

## Notat til Medicinrådet vedrørende Udkast til vurderingsrapport for Leqvio (inclisiran) til behandling af primær hyperkolesterolemie eller kombineret dyslipidæmi

I Medicinrådets udkast til vurderingsrapporten for inclisiran anerkender Fagudvalget den stærke evidensbaserede sammenhæng mellem LDL-reduktion og reduktion af kardiovaskulære hændelser og konkluderer flere steder, at inclisiran har 1) en sammenlignelig effekt med PCSK9-hæmmere på reduktion af LDL-kolesterol samt 2) en sammenlignelig sikkerhedsprofil.

Fagudvalget vurderer imidlertid, at inclisiran ikke er et ligeværdigt behandlingsalternativ til alirocumab og evolocumab, hvilket udelukkende beror på et forsigtighedshensyn. Dette tager udgangspunkt i to parametre:

- "Der er usikkerheder forbundet med langtidsbivirkninger ved inclisiran behandling, da det er et nyere lægemiddel end alirocumab og evolocumab, 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 dette. Dette vil afvente ORION 4 studiet."

### Data om langtidsbivirkninger er på niveau med andre nyligt anbefalede lægemidler

Novartis har i denne forbindelse gransket alle Medicinrådets tidligere vurderinger for at finde eksempler på, hvor tilsvarende forsigtighedshensyn er beskrevet og har været udgangspunkt for, hvorvidt lægemidler kan anbefales eller anses som ligeværdige. Fokus var på analoge eksempler til inclisiran vurderingen, og vi identificerede 44 eksempler på ikke-onkologiske lægemidler karakteriseret ved innovation (ny virkningsmekanisme) eller nye lægemidler med første indikation (ingen tidligere historik). I ingen af de nævnte 44 eksempler har Fagudvalgene anvendt et tilsvarende forsigtighedshensyn grundet usikkerhed om langtidsbivirkninger. I de tilfælde, hvor langtidsikkerhed indgik i beslutningsgrundlaget, har det været data-drevet (observerede sikkerhedssignaler i studierne og ikke kun hypotetiske risici).

Det fremlagte forsigtighedshensyn falder således udenfor Medicinrådets normale evidensbaserede rammer, da inclisiran har en sammenlignelig bivirkningsprofil – jf. Fagudvalgets egen konklusion i vurderingsrapporten. I den forbindelse kan det nævnes, at Fagudvalget i baggrundsnotatet for behandlingsvejledningen for PCSK9-hæmmerne fra 3. februar 2021 angiver, at langtidsbivirkninger ved PCSK9-hæmmere fortsat er ukendte, men Medicinrådet valgte alligevel at anbefale og ligestille lægemidlerne. Novartis har indsendt komparative data for 18 måneders inclisiran behandling i fase III studierne og de 2.990 patienter, der gennemførte fase III studierne følges fortsat i opfølgingsstudiet ORION 8 i yderligere tre år (dvs. i alt 4,5 års opfølgning). I den første Periodic Safety Update Report (PSUR) indgår sikkerhedsdata for 3.938 patienter, der i gennemsnit er behandlet med inclisiran i 2,5 år (maksimal opfølgningstid 5,3 år), hvoraf næsten 1.700 patienter er behandlet i mere end 3 år i kliniske studier, og flere end 200 patienter er behandlet i mere end 5 år (data cut-off 30. juni 2021). Dette er betydelig længere opfølgningstid, end hvad der ofte ligger til grund for Medicinrådets vurderinger og anbefalinger. Den eneste almindelige bivirkning for inclisiran er fortsat primært milde eller lejlighedsvis moderate, forbigående reaktioner på injektionsstedet.

### Inclisiran virker på samme target som PCSK9-hæmmerne

Fagudvalget tager desuden et forsigtighedshensyn, da inclisirans effekt beror på et nyt behandlingsprincip med siRNA-teknologi. SiRNA-teknologien er udviklet i partnerskab med Alnylam, der har flere godkendte siRNA baserede lægemidler på det europæiske marked (patisiran, givosiran, lumasiran). Medicinrådet har for nyligt anbefalet patisiran, og har i den forbindelse ikke udtrykt specifik bekymring for den nye virkningsmekanisme. Baseret på de tilgængelige data for inclisiran, der har samme target som PCSK9-hæmmerne, og sikkerhedsdata for alle EMA-godkendte siRNA lægemidler, er der ikke grundlag for at antage, at hverken sikkerhedsprofil eller effekt ændres over tid (jvf. ovenfor). I EPAR for inclisiran er der ikke udtrykt bekymring over virkningsmekanismen, og EMA har ikke bedt om opfølgning udover de studier, som Novartis allerede har initieret (ORION 3 og ORION 8, jf. [Summary of RMP for inclisiran.](#))

### LDL-C er veletableret som surrogat endepunkt uanset virkningsmekanisme

Hvad angår forsigtighedshensynet vedrørende mangel på kardiovaskulære endepunkter, så adskiller vurderingen af inclisiran sig fra alle tidligere vurderinger af nye lægemidler i Medicinrådet samt den initiale RADS-behandlingsvejledning for PCSK9-hæmmerne, hvor disse blev ligestillet, anbefalet og ibrugtaget, før der forelå mortalitetsdata for begge produkter. I de tilfælde, hvor Medicinrådet i tidligere vurderinger *ikke* har anbefalet lægemidler på grund af mangel på hårde kliniske endepunkter, har Medicinrådet taget udgangspunkt i 1) at surrogat-effektmålene ikke er velvaliderede og korrelationen til de kliniske effektmål derfor er usikker, eller 2) at foreløbige data for de hårde kliniske effektmål ikke viser nogen effekt. Dette er i modsætning til nærværende vurdering indenfor terapiområdet hyperkolesterolemie, hvor det første kardiovaskulære outcomes studie "The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)" for første gang i 1994 bekræftede sammenhængen mellem LDL-C reduktion og reduktion i kardiovaskulære hændelser. I de efterfølgende 27 år har lægemidler med LDL-C som target bekræftet denne korrelation med en konsistent relativ risikoreduktion for kardiovaskulære endepunkter på 20-25% pr. 1.0 mmol/L reduktion i LDL-C på tværs af forskellige virkningsmekanismer og produkter. Foreløbige data for inclisiran underbygger ligeledes denne sammenhæng på baggrund af en publiceret metaanalyse for ORION 9, 10 og 11 studierne, der viste en MACE risikoreduktion på 24% sammenlignet med placebo.

### Det 5-årige ORION 4 studie med inclisiran forventes at påvise den reelle effekt af PCSK9-hæmning

Outcomes studierne for PCSK9-hæmmerne, FOURIER (evolocumab) og ODYSSEY (alirocumab), viste en ca. 15% risikoreduktion af kardiovaskulære hændelser og ikke nogen signifikant reduktion af kardiovaskulær død. Desuden var der modsatrettede resultater ift. total dødelighed, hvor evolocumab viste en 4% øgning og alirocumab en 15% reduktion. Studierne var formentlig ikke lange nok (2,2 til

2,8 år) til at vise den fulde kardiovaskulære risikoreduktion ved PCSK9-hæmning. På trods af disse resultater valgte Medicinrådet i februar 2021 alligevel at anbefale og ligestille begge PCSK9-hæmmere, herunder til sub-populationer, der ikke er inkluderet i FOURIER og ODYSSEY outcomes studierne (som f.eks. patienter med familiær hyperkolesterolemie, patienter med apopleksi/TCI og diabetespatienter uden erkendt hjertesygdom) med henvisning til den dokumenterede sammenhæng mellem sænkning af LDL-kolesterol og reduceret risiko for hjerte-kar-hændelser (inkl. død).

Novartis har på baggrund af erfaringerne fra outcomes studierne for PCSK9-hæmmerne initieret det 5-årige ORION 4 outcomes studie for at påvise den reelle effekt af PCSK9-hæmning. ORION 4 studiet med 15.000 patienter har til formål at vise en 25% reduktion i kardiovaskulære hændelser ved inclisiran behandling. Studiet er ikke powered til at kunne levere interim analyser. Da Fagudvalget accepterer LDL-C som et etableret surrogat endepunkt for kardiovaskulære hændelser, og Fagudvalget konkluderer, at inclisiran sænker LDL-C i samme grad som PCSK9-hæmmerne, virker det rimeligt at antage, at ORION 4 med stor sandsynlighed vil vise de samme eller bedre resultater ift. reduktion af kardiovaskulære hændelser og død sammenlignet med PCSK9-hæmmerne (qua den længere opfølgningstid i ORION 4). Afventning af resultaterne fra ORION 4 vil medføre adskillige års forsinkelse i patientadgangen til et nyt innovativt lipidsænkende lægemiddel.

Samlet set er det Novartis' vurdering, at der ved anvendelse af Fagudvalgets vidtrækkende forsigtighedshensyn sker en forskelsbehandling af inclisiran, der står uden fortilfælde, og som ikke er i overensstemmelse med det grundlæggende princip for Medicinrådet om faglighed, da der ikke er sagligt rationale for at anlægge forsigtighedshensynet.

### Stadig behov for nye behandlingsalternativer til højrisikopatienter

Fagudvalget har i baggrundsnotatet for behandlingsvejledningen for PCSK9-hæmmerne fra 3. feb. 2021 vurderet, at der aktuelt er ca. 15.000 højrisikopatienter, som er kandidater til behandling med PCSK9-hæmmere i Danmark. I det aktuelle udkast til vurderingsrapporten for inclisiran angiver Fagudvalget, at der i dag kun er ca. 1.200 patienter i behandling med en PCSK9-hæmmer og skriver endvidere, at behandlingsbarrierer og kapacitetsproblemer resulterer i, at alle patienter ikke sættes i behandling. Til trods for PCSK9-hæmmernes tilgængelighed på markedet i over 5 år er der ifølge Fagudvalgets egne estimater stadig 13.800 højrisikopatienter i Danmark, som ikke er i optimal lipidsænkende behandling. Disse har en unødigt forhøjet risiko for at opleve kardiovaskulære hændelser. I ansøgningen, der ligger til grund for NICE's vurdering af inclisiran i England, anvendte man en model til at beregne antallet af events, som kunne undgås i tilfælde af behandling med inclisiran eller PCSK9-hæmmere i højrisikopatienter. Anvendes denne model i dansk regi, vil det betyde, at 1.724 MACE hændelser kan undgås over en 10-årig periode (svarende til en reduktion på 27%), hvis de 13.800 højrisikopatienter behandles med inclisiran eller PCSK9-hæmmere.

Inclisiran har en ny virkningsmekanisme, som tilbyder patienterne effektiv og vedholdende reduktion af LDL-C med kun to årlige injektioner (efter induktionsfasen). Baseret på input fra klinikere vil den væsentligt sjældnere injektionshyppighed alt andet lige forventes at bedre compliance hos især ressourcetsvage patienter samt medføre færre gener i forbindelse med injektioner for patienten. Inclisiran kan være et behandlingsalternativ til patienter, som ikke kan selvinjicere og vil kunne reducere problemer ved hjemmeopbevaring af injektionsmedicin, som det kan ses ved anvendelse af PCSK9-hæmmere.

Novartis mener således, at behovet for nye behandlingsalternativer er større end Fagudvalget angiver i udkastet til vurderingsrapporten. Vi vurderer, at den manglende ligestilling af inclisiran med PCSK9-hæmmere kan betyde, at færre patienter (bl.a. de ressourcetsvage), kommer i mere potent lipidsænkende behandling.

### Muligheden for konkurrenceudsættelse i udbud forsvinder ved manglende ligestilling

Såfremt Fagudvalgets forsigtighedshensyn fastholdes og kun patienter, som er allergiske over for PCSK9-hæmmere vil kunne tilbydes behandling med inclisiran (estimeret af Fagudvalget til 1% af patienterne), forsvinder muligheden ligeledes for konkurrenceudsættelse i udbudssammenhæng indtil tidligst 2026 (ORION 4 er forsinket 1 år pga. Covid-19).

### NICE's positive vurdering af inclisiran

Det bør nævnes, at NICE pr. 1 september 2021 anbefalede, at inclisiran kan anvendes til sekundær forebyggelse i højrisikopatienter med LDL-C > 2,6 mmol/l på trods af konventionel lipidsænkende behandling. NICE vurderingen er meget lig Fagudvalgets vurdering, når der ses bort fra den endelige konklusion og NICE's positive anbefaling af inclisiran. Udover beslutningen i England, har Skotland, Tyskland, Finland og Luxembourg i skrivende stund truffet positiv beslutning vedrørende inclisiran.

### Evt. opfølgning af patienter i "real-world" regi (RWE)

I tilfælde af en ligestilling af inclisiran med PCSK9-hæmmerne er Novartis åbne overfor at diskutere opfølgning af de inclisiran behandlede patienter i et "real-world" regi, indtil resultaterne fra ORION 4 studiet er tilgængelige i 2026. Dette projekt kan evt. implementeres i samarbejde med Fase IV enheden på Bispebjerg Hospital.

Med venlig hilsen,  
Novartis Healthcare A/S

Den 5. oktober 2021