



# WAR CG notulen inclisiran (Leqvio®)

## **inclisiran (Leqvio®), eerste bespreking**

29 maart 2021

Inclisiran wordt voor het eerst besproken. Het is onder andere geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met primaire hypercholesterolemie. In lijn met de voorwaarden uit bijlage 2 voor reeds vergoede PCSK-9 remmers alirocumab en evolocumab wordt vergoeding aangevraagd voor volwassen patiënten met hypercholesterolemie en voldoende hoog risico, indien een maximaal verdraagbare statine in combinatie met ezetimibe niet de LDL-C-streefwaarden bereikt. Inclisiran kan dan worden gegeven in combinatie met zowel statine als ezetimibe, of alleen in combinatie met ezetimibe bij een statine-intolerantie. Het "voldoende hoog risico" is nader gedefinieerd.

### FT-rapport

Uit een indirecte vergelijking blijkt dat de LDL-C-daling bij heterozygote familiäre hypercholesterolemie bij behandeling met inclisiran vergelijkbaar is met de LDL-C daling bij behandeling met alirocumab. Uit een andere indirecte vergelijking met gepoolde studiedata blijkt dat ook de LDL-C-daling in de algehele hoogrisicopopulatie bij behandeling met inclisiran vergelijkbaar is met behandeling met evolocumab. De geïnccludeerde patiënten in de studies gebruikten, indien mogelijk, maximaal gedoseerde statines. Het gebruik van ezetimibe was echter in bijna alle studies erg laag, wat betekent dat de patiënten niet volgens de Nederlandse richtlijnen werden behandeld.

Vooralsnog ontbreken gegevens met betrekking tot de effecten van inclisiran op cardiovasculaire uitkomsten. De resultaten van een onderzoek naar deze harde langetermijnuitkomsten worden pas in 2024 verwacht. Van evolocumab is al wel aangetoond dat toevoeging aan de standaardbehandeling leidt tot een kleine additionele reductie in de incidentie van non-fatale cardiovasculaire events, maar het heeft geen effect op de mortaliteit. Alirocumab en evolocumab zijn in 2015 opgenomen in het pakket, in afwachting van cardiovasculaire uitkomsten.

Net als alirocumab en evolocumab wordt inclisiran goed verdragen. Er waren slechts bijwerkingen van inclisiran op de injectieplaats, licht tot matig ernstig en van voorbijgaande aard. Mogelijk is het gebruiksgemak van inclisiran hoger dan van alirocumab en evolocumab, maar daar is nu nog geen bewijs voor. ZIN komt tot de conclusie dat inclisiran bij de behandeling van hypercholesterolemie een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van evolocumab en alirocumab.

### *Referenten*

- De referenten kunnen zich vinden in de eindconclusie. Het dossier is goed leesbaar en de studies zijn overtuigend.
- Lastig is dat de resultaten van onderzoek naar harde langetermijnuitkomsten nog niet beschikbaar zijn.
- In het rapport staat: "De LDL-C daling bij patiënten behandeld volgens de Nederlandse CVRM-richtlijn is naar verwachting iets

lager omdat deze adviseert als eerstvolgende behandelstap toevoeging van ezetimibe wanneer statines alleen het LDL-C onvoldoende verlagen.” (pagina 27) Die bewering is vrij stellig, maar niet sterk onderbouwd.

- Suggestie is om op pagina 11 van het rapport meer aan te sluiten bij de CVRM-richtlijn wat betreft de onderverdeling van cholesterolemieën. Wat nu in het FT-rapport staat, is niet geheel correct.
- De alinea over PCSK-9, LDL-C en het risico op hart- en vaatziekten op pagina 33 lijkt niet bij te dragen aan de eindbeoordeling, zodat deze kan worden geschrapd.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2021019377

#### *Discussie*

- GRADE is niet toegepast, omdat dat niet gebruikelijk is voor 1A beoordelingen.
- In het rapport is opgemerkt dat patiënten in Nederland niet conform de Nederlandse richtlijn zijn behandeld en dat het gebruik van ezetimibe lager lag. Dat heeft geen verder effect op de conclusies. Bij studies over heterozygote patiënten, waarbij voor het overgrote deel sprake is van gebruik van ezetimibe, is te zien dat de percentages ongeveer gelijk blijven.
- Data over harde eindpunten zijn wat betreft inclisiran niet beschikbaar, maar de gemiddelde procentuele verandering van het LDL-C is in dit verband een solide surrogate marker.

ZIN verwerkt de opmerkingen van de WAR in het rapport.