



## Leqvio (inklisiran) för behandling av hyperkolesterolemi NT-rådets yttrande till regionerna 2022-09-28

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Leqvio kan användas som ett alternativ till PCSK9-hämmare till vuxna patienter med:
  - heterozygot familjär hyperkolesterolemi utan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol  $\geq 2,6$  mmol/l
  - aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol  $\geq 2,0$  mmol/l
- att behandling med Leqvio initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin
- att inte använda Leqvio till patienter som inte tillhör ovan beskrivna grupper

Tillståndets svårighetsgrad är måttlig.

Tillståndet är vanligt.

TLV:s hälsoekonomiska värdering är gjord för tre olika patientgrupper.

1. Vuxna patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) utan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (ASCVD), som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol  $\geq 2,6$  mmol/l.
2. Vuxna patienter med ASCVD, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol  $\geq 2,0$  mmol/l.
3. Vuxna patienter med mycket hög kardiovaskulär risk utan ASCVD, (typ 2-diabetes/ASCVD-riskequivivalenta patienter), som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol  $\geq 2,6$  mmol/l.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY (kvalitetsjusterat levnadsår) jämfört med inget tillägg till statiner och ezetimib till cirka 677 300 kronor för patienter med primär HeFH (grupp 1), till cirka 657 900 kronor för patienter med ASCVD (grupp 2) och till 754 500 kronor för typ 2-diabetes/ASCVD-riskequivivalenta patienter (grupp 3).

Osäkerheten i det vetenskapliga underlaget och i den hälsoekonomiska bedömningen är måttlig för grupp 1 och 2 men hög för grupp 3.

I samband med nationell samverkan för Leqvio har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär reducerad kostnad för Leqvio.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att behandling med Leqvio kan betraktas som kostnadseffektivt till patienter med primär HeFH (grupp 1) samt för patienter med ASCVD (grupp 2).

Det finns tre nivåer för NT-rådets rekommendationer till regionerna: att läkemedlet bör användas, kan användas eller att läkemedlet inte ska användas. Rekommendationen i det här fallet är att Leqvio kan användas eftersom effekten motsvarar den för PCSK9-hämmare för de rekommenderade grupperna och den avtalade kostnaden gör behandlingen kostnadseffektiv. På grund av högre osäkerhet både i den vetenskapliga dokumentationen och i den hälsoekonomiska värderingen rekommenderas inte Leqvio till typ 2-diabetes/ASCVD-riskequivivalenta patienter (grupp 3).

## Om läkemedlet

Leqvio (inklisiran) är en kort RNA-sekvens som genom att binda till och klyva PCSK9-mRNA hämmar syntesen av enzymet PCSK9 i levern. Detta resulterar i ett ökat antal LDL-receptorer och därigenom lägre nivåer av LDL i plasma.

Leqvios fullständiga indikation är: för behandling av vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling, hos patienter som inte når målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos, eller
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta eller när statinbehandling är kontraindicerad.

Effekt och säkerhet för Leqvio har utvärderats i tre randomiserade, dubbelblinda studier som jämförde Leqvio med placebo i olika patientgrupper.

Orion-9 med 482 patienter med HeFH och förhöjd LDL trots maximal tolererad dos av LDL-sänkande behandling, visade en signifikant skillnad i sänkning av LDL från baslinjen till dag 510 jämfört med placebo med 48 % (95 % KI -54 %, -42 %,  $p < 0,0001$ ).

Orion-10 som inkluderade 1561 patienter med ASCVD och förhöjd LDL trots maximal tolererad dos av LDL-sänkande behandling, visade signifikant skillnad i sänkning av LDL från baslinjen till dag 510 jämfört med placebo med 52 % (95 % KI -56 %, -49 %,  $p < 0,0001$ ).

I Orion-11 inkluderades 1617 patienter med ASCVD eller ASCVD-riskequivivalenta patienter och förhöjd LDL trots maximal tolererad dos statiner. Gruppen ASCVD-riskequivivalenta patienter omfattade patienter med typ 2-diabetes, familjär hyperkolesterolemi eller 10-årsrisk på 20 procent eller högre för en kardiovaskulär händelse enligt Framingham-riskpoäng eller motsvarande. Studien visade signifikant skillnad i sänkning av LDL från baslinjen till dag 510 jämfört med placebo med 50 % (95 % KI -53 %, -47 %,  $p < 0,0001$ ).

Leqvio fick marknadsgodkännande i EU den 15 oktober 2020. Leqvio är ett rekvisitionsläkemedel som ges subkutant tre gånger per år det första året och därefter två gånger per år.



## NT-rådets bedömning gällande Leqvio

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Vid bedömningen har tillståndets svårighetsgrad, tillståndets sällsynthet och åtgärdens kostnadseffektivitet vägts in. Även osäkerheten i den hälsoekonomiska bedömningen påverkar vilken kostnad som bedöms acceptabel.

### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Förhöjd nivå av LDL-kolesterol är förknippat med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Risken att drabbas av allvarliga hjärt-kärlhändelser beror på flera faktorer som tidigare sjukdom och ålder. Familjär hyperkolesterolemi är en genetisk hjärt-kärlsjukdom som leder till hjärtinfarkt och stroke i betydligt lägre åldrar än hos befolkningen i övrigt. Ungefär hälften av männen med HeFH får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder.

### Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Hur många patienter som inte når önskat LDL-kolesterol efter behandling med statiner och ezetimib i de berörda patientgrupperna är inte känt. Jämförelsevis behandlades cirka 5000 personer med PCSK9-hämmare under 2021.

### Åtgärdens kostnadseffektivitet

I TLV:s grundscenariot där Leqvio jämförs med inget tillägg till bästa understödjande behandling skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 677 300 kronor utan indirekta kostnader för vuxna patienter med HeFH och ingen ASCVD (LDL  $\geq 2,6$  mmol/l), till cirka 657 900 kronor för vuxna patienter med ASCVD (LDL  $\geq 2,0$  mmol/l) samt till 754 500 kronor för patienter med typ 2-diabetes/ASCVD-risikekvivalenta (LDL  $\geq 2,6$  mmol/l).

I samband med nationell samverkan för Leqvio har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär en reduktion av kostnaden för Leqvio. Det innebär att kostnaden per vunnet QALY blir lägre än de värden som TLV redovisar.

### Osäkerhet i underlaget

#### Osäkerhet i den vetenskapliga dokumentationen

Osäkerheten i det vetenskapliga underlaget är måttlig för patientgrupperna med HeFH respektive med ASCVD och hög för gruppen typ 2-diabetes/ASCVD-risikekvivalenta (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Osäkerheten betingas till en del av att studierna endast mätt effekt i form av surrogatvariabeln LDL-sänkning och inte följt upp effekten på hårda och patientrelevanta utfallsmått.

Utifrån en nätverksmetaanalys i den hälsoekonomiska värderingen bedöms effekten av Leqvio vara jämförbar med effekten av PCSK9-hämmarna evolokumab och alirokumab avseende sänkning av LDL-kolesterol för patienter med primär HeFH och patienter med ASCVD och typ 2-diabetes/ASCVD risikekvivalenta patienter. Det finns en osäkerhet i den bedömningen eftersom det numeriska utfallet är till Leqvios nackdel och det finns heterogenitet mellan de ingående studierna.



Det är osäkert om typ 2-diabetes/ASCVD-riskekvivalenta patienter i Orion-11 kan anses representera patienter med mycket hög kardiovaskulär risk eftersom det inte framgår om patienterna med typ 2-diabetes i studien hade andra kardiovaskulära riskfaktorer. Gruppen som bedömdes ha en 10-årsrisk på 20 procent eller högre för en kardiovaskulär händelse är en mycket bred grupp vilket gör effekten svårvärderad.

#### Osäkerhet i den hälsoekonomiska bedömningen

Osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen är måttlig för patientgrupperna med HeFH respektive med ASCVD och hög för gruppen typ 2-diabetes/ASCVD-riskekvivalenta (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

TLV har utfört känslighetsanalyser som visar att de parametrar som främst påverkar resultatet i den hälsoekonomiska analysen är sambandet mellan LDL-nivå och riskreduktionen för hjärt-kärlhändelser som leder till kardiovaskulär död.

## Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

[Orion-9](#)

[Orion-10 och Orion-11](#)

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen; Åsa Derolf, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland; Maria Palmetun Ekbäck, Sjukvårdsregion Mellansverige; Maria Landgren, Södra sjukvårdsregionen; Anna Lindhé, Västra sjukvårdsregionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.