulære hændelser (FOURIER), så man efter 2,2 år en 15 % relativ risikoreduktion for at opleve en kardiovaskulær hændelse (HR 0,85,



95 % CI 0,79-0,92). I studiet, som undersøgte alirocumabs evne til at reducere kardiovaskulære hændelser (ODYSSEY OUTCOMES), så man ligeledes en 15 % relativ risikoreduktion i kardiovaskulære hændelser sammenlignet med placebo efter 2,8 år (HR 0,85, 95 % CI 0,78-0,93) [1]. Effekten på ikke-fatale kardiovaskulære hændelser sås først efter 1 års behandling. Begge lægemidler havde ingen effekt på kardiovaskulær mortalitet. [15]

Alirocumab og evolocumab indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi. Lægemidlerne er her ligestillede behandlingsalternativer. Kriterier for opstart, skift, monitorering og seponering kan læses i behandlingsvejledningen [15].

I dag er ca. 1.200 patienter i behandling med en PCSK9-hæmmer. Der er dog potentiale for, at endnu flere patienter kan opstartes i behandling med en PCSK9-hæmmer, men grundet behandlingsbarrierer (fx sektorovergang i sundhedsvæsenet) og kapacitetsproblemer sættes alle ikke i behandling [16]. HeFH-populationen er en gruppe af patienter, der i øjeblikket er fokus på at opspore. Det estimeres at ca. 25.000-30.000 har HeFH, hvoraf omkring 15 % er opsporet [17]. Med den øgede opsporing og fokus på denne patientgruppe forventes det, at flere sættes i behandling for deres sygdom.

4. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

4.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 9. maj 2020, som yderligere blev opdateret den 17. februar 2021. Litteratursøgningen havde til formål at identificere og udvælge relevante studier til sammenligningen mellem inclisiran, alirocumab og evolocumab. Litteratursøgningen resulterede i 22 artikler, som dækker 24 studier. Studierne fordeler sig således: 3 studier vedrørende inclisiran, 15 studier vedrørende alirocumab og 6 studier vedrørende evolocumab. Der blev ikke identificeret nogen direkte sammenlignende studier mellem lægemidlerne. De fleste studier sammenligner lægemidlerne mod placebo, i tillæg til eventuel statinbehandling +/- anden lipidsænkende behandling. Enkelte studier sammenligner alirocumab og evolocumab med ezetimibe og indgår som en del af ansøgers indirekte analyser for sammenligning mellem inclisiran, alirocumab og evolocumab.

Medicinrådet finder litteratursøgningen tilfredsstillende.

4.2 Kliniske studier

I dette afsnit fremgår det, hvilke studier ansøger har identificeret i sin litteratursøgning til vurdering af inclisiran sammenlignet med alirocumab og evolocumab. Studierne



opsummeres kort i Tabel 2, mens yderligere information om disse studier kan findes i afsnit 11 (bilag A).

Tabel 2. Studier, som anvendes til at vurdere inclisiran vs. alirocumab og evolocumab

Alirocumab-studier	Evolocumab-studier	Inclisiran-studier
NCT01266876 [18]	RUTHERFORD-2 [19]	ORION-9 [20]
Odyssey Long term [21]	FOURIER [4]	ORION-10 [22]
Odyssey HIGH FH [23]	LAPLACE-2 [24]	ORION-11 [22]
Odyssey FH I [25]	LAPLACE-TIMI57 [26]	
Odyssey FH II [25]	GAUSS-2 [27]	
ODYSSEY OUTCOMES [5]	GAUSS-4 [28]	
ODYSSEY Choice I [29]		
NTC01288443 [30]		
ODYSSEY Combo I [31]		
ODYSSEY KT [32]		
ODYSSEY Combo II [33]		
ODYSSEY EAST [34]		
ODYSSEY Choice II [35]		
ODYSSEY NIPPON [36]		
ODYSSEY ALTERNATIVE [37]		

Igangværende studier

Et væsentligt igangværende studie er ORION-4. Studiets formål er at belyse inclisirans evne til at forebygge kardiovaskulære hændelser (> 26 % reduktion i *Major adverse cardiovascular events* (MACE¹) over 5 år). Studiet er således en pendant til studierne ODYSSEY OUTCOMES og FOURIER for hhv. alirocumab og evolocumab. ORION-4 inkluderer 15.000 patienter, som vil blive behandlet med inclisiran i 5 år. For at opnå tilstrækkelig robusthed i data forventes der først resultater fra studiet i 2025. Studiet er relevant, eftersom de pivotale studier for inclisiran, ORION-9, -10 og -11, ikke var designet til at undersøge inclisirans evne til at forebygge kardiovaskulære hændelser.

¹ MACE er et komposit endepunkt bestående af kliniske hændelser relateret til kardiovaskulær sygdom, fx blodprop, hjertestop og kardiovaskulær død. Det ses ofte anvendt i kliniske studier.



Indtil der foreligger data på kardiovaskulære hændelser, er LDL-kolesterol den mest relevante markør at vurdere inclisiran på.

I ansøgers ansøgning side 129 (bilag A *Literature search for efficacy and safety of intervention and comparators*) ses øvrige igangværende studier, som Medicinrådet ikke finder relevant at opsummere i denne vurdering.

4.2.1 Medicinrådets vurdering af studierne

Den relevante population kan opdeles i to overordnede populationer, hver population med to underordnede subgrupper:

- 1) HeFH
 - a) + statinbehandling (statintolerante)
 - b) - statinbehandling (statintolerante eller kontraindiceret over for statin)
- 2) ASCVD og risikoækvivalente tilstande
 - a) + statinbehandling (statintolerante)
 - b) - statinbehandling (statintolerante eller kontraindiceret over for statin)

Ansøger har opdelt deres analyser og resultater i disse to overordnede populationer. Medicinrådet er enig i denne opdeling og vil behandle de to populationer adskilt gennem den kliniske vurdering, mens de behandles samlet i den økonomiske vurdering. Det skyldes, at den årlige omkostning for behandling med hvert af lægemidlerne er den samme efter første års behandling, uanset sygdom.

De to subgruppeanalyser for hver population, baseret på om patienterne modtager statinbehandling eller ej, har imidlertid kun været mulige at udarbejde for populationen med ASCVD og risikoækvivalente patienter, da der for HeFH-populationen ikke var tilstrækkeligt data for statintolerante. Det betyder, at populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande behandles opdelt i disse to subgrupper, mens HeFH-populationen kun gennemgås for den ene subgruppe (statintolerante).

I ansøgers ansøgning bilag B (*Main characteristics of included studies*) og bilag C (*Baseline characteristics of patients in studies used for the comparative analysis of efficacy and safety*) ses yderligere information vedr. de inkluderede studier.

Vurdering af studier for HeFH-populationen

Der er identificeret 7 relevante studier for HeFH-populationen: 5 studier, som undersøger alirocumab, 1 studie, som undersøger evolocumab, og 1 studie, som undersøger inclisiran (se Tabel 27 i bilag A). Alle studier sammenligner interventionen med placebo til tillæg til statiner +/- anden lipidsænkende behandling og har procentvis ændring i LDL-kolesterol som det primære effektmål.

Studierne adskiller sig ved, at der er forskel på baggrundsbehandling (type og dosis statin samt om ezetimibe var lagt oven i statinbehandlingen eller ej), kardiovaskulær risiko, baseline LDL-kolesterolniveauer og tidspunkt for opgørelse af effektmål.



I studierne varierer gennemsnitsalderen fra 49 til 60 år, og LDL-kolesterol ved baseline varierer fra 3,2 til 5,2 mmol/L. Andelen af patienter med ASCVD eller iskæmisk hjertesygdom varierede fra 21 til 70 %, hvilket tyder på, at flere patienter i forsøgene er i primær forebyggelse i forhold til dansk klinisk praksis. Tilstandene er dog opgjort forskelligartet blandt studierne og er derfor usikre.

Mellem 15 til 73 % blev behandlet med ezetimibe, hvilket er betydeligt færre end forventet i den danske befolkning, hvor fagudvalget estimerer, at 85-90 % bliver behandlet med ezetimibe.

Subgruppedata fra to studier [21,26] antydede imidlertid ikke, at anvendelse af ezetimibe som baggrundsbehandling var en effektmodifikator for den procentvise ændring i LDL-kolesterol.

ODYSEY High FH er anderledes end de øvrige studier, da inklusionskriteriet for LDL-kolesterol var højere ($\geq 4,6$ mmol/l). I RUTHERFORD-2-studiet opgøres det primære effektmål efter 12 uger, hvor de øvrige studier opgør det efter ca. 24 uger. I denne vurdering er 24 uger/150 dage det mest relevante tidspunkt for opførelse af reduktion i LDL-kolesterol. Det skyldes, at man her kan forvente et plateau i LDL-kolesterol, og at alirocumab oftest optitreres fra 75 mg til 150 mg ved uge 12. Data fra uge 12 inkluderes, når der ikke findes data med længere opfølgning.

Vedrørende sikkerhed sammenlignes bivirkninger/uønskede hændelser ved afslutning af studiet, som mindst skulle være 24 uger.

Medicinrådet vurderer, at studierne er tilpas homogene til at kunne anvendes i vurdering af inclisiran for HeFH-populationen, og lægger derfor ikke yderligere vægt på de forskelle, der eventuelt måtte være blandt studierne.

Vurdering af studier for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande

Der er identificeret 13 relevante studier for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, hvori patienterne var statintolerante: 8 med alirocumab, 3 med evolocumab og 2 med inclisiran (se Tabel 28 i bilag A).

7 relevante studier blev identificeret for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, hvori patienterne var statinintolerante: 3 med alirocumab, 2 med evolocumab og 2 med inclisiran (se Tabel 29 i bilag A).

Studierne adskiller sig ved, at der er forskel på baggrundsbehandling (type og dosis statin samt om ezetimibe var lagt oven i statinbehandlingen eller ej), kardiovaskulær risiko, LDL-kolesterolniveauer og tidspunkt for opførelse af effektmål.

I studierne varierer gennemsnitsalderen fra 53 til 66 år, og LDL-kolesterol ved baseline varierer fra 2,7 til 5,0 mmol/L. Andelen af patienter med ASCVD eller iskæmisk hjertesygdom varierede fra 23 til 100 %. Tilstandene er dog opgjort forskelligartet blandt studierne og er derfor usikre. Mellem 2 til 60 % blev behandlet med ezetimibe (2 til 15 % for statintolerante, og 19 til 60 % for statinintolerante), hvilket er betydeligt færre end forventet i den danske befolkning (85-90 %). Subgruppedata fra to studier [21,26] antydede imidlertid ikke, at anvendelse af ezetimibe som baggrundsbehandling var en effektmodifikator for den procentvise ændring i LDL-kolesterol.



Reduktion i LDL-kolesterol fra baseline var et effektmål i alle studierne, dog adskiller studierne ODYSSEY OUTCOMES og FOURIER sig ved at have kardiovaskulære endepunkter som de primære effektmål. ODYSSEY OUTCOMES var derudover anderledes, fordi det blot var 2,6 måneder (median) siden, patienterne havde haft en kardiovaskulær hændelse, hvilket kan lede til ustabile LDL-niveauer.

Patienter med ækvivalent risiko for kardiovaskulær sygdom var desuden forskelligt rapporteret i studierne. I ORION-studierne inkluderede denne gruppe patienter med enten type 2-diabetes mellitus, FH eller 10-års risiko på 20 % eller derover for en kardiovaskulær hændelse vurderet ud fra Framinghams risikoscore eller tilsvarende. Andre studier definerede risikoækvivalente som patienter med enten iskæmisk apopleksi, perifer arteriel sygdom (PAD), kronisk nyresygdom eller diabetes-mellitus og to yderligere risikofaktorer. Trods denne forskel var antallet af risikoækvivalente patienter lavt i alle studierne.

Opfølgningstiden i ORION-studierne var 540 dage (ca. 77 uger), hvilket var længere end mange andre studier for alirocumab og evolocumab, som fx var 12 uger i GAUSS og LAPLACE-TIMI-57. I denne vurdering er 24 uger/150 dage det mest relevante tidspunkt for opgørelse af de relevante effektmål. Det skyldes, at man her kan forvente et plateau i LDL-kolesterol og alirocumab oftest optitreres fra 75 mg til 150 mg ved uge 12. Data fra uge 12 inkluderes, når der ikke findes data med længere opfølgning. Vedrørende sikkerhed sammenlignes bivirkninger/uønskede hændelser ved afslutning af studiet, som mindst skulle være 24 uger.

Medicinerådet vurderer, at studierne er tilstrækkeligt sammenlignelige til, at de kan anvendes i vurderingen af inclisiran for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande (+/- statinbehandling). Medicinerådet lægger derfor ikke yderligere vægt på de forskelle, der eventuelt måtte være blandt studierne.

4.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 3. Oversigt over Population, Intervention, Komparator og Effektmål (PICO) i ansøgningen og Medicinerådets vurdering af disse

Anvendt i ansøgningen		Medicinerådets vurdering
Population	HeFH	Medicinerådet vurderer inclisiran jf. EMAs indikation, dvs. enten i kombination med statiner +/- anden lipidsænkende behandling eller uden statiner for dem, som ikke tåler statinbehandling eller er kontraindiceret.
	a. Statintolerante og ukontrolleret LDL-kolesterol +/- anden lipidsænkende behandling (ezetimibe)	
	ASCVD og risikoækvivalente tilstande	Patientpopulationen kan opdeles i patienter med HeFH og patienter med ASCVD og risikoækvivalente tilstande. I praksis opdeles patienter med ASCVD og risikoækvivalente tilstande i flere undergrupper samt i primær og sekundær forebyggelse, hvilket HeFH-populationen ligeledes kan opdeles i.
	a. Statintolerante og ukontrolleret LDL-kolesterol +/- anden lipidsænkende behandling (ezetimibe)	



	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering
	b. Statintolerante og ukontrolleret LDL-kolesterol +/- anden lipidsænkende behandling (ezetimibe)	Medicinrådet vurderer ikke, at det er nødvendigt med yderligere opdeling udover den i ansøgningen anvendte for vurdering af inclisirans effekt og sikkerhed. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers opdeling i de to populationer. Medicinrådet accepterer derudover også, at kun populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande inddeles i statintolerante og statinintolerante, da der ikke foreligger tilstrækkeligt data for HeFH-patienter, som er statinintolerante.
Intervention	Inclisiran, 284 mg, initialt, efter 3 måneder, derefter hver 6. måned	Ingen bemærkninger
Komparator	Alirocumab, 75 mg optitreret til 150 mg hver anden uge eller 150 mg hver anden uge. Evolocumab, 140 mg hver anden uge.	Ingen bemærkninger
Effekt mål	Reduktion i LDL-kolesterol ved 24 uger a. Procentvis ændring fra baseline b. Absolut ændring fra baseline Behandlingsophør (totalt antal) Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser Opgørelse af uønskede hændelser (AEs) og alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	Medicinrådet accepterer ansøgers valg af effekt mål, dog undlades <i>behandlingsophør som følge af uønskede hændelser</i> . Medicinrådet ønsker udover LDL-kolesterol og sikkerhed at vurdere effekten af inclisiran vs. alirocumab og evolocumab på kardiovaskulære hændelser. Data er imidlertid ikke tilgængeligt for inclisiran før 2025 (med ORION-4 studiet). Data fra MACE er tilgængeligt for inclisiran i en metaanalyse af ORION-9, -10, og -11. Medicinrådet præsenterer, foruden LDL-kolesterol og sikkerhed, disse data i en narrativ beskrivelse.

Forkortelser: AE=adverse event, ASCVD=ateroslerotisk kardiovaskulær sygdom, HeFH=heterozygot familiær hyperkolesterolemia, AE=adverse event (uønsket hændelse), SAE=serious adverse event (alvorlig uønsket hændelse).

4.4 Population

Medicinrådet vurderer inclisiran inden for EMA-indikationen, dvs. enten i kombination med statiner +/- anden lipidsænkende behandling eller uden statiner for dem, som ikke tåler statinbehandling eller er kontraindiceret. Der var ikke tilstrækkeligt data til en sammenligning af statinintolerante patienter i HeFH-populationen. Inclisiran forventes at



skulle følge opstartskriterierne for de øvrige PCSK9-hæmmere, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning [15].

I den sundhedsøkonomiske analyse opdeles der ikke i ovennævnte populationer. Det skyldes, at den årlige omkostning for behandling med hvert af lægemidlerne er den samme efter første års behandling, uanset sygdom.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer populationerne.

4.5 Intervention

Interventionen er PCSK9-hæmmeren inclisiran. Den rekommanderede dosis er 284 mg, administreret via subkutan injektion af sundhedspersonale i følgende frekvens: én gang ved opstart, én gang efter 3 måneder og derefter én dosis hver 6. måned. Inclisiran kan gives i kombination med statiner +/- anden lipidsænkende behandling eller alene (eventuelt i kombination med anden lipidsænkende behandling) hos patienter, som er statinintolerante eller er kontraindikerede herfor.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af intervention og dosering.

4.6 Komparator

Ansøger anvender PCSK9-hæmmerne alirocumab og evolocumab som komparatorer, da de er nuværende standardbehandling til indikationen i Danmark. I Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi er alirocumab og evolocumab ligestillede alternativer. De er for nuværende de eneste subkutane administrerede lægemidler, som kan anvendes til patienter med primær hyperkolesterolæmi (HeFH eller ikke-familiær) eller blandet dyslipidæmi enten i kombination med statiner +/- anden lipidsænkende behandling eller alene (eventuelt i kombination med anden lipidsænkende behandling) hos patienter, som er statinintolerante eller er kontraindikerede herfor.

Ansøger anvender kun studier, hvori følgende doseringer er undersøgt for alirocumab: 75 mg optitreret til 150 mg hver anden uge eller 150 mg hver anden uge, og for evolocumab: 140 mg hver anden uge.

Prisen for alirocumab 150 mg og 75 mg er den samme.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af komparatorer.



4.7 Effektmål

Følgende effektmål har ansøger inkluderet i vurderingen af inclisiran mod evolocumab og alirocumab:

- Reduktion i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24
 - o Procentvis ændring (ændring i procent)
 - o Absolut ændring (ændring i mmol/L)
- Bivirkningsprofil
 - o Uønskede hændelser (AE)
 - o Alvorlige uønskede hændelser (SAE)
 - o Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser \geq 24 uger
 - o Behandlingsophør af enhver årsag (totalt antal) \geq 24 uger
 - o Narrativ sammenligning af produktresuméerne fra EMA for inclisiran, alirocumab og evolocumab

Ansøger har lagt mest vægt på den procentvise ændring i LDL-kolesterol fremfor den absolutte ændring. Det skyldes, at baselineværdierne for LDL-kolesterol varierer mellem studierne, og at procentvis ændring i LDL-kolesterol fra baseline var det primære effektmål i langt de fleste studier, bortset fra ODYSSEY OUTCOMES- og FOURIER-studierne, hvor det var et sekundært effektmål. Ansøger har også inkluderet en metaanalyse af ORION-9, -10 og -11 (hvori der tilsammen indgik 3.660 patienter) for at undersøge effekten af inclisiran vs. placebo på MACE.

Medicinrådets vurdering

Selvom kardiovaskulære hændelser er det mest patientrelevante effektmål, accepterer Medicinrådet ansøgers valg af effektmål. LDL-kolesterol er et velkendt og valideret surrogatmål for effekten på kardiovaskulære hændelser [1], som man også tidligere har anvendt til at ligestille alirocumab og evolocumab med. Data for inclisirans effekt på kardiovaskulære hændelser forventes at komme med studiet ORION-4 (i år 2025). Imidlertid findes der en ikke-prædefineret metaanalyse for de tre inclisiran-studier, ORION -9, -10 og -11, som undersøgte, hvorvidt inclisiran reducerede kardiovaskulære hændelser. Medicinrådet vælger at præsentere resultaterne fra metaanalysen. Medicinrådet ekskluderer effektmålet *behandlingsophør som følge af uønskede hændelser*, da sammenligningen er lavet på en lav hændelsesrate, som introducerer en stor usikkerhed i fortolkningen af resultatet.

4.8 Sammenligning af effekt

4.8.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Eftersom der ikke findes nogen direkte sammenlignende studier mellem intervention og komparator, har ansøger valgt at lave indirekte sammenligninger i form af netværksmetaanalyser for effektmålene; procentvis ændring i LDL-kolesterol, absolut ændring i LDL-kolesterol, behandlingsophør grundet AEs og behandlingsophør af enhver årsag. Ansøger har udført indirekte sammenligninger ved hjælp af Buchers metode for AE og SAE.



Ansøger har kun anvendt doseringer vedr. inclisiran, alirocumab og evolocumab i vurderingen som beskrevet i Tabel 3. Behandlingsarme, som havde andre doseringer, blev ekskluderet i analysen, dog med undtagelse af FOURIER-studiet (anvendes i vurderingen af populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande), hvor analysen er baseret på den samlede ITT-population, som inkluderede, at ~10 % af patienterne fik evolocumab 420 mg hver måned.

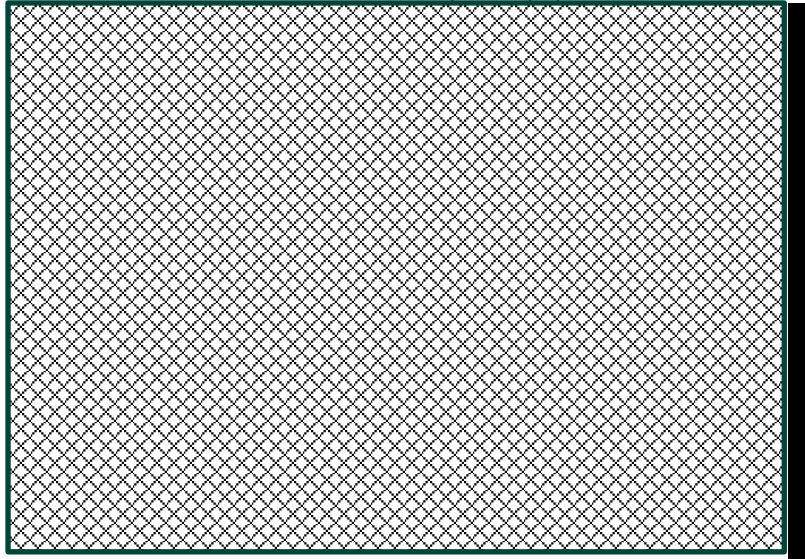
Netværksmetaanalyserne er oprindeligt lavet til ansøgers ansøgning i NICE, England. Ezetimibe er en ønsket komparator i England, og ezetimibe indgår derfor i netværket. I Danmark behandles patienter, som ikke når deres behandlingsmål med statiner, altid med ezetimibe før tillæg af PCSK9-hæmmere. Resultatet for sammenligninger med ezetimibe alene er derfor ikke en del af denne vurdering, selvom den fremgår af netværksmetaanalyserne.

Ansøger planlægger at publicere resultaterne fra netværksmetaanalyserne ultimo 2021, og data er derfor fortroligt indtil da.

Af ansøgers ansøgning bilag D (*Efficacy and safety results per study*) og bilag E (*Safety data for intervention and comparators*) ses resultater pr. studie, som indgår i netværksmetaanalyserne.

Netværk for HeFH-populationen

Af Tabel 27 (bilag A) fremgår 7 studier, som anvendes til at lave en netværksmetaanalyse for HeFH-populationen, som modtager statiner. Af Figur 1 fremgår det, hvordan disse 7 studier forbindes i en netværksmetaanalyse for populationen.

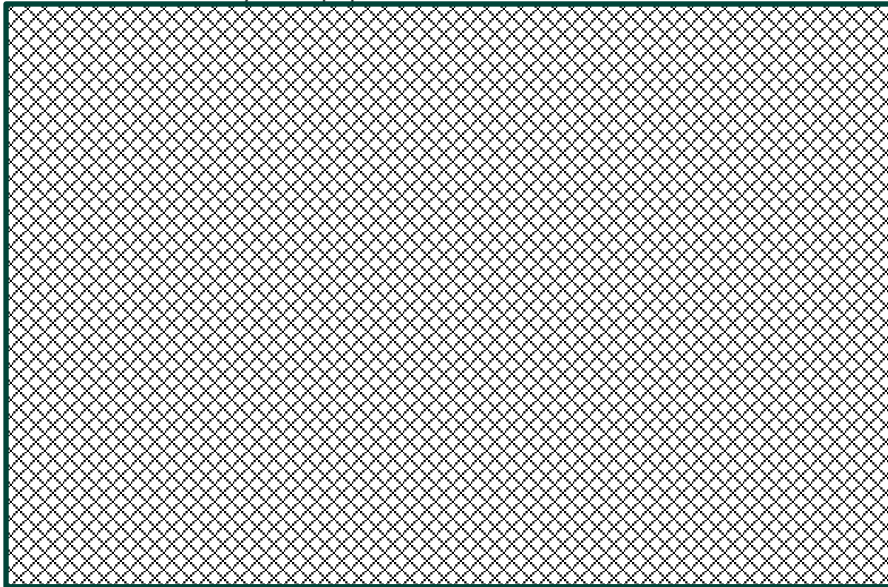


Figur 1. Netværksdiagram for HeFH-populationen, som modtager statinbehandling



Netværk for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande:

Af Tabel 28 (bilag A) fremgår 13 studier, som anvendes til at lave en netværksmetaanalyse for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling. Af Figur 2 fremgår det, hvordan disse 13 studier forbindes i en netværksmetaanalyse for populationen.

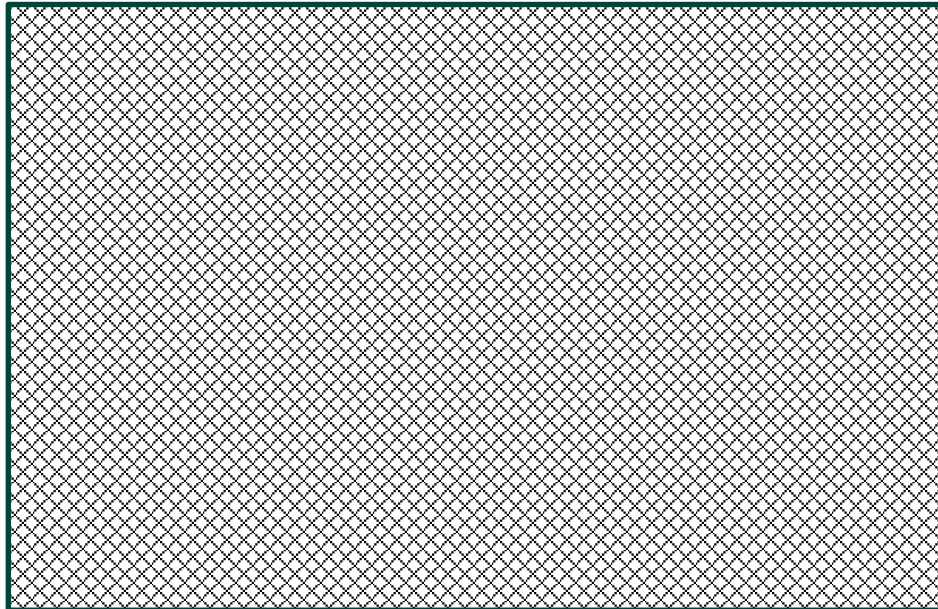


Figur 2. Netværksdiagram for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling

Af Tabel 29 (bilag A) fremgår 7 studier, som anvendes til at lave en netværksmetaanalyse for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, der er intolerante over for statinbehandling.



Figur 3 viser, hvordan disse 7 studier forbindes i en netværksmetaanalyse for populationen.



Figur 3. Netværksdiagram for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante [redacted]

Vurdering af ansøgers analyse

Medicinerådet vurderer, at studierne er tilpas sammenlignelige til at lave en indirekte analyse af den procentvise ændring i LDL-kolesterol og sikkerhed. Den absolutte ændring i LDL-kolesterol kan være mere følsom over for forskelle mellem populationerne, fordi deres baselineniveau af LDL-kolesterol er forskelligt. Medicinerådet accepterer ansøgers metode i netværks-metaanalyserne. Medicinerådet vurderer, at resultater fra netværksmetaanalysen vedr. populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante, skal tolkes med forbehold, når inclisiran sammenlignes med evolocumab. Det skyldes, at sammenligningen sker indirekte via først ezetimibe, derefter alirocumab og til sidst placebo (se Figur 3), hvilket introducerer usikkerheder i sammenligningen.

4.8.2 Procentvis ændring i LDL-kolesterol ved uge 24

HeFH-population:

Baseret på ansøgers netværksmetaanalyse viser fem studier på alirocumab vs. placebo en procentvis reduktion i LDL-kolesterol ved behandling med alirocumab på [redacted]. I et enkelt studie af evolocumab vs. placebo (RUTHERFORD-2) ses en reduktion med evolocumab på [redacted]. I et enkelt studie af inclisiran vs. placebo (ORION-9) ses en reduktion med inclisiran på [redacted].



De indirekte sammenligninger af inclisiran, alirocumab og evolocumab ses af Tabel 4. Der ses ingen forskel mellem inclisiran vs. alirocumab og evolocumab vedr. den procentvise ændring i LDL-kolesterol hos patienter med HeFH.

Tabel 4. HeFH-population. Resultater fra netværksmetaanalyse vedr. den procentvise ændring fra baseline til uge 24 i LDL-kolesterol

Sammenligning mellem lægemidler	Random-effects, gennemsnitlig forskel i % (95 % CI)
Inclisiran vs. placebo	■
Inclisiran vs. alirocumab	■
Inclisiran vs. evolocumab	■

Population med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling:

Baseret på ansøgers netværksmetaanalyse viser seks studier på alirocumab en procentvis reduktion i LDL-kolesterol ved behandling med alirocumab på ■ vs. placebo. I tre studier af evolocumab ses en reduktion med evolocumab på ■ vs. placebo. I to studier af inclisiran ses en reduktion med inclisiran på ■ vs. placebo.

De indirekte sammenligninger af inclisiran, alirocumab og evolocumab ses af Tabel 5. Der ses ingen forskel mellem inclisiran og de to andre lægemidler vedr. den procentvise ændring i LDL-kolesterol hos patienter med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling.

Tabel 5. Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling. Resultater fra netværksmetaanalyse vedr. den procentvise ændring fra baseline til uge 24 i LDL-kolesterol

Sammenligning mellem lægemidler	Random-effects, gennemsnitlig forskel i % (95 % CI)
Inclisiran vs. placebo	■
Inclisiran vs. alirocumab	■
Inclisiran vs. evolocumab	■

Population med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statintolerante:

Baseret på ansøgers netværksmetaanalyse viser to studier på alirocumab en reduktion i LDL-kolesterol ved behandling med alirocumab på ■ vs. placebo. Evolocumab er ikke undersøgt mod placebo i denne population. I to studier af inclisiran ses en reduktion med inclisiran på ■ vs. placebo.



De indirekte sammenligninger af inclisiran, alirocumab og evolocumab ses af Tabel 6. Sammenligningen mellem inclisiran vs. evolocumab er usikker og skal tolkes med forbehold, jf. netværksdiagrammet for populationen (Figur 3). Der ses ingen forskel mellem inclisiran og de to andre lægemidler vedr. den procentvise ændring i LDL-kolesterol hos patienter med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statintolerante.

Tabel 6. Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er intolerante over for statin. Resultater fra netværksmetaanalyse vedr. den procentvise ændring fra baseline til uge 24 i LDL-kolesterol

Sammenligning mellem lægemidler	Random-effects, gennemsnitlig forskel i % (95 % CI)
Inclisiran vs. placebo	■
Inclisiran vs. alirocumab	■
Inclisiran vs. evolocumab	■

Medicinerådets samlede vurdering af den procentvise ændring i LDL-kolesterol:

Der ses en LDL-kolesterolsænkende effekt (interval mellem: ■) af at tillægge inclisiran, alirocumab og evolocumab oveni eventuel statinbehandling +/- anden lipidsænkende behandling i alle tre undersøgte populationer.

Der ses ingen betydende eller signifikante forskelle i effekt vedr. den procentvise ændring i LDL-kolesterol mellem de tre lægemidler i de undersøgte populationer.

4.8.3 Absolut ændring i LDL-kolesterol ved uge 24

HeFH-population:

Baseret på ansøgers netværksmetaanalyse viser to studier på alirocumab vs. placebo en absolut reduktion i LDL-kolesterol ved behandling med alirocumab på ■. Her indgår resultat fra studiet ODYSSEY HIGH, som inkluderede patienter med højt LDL-kolesterol (gennemsnitlig baseline LDL-kolesterol var mellem 5,0-5,2 mmol/L). Tilsvarende viser et studie af evolocumab vs. placebo (RUTHERFORD-2) en reduktion med evolocumab på ■. I et enkelt studie af inclisiran vs. placebo (ORION-9) ses en reduktion med inclisiran på ■.

Resultatet af de indirekte sammenligninger af inclisiran, alirocumab og evolocumab ses af Tabel 7. Der ses ingen forskel mellem inclisiran og de to andre lægemidler vedr. absolut ændring i LDL-kolesterol hos HeFH-patienter.



Tabel 7. HeFH-population. Resultater fra netværksmetaanalysen vedr. absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24

Sammenligning mellem lægemidler	Random-effects, gennemsnitlig forskel i mmol/L (95 % CI)
Inclisiran vs. placebo	■
Inclisiran vs. alirocumab	■
Inclisiran vs. evolocumab	■

Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling:

Baseret på ansøgers netværksmetaanalyse viser tre studier på alirocumab en absolut reduktion i LDL-kolesterol ved behandling med alirocumab på ■ vs. placebo. Tilsvarende viser tre studier af evolocumab en reduktion med evolocumab på ■. To studier af inclisiran viser en absolut LDL-kolesterol reduktion med inclisiran på ■ vs. placebo.

De indirekte sammenligninger af inclisiran, alirocumab og evolocumab ses af Tabel 8. Der ses ingen forskel mellem inclisiran og de to andre lægemidler vedr. den absolutte ændring i LDL-kolesterol hos patienter med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling.

Tabel 8. Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling. Resultater fra netværksmetaanalyse vedr. absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24

Sammenligning mellem lægemidler	Random-effects, gennemsnitlig forskel i mmol/L (95 % CI)
Inclisiran vs. placebo	■
Inclisiran vs. alirocumab	■
Inclisiran vs. evolocumab	■

Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statintolerante:

Baseret på ansøgers netværksmetaanalyse viser to studier på alirocumab en absolut reduktion i LDL-kolesterol ved behandling med alirocumab på ■ vs. placebo. Evolocumab er ikke undersøgt mod placebo i denne population. To studier af inclisiran viser en absolut reduktion i LDL-kolesterol med inclisiran på ■ vs. placebo.

De indirekte sammenligninger af inclisiran, alirocumab og evolocumab ses af Tabel 9. Der ses ingen forskel mellem inclisiran og de to andre lægemidler vedr. den absolutte



ændring i LDL-kolesterol hos patienter med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante.

Tabel 9. Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som statinintolerante. Resultater fra netværksmetaanalyse vedr. absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24

Sammenligning mellem lægemidler	Random-effects, gennemsnitlig forskel i mmol/L (95 % CI)
Inclisiran vs. placebo	■
Inclisiran vs. alirocumab	■
Inclisiran vs. evolocumab	■

Medicinrådets samlede vurdering af absolutte ændring i LDL-kolesterol:

En LDL-kolesterolsænkende effekt (interval mellem ■) af at tillægge inclisiran, alirocumab og evolocumab oveni eventuel statinbehandling +/- anden lipidsænkende behandling ses i alle tre undersøgte populationer. Der ses ingen betydende forskelle i den absolutte ændring i LDL-kolesterol mellem de tre lægemidler i de undersøgte populationer.

4.8.4 Effekt på kardiovaskulære hændelser

Det var ikke muligt at lave en statistisk analyse mellem inclisiran, alirocumab og evolocumab vedr. kardiovaskulære hændelser. Det skyldes, at incidensen af kardiovaskulære hændelser var opgjort forskelligt mellem studierne eller ikke var rapporteret i alle studierne. Der var også forskel i definitionerne af kardiovaskulære hændelser – nogle rapporterede ligeledes hændelser, som var blevet bedømt, mens andre rapporterede dem ubedømt.

Inden for inclisiran-studierne (ORION-9, -10 og -11) har det dog været muligt at lave en samlet metaanalyse af MACE for inclisiran vs. placebo, da kardiovaskulære hændelser er opgjort ensartet på tværs af studierne. MACE var i disse studier defineret som et komposit endepunkt bestående af hjertedød, symptomer på hjertestop, ikke-fatalt myokardieinfarkt og blodprop i hjernen. Inclisiran sænkede risikoen for at opleve et MACE med ■ sammenlignet med placebo.

Analysen var ikke prædefineret, og studierne var ikke designet til at undersøge inclisirans evne på kardiovaskulære hændelser. Analysen var baseret på uønskede hændelser, som de er rapporteret i ORION-studierne. Disse forhold gør, at resultatet kræver bekræftelse i et studie, der er designet til at undersøge inclisirans effekt på kardiovaskulære hændelser.

Alirocumab og evolocumab har som tidligere nævnt (i afsnit 3.3.4) begge vist en effekt på kardiovaskulære hændelser i hhv. ODYSSEY OUTCOMES- og FOURIER-studierne.

Medicinrådets vurdering af kardiovaskulære hændelser:



Baseret på resultatet fra metaanalysen på ORION-9, -10 og -11 ser det ud til, at sænkningen i LDL-kolesterol for inclisiran medfører en reduktion i kardiovaskulære hændelser, som er tilsvarende resultaterne i ODYSSEY OUTCOMES- og FOURIER-studierne. Resultatet kræver bekræftelse i et studie, som er designet til formålet. Derfor pågår ORION-4 i øjeblikket, som bliver en pendant til alirocumabs ODYSSEY OUTCOMES-studie og evolocumabs FOURIER-studie.

4.9 Sammenligning af sikkerhed

For at sammenligne inclisirans sikkerhed med evolocumab og alirocumab er studier med ca. samme behandlingstid eller længere anvendt. Følgende analyser er udført for at sammenligne sikkerhed:

- Sammenligninger ved hjælp af netværksmetaanalyser for behandlingstid \geq 24 uger, opdelt i:
 - o HeFH-populationen
 - o Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling
 - o Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante
- Sammenligninger ved hjælp af indirekte analyser mellem uønskede hændelser (AEs) og alvorlige uønskede hændelser (SAEs) baseret på Buchers metode. Her har det kun været muligt at lave en sammenligning mellem lægemidlerne for HeFH-populationen og populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling.
- Sammenligninger af lægemidlerne baseret på deres respektive produktresuméer.

4.9.1 Behandlingsophør efter \geq 24 uger

Herunder ses resultater mellem inclisiran, alirocumab og evolocumab for behandlingstid, baseret på netværksmetaanalyser.

HeFH-population:

Det var ikke muligt at lave en sammenligning mellem inclisiran og evolocumab, hvilket skyldes, at det eneste studie, hvor en HeFH-population behandles med evolocumab, var RUTHERFORD-2, som havde en for kort behandlingstid på kun 12 uger. Derfor er der kun lavet en sammenligning mellem inclisiran og alirocumab.

Resultatet af analysen (Tabel 10) viser ingen signifikant eller klinisk betydende forskel mellem alirocumab og inclisiran på behandlingstid.

Tabel 10. HeFH-population. Resultater fra netværksmetaanalyse ved behandlingstid efter \geq 24 uger

Sammenligning*	Random-effects, odds ratio (95 % CI)
Inclisiran vs. placebo	



Sammenligning*	Random-effects, odds ratio (95 % CI)
----------------	--------------------------------------

Inclisiran vs. alirocumab

*Det var ikke muligt at lave en sammenligning med inclisiran vs. evolocumab, eftersom studiet RUTHERFORD-2 kun varede 12 uger.

Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling:

Resultatet af analysen for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som behandles med statiner (Tabel 11), viser ingen signifikante eller klinisk betydende forskelle mellem inclisiran vs. alirocumab og evolocumab på behandlingsophør.

Tabel 11. Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statin. Resultat fra netværksmetaanalyse vedr. behandlingsophør efter ≥ 24 uger

Sammenligning (intervention vs. komparator)	Random-effects, odds ratio (95 % CI)
---	--------------------------------------

Inclisiran vs. placebo

Inclisiran vs. alirocumab

Inclisiran vs. evolocumab

Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante:

Resultatet af analysen for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante (Tabel 12), viser ingen signifikante eller klinisk betydende forskelle mellem inclisiran vs. alirocumab på behandlingsophør.

Tabel 12. Populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante. Resultat fra netværksmetaanalyse vedr. behandlingsophør efter ≥ 24 uger

Sammenligning mellem lægemidler (intervention vs. komparator)	Fixed-effect, odds ratio (95 % CI)
---	------------------------------------

Inclisiran vs. placebo

Inclisiran vs. alirocumab

Medicinrådets vurdering af behandlingsophør ≥ 24 uger

Der ses ingen forskelle mellem inclisiran, alirocumab og evolocumab vedr. behandlingsophør i de tre undersøgte populationer. Der foreligger ikke tilstrækkelige data for evolocumab i HeFH-populationen, men Medicinrådet vurderer, at det nuværende datagrundlag er tilstrækkeligt til at foretage en samlet vurdering. Medicinrådet vurderer, at der ikke er betydende forskelle i behandlingsophør mellem de tre lægemidler.



4.9.2 Uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser

Inclisiran sammenlignes vedr. AEs og SAEs med alirocumab og evolocumab ved hjælp af Buchers metode. For at kunne lave meningsfulde sammenligninger vedr. AEs og SAEs er der kun inddraget studier med ca. samme eller længere behandlingslængde. Derfor er følgende studier anvendt i sammenligningen:

Tabel 13. Studier anvendt i sammenligning af AE og SAE

	Inclisiran-studier (behandlingslængde)	Alirocumab-studier (behandlingslængde)	Evolocumab-studier (behandlingslængde)
Studier anvendt til sammenligning i HeFH-population	ORION 9 (540 dage/77 uger)	ODYSSEY HIGH FH (78 uger) ODYSSEY FH I (78 uger) ODYSSEY FH II (78 uger)	
Studier anvendt til sammenligning i populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande	ORION 10 (540 dage/77 uger) ORION 11 (540 dage/77 uger)	ODYSSEY OUTCOMES (2,8 år) ODYSSEY LONGTERM (78 uger) ODYSSEY COMBO I (62 uger)	FOURIER (2,2 år)

Der er kun inkluderet studier, hvori patienterne fik statinbehandling +/- anden lipidsænkende behandling. Derfor præsenteres i det følgende sammenligninger opdelt i hhv. HeFH-populationen (statintolerante) og populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande (statintolerante). Sammenligningerne ses af Tabel 14, Tabel 15 og Tabel 16 herunder.

Tabel 14. Indirekte sammenligning af AE og SAE mellem inclisiran vs. alirocumab for HeFH-populationen

	Absolut effektforskel		Relativ effektforskel		P-værdi
	Forskel	CI	RR	CI	
Andel med AEs	6,61	-3,11; 16,33	1,09	0,96; 1,24	0,182
Andel med SAEs	-6,36	-13,54; 0,83	0,54	0,275; 1,047	0,068

Tabel 15. Indirekte sammenligning af AE og SAE mellem inclisiran vs. alirocumab i populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling

	Absolut effektforskel		Relativ effektforskel		P-værdi
	Forskel	CI	RR	CI	
Andel med AEs	1,48	-1,57; 4,53	1,02	0,98; 1,06	0,313
Andel med SAEs	-0,50	-3,66; 2,65	0,98	0,85; 1,12	0,729



Tabel 16. Indirekte sammenligning af AE og SAE mellem inclisiran vs. evolocumab i populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling

	Absolut effektforskel		Relativ effektforskel		
	Forskel	CI	RR	CI	P-værdi
Andel med AEs	0,100	-2,902; 3,101	1,002	0,965; 1,041	0,916
Andel med SAEs	-2,003	5,116; 1,110	0,915	0,801; 1,045	0,190

Medicinrådets vurdering af uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser

Der ses ingen forskelle mellem inclisiran, alirocumab og evolocumab vedr. uønskede hændelser (både AE og SAE) i de undersøgte populationer. Der foreligger ikke tilstrækkelige data for evolocumab i HeFH-populationen, men Medicinrådet vurderer, at data fra populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande er tilstrækkeligt til at foretage en samlet vurdering. Medicinrådet vurderer, at der ikke er betydende forskelle på uønskede hændelser mellem de tre lægemidler.

4.9.3 Gennemgang af sikkerhedsprofilerne baseret på produktresuméerne

Inclisiran, alirocumab og evolocumab bliver i det følgende sammenlignet i forhold til sikkerhedsprofilen, beskrevet i de respektive produktresuméer (SmPC) fra EMA [38–40]. På nuværende tidspunkt har ca. 1.250 patienter været behandlet med inclisiran i kliniske studier med ≥ 8 injektioner, hvilket svarer til 3,9 år [41]. Baseret på den seneste gennemgang af inclisirans sikkerhedsprofil (januar 2021) var den eneste bivirkning reaktioner ved injektionsstedet (8,2 %). For evolocumab er de mest almindelige bivirkninger nasopharyngitis (7,4 %), øvre luftvejsinfektion (4,6 %), rygsmertter (4,4 %), ledsmerter (3,9 %), influenza (3,2 %) og reaktion ved injektionssted (2,2 %). De mest almindelige bivirkninger ved alirocumab er reaktioner ved injektionssted (6,1 %), øvre luftvejsinfektion (2,0 %) og kløe (1,1 %).

Medicinrådets samlede vurdering vedr. sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at alle tre lægemidler har en mild bivirkningsprofil med få ikke-alvorlige bivirkninger. Baseret på nuværende datagrundlag vurderer Medicinrådet, at der ikke er nogen klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne vedr. bivirkninger. Medicinrådet vurderer dog, at langtidsdata vedr. sikkerhed for inclisiran endnu ikke kendes til fulde og ikke i samme grad som for alirocumab og evolocumab, som flere patienter er blevet behandlet med i en længere årrække. Herudover baserer inclisiran sig på siRNA teknologi, som er en relativt ny teknologi, hvilket også øger usikkerheden vedr. sikkerhedsprofilen på længere sigt.

4.10 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet har vurderet risk of bias for inclisiran-studierne ORION-9, -10 og -11 ved Cochrane RoB 2.0 (se bilag B). Alle 3 studier har lav risiko for bias. Ifølge ansøgers



gennemgang er der også lav-moderat risiko for bias i stort set alle studier på komparatorerne. RoB-vurderingerne har derfor ikke haft yderligere betydning for Medicinrådets vurdering.

Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier med de ønskede komparatorer. Vurderingen af inclisiran er baseret på indirekte sammenligninger med alirocumab og evolocumab via placebo – og i enkelte tilfælde via ezetimibe (sammenligning for inclisiran vs. evolocumab hos patienter med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, intolerante over for statiner). Indirektheden tilføjer en usikkerhed til resultatet for sammenligningen, især for de mindre populationer, HeFH og ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som er statinintolerante.

Inclisirans effekt på LDL-kolesterol sammenlignet med placebo er ensartet i alle de undersøgte populationer og ligger på en reduktion på omkring 50-65 %, hvilket styrker sikkerheden om inclisirans effekt. Sammenligningen baserer sig på LDL-kolesterol, som er en surrogatmarkør for de patientrelevante effektmål: kardiovaskulære hændelser og død. De anvendte patientpopulationer afviger på nogle punkter fra den danske population. Samlet set vurderes dette at have en mindre betydning for denne vurdering.

5. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, da effekten på LDL-kolesterol og sikkerhed i det observerede data er ensartet mellem inclisiran og komparatorerne (evolocumab og alirocumab). En omkostningsminimeringsanalyse indeholder derfor kun omkostninger, der er forskellige mellem lægemidlerne.

I analysen sammenlignes inclisiran med alirocumab og evolocumab, hvor omkostninger til lægemidler, lægemiddeladministration, behandlingsmonitorering og patientomkostninger er inkluderet i analysen. Som tidligere nævnt er der kun udført en samlet analyse for hele populationen, da inddeling af patienterne i subpopulationer ikke vil have indflydelse på analysens resultat, hvilket skyldes, at de årlige omkostninger for hvert af de tre lægemidler vil være ens uanset subpopulation.

5.1 Analyseperspektiv

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse har et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger har valgt en tidshorisont på 10 år, da det var denne tidshorisont, Medicinrådet anvendte i omkostningsanalysen udført i forbindelse med Medicinrådets behandlingsvejledning [16]. Ansøger har derudover også udført følsomhedsanalyser med alternative tidshorisonter. Omkostninger diskonteres med 3,5 %, svarende til Finansministeriets anbefaling.

Medicinrådets vurdering

For at estimere de samlede inkrementelle omkostninger ved at indføre behandling med inclisiran skal en omkostningsminimeringsanalyse have en tidshorisont, der er så lang, at alle vigtige forskelle i omkostninger mellem behandlingsalternativerne er opfanget.



Medicinrådets fagudvalg mener, at der er tale om en behandling, der potentielt er livslang, og derfor vurderes ansøgers tidshorisont at være for kort. Medicinrådet vælger at anvende en tidshorisont på 20 år, og argumentet herfor er beskrevet i følgende afsnit.

5.2 Metode, model og antagelser

Den indsendte model er en simpel kohorte-model med en cykluslængde på en uge. Da der ikke antages at være forskel på effekten mellem behandlingerne i analysen, modelleres dødelighed ikke i modellen, og derved modtager alle patienter aktiv behandling i hele analysens tidshorisont. Det vil sige, at behandlingens længde og tidshorisont er identiske i denne analyse.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådets fagudvalg er blevet konsulteret i forhold til den forventede behandlingens længde ved anvendelse af inclisiran og komparatorerne. Fagudvalget mener, at det er forventeligt, at behandlingen med både inclisiran og komparatorer kan være livslang. Dog vil der være patienter, som ophører i behandlingen, hvorved den gennemsnitlige behandlingstid vil være kortere. Baseret på patientkarakteristika for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande og HeFH-populationen vælger Medicinrådet at udføre analysen med en tidshorisont på 20 år. Tallet er et estimat af gennemsnittet for de to populationers forventede restlevetid efter opstart med en PCSK9-hæmmer.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang, men vælger at ændre tidshorisonten til 20 år.

5.3 Omkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler, monitorering, administration af lægemidler og patientomkostninger samt transportomkostninger. Der er ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger, da ansøger antager, at bivirkningerne vil være ens for patienter i behandling med inclisiran, alirocumab og evolocumab. Der er heller ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandlinger, da der er tale om behandlinger, der potentielt er livslange, og der samtidig ikke findes andre forebyggende medicinske behandlingsalternativer.

5.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, og priserne angives i analysen i AIP (apotekernes indkøbspris).

Ansøger har anvendt lægemiddeldoser som beskrevet i afsnit 4.3.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har udskiftet lægemiddelpriserne i analysen med SAIP. De anvendte priser er vist i Tabel 17. Medicinrådets fagudvalg vurderer, at hovedparten – 90-95 % af patienterne, der modtager behandling med alirocumab – vil modtage behandlingen hver



anden uge i stedet for hver måned. Dog vil det have minimal indflydelse på analysens resultat, hvis administrationen af alirocumab ændres til hver fjerde uge for en mindre andel af patienterne.

Tabel 17. Anvendte lægemiddelpriser (SAIP) i omkostningsanalysen

Lægemiddel	Pris pr. pakning	Indhold	Antal	Kilde
Inclisiran	■ DKK	284 mg pr. stk.	1 stk.	Amgros
Alirocumab	■ DKK	75 mg pr. stk.	6 stk.	Amgros
	■ DKK	150 mg pr. stk.	6 stk.	Amgros
Evolocumab	■ DKK	140 mg pr. stk.	6 stk.	Amgros

*Novartis har tilbudt en pris, der er betinget af, at inclisiran ligestilles med alirocumab og evolocumab

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til at estimere lægemiddelomkostninger.

5.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for inclisiran i hver cyklus, da inclisiran skal administreres af sundhedsfagligt personale. Begge komparatorer, alirocumab og evolocumab, administreres som udgangspunkt af patienten selv, og derfor har ansøger ikke inkluderet administrationsomkostninger til disse lægemidler. Ansøger antager dog, at patienterne forud for opstart af behandling med alirocumab og evolocumab vil have et besøg på hospitalet, hvor de oplæres i selvadministration.

Ansøger antager, at alle patienter i behandling med alirocumab og evolocumab vil komme til monitorering på hospitalet én måned efter, behandlingen er opstartet. Herefter vil patienterne komme til monitorering hver 6. måned. Ansøger antager, at patienter i behandling med inclisiran vil blive monitoreret ved det besøg, hvor lægemidlet administreres, hvilket vil være hver 6. måned efter første års behandling. Til at prissætte lægemiddeladministration på hospitalet, oplæring i selvadministration og monitoreringsbesøg anvender ansøger DRG-takster, se Tabel 18 .

Ansøger inkluderer ikke omkostninger til blodprøver, der bliver udført under monitoreringsbesøg, da det forventes, at de ikke vil adskille sig mellem alirocumab, evolocumab og inclisiran, hverken i frekvens eller type blodprøver.



Tabel 18. Anvendte DRG-takster til prissætning af lægemiddeladministration og monitorering

Type	Pris [DKK]	Note	Kilde
Administration af inclisiran + monitorering	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DE780: Hyperkolesterolæmi Procedure: BWAA31: Medicingivning ved subkutan injektion, ZZ9010: Medikamentel behandling, kontrol af	Interaktiv DRG 2021
Oplæring i selvadministration	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DE780: Hyperkolesterolæmi Procedure: BWAA31: Medicingivning ved subkutan injektion	Interaktiv DRG 2021
Monitoreringsbesøg	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnose: DE780: Hyperkolesterolæmi Procedure: ZZ9010: Medikamentel behandling, kontrol af	Interaktiv DRG 2021

Medicinerådets vurdering

Fagudvalget mener, at en lille andel af patienterne i behandling med alirocumab og evolocumab vil komme til monitorering på sygehuset mindre end hver 6. måned for i stedet at have telefonisk konsultation. Der er dog stor variation i monitoreringsforløbene mellem de enkelte regioner, og det er derfor vanskeligt at beskrive et gennemsnitligt forløb. I nogle regioner vil op til 20 % af patienterne monitoreres med telefoniske konsultationer, mens det i andre regioner vil være alle patienterne, der kommer til fysiske konsultationer på hospitalet. Yderligere vurderer fagudvalget, at man i nogle regioner vil kunne reducere monitoreringsbesøgene til ét årligt besøg hos ca. 10 % af patienterne efter et par års stabil behandling. Medicinerådet vælger ikke at tage hensyn til denne praksis i den sundhedsøkonomiske analyse, da det har minimal betydning for analysens resultat.

Fagudvalget mener, at inclisiran potentielt kunne blive administreret af patienten selv, men da det i inclisirans indikation er beskrevet, at administrationen skal udføres af sundhedspersonale, vil der ikke blive ændret ved denne antagelse i analysen, og hospitalsomkostningerne for de tre lægemidler er derfor ens i analysen.

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af hospitalsomkostninger.



5.3.3 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til patienttid og transport. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 179 DKK for patienttid, mens der anvendes en enhedsomkostning på 3,52 DKK pr. kilometer og en gennemsnitlig distance på 28 kilometer.

Ansøger antager, at patienten bruger 30 minutter på hospitalet ved administration af inclisiran, mens det antages, at patienter bruger 15 minutter ved en selvadministration med alirocumab og evolocumab.

Ansøger antager, at tidsforbruget i forbindelse med et monitoreringsbesøg for patienter i behandling med alirocumab og evolocumab vil være 1 time, mens tidsforbruget til monitorering af inclisiran antages at være indeholdt i administrationsbesøgene.

Ansøger indregner ikke omkostninger for udlevering af alirocumab og evolocumab i de tilfælde, hvor det falder sammen med et monitoreringsbesøg. I de tilfælde, hvor det ikke falder sammen med et monitoreringsbesøg, antages udleveringen at tage 30 minutter.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger.

5.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Tabel 19 viser de ændringer, der er fortaget i den indsendte analyse fra ansøger.

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse
Tidshorizont	10 år	20 år	Afsnit 5.1
Behandlingslængder			Afsnit 5.2
Intervention:	10 år	20 år	
Komparator:	10 år	20 år	

5.5 Resultater

5.5.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

De tre lægemidler er forbundet med ens hospitalsomkostninger, da antallet af monitoreringsbesøg antages at være det samme, og at inclisiran administreres under de samme monitoreringsbesøg og derved ikke udgør yderligere omkostninger.

Patientomkostningerne for alirocumab og evolocumab er højere end for inclisiran. Det skyldes, at patienten selv administrerer disse hver anden uge, og at patienten i den forbindelse har et tidsforbrug på 15 minutter. Det er dog hovedsagligt lægemiddelomkostningerne, der driver forskellen mellem behandlingsalternativernes



samlede omkostninger. Behandling med samtlige tre PCSK9-hæmmerne er forbundet med opstartsomkostninger.

Behandling med samtlige tre PCSK9-hæmmerne er forbundet med opstartsomkostninger. Sammenlignet med alirocumab er første behandlingsår med inclisiran ca. [redacted] mens det sammenlignet med evolocumab er ca. [redacted] i det første år.

Ved behandling med inclisiran i andet år koster det ca. [redacted] end alirocumab, mens der ikke er forskel på omkostningerne ved sammenligning i andet år med evolocumab. Den inkrementelle omkostning for andet behandlingsår vil være den samme i hvert af de efterfølgende behandlingsår. De årlige omkostninger for behandlingsalternativerne er vist i Tabel 21.

Tabel 20. Årlige omkostninger for behandling med inclisiran, alirocumab og evolocumab

	Inclisiran [DKK]	Alirocumab [DKK]	Evolocumab [DKK]
Omkostninger i første behandlingsår	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efterfølgende årlige omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Over 20 års behandling med inclisiran bliver de inkrementelle omkostninger sammenlignet med alirocumab ca. [redacted], mens de bliver ca. [redacted] sammenlignet med evolocumab.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ved sammenligning af inclisiran med alirocumab ca. -103.500 DKK, mens de ved sammenligning med evolocumab bliver ca. -88.200 DKK.

I Tabel 23 er resultatet af Medicinrådet hovedanalyse vist.

Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med en tidshorisont på 20 år ved sammenligning med alirocumab og evolocumab, diskonterede tal



	Inclisiran [DKK]	Alirocumab [DKK]	Evolocumab [DKK]
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	46.177	46.177	46.177
Patientomkostninger	11.166	25.558	25.558
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger		■	■

5.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udført i alt fire følsomhedsanalyser:

- tre følsomhedsanalyser, der varierer tidshorisonten og behandlingens længden
- én følsomhedsanalyse, hvor frekvensen for dispensering af alirocumab og evolocumab ændres til hver tredje måned.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser, da de mest relevante tidshorisonter er inkluderet i resultatafsnittet, mens dispensering af lægemidlerne hver tredje måned ikke anses for at være et realistisk scenarie.

I ansøgers analyse antages administrationen af inclisiran at ske ved samme besøg som monitoreringen, og derfor bliver der kun tillagt omkostninger for ét hospitalsbesøg hvert halve år (efter år 1). Medicinrådet vælger at udføre en følsomhedsanalyse, hvor det undersøges, hvilken indflydelse det har på resultatet, hvis der tilskrives omkostninger separat for monitorering og lægemiddeladministration for inclisiran. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse er vist i

Tabel 24.

Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse: Monitorering og lægemiddeladministration af inclisiran sker ved hvert sit besøg

	Sammenligning med alirocumab	Sammenligning med evolocumab
Hovedanalyse	■	■
Monitorering og administration sker separat	■	■



6. Budgetkonsekvenser

6.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 2.499 patienter i år 1 stigende til ca. 6.937 patienter i år 5, som ved en anbefaling vil være kandidater til behandling med en PCSK9-hæmmer, herunder inclisiran.

Ved en anbefaling antager ansøger, at 5 % af patienterne vil modtage behandling med inclisiran pr. år. Da evolocumab på nuværende tidspunkt er førstevalg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation på området, antager ansøger, at inclisiran kun tager markedsandel fra alirocumab.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at ca. 5 % af patienterne vil modtage behandling med inclisiran pr. år, under forudsætning af at inclisiran anbefales og ikke ligestilles med alirocumab og evolocumab. Inclisiran kunne fx være et tilbud til patienter, der ikke tåler alirocumab eller evolocumab. Det forventede markedsoptag for de tre lægemidler er således: inclisiran 5 %, alirocumab 17,5 % og evolocumab 77,5 %, hvorved Medicinrådet antager, at en lige stor markedsandel tages fra henholdsvis alirocumab og evolocumab. Fordelingen af alirocumab og evolocumab følger til dels Medicinrådets lægemiddelrekommandation [42], hvor inclisiran i dette tilfælde tager 2,5 % af markedsandelen fra henholdsvis alirocumab og evolocumab. Af Tabel 25 fremgår Medicinrådets estimat for antal patienter pr. år baseret på det forventede markedsoptag.

Tabel 23. Medicinrådets estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Inclisiran	125	177	232	288	347
Alirocumab	437	620	810	1.008	1.214
Evolocumab	1.937	2.746	3.589	4.465	5.376
Anbefales ikke					
Inclisiran	0	0	0	0	0
Alirocumab	500	709	926	1.152	1.387
Evolocumab	1.999	2.834	3.705	4.609	5.550



6.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet antager i budgetkonsekvensanalysen, at 5 % af patienterne, der kandiderer til behandling med en PCSK9-hæmmer, vil modtage behandling med inclisiran ved en anbefaling. Hvis inclisiran ikke anbefales, antages 0 % af patienterne at modtage behandlingen.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af inclisiran vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -1,34 mio. DKK i år 5.

Tabel 24. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Diskussion

Indplacering i behandlingsvejledning:

Medicinerådet vurderer, at inclisiran, alirocumab og evolocumab har en sammenlignelig effekt på reduktion i LDL-kolesterol, samt at deres sikkerhedsprofiler er milde og sammenlignelige. Data for kardiovaskulære hændelser foreligger endnu ikke for inclisiran. Data fra ORION-9, -10 og -11 tyder på, at inclisiran reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser, ligesom det er vist for alirocumab og evolocumab. Observationen kræver bekræftelse i et studie, som er designet til at undersøge dette.

I Medicinerådets behandlingsvejledning vedr. hyperlipidæmi er alirocumab og evolocumab ligestillede behandlingsalternativer. Ligestillingen af disse to lægemidler har tidligere været foretaget på baggrund af surrogatmarkøren LDL-kolesterol. Efter der kom studier på kardiovaskulære hændelser, har Medicinerådet fastholdt ligestillingen. Fagudvalget anser på nuværende tidspunkt ikke inclisiran som et ligeværdigt behandlingsalternativ til alirocumab og evolocumab, hvilket skyldes et forsigtighedshensyn, hvor følgende to parametre vægter:

- Der er usikkerheder forbundet med langtidsbivirkninger vedr. inclisiran, da det er et nyere lægemiddel end alirocumab og evolocumab, og derudover er det også et nyere behandlingsprincip (siRNA-teknologi).
- Der foreligger ikke data på kardiovaskulære endepunkter i et studie, som er designet til at vise det. Dette vil afvente ORION-4-studiet.

Den sundhedsøkonomiske analyse:



Estimat af behandlingsvarigheden er forbundet med usikkerhed, og analysens samlede resultat vil være afhængigt af den valgte behandlingslængde. De årlige omkostninger vil til gengæld ikke være påvirket af dette. Lægemiddelomkostningerne til inclisiran og komparatorer driver hovedsageligt analysens resultat. Der er opstartsomkostninger forbundet med behandlingerne, men efter det første års behandling vil de årlige behandlingsomkostninger for behandlingsalternativerne være ens.



8. Referencer

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [internet]. Bd. 41, European Heart Journal. Oxford University Press; 2019 [citeret 2. juli 2021]. s. 111–88. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
2. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA [internet]. 2016;316(12):1289–97. Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2556125>
3. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J [internet]. 2018;39(14):1172–80. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069377/>
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med [internet]. 2017;376(18):1713–22. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/>
5. Schwartz GG, Steg GP, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med [internet]. 2018;379(22):2097–107. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403574/>
6. Trialists CT. Articles Efficacy and safety of statin therapy in older people : a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. 2019;393:407–15.
7. Hjerteforeningen. HjerteTal [internet]. [citeret 2. juli 2021]. Tilgængelig fra: https://hjerteforeningen.shinyapps.io/HjerteTal/?_inputs_&agCVD=%22national%22&bar=%22cvd%22&year=%222018%22&varCVD=%22v1%22&oCVD=%22d1%22
8. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. Eur Heart J [internet]. 2016 [citeret 3. juli 2018];37(17):1384–94. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw028>
9. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab [internet]. 2012 [citeret 3. juli 2018];97(11):3956–64. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-1563>
10. Christian Bork, Finn Lund Henriksen, Helle Kanstrup, Lia Evi Bang, Martin Bødtker Mortensen, Marete Heitmann. Behandlingsvejledning | Dyslipidæmi [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://nbv.cardio.dk/dyslipidaemi>
11. Graversen CB, Larsen ML, Schmidt EB. Statin intolerance. Ugeskr Laeger [internet]. 2015 [citeret 11. maj 2018];177(36). Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324293>
12. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis [internet]. 2012



- [citeret 11. maj 2018];223(2):251–61. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410123>
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [internet]. 2015 [citeret 11. maj 2018];372(25):2387–97. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521>
 14. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AFH, Imholz BPM, Durrington PN, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* [internet]. 2010 [citeret 11. maj 2018];32(4):615–25. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435231>
 15. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi. 2021.
 16. Medicinrådet. Vurdering af omkostningseffektiviteten for PCSK9-hæmmere (alirocumab og evolocumab). 2021.
 17. RKKP (Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Ny kvalitetsdatabase for Familiær Hyperkolesterolæmi - RKKP [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <https://www.rkkp.dk/nyheder/2020/ny-kvalitetsdatabase-for-familiar-hyperkolesterolami>
 18. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: A phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* [internet]. 2012;380(9836):29–36. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60771-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60771-5)
 19. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [internet]. 2015;385(9965):331–40. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4)
 20. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520–30.
 21. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–99.
 22. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–19.
 23. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther* [internet]. 2016;30(5):473–83. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-016-6685-y>
 24. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- Or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(18):1870–82.
 25. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Kees Hovingh G, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH i and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996–3003.



26. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): A randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380(9858):2007–17.
27. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–8.
28. Koba S, Inoue I, Cyrille M, Lu C, Inomata H, Shimauchi J, et al. Evolocumab vs. Ezetimibe in statin-intolerant hyperlipidemic Japanese patients: Phase 3 GAUSS-4 trial. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(5):471–84.
29. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, Langslet G, Manvelian G, Zhao J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis* [internet]. 2016;254:254–62. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043>
30. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2344–53.
31. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO i study. *Am Heart J* [internet]. 2015;169(6):906–915.e13. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.004>
32. Koh KK, Nam CW, Chao TH, Liu ME, Wu CJ, Kim DS, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of alirocumab in South Korea and Taiwan (ODYSSEY KT). *J Clin Lipidol* [internet]. 2018;12(1):162–172.e6. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.09.007>
33. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: The ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186–94.
34. Han Y, Chen J, Chopra VK, Zhang S, Su G, Ma C, et al. ODYSSEY EAST: Alirocumab efficacy and safety vs ezetimibe in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and on maximally tolerated statin in China, India, and Thailand. *J Clin Lipidol* [internet]. 2020;14(1):98–108.e8. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.10.015>
35. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts GF, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9).
36. Teramoto T, Kiyosue A, Ishigaki Y, Harada-Shiba M, Kawabata Y, Ozaki A, et al. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in hypercholesterolemic patients on non-statin lipid-lowering therapy or lowest strength dose of statin: ODYSSEY NIPPON. *J Cardiol* [internet]. 2019;73(3):218–27. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.10.004>
37. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin*



- Lipidol. 2015;9(6):758–69.
38. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé (Summary of Product Characteristics) - Praluent. 2021.
 39. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé (Summary of Product Characteristics) - Repatha. 2021.
 40. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé (Summary of Product Characteristics) - Leqvio. 2021.
 41. Novartis. Data on file.
 42. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedr. PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi, version 1.1. 2021.



9. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Henrik Steen Hansen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Jens Uffe Brorholt-Petersen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Kristian Korsgaard Thomsen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Martin Snoer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lia E. Bang <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Inger Olsen Yderstræde <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Petersen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Esben Søndergaard <i>1. reservelæge</i>	Dansk Endokrinologisk Selskab
Sidsel Gaarn Hastrup <i>Reservelæge</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Anita Bruus <i>Patientrepræsentant/patient</i>	Danske Patienter
<i>Kan ikke udpege</i>	Dansk Sygepleje Selskab (DASYS)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	22. februar 2023	Tilpasning af beregninger og patientantal i forbindelse med revurdering grundet ny pris.
1.0	27. oktober 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag A - Inkluderede studier delt op i de relevante populationer

Tabel 25. Studier for HeFH-populationen

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opfølgning af LDL-kolesterol / behandlingstid
Alirocumab-studier						
NCT01266876 [18]	HeFH på stabil statindosis med/uden ezetimibe LDL- kolesterol \geq 2,6 mmol/L	Alirocumab 150 mg Q2W (n=16)	Placebo (n=15)	%-ændring i LDL-kolesterol	Absolut ændring i LDL-kolesterol AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, all-cause mortality	12 uger
Odyssey Long term [21] (Subgruppe analyse)	Patient i høj risiko for kardiovaskulære events på MTD-statin med/uden anden LLT En subgruppe har HeFH LDL-kolesterol \geq 1,8 mmol/L	Alirocumab 150 mg Q2W (n=271)	Placebo (n=145)	%-ændring i LDL-kolesterol	Absolut ændring i LDL-kolesterol AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, all-cause mortality	24 uger / 78 uger
Odyssey HIGH FH [23]	HeFH på MTD-statin med/uden anden LLT LDL-kolesterol \geq 4,6 mmol/L	Alirocumab 150 mg Q2W (n=71)	Placebo (n=35)	%-ændring i LDL-kolesterol	Absolut ændring i LDL-kolesterol AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, kardiovaskulære hændelser, all-cause mortality	24 uger / 78 uger



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
Odyssey FH I [25]	HeFH på MTD-statin med/uden anden LLT. LDL-kolesterol \geq 2,6 mmol/L for primær forebyggelse LDL-kolesterol \geq 1,8 mmol/L for sekundær forebyggelse	Alirocumab 75 mg Q2W-150 mg Q2W (n=322)	Placebo (n=163)	%-ændring i LDL-kolesterol	Absolut ændring i LDL-kolesterol AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, kardiovaskulære hændelser, all-cause mortality	24 uger / 78 uger
Odyssey FH II [25]	HeFH på MTD med/uden anden LLT LDL-kolesterol \geq 2,6 mmol/L for primær forebyggelse LDL-kolesterol \geq 1,8 mmol/L for sekundær forebyggelse	Alirocumab 75 mg Q2W-150 mg Q2W (n=166)	Placebo (n=81)	%-ændring i LDL-kolesterol	Absolut ændring i LDL-kolesterol AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, kardiovaskulære hændelser, all-cause mortality	24 uger / 78 uger
Evolocumab-studier						
RUTHERFORD-2 [19]	HeFH på stabil dosis statin med/uden anden LLT Faste LDL-kolesterol \geq 2,6 mmol/L	Evolocumab 140 mg Q2W (n=110)	Placebo (n=54)	%-ændring i LDL-kolesterol	Absolut ændring i LDL-kolesterol AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, kardiovaskulære hændelser, all-cause mortality	12 uger



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
Inclisiran-studier						
ORION-9 [20]	HeFH på MTD-statin med/uden anden ezetimibe. LDL-kolesterol \geq 2,6 mmol/L	Inclisiran 284 mg (n=242)	Placebo (n=240)	%-ændring i LDL-kolesterol	Absolut ændring i LDL-kolesterol AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, all-cause mortality	Dag 150 Dag 510 / 540 dage

Forkortelser: MTD, maximal tolerated dose; LLT, lipid lowering treatment; Q2W, once every second week; AE, adverse event; SAE, serious adverse event; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol



Tabel 26. Studier for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, som modtager statinbehandling

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
Alirocumab-studier						
ODYSSEY OUTCOMES [5]	AKS inden for 0-12 måneder i høj eller MTD statinbehandling. LDL-kolesterol > 1,8 mmol/l, HDL-kolesterol > 100 mg/dl eller apoB > 80 mg/dl.	Alirocumab 75 mg Q2W, eller 150 mg Q2W (n=8602)	Placebo (n=8750)	Komposit af død fra CHD, non-fatal MI, fatal eller non-fatal stroke, eller hospitalisering	%-ændring fra baseline i LDL-kolesterol til måned 4 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	2,8 år (median)
ODYSSEY Long Term [21]	Høj risiko patienter, som fik MTD statiner +/- andre LLT. LDL-kolesterol > 1,8 mmol/L	Alirocumab 150 mg Q2W (n=1520)	Placebo (n=780)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	24 / 78 uger
ODYSSEY Choice I [29]	a) moderat-meget høj risiko patienter, som får MTD-statiner. b) moderat-meget høj risiko med statinassocieret muskel symptomer. c) moderat risiko-patienter, som ikke får statiner. LDL-kolesterol: > 1,8 mmol/L for meget høj risiko patienter. LDL-kolesterol > 2,6 mmol/L for moderat-høj risiko patienter	Alirocumab 75 mg Q2W (n=76)	Placebo (n=156)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser	24 / 48 uger



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
NTC01288443 [30]	Patienter med LDL-kolesterol > 2,59 mmol/L, som får stabil dosis atorvastatin 10, 20 eller 40 mg/dag i ≥ 6 uger LDL-kolesterol > 2,9 mmol/l	Alirocumab 150 mg Q2W (n=29)	Placebo (n=31)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag	12 uger
ODYSSEY Combo I [31]	CVD eller CHD risikoækvivalenter. Modtager MTD-statin +/- andre LLT			%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL-KOLESTEROL fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	
ODYSSEY KT [32]	Højrisiko patienter, med en CVD-historie, moderat kronisk nyresygdom, eller diabetes med andre risikofaktorer. MTD-statin. LDL-kolesterol > 2,0 mmol/L hos patienter med CVD, eller LDL > 2,9 mmol/L hos patienter uden CVD	Alirocumab 75 mg Q2W (n=97)	Placebo (n=102)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	24 uger



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
ODYSSEY Combo II [33]	CHD eller CHD risikoækvivalenter, behandles med MTD-statin uden andre LLT. Dokumenteret CHD: LDL-kolesterol > 1,8 mmol/L, øvrige 2,6 mmol/L	Alirocumab 75 mg Q2W eller 150 mg Q2W (n=467)	Ezetimibe (n=240)	%-ændring i LDL- kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL- kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	24 / 104 uger
ODYSSEY EAST [34]	Historie med CDH eller CHD risikoækvivalenter. LDL-kolesterol > 1,8 mmol/L eller 2,6 mmol/L. Modtager MTD	Alirocumab 75 mg Q2W eller 150 mg Q2W (n=403)	Ezetimibe (n=208)	%-ændring i LDL- kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL- kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	24 uger
Evolocumab-studier						
FOURIER [4]	Patienter med ASCVD, modtager statiner +/- ezetimibe. LDL-kolesterol > 1,8 mmol/L	Evolocumab 140 mg Q2W eller 420 mg QM (n=12964)	Placebo (n=12954)	Tid til CV-død, MI, hospitalisering, stroke eller koronar vaskularisering (komposit endepunkt)	%-ændring i LDL- kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	24 uger / 2,2 år (median)



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
LAPLACE-2 [24]	Patienter med hyperkolesterolæmi. Patienter var randomiseret til forskellige statinbehandlinger sammen med evolocumab, ezetimibe eller placebo. LDL-kolesterol > 3,9 mmol/L (ingen statiner ved screening), 2,6 mmol/L (non-intensiv statin ved screening), 2,1 mmol/L (intensiv statin ved screening)	Evolocumab 140 mg Q2W (n=555)	Ezetimibe 10 mg (n=112) Placebo (n=281)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, kardiovaskulære events	12 uger
LAPLACE-TIMI57 [26]	Hyperkolesterolæmi med stabil dosis statin +/- ezetimibe. LDL-kolesterol > 2,2 mmol/L	Evolocumab 140 mg Q2W (n=78)	Placebo (n=78)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør af enhver årsag, kardiovaskulære events, død uanset årsag	12 uger



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
Inclisiran-studier						
ORION-10 [22]	Patienter med ASCVD. MTD-statin eller dokumenteret statinintolerans, +/- andre LLT. LDL-kolesterol > 1,8 mmol/L	Inclisiran 284 mg (n=781)	Placebo (n=780)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør af enhver årsag, kardiovaskulære events, død uanset årsag	Dag 150 / 540 dage
ORION-11 [22]	Patienter med ASCVD eller risikoækvivalente. På MTD-statiner eller dokumenteret statinintolerans, +/- andre LLT. LDL-kolesterol > 1,8 mmol (hvis ASCVD) LDL-kolesterol > 2,6 mmol/L (hvis risiko ækvivalent)	Inclisiran 284 mg (n=724)	Placebo (n=739)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør af enhver årsag, kardiovaskulære events, død uanset årsag	Dag 510 / 540 dage

Forkortelser: AKS, akut koronart syndrom, MTD, maximal tolerated dose; LLT, lipid lowering treatment; Q2W, once every second week; QM, one every month; ASCVD, aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom; AE, adverse event; SAE, serious adverse event; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; MI, mycardioinfarkt; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol



Tabel 27. Studier for populationen med ASCVD og risikoækvivalente tilstande, intolerante over for statin

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingsslængde
Alirocumab-studier						
ODYSSEY Choice II [35]	Patienter med hyperkolesterolæmi, som får fenofibrate eller ezetimibe eller diæt alene	Alirocumab 75 mg Q2W (n=115)	Placebo (n=57)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	24 uger
ODYSSEY NIPPON [36]	HeFH eller ikke-familiær hyperkolesterolæmi med eller uden CVD, modtager lav dosis statin eller non-statin LLT	Alirocumab 150 mg Q2W (n=53)	Placebo (n=56)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	12 uger/ 12 uger blindet + 52 uger open-label



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingstid
ODYSSEY ALTERNATIVE [37]	Moderat til høj risiko patienter, som er statinintolerante LDL > 2,6 mmol/L eller 1,8 mmol/L (meget høj risiko)	Alirocumab 75 mg Q2W eller 150 mg Q2W (n=126)	Ezetimibe (n=122)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 24 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	24 uger
Evolocumab-studier						
GAUSS-2 [27]	Patienter med hyperkolesterolæmi på lav dosis statin eller ingen statin. LDL-kolesterol skulle være over deres National Cholesterol Education Program (NCEP)	Evolocumab 140 mg Q2W (n=103)	Ezetimibe 10 mg/dag (n=51)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, død uanset årsag	12 uger



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingslængde
GAUSS-4 [28]	Patienter med hyperkolesterolæmi, som var statinintolerante LDL-kolesteroltærskel var baseret på kategorier fra 2012 Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Diagnosis and Prevention of ASCVD	Evolocumab 140 mg Q2W/420 mg QM (n=40)	Ezetimibe 10 mg/dag (n=21)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til uge 12 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør uanset årsag, kardiovaskulære hændelser, død uanset årsag	12 uger blindet + 1 år open-label ekstentionsstudie
Inclisiran-studier						
ORION-10 [22] (subgruppe*)	Patienter med ASCVD. MTD-statin eller dokumenteret statinintolerans, +/- andre LLT. LDL-kolesterol > 1,8 mmol/L	Inclisiran 284 mg (n=115 dag 150 / n=80 dag 510)	Placebo (n=117 dag 150 / n=88 dag 510)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør af enhver årsag, kardiovaskulære events, død uanset årsag	Dag 150 / 540 dage Dag 510 / 540 dage



Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Tidspunkt for opgørelse af LDL-kolesterol / behandlingslængde
ORION-11 [22] (subgruppe*)	Patienter med ASCVD eller risikoækvivalenter. På MTD-statiner eller dokumenteret statinintolerans, +/- andre LLT. LDL-kolesterol > 1,8 mmol (hvis ASCVD) LDL-kolesterol > 2,6 mmol/L (hvis risikoækvivalent)	Inclisiran 284 mg (n=53 dag 150 / n=44 dag 510)	Placebo (n=53 dag 150 / n=41 dag 510)	%-ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510	Absolut ændring i LDL-kolesterol fra baseline til dag 510 AEs, SAEs, behandlingsophør grundet AEs, behandlingsophør af enhver årsag, kardiovaskulære events, død uanset årsag	Dag 150 / 540 dage <hr/> Dag 510 / 540 dage

*Subgruppe som ikke fik statinbehandling ved baseline.

Forkortelser: MTD, maximal tolerated dose; LLT, lipid lowering treatment; Q2W, once every second week; QM, one every month; ASCVD, aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom; AE, adverse event; SAE, serious adverse event; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; MI, myocardiainfarkt; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol

12. Bilag B – risk of bias

Tabel 28. Risk of bias for ORION-10 og ORION-11 (følger samme studieprotokol, og publikation)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen var generet automatisk via interaktiv respons teknologi. Produktet var også blændet, så det ikke var muligt at se forskel på indholdet. Baslinekaraktistikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbeltblindet 1:1 randomisering. Analyser af de relevante effektmål er foretaget på ITT-population.
Manglende data for effektmål	Lav	Manglende data for kvantitative primære og sekundære effektmål blev analyseret ved hjælp af multipel imputering. Multipel imputering blev anvendt for at undersøge, hvorvidt det var sandsynligt, at manglende data var <i>missing not at random</i> .
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Data blev samlet i en elektronisk rapport og gennemgået af studiets sponsor. Ved afslutning af studierne, efter afblænding, blev analyser udført af sponsor. En uafhængig data monitorerings komité så på sikkerhedsdata.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser, at effektmålene af interesse er ens, hvad angår den oprindelige og nuværende form (præspecificeret).
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Tabel 29. Risk of Bias for ORION-9

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen var generet automatisk via interaktiv respons teknologi. Produktet var også blændet, så det ikke var muligt at se forskel på indholdet. Baslinekaraktistikkerne i armene antyder en balanceret randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet er dobbeltblindet 1:1 randomisering. Analyser af de relevante effektmål er foretaget på ITT-population.
Manglende data for effektmål	Lav	Manglende data for primære og sekundære effektmål blev analyseret ved hjælp af multipel imputering. Multipel imputering blev anvendt for at undersøge, hvorvidt det var sandsynligt, at manglende data var <i>missing not at random</i> .
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Data blev samlet i en elektronisk rapport og gennemgået af studiets sponsor. Ved afslutning af studierne, efter afblænding, blev analyser udført af sponsor. En uafhængig data monitorerings komité så på sikkerhedsdata.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser, at effektmålene af interesse er ens, hvad angår den oprindelige og nuværende form (præspecificeret).

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.