

Baggrundsnotat for medicinsk behandling af hyperlipidæmi

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for hyperlipidæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	8. november 2016	Version: 1.0 Dok.nr: 259148 Offentliggjort: Nov. 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	9
6 Metode.....	9
7 Effekt og bivirkninger	13
8 Adhærens	18
9 Håndtering af lægemidlerne	18
10 Værdier og præferencer.....	19
11 Konklusion vedrørende lægemidlerne	20
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	20
13 Kriterier for igangsætning af behandling	21
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	24
15 Kriterier for skift af behandling	24
16 Kriterier for seponering af behandling.....	24
17 Algoritme.....	25
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	25
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	25
20 Referencer	25
21 Fagudvalgets sammensætning.....	32
22 Ændringslog	32
23 Bilagsoversigt.....	33
Bilag 1: Litteratursøgning og litteraturudvælgelse.....	33
Bilag 2: Overblik over studier og metaanalyser	35
Bilag 3: Tabeller over studiedata	37

1 Formål

Formålet med denne RADS-vejledning er at sikre national konsensus om hvilke patienter, der skal tilbydes behandling med PCSK9-hæmmere som supplement til anden lipidsænkende behandling ved høj eller meget høj risiko for kardiovaskulær sygdom og død. Herudover skal vejledningen definere, hvilke lægemidler, doser og regimer der anses for ligestillede.

Baggrundsnotatet belyser effekt, bivirkninger og praktiske forhold af betydning for valg af PCSK9-hæmmere, og danner dermed baggrund for behandlingsvejledningen.

Da størstedelen af forbruget af PCSK9-hæmmere forventes at blive købt uden for sygehus er der ikke aktuelt planer om at publicere en lægemiddelrekommandation efterfølgende.

2 RADS anbefalinger

Kriterier for igangsætning af behandling med PCSK9-hæmmere:

- Overvej PCSK9-hæmmere hos patienter med **familiær hyperkolesterolæmi** der, trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling har et LDL-kolesterol:
 - > 3,0 mmol/L samt erkendt hjertekarsygdom
 - > 3,5 mmol/L og mindst to risikofaktorer for hjertekarsygdom
 - > 4,0 mmol/L og mindre end to risikofaktorer for hjertekarsygdom.
- Overvej PCSK9-hæmmere hos patienter der, trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling har et LDL-kolesterol:
 - > 3,0 mmol/L samt akut koronar syndrom, polyvaskulær sygdom eller diabetes med iskæmisk hjertekarsygdom
 - > 3,5 mmol/L samt stabil iskæmisk hjertesygdom eller diabetes med hhv. mikro/makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom eller apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi.

Valg af PCSK9-hæmmer:

- Overvej alirocumab eller evolocumab til nye patienter, som ikke når behandlingsmålet for LDL-reduktion med max tolereret lipidsænkende behandling, **og** opfylder kriterierne for igangsætning af behandling med PSK9-hæmmer.

3 Forkortelser

AKS:	Akut Koronar Syndrom
ApoB:	Apolipoprotein B
CVD:	Cardiovascular disease
FH:	Familiær hyperkolesterolæmi
HDL:	Høj densitets lipoprotein
HeFH:	Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi
HoFH:	Homozygot familiær hyperkolesterolæmi
LDL:	Lav densitets lipoprotein
Lpa	Lipoprotein (a)
PAD:	Peripheral Arterial Disease
PCSK9:	Proprotein convertase subtilisin Kexin 9
RCT:	Randomised Controlled Trial
TCI:	Transitorisk cerebral iskæmi

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Hyperlipidæmi og udvikling af arterosklerose og kardiovaskulær sygdom

Talrige epidemiologiske undersøgelser har fastslået sammenhængen mellem plasma-koncentrationen af primært LDL-kolesterol (kolesteroltallet) og risikoen for aterosklerose (åreforkalkning) i almindelighed, og aterosklerotisk hjertesygdom i særdeleshed (1). Der er påvist en positiv sammenhæng mellem aterosklerotisk sygdom og kolesteroltallet helt ned til værdier på 3-4 mmol/l. Genetisk epidemiologiske studier har styrket disse observationer, idet man ved Mendelsk randomiseringsteknik har vist, at personer med genændringer der disponerer til lavere kolesteroltal – tilsvarende har lavere risiko for aterosklerotisk sygdom.

Skønt aterosklerose er en multifaktoriel sygdom er kun én faktor nødvendig for udviklingen af den aterosklerotiske proces: Apolipoprotein B-holdige (apoB) lipoproteiner. Specielt mængden af kolesterol i de apoB-holdige lavdensitetslipoproteiner (LDL-kolesterol), er stærkt associeret til risikoen for aterosklerose - og de heraf afledte konsekvenser: Iskæmisk hjertesygdom med myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi og perifer arteriesygdom (PAD). For hver mmol/l LDL-kolesterol sænkes – reduceres risikoen for disse sygdomme inklusive dødsfald med ca. 20 % (1).

Familiær hyperkolesterolæmi (FH) er en oftest dominant arvelig sygdom, som er karakteriseret ved svært forhøjet plasma kolesterolniveau og med meget høj risiko for udvikling af aterosklerotisk sygdom i ung alder. Diagnosen stilles klinisk ved hjælp af specifikke kriterier (2). Voksne med heterozygot FH (HeFH) har typisk et LDL-kolesterolniveau i intervallet 5-10 mmol/l – mens homozygote (HoFH) typisk har LDL kolesterol på 13 mmol/l eller endnu højere.

Årsagen til LDL-kolesterol forhøjelsen er, at den kataboliske kapacitet for LDL-kolesterol er reduceret. Tilstanden skyldes oftest (> 90 % af tilfældene) defekte LDL-receptorer, betinget af en LDL-receptor genmutation, men årsagen kan også være mutationsbetinget defekt i LDL-receptorliganden apolipoprotein B (apoB) (ca. 5-10 % af tilfældene). FH kan også i yderst sjældne tilfælde skyldes mutationer i proprotein convertase subtilisin Kexin 9 (PCSK9) gen (gain of function), hvorved nedbrydningen af LDL-receptorer øges. Fundet af mutationer i PCSK9, som sænker LDL kolesterol (loss-of-function) og reducerer risikoen for iskæmisk hjertesygdom hos mutationsbærere, var startskuddet til behandlingsprincippet med PCSK9-hæmmere (2).

Andre faktorer spiller en væsentlig rolle for *hvornår* sygdommen aterosklerose opstår - ikke mindst: diabetes, hypertension, nyresygdom, rygning, overvægt og fysisk inaktivitet. Kontrol af disse faktorer spiller naturligvis også en væsentlig rolle i forebyggelsen af aterosklerotisk sygdom (3).

Behandlingsmål for den lipidsænkende behandling

De gældende retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi er defineret i ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias fra 2011 (3) – der er 'endorsed' af Dansk Cardiologisk Selskab i januar 2012 og dermed er gældende i Danmark. De samme retningslinjer afspejles af DCS 'Nationale behandlings-vejledning' (NBV) – der hvert år opdateres og modificeres, men fortsat er forankret i ESC/EAS 2011 guidelines.

Boks 4.1. Anbefalinger fra ESC/EAS og DCS (endorsed) (3)

Meget høj risiko

- Dokumenteret hjertekarsygdom
- Diabetes type 2 med mere end 1 yderligere risikofaktor udover hypertension og dyslipidæmi
- Diabetes type 1 med organpåvirkning (fx albuminuri)
- Kronisk nyresygdom med GFR < 60 ml/min*
- SCORE \geq 10 %
- FH patienter der er ældre end 40 år ved behandlingsopstart.

Mål: LDL-kolesterol < 1,8 mmol/l

Høj risiko

- Diabetes uden yderligere risikofaktorer (type 2) eller organpåvirkning
- SCORE \geq 5 % og < 10 %
- Markant forhøjede enkeltstående risikofaktorer
- Familiær hyperkolesterolæmi (FH) uden hjertesygdom, og behandling startet op inden 40 års alder.

Mål: LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l

Hvis behandlingsmålet ikke kan nås, accepteres et behandlingsresultat hvor LDL kolesterol reduceres med mindst 50 % (3).**

* Se retningslinjer for lipidsænkende behandling fra Dansk Nefrologisk Selskab (4)

** Bemærk, at dette er baseret på behandling med de tilgængelige lægemidler i 2012 (dvs. før PCSK9-hæmmere)

Nærværende notat fokuserer alene på personer med 'meget høj risiko' og 'høj risiko', da notatets fokusområde PCSK9-hæmmere alene er aktuelt for disse patientgrupper.

Patienter med kronisk nyresygdom er ikke det primære fokus for en PCSK9-hæmmer strategi, idet der må afventes data for denne patientgruppe. For strategi og retningslinjer i forhold til behandling af patienter med kronisk nyresygdom henvises til retningslinjer for lipidsænkende behandling fra Dansk Nefrologisk Selskab, hvor man generelt anbefaler statinbehandling uden særligt fokus på LDL behandlingsmålet (4).

Farmakologisk behandling med statiner

Basis i den aterosklerose forebyggende behandling er altid diætetisk: Hjertesund levevis med fokus på nedsat indtagelse af mættet fedt, passende kalorieindtagelse og motion, hvilket nedsætter tilbøjeligheden til springende niveauer af triglycerid og de aterogene partikler af typen 'remnants' (også apoB-holdige). Statiner har kun mindre indflydelse herpå (3).

I 1994 dokumenterede '4S-undersøgelsen', Scandinavian Simvastatin Survival Study (5), at reduktion af LDL-kolesterol med simva statinbehandling kunne reducere såvel den totale dødelighed, som aterosklerose relateret sygelighed hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. I årene efter '4S' er effekten af andre statiner overbevisende dokumenteret i såvel primær (hjerteriske), som i sekundær forebyggelse af hjertekarsygdom (6).

I Europa anbefales statinbehandling i dag til stort set alle patienter med erkendt hjertekarsygdom, samt til personer der ved vurdering i 'SCORE' vurderes til at være i meget høj risiko herfor. 'SCORE' systemet er baseret på meget store epidemiologiske datasæt fra Europa, og estimerer personens kardiovaskulære dødsrisiko (over 10 år), ud fra alder og køn samt rygestatus, kolesterol og blodtryksniveau (1).

Reduktion af LDL-kolesterol med statin reducerer risikoen for fremtidig hjertekarsygdom med op til 40 % (≈ 22 % reduktion i risiko per 1 mmol/L reduktion i LDL kolesterol) i såvel primær, som sekundær, forebyggelse (3). Pga. prisen anvendes oftest atorvastatin eller simvastatin i klinisk praksis, hvor atorvastatin især anvendes, hvis der er behov for højdosis behandling. Øvrige statiner finder primært anvendelse, hvis der optræder bivirkninger eller der er mistanke om intolerans, hvilket kan føre til skift iblandt statinerne.

Atorvastatin 80 mg reducerer LDL kolesterol med ca. 50 %, hvilket bringer mange patienter i mål - jævnfør gældende guidelines (3). En undergruppe af patienterne når dog ikke dette mål med statin i monoterapi. Dette skyldes blandt andet farmakogenetisk variation, og dermed associerede markante individuelle forskelle i LDL-kolesterol reduktionen ved behandling med et givent statin. Det kan derfor være nødvendigt at kombinere med andre lipidsænkende lægemidler, typisk ezetimibe (7) og i specielle tilfælde colesvelam (8).

Statinintolerans

Generelt tåles statin godt og ca. 650.000 danskere er i statinbehandling. Alligevel oplever nogle patienter bivirkninger i en sådan grad, at behandlingen ikke kan fortsættes (9). Det er i denne sammenhæng væsentligt at sondre mellem alvorlige muskelrelaterede problemer som myopati og rhabdomyolyse, og den langt mindre alvorlige tilstand myalgi: Muskelsmerter og muskelled ubehag. Førstnævnte tilstand er forbundet med markante stigninger i plasma creatine kinase (CK) – ved den sidstnævnte er der normal CK. Alle statiner kan udløse myopati, men hyppigheden er lav – cirka 0,1 % mod 0,04 % på placebo. Rhabdomyolyse er langt mere sjælden. Den enkelte patients risiko for myopati kan være overvejende genetisk betinget, men kan også skyldes interaktion med lægemidler, der hæmmer omsætningen af statin med øgning af plasmakoncentrationen til følge.

Tilstanden myalgi uden biokemisk påvirkning er kontroversiel, og kan ikke forklares ved molekylære mekanismer. Observationsstudier antyder at 10-20 % af patienter på statin behandling generes af myalgi – en markant kontrast til resultaterne i randomiserede studier (RCT) – hvor forskellen i bivirkninger mellem statin og placebo er lille (6). Imidlertid har disse 'observationer' givet anledning til udsagn i faglitteraturen – hvorfra det populært viderefremmes af dagspressen, og tydeligvis giver anledning til bekymring i offentligheden - og givetvis også en grad af modvilje i forhold til statinbehandling (10).

Håndteringen af sidstnævnte patientgruppe med myalgi med/uden biokemisk påvirkning er essentiel i forhold til, hvor mange patienter der reelt er statinintolerante. Der er således dokumentation for, at systematisk og tålmodig håndtering med lavdosis og optitrering af forskellige statiner i de fleste tilfælde giver succes. I et retrospektivt studie af 1.605 patienter som var blevet henvist til en kardiologisk klinik pga. statinintolerans, fandt man således, at 72% tålte genoptagelse af regelmæssig statinbehandling, og 63% var fortsat i daglig statinbehandling 31 måneder senere (11) (se endvidere afsnit 13.3).

Kombination af statiner med anden lipidsænkende behandling

Patientoplevede bivirkninger er en relativ hyppig årsag til, at statinbehandling ikke kan gives i tilstrækkelig høj dosis til at behandlingsmålet nås. Kombinationsbehandling mellem statin og anden lipidsænkende behandling vil derfor jævnligt blive overvejet i den daglige klinik.

Ezetimibe 10 mg dagligt, som tillæg til statin i forskellige doser, er undersøgt i talrige korte studier. Tillæg af ezetimibe til statin giver gennemsnitligt en reduktion i LDL-kolesterol på 15-24 % i forhold til statin alene (7). Resultaterne af kliniske endepunktsstudier har imidlertid været skuffende - indtil IMPROVE-IT (12), hvor ezetimibe 10 mg + simvastatin medførte en reduktion i det kombinerede primære endepunkt (kardiovaskulær død, non letalt myokardieinfarkt og nonletal apopleksi, samt ustabil angina pectoris og revaskularisering) overfor simva-

statin alene. Kombinationsbehandlingen kan således anvendes hos patienter, der ikke kommer i mål med høje statindoser alene, men er også yderst anvendelig sammen med lavdosis statin ved forekomst af statinrelaterede bivirkninger.

Behandling med anionbyttere er dokumenteret at reducere hyppigheden af hjertesygdom i monoterapi – hvorimod der ikke findes undersøgelser med 'hårde endepunkter' for disse præparater i kombinationsbehandling. Der findes flere korttidsundersøgelser og præparatgruppen kan kombineres med statin og evt. i særlige tilfælde også med ezetimibe. Tillæg af anionbytter kan give en tillægs reduktion i LDL kolesterol på op til 12-16 %, og kan derfor ikke umiddelbart anbefales, hvis patienten ligger langt fra behandlingsmålet. Alle tre anionbyttere er endvidere hyppigt forbundet med gastrointestinale bivirkninger, og det er kun colessevelam, der er afprøvet i trippelterapi sammen med statin og ezetimibe (8). Det kan derfor ikke umiddelbart anbefales at skifte imellem dem.

Grupperne af fibrater og nikotinsyre vil meget sjældent være aktuelle i forhold til en målsætning om LDL-kolesterolreduktion.

Supplerende behandling med PCSK9-hæmmere

PCSK9 er et enzym der dannes i leveren. Enzymet binder sig til komplekser af LDL partikler og LDL receptorer (LDL-R). Tilstedeværelse af enzymet medfører at komplekset PCSK9-LDL-R-LDL-partikel nedbrydes. PCSK9-hæmmere er monoklonale antistoffer imod PCSK9. De skal injiceres subkutant med 2-4 ugers intervaller og binder effektivt til PCSK9 – hvilket betyder at LDL-R ikke nedbrydes – men recirkulerer til genbrug på levercellernes overflade. LDL kolesterol reduceres herved med cirka 60 %. Præparaterne kan kombineres med statiner og med ezetimibe.

Stofferne er effektive, men der mangler endnu dokumentation for dem på hårde endepunkter. Indtil videre forventes behandlingen reserveret til patienter med meget høj risiko for arterioskleroserelaterede hændelser. Det vil oftest være patienter med alvorlig genetisk dyslipidæmi, der ikke kan behandles til acceptabelt niveau med statin og ezetimibe (og måske i udvalgte tilfælde tillæg af anionbytter), eller patienter med kendt hjertesygdom kombineret med statinintolerans. Der pågår studier af tre af disse fire stoffer i Danmark: Evolucomab, alirocumab og bococizumab. Foreløbig er evolucomab og alirocumab registreret i Danmark og kan udskrives af specialister i kardiologi og endokrinologi - der dog forinden bør sikre tilskudstilkendegivelse fra Lægemiddelsstyrelsen. Bivirkningerne i forbindelse med behandling med præparaterne er umiddelbart beskedne – men de er ikke endeligt afklarede, og denne omstændighed skal naturligvis også være i fokus. Endvidere er dokumentationen og indikationen blandt de yngste (under 18 år), foreløbig begrænset til evolocumab der kan anvendes til børn og unge med homozygot FH fra 12 års alder. Hos personer over 75 år er kendskabet til såvel effekt, som mulige bivirkninger (herunder demens), stadig så begrænset at PCSK9-hæmmer behandling kun undtagelsesvis er et tema.

Guidelines for behandling af hyperlipidæmi 2016 er aktuelt under revision i Det Europæiske Kardiologiske Selskab (ESC). Dansk Kardiologisk Selskab (DCS) læner sig meget op af ESC, hvad angår guidelines. De gældende guidelines på området hyperlipidæmi er identiske med ESC guidelines 'Dyslipidemia' 2011, idet DCS 'endorsede' denne rapport med enkelte kommentarer 12/1 2012 (6). I aktuel venteposition, har DCS udarbejdet et provisorisk dokument der indgår i NBV 2016. Når den reviderede ESC rapport er udkommet i godkendt form, forventes det at starte et DCS arbejde med 'endorsement'.

Aktuelt er udkommet britiske anbefalinger: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (13). Rapporten sidestiller de to PCSK9-hæmmere: Alirocumab og evolocumab. NICE tager udgangspunkt i 'cost-benefit' beregninger, og der sondres imellem tre patientgrupper:

Uden kardiovaskulær sygdom, monovaskulær sygdom og polyvaskulær sygdom. NICE anbefaler ikke PCSK9-hæmmere til hjerterasker, med mindre der er tale om FH, hvor behandling kan overvejes hvis LDL-kolesterol er over 5 mmol/l under maximal tolereret lipidsænkende behandling. Ud fra samme princip, anbefaler NICE at PCSK9-hæmmer behandling kan overvejes hvis LDL-kolesterol er over 4,0 mmol/l ved monovaskulær sygdom, og over 3,5 mmol/l ved polyvaskulær sygdom, boks 2.

Boks 4.2. NICE Anbefaling for anvendelse af PCSK9-hæmmere (13).

	Without cardiovascular disease	With cardiovascular disease	
		High risk of cardiovascular disease ¹	Very high risk of cardiovascular disease ²
Non-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia	Not recommended at any LDL-C concentration	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 4.0 mmol/litre	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 3.5 mmol/litre
Heterozygous-familial hypercholesterolaemia	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 5.0 mmol/litre	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 3.5 mmol/litre	

¹High risk of cardiovascular disease is defined as a history of any of the following: acute coronary syndrome (such as myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalisation), coronary or other arterial revascularisation procedures, chronic heart disease, ischaemic stroke, peripheral arterial disease.

²Very high risk of cardiovascular disease is defined as recurrent cardiovascular events or cardiovascular events in more than 1 vascular bed (that is, polyvascular disease).
Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; LDL C, low-density lipoprotein cholesterol.

4.2 Patientgrundlag

Patienter med familiær hyperkolesterolæmi (FH)

Patienter med FH har ofte et LDL kolesterol niveau der fører til kombinationsbehandling. I gruppen med højst risiko – såkaldt 'severe FH' med samtidig forhøjet Lipoprotein(a) (Lp(a)) (14) er 'gængs' behandling jævnligt utilstrækkelig, og patienterne kan blive kandidater for behandling med PCSK9-hæmmer.

Det er i mange år antaget at prævalensen af FH i Danmark er 1:500, hvilket er baseret på en ældre undersøgelse fra 1973. Nyerere data fra Østerbro undersøgelserne antyder en noget højere hyppighed (15). Ud fra disse resultater findes der cirka 25.000 personer med FH i Danmark, hvoraf måske 10-20 % er identificeret på nuværende tidspunkt (16). En opgørelse fra landspatientregisteret viser, at der aktuelt er registreret 1.097 patienter med diagnosen FH (bidiagnoser og aktionsdiagnoser DE780B), som har et aktivt forløb. Der er således en væsentlig, endnu ikke identificeret, population med FH. Hyppigheden af Lp(a) over 50 mg/dl er cirka 20 % – hvilket giver en teoretisk population på 4.000-5.000 kandidater til behandling med PCSK9-hæmmer. Det faktiske antal er givetvis meget lavere, idet en del patienter falder ud på grund af alder, andre sygdomme og det forhold, at de faktisk er velbehandlede på gængse lægemidler (14,16).

Patienter med høj risiko for hjertekarsygdom (non FH)

Blandt patienter med meget høj risiko (sekundær intervention), vil den absolutte hovedpart af de 281.000 (17) kunne behandles tilfredsstillende med 'gængs medicin'. Forventet vil 80-85 % opnå en LDL kolesterol reduktion til et niveau under 1,8-2,0 mmol/l på behandling med atorvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg (18). Ved øgning af atorvastatin til 80 mg dagligt eller ved at skifte til rosuvastatin 40 mg daglig, vil et meget beskedent antal patienter være utilfredsstillende behandlet på gængse lægemidler.

Patienter med statinintolerans

Samlet set kan der beregnes at være en gruppe på 650 patienter (0,1 % af statinbehandlede) med statinintolerans på baggrund af reel kontraindikation (rhabdomyolyse eller anden alvorlig bivirkning). Heraf vil halvdelen af patienterne være 'højrisikopatienter', og en gruppe heraf vil potentielt være kandidater til PCSK9-hæmmer. Der er givetvis tale om en meget lille undergruppe, men det faktiske antal kendes ikke.

Den store faglige udfordring er patientgruppen med myalgi. I gruppen med 'meget høj risiko' hvor der er 282.000 i statinbehandling, antages 10-20 % at kunne præsentere en eller anden grad af muskelproblematik (19). Såfremt man anvender en systematisk tilgang med afprøvning af flere statiner, herunder i meget lave doser, vil kun en mindre del reelt vise sig at have myalgi i en grad så statinbehandlingen ikke kan gennemføres (11).

Estimering af patientgrundlag

Usikkerheden om antallet af patienter hvor PCSK9-hæmmer bør overvejes afspejles tydeligt i leverandørerne forventninger. En leverandør oplyser, at de estimerer, at knapt 1.000 patienter vil blive sat i behandling med PCSK9-hæmmere i løbet af de næste 4 år. Heraf 270 patienter i 2017. En anden leverandør oplyser, at op til 9.000 patienter i dag bør være kandidater til behandling med PCSK9-hæmmer.

På baggrund af klinikernes kendskab til egne patienter, herunder antallet af højrisikopatienter, forekomst af utilstrækkeligt behandlede FH patienter, patienter med statinintolerans, samt DCS NBV guidelines, og nærværende notat, har vi tilstræbt at skønne det antal patienter, der forventes at blive behandlet med PCSK9-hæmmere det næste år (15/6 2016 – 15/6 2017). Anskuet på regionsbasis og baseret på én stor lipidklinik i hver region, skønnes der behandlet pr. 100.000: Region Nordjylland: 6,5, Region Hovedstaden: 8,3, Region Sjælland: 4,75, Region Syddanmark: 8,26, Region Midtjylland: 4,8. Det betyder, at der skønsmæssigt i gennemsnit kommer 6,56/100.000 patienter i PCSK9-hæmmer behandling i perioden, svarende til cirka 375 patienter i Danmark. Efterfølgende vil udviklingen naturligvis afhænge af resultaterne af de RCT og andre undersøgelser der afventes på præparaterne.

Boks 4.3: Fakta om personer i behandling med lipidsænkende lægemidler i 2015

- Ca. 634.000 personer indløste mindst én recept på et lipidsænkende lægemiddel
- Flest personer i aldersgruppen 65-71 år behandles
- Ca. 622.000 personer anvendte et statin
- Ca. 17.300 anvendte ezetimibe alene eller i kombination med statin
- Ca. 3.900 anvendte en anionbytter

Kilde: Medstat.dk

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

PSK9-hæmmere (C10AX)

Lægemiddel	ATC-kode	Styrker	Dosering
Alirocumab (Praluent)	C10AXX14	75 mg 150 mg	75 eller 150 mg hver 2. uge, afhængigt af behov for LDL-C reduktion, injiceret subkutant
Evolocumab (Repatha)	C10AX13	140 mg	140 mg hver 2. uge eller 420 mg hver måned injiceret subkutant.

Godkendte indikationer

Begge lægemidler er godkendt til behandling af **voksne** med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og ikke-familiær) 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 et statin er kontraindiceret.

Evolocumab i kombination med andre lipidsænkere er desuden godkendt til behandling af **homozygot familiær hyperkolesterolæmi hos voksne samt hos unge fra 12 år** og opefter. Ingen af lægemidlerne er godkendt til behandling af heterozygot hyperkolesterolæmi hos børn og unge under 18 år.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hverken alirocumab eller evolocumab kræver nedsat dosering ved mild til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger begrænsede data for anvendelse af begge præparater ved svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Forsigtighed anbefales [SPC].

Patienter med nedsat leverfunktion

Ifølge produktresuméerne kræver hverken alirocumab eller evolocumab nedsat dosering ved mild leverinsufficiens. Alirocumab kan også anvendes i sædvanlig dosis ved moderat leverinsufficiens. For patienter med moderat nedsat leverfunktion, behandlet med evolocumab, blev der observeret et fald i samlet eksponering af evolocumab (studie med n=8), hvorfor nedsat effekt og LDL-kolesterol reduktion kan forekomme. Der foreligger ikke data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) for hverken alirocumab eller evolocumab.

Ældre patienter (≥75 år)

Der er ifølge produktresuméerne ikke behov for dosisjustering til ældre patienter for hverken alirocumab eller evolocumab. Der er dog begrænset data for personer over 75 år.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

1. Hvilke patienter skal tilbydes behandling med en PCSK9-hæmmere?
2. Er PCSK9-hæmmerne ligeværdige til nye patienter, som opfylder kriterierne for behandling hermed?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

1. Hvem skal tilbydes behandling med en PCSK9-hæmmer?

Populationer

P1: Patienter med klinisk FH som tåler statin, men ikke når behandlingsmålet med maksimal tolereret lipidsænkende behandling, herunder:

- Homozygot FH
- Heterozygot FH med sikker eller sandsynlig diagnose (2).

P2: Patienter uden FH, som er i højrisiko for kardiovaskulær hændelse, som tåler statin, men ikke når behandlingsmålet med anden optimal lipidsænkende behandling, herunder:

- Sekundær profylakse (tidligere event)
- Primær profylakse hos patienter med meget høj risiko (jf. boks 4.1).

P3: Patienter med statinintolerans, som ikke når behandlingsmålet med maksimal tolereret lipidsænkende behandling, herunder:

- FH
- Non-FH

Interventioner

Følgende anvendt i tillæg til højdosis statinbehandling (fx atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20-40 mg) eller statinbehandling anvendt i maksimalt tolereret dosis og evt. i kombination med ezetimibe:

- Alirocumab (75 eller 150 mg hver 2. uge)
- Evolucomab (140 mg hver 2. uge eller 420 mg hver måned)

Komparatorer (for P1 og P2)

Følgende anvendt i tillæg til højdosis statinbehandling (fx atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20-40 mg) eller statinbehandling i maksimalt tolereret dosis og evt. kombination med ezetimibe:

- Placebo
- Ezetimibe
- Anionbytter (colesevelam, colestyramin, colestipol)
- Ezetimibe + anionbytter

Komparatorer (for P3)

Følgende anvendt i tillæg til placebo evt. i kombination med ezetimibe:

- Ezetimibe
- Anionbytter (colesevelam, colestyramin, colestipol)
- Ezetimibe + anionbytter

Kombinationsbehandling med acipimox og gemfibrozil er fravalgt som komparator, idet det er lægemidler, som primært anvendes til sænkning af triglycerid, og kun medfører en beskedent reduktion i LDL-kolesterol.

Outcome

RADS har vurderet følgende outcome som værende hhv. meget vigtige/kritiske, vigtige og ikke vigtige for beslutningen om behandling med PCSK9-hæmmere.

PCSK9-hæmmerne har endnu ikke sufficient dokumentation for effekt og sikkerhed i form af hårde kliniske endepunkter. Indtil videre anvendes reduktion i LDL-kolesterol som et surrogatmål for effekt. Dette er baseret på en foreløbig antagelse om, at LDL-reduktion ved PCSK9-hæmmer behandling vil medføre en reduktion i kardiovaskulære hændelser svarende til den reduktion man opnår ved behandling med statiner og ezetimibe (22 % relativ risiko-reduktion per 1 mmol/L reduktion i LDL-kolesterol). Da der for PCSK9-hæmmerne er tale om en helt ny klasse af lægemidler skal man, iht. til GRADE guideline vedr. indirectness, nedgradere evidensen med min. ét niveau.

På denne baggrund vil RADS foretage en foreløbig vurdering af, hvilke patienter, der skal tilbydes behandling med PCSK9-hæmmere under hensyntagen til det aktuelle dokumentationsniveau, samt de aktuelt gældende behandlingsmål.

Effekt mål

Meget vigtige/kritiske:

- Død uanset årsag
- Kardiovaskulær død
- Akut myokardieinfarkt (AMI)
- Iskæmisk apopleksi
- Revaskularisering ved akut koronart syndrom

Vigtige:

- Relativt fald i LDL-kolesterol, og andel patienter, som når LDL behandlingsmålet

Ikke vigtige*:

- Intima-medietykkelse af carotis
- Non HDL-kolesterol
- Lipoprotein(a)

*Dokumentationen for korrelationen mellem en reduktion i disse surrogatparametre og en klinisk hændelse er i øjeblikket mindre robust, hvorfor resultater på disse parametre ikke aktuelt tillægges vægt i vurderingen af PCSK9-hæmmernes effekt.

Bivirkningsmål

Meget vigtige/kritiske:

- Alvorlige bivirkninger (serious adverse events SAE)

Vigtige:

- Behandlingsophør pga. bivirkninger
- Neurokognitive bivirkninger
- Muskelsmerter (ift. patienter med statinintolerans)
- Ukendte langtidsbivirkninger, fx udvikling af cancer, diabetes, fedtlever eller konsekvenser af antistofudvikling.

2. Er PCSK9-hæmmerne ligeværdige til nye patienter, som opfylder kriterierne for behandling hermed?

Population

Som for spørgsmål 1

Intervention (som spørgsmål 1)

Alirocumab (75 mg hver 2. uge)
Alirocumab (150 mg hver 2. uge)
Evolucomab (140 mg hver 2. uge)
Evolucomab (420 mg hver måned)

Komparatorer

En af de øvrige interventioner angivet ovenfor.

Outcome

Som for spørgsmål 1.

Herudover kan forskelle i følgende forhold være relevant ift. valg af lægemiddel:

- Lokalirritation på injektionsstedet
- Praktiske forhold (doseringshyppighed, adhærens, lægemiddelhåndtering)

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning efter RCT og systematiske reviews/metaanalyser ved søgning i Pubmed og Cochranebiblioteket. Søgestreng og udvælgelse af litteratur fremgår af bilag x.

7 Effekt og bivirkninger

7.1 Overblik og kvalitet af studierne

I den systematiske litteratursøgning fandt vi 27 publicerede fase II eller III studier (samt to fase I studier, som ikke vil blive omtalt yderligere). Resultater af det endnu ikke publicerede studie HIGH-FH fremgår af clinicaltrials.gov per 20. august 2015. Da studiet indgår i både EMA's og FDA's assesmentrapporter, har vi besluttet at medtage studiet i baggrundsnotatet. Vi har således vurderet data fra i alt **28** RCT.

Desuden fandt vi tre metaanalyser, som inkluderer RCT publiceret frem til marts/april 2015:

- Lipinski 2016 (17 RCT) (20)
- Li 2015 (19 RCT, heraf to fase-I studier med få patienter med hyperkolesterolemie) (21)
- Navarese 2015 (25 RCT, heraf 17 publicerede artikler og 8 abstracts) (22).

En oversigt over hvilke RCT der indgår i hvilke metaanalyser kan ses i bilag 2. De væsentligste forskelle på metaanalyserne er, at Lipinski inkluderer det ublindede langtidsstudie OSLER-2 (23), men har fravalgt TESLA part B studiet af patienter med hoFH (24). Navarese inkluderer data fra 8 ikke-publicerede studier, hvoraf de 7 er publiceret efterfølgende.

Alle tre metaanalyser har vurderet risiko for bias systematisk og finder, at der er lav risiko for bias for de 19 publicerede studier som indgik, og som vi også har fundet, i litteratursøgningen. To metaanalyser har anvendt "Cochrane risk of bias tool", som er det redskab man anvender i GRADE. Vi vurderer derfor på basis af metaanalyserne, at disse 19 RCT har lav risiko for bias. Vi har selv vurderet de sidste 9 RCT (GAUSS-3, YUKAWA-2, samt ODYSSEY: ALTERNATIVE, FH I, FH II, HIGH-FH, OPTIONS I og II,) og finder ligeledes her lav risiko for bias.

De fleste studier er af 12 ugers varighed. Nogle varer 24 uger og kun få er af længere varighed (52-104 uger). Studierne er generelt designet til at dokumentere den LDL-sænkende effekt af PCSK9-hæmmere anvendt som tillægsbehandling til statin hos en højrisikopopulation (FH eller non FH).

I de fleste studier har man sammenlignet effekten af PCSK9-hæmmere som tillægsbehandling til højdosis, eller maksimalt tolereret dosis statinbehandling, og evt. ezetimibe. I studier med patienter med statinintolerans har man sammenlignet PCSK9-hæmmere med ezetimibe.

7.1.1 Effekt på kliniske effektmål og LDL-kolesterolreduktion

Mortalitet og andre kliniske effektmål

Ingen af de publicerede studier er designet til at vise effekt på kliniske effektmål. Alligevel har to metaanalyser opgjort data for mortalitet for en blandet patientpopulation (FH og non FH) på basis af studier af 12-104 ugers varighed. I metaanalysen af Navarese et al finder man en signifikant reduktion i mortalitet ved tillæg af PCSK9-hæmmere til "anden lipidsænkende behandling" (statin og/eller ezetimibe) (OR 0,45; 95 %CI 0,23-0,86, NNT=455 baseret på studier af 12-104 ugers varighed, lav heterogenitet) (22). Estimatet for OR er primært baseret på ODYSSEY LONG TERM studiet (vægt 48,5 %, Fixed-effect-model), hvor der blev givet 78 ugers behandling med alirocumab 150 mg i tillæg til statin og evt. ezetimibe til en blandet patient-population (+- FH, +- hjertekarsygdom). NNT var her 132 ved 78 ugers behandling (25).

Tilsvarende resultat blev fundet i metaanalysen af Lipinski et al (OR 0,43; 95 %CI 0,22-0,82) (20), hvor der udover ODYSSEY LONG TERM (25) også indgik data fra OSLER-2 studiet (48 ugers behandling med evolocumab i tillæg til standardbehandling hos en blandet patientpopulation) (23).

Evidenskvaliteten for mortalitetsdata vurderes som "lav", da der er basis for at nedgradere evidensen for "indirekte relevans" på baggrund af en blandet patient-population, samt "upræcist estimat" (bredt konfidensinterval). Yderligere data må afventes.

Der blev ikke fundet signifikant forskel i kardiovaskulær mortalitet (20,22) eller større kardiovaskulære hændelser (20).

Det nuværende datagrundlag gør det ikke tilladeligt at sammenligne den kliniske effekt mellem alirocumab og evolocumab. Imens data fra langtidsstudier med kliniske effektmål afventes, må de foreløbige konklusioner derfor baseres på resultaterne for den LDL-reducerende effekt.

Reduktion i LDL-kolesterol

De tre metaanalyser finder en relativ LDL-reduktion på hhv. 48 % (25-70 %) (22), 57 % (54-60 %) (20) og 65 % (58-72 %) (21) For vurdering af den kliniske betydning af den opnåede LDL-kolesterolreduktion i de forskellige patientpopulationer henvises til de efterfølgende afsnit 7.2-7.4.

Der er ikke fundet RCT eller metaanalyser som sammenligner effekten af de forskellige PCSK9-hæmmere. I Forrestplots over den procentvise LDL-reduktion fra en metaanalyse af Li et al. ses en stor heterogenitet mellem studierne. Ser man specifikt på studierne af hhv. alirocumab og evolocumab, fordeler de sig jævnt på begge sider af det samlede estimat. Der er således ikke holdepunkter for, at der er signifikante eller klinisk relevante forskelle i den LDL-reducerende effekt (21).

7.1.2 Bivirkninger

I metaanalyserne af Li og Navarese 2015 blev der ikke fundet signifikant flere alvorlige eller behandlingskrævende bivirkninger ved PCSK9-hæmmere ift. behandling med ezetimibe eller placebo. Der var heller ikke flere tilfælde med ophør af behandling (21,22). Lipinski et al har specifikt opgjort forekomsten af neurokognitive bivirkninger, og finder en signifikant hyppigere forekomst heraf i forhold til placebo (OR 2,34; 95 %CI 1,11-4,93, NNH=227). (20). Resultatet er fortrinsvis baseret på ODYSSEY LONGTERM studiet med alirocumab (25) og OSLER-2 studiet med evolocumab (23).

Evidenskvaliteten for data for neurokognitive bivirkninger vurderes som "moderat", da der er basis for at nedgradere for "upræcist estimat" (meget bredt konfidensinterval). Indtil yderligere data foreligger må man derfor tilskynde til særlig opmærksomhed på denne mulige bivirkning.

Der er stort overlap mellem konfidensintervallerne fra studierne af hhv. alirocumab og evolocumab, og dermed ikke noget der på nuværende tidspunkt tyder på forskelle i hverken behandlingskrævende bivirkninger, alvorlige bivirkninger, behandlingsophør (21,22) eller frekvensen af neurokognitive bivirkninger mellem de to PCSK9-hæmmere (20).

7.1.3 LDL-reduktion og bivirkninger ved forskellig dosis og dosisinterval

Der er, som tidligere nævnt, ingen studier med direkte sammenligning af evolocumab og alirocumab. Bivirkninger på injektionsstedet er sjældne og man vil således ikke forvente at finde signifikante forskelle mellem de forskellige produkter, forskellig dosis eller ved forskellige doseringsintervaller.

Der er fundet fire studier med dosis og doseringsrelaterede (2.uge/4.uge) variationer i LDL reduktionen hos patienter med hhv. FH (26) og non-FH (27-29). Se oversigt i bilag 3.

Bivirkningerne er generelt uafhængige af dosis og doseringsregimer. Studier vedrørende den markedsførte dosering af evolocumab med 140 mg/2. uge og 420 mg/4. uge viser nogenlunde samme LDL-reduktion. Begge doserings-regimer tolereres godt.

Studier vedrørende dosering af alirocumab viser at den markedsførte dosering 150 mg/2. uge har den største LDL-kolesterol reducerende effekt. Lavere dosis og sjældnere injektioner medfører en lavere LDL-kolesterolreducerende effekt, men ikke færre bivirkninger. Da formålet med at vælge en PCSK9-hæmmer er at opnå en større LDL-kolesterolreduktion end det er muligt med eksisterende behandling, synes der generelt ikke at være grund til at starte med den lave dosis af alirocumab.

Delkonklusion

Der er i øjeblikket ikke sufficient dokumentation for effekt af PCSK9-hæmmere på kliniske endepunkter i form af mortalitet og kardiovaskulære hændelser (evidens af lav kvalitet).

Der er ikke fundet forskel i effekt eller bivirkninger mellem alirocumab og evolocumab. Ved vurdering af effekten ift. hvilke patienter der skal tilbydes behandling med PCSK9-hæmmer vil RADS derfor vurdere de to stoffer som én klasse.

Dog er kun evolocumab undersøgt hos børn fra 13-årsalderen og hos voksne med hoFH.

7.2 Familiær hyperkolesterolæmi (FH)

Effekten af PCSK9-hæmmere til behandling af familiær hyperkolesterolæmi (FH) er undersøgt i syv randomiserede dobbeltblindede placebo-kontrollerede studier. Heraf er seks studier af voksne med heterozygot FH (HeFH) (26,30-33), mens et studie (TESLA) omfatter unge (fra 13 år) og voksne med homozygot FH (HoFH) (34) (se studiedetaljer i bilag 3).

Diagnosen FH i studierne var stillet enten på baggrund af en positiv gentest eller kliniske kriterier med brug af Simon Broome kriterierne eller Dutch Lipid Clinics Network Criteria (WHO) med sandsynlig eller sikker diagnose af FH (2).

Det primære endepunkt i alle studier var relativ ændring i LDL-kolesterol fra baseline. Varigheden af studierne var for evolocumab 12 uger og for alirocumab 12 til 78 uger (ODYSSEY-studierne). Det primære endepunkt i ODYSSEY studierne var ændring fra baseline til uge 24.

Behandlingen medførte et gennemsnitligt fald i LDL på mellem 39-59 % hos HeFH og 31 % i HoFH. Studierne var, som tidligere nævnt, ikke designet til at se på kardiovaskulære hændelser eller død. Der var derfor for få hændelser til at kunne udtale sig om en effekt af behandlingen herpå.

Konklusion

Sammenfattet er evidensen for den LDL-kolesterol sænkende effekt af PCSK9-hæmmerne af høj kvalitet, mens evidensen for effekten af PCSK9-hæmmere på død og kardiovaskulære endepunkter, aktuelt er ikke-eksisterende for FH patienter. Da effekten alene baseres på surrogatmål (LDL-kolesterol) er der basis for at nedgradere for "indirekte relevans", hvorfor evidensen kun er af moderat kvalitet.

7.3 Højrisiko patienter (non-FH)

Populationen omfatter patienter med klinisk hjertekarsygdom eller patienter med meget høj kardiovaskulær risiko i henhold til kriterier fra det europæiske kardiologiske selskab (1).

Patienter med meget høj kardiovaskulær risiko omfatter blandt andet patienter med diabetes mellitus.

PCSK9-hæmmerne har, som tidligere nævnt, en veldokumenteret LDL-sænkende effekt, der ligger ud over, og er additiv til effekten af statin og ezetimibe. Vi vil her vurdere i hvor høj grad behandlingsmålet for LDL-kolesterol kan opnås med PCSK9-hæmmere, sammenlignet med maksimalt tolereret lipidsænkende behandling, hos patienter med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

I litteratursøgningen blev der fundet 17 RCT, som inkluderede højrisikopatienter. Heraf omfattede fem studier også patienter med FH, hvorfor de ikke er relevante i denne sammenhæng.

Af de tilbageværende 12 studier var der fire studier, hvor basisbehandlingen ikke var en systematisk og veldefineret statinbehandling (23,27,29,35). I LAPLACE-TIMI 57 studiet var basisbehandlingen alle mulige statiner og evt. ezetimibe (29). I MENDEL studiet var ikke alle i statinbehandling (27). I ODYSSEY MONO studiet var ingen i statinbehandling (35). I en publikation af poolede open-label studier, var basisbehandlingen "sædvanlig behandling" (23). Herudover blev et fase 2 studie vurderet til at være for kort (8 uger) i forhold til LDL estimaterne i de øvrige studier (36). Disse studier er derfor ikke inkluderet i den efterfølgende vurdering.

Herefter indgik **seks** studier i analysen. I fire studier var interventionen alirocumab (37-40) og i to studier evolocumab (41,42). Det drejede sig om ODYSSEY OPTION I+II, ODYSSEY COMBO I+II, DESCARDES og LAPLACE-2.

Studierne og subgrupper heri omfatter patienter af forskellige kardiovaskulær risiko, både hvad angår kendt koronar hjertesygdom, anden arterosklerotisk sygdom eller diabetes. Karakteristika ved studierne fremgår af bilag 3.

Ingen af studierne er designet til at afklare, om PCSK9-hæmmere reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser, og der er dermed ingen solid evidens til at understøtte en anbefaling om, og hvornår, patienter med høj risiko bør tilbydes denne behandling.

Til gengæld er der evidens for, at signifikant flere patienter opnår behandlingsmålet: LDL-kolesterol under 1,8 mmol/l. Det ses både hos patienter med forskellig kardiovaskulær risiko og ved forskellige studiedesign, samt ved sammenligning med såvel højdosis statin som højdosis statin suppleret med ezetimibe.

Er højdosis, eller maksimalt tolererede dosis statin, udgangspunktet, kan kun dele af de inkluderede studier indgå (se tabel over studier i bilag 3). Andelen af patienter, der opnår et LDL-kolesterol mindre end 1,8 mmol/l er: for maksimal tolereret statin + placebo: 6-34 %; maksimalt tolereret statin + ezetimibe: 46-57 %; maksimalt tolereret statin + PCSK9-hæmmer; 57-94 %.

Konklusion

Den foreliggende evidens belyser ikke, hvorvidt PCSK9-hæmmere reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser. På den anden side er PCSK9-hæmmernes reducerende effekt på LDL-kolesterol signifikant større end og additiv til højdosis statin, med eller uden ezetimibe behandling, således at væsentlig flere opnår det anbefalede behandlingsmål. Der er basis for at nedgradere for "indirekte relevans", hvorfor evidensen kun er af moderat kvalitet, baseret på ekstrapolation fra effekten på LDL-kolesterol.

7.4 Statinintolerans

Af de fundne RCT omfattede fire studier patienter med statinintolerans, som blev behandlet med alirocumab eller evolocumab (GAUSS 1-3, ODYSSEY ALTERNATIVE) (43-46). Definitionen af statinintolerans varierede mellem studierne fra "intolerans overfor mindst ét statin i mere end lavdosis" til "intolerans overfor mindst tre statiner, hvor kun patienter som oplevede muskelsmerter blev inkluderet". Intolerancen drejede sig i alle studier om muskelrelaterede symptomer (myalgier, muskelsvaghed, myosit, i enkelte tilfælde CK-forhøjelser). Patienterne blev i alle studier randomiseret til PCSK9-hæmmer eller ezetimibe 10 mg i 12-24 uger. Se studiedetaljer i bilag 3.

LDL-kolesterolreduktion

Hos denne patientgruppe sås, i lighed med andre studier, en markant LDL-reduktion. Reduktion i LDL var som ventet signifikant større med PCSK9-hæmmer vs ezetimibe i alle studier. Fx reducerede alirocumab LDL kolesterol med 45 % vs 14.6 % med ezetimibe (44). For evolucumab sås 41-63 % LDL reduktion vs ezetimibe 15 % (46). I et tredje studie var forskellen i LDL-reduktion mellem evolucumab vs ezetimibe 37-39 % (43).

Muskelsymptomer

I ODYSSEY ALTERNATIVE studiet med alirocumab fandt man signifikant færre muskelrelaterede symptomer ved behandling med alirocumab end ved ezetimibe (4 vs. 7 % HR 0.61, 95 %CI 0.38-0.99). I dette studie indgik yderligere en statinarm, hvor patienterne blev reeksponeret for statin (atorvastatin 20 mg). Dette resulterede i muskelsymptomer hos kun 11 %, på trods af, at patienterne var inkluderet på baggrund af kendt statinintolerans overfor to eller flere statiner (44). Der er basis for at nedgradere evidensen fra dette studie på baggrund af "upræcist estimat" (meget bredt konfidensinterval) og "inkonsistens" (uafklaret da der kun er ét studie af alirocumab). Evidenskvaliteten ift. muskelsymptomer vurderes derfor som "lav".

I tre studier med evolocumab blev der fundet modstridende resultater i forhold til muskelrelaterede bivirkninger. I et studie fandt man færre muskelsymptomer ved evolocumab end for ezetimibe (12 vs. 23 %). Andel patienter som anvendte lavdosis statin ved baseline var ligeligt fordelt mellem grupperne (43). I et andet studie var der omvendt flere muskelsymptomer (30 vs. 21 %) ved behandling med evolocumab ift. behandling med ezetimibe (45). Det tredje studie, var et fase II studie, hvor der også indgik en behandlingsarm, hvor evolocumab blev givet i kombination med ezetimibe. Kombinationsbehandlingen resulterede i flere myalgier end hhv. evolocumab (alle doser) og ezetimibe givet for sig (20 vs. 7,4 vs. 3,2 %). Dette er dog baseret på meget små tal (157 patienter). Nogle patienter var samtidig i lavdosis statinbehandling, men det fremgår ikke, om disse var ligeligt fordelt mellem grupperne, hvorfor resultaterne kan skyldes bias (46).

På baggrund af "risiko for bias" og "inkonsistens" vurderes kvaliteten af data for evolocumab og muskelsymptomer derfor som "lav".

Der er i studierne med såvel alirocumab og evolocumab ikke fundet tegn til neurokognitive bivirkninger eller antistofudvikling i denne patientgruppe.

Konklusion

Begge PCSK9-hæmmere var effektive hos patienter med statinintolerans og med relativ lav frekvens af muskelrelaterede bivirkninger. Effekten på LDL-kolesterol er større end med ezetimibe, mens evidensen ikke er tilstrækkelig til at konkludere om der er forskel i muskelrelaterede bivirkninger.

8 Adhærens

Et enkelt studie har vist at patienterne sjældent glemmer deres injektioner, dette uafhængigt af om dosering er hver 2. eller hver 4. uge (hver gruppe glemte 2 % af deres injektioner) (47). Der formodes derfor heller ikke at være væsentlig forskel på adhærens ved injektionsterapi hver 2. eller hver 4 uge. Patienterne er bekendt med prisen på præparaterne, hvilket burde skærpe opmærksomheden. Det er uafklaret, om det er lettere at huske hver 2. eller hver 4. uge. På den ene side, jo sjældnere jo bedre, men på den anden side: Hvis der er "lang" tid imellem glemmes det måske lettere. Skal der hjælp af andre til injektion er 4 ugers dosering forventeligt bedre.

Samlet set, vurderer RADS, at præparater til dosering hver 4. uge ikke skal anbefales frem for præparater til dosering hver 2. uge til den generelle patientpopulation. Der kan være enkelte patienter, hvor det ene vil være at foretrække frem for det andet. Eksempelvis patienter som ikke selv kan varetage injektionen (fx patient med diabetes og polyneuropati i fingrene).

9 Håndtering af lægemidlerne

Begge lægemidler er formuleret som en injektionsvæske, opløsning i en for-fuldt auto-injektionspen til engangsbrug.

Præparaterne er beregnet til subkutan injektion og kan administreres i lår, overarm eller abdomen. Det er anbefalet at skifte injektionssted for hver administration. Områder med aktiv hudsygdom, skader (f.eks. solskoldning, hududslæt, inflammation eller infektion), rødme, ømhed, blå mærker eller hård hud bør ikke anvendes. Præparaterne bør opnå stuetemperatur (25 °C) forud for administration.

Præparaterne er beregnet til selvadministration af patienten selv, eller en anden omsorgsperson. Patient eller omsorgsperson bør, forud for anvendelse af præparaterne, oplæres i brugen af autoinjektionsspennen for at sikre korrekt brug. Dette har også vist at øge acceptabiliteten i brugen af autoinjektionsspennen (48).

Håndteringsmæssige forhold, hvor produkterne ikke er ens

Både evolocumab og alirocumab skal opbevares på køl (2-8 °C) og må ikke nedfryses.

Evolocumab kan opbevares ved stuetemperatur (25 °C), men skal i givet fald anvendes inden for 1 uge. Alirocumab skal, efter opbevaring ved stuetemperatur, anvendes inden for 30 dage. Opbevaring skal ske i original emballage beskyttet mod lys.

Da der er tale om biologiske lægemidler kræver Lægemedelstyrelsen, at alle formodede bivirkninger indberettes med angivelse af lægemidlets navn og batchnummer. For sygehusforbeholdte biologiske lægemidler vil batchnummeret normalt blive noteret i patientens journal, når lægemidlet gives eller udleveres til patienten. PCSK9-hæmmerne ordineres fortrinsvis af sygehuslæger, men udleveres efter recept fra et apotek i primærsektoren. Det giver en praktisk udfordring ift. registrering af batchnummer. Den ordinerende læge må derfor sikre sig, at patienten til hver kontrol medbringer de pakninger, som patienten har hentet på apoteket siden sidste kontrol, således at batchnumrene kan blive noteret i journalen.

Der henvises endvidere til de respektive produktresuméer.

10 Værdier og præferencer

Hjerteforeningen er blevet inviteret til at bidrage med input fra patienterne ift. hvem der skal tilbydes behandling med PCSK9-hæmmere, samt valg af præparat. RADS har ikke modtaget tilbagemelding.

RADS lægger i den foreløbige vurdering af PCSK9-hæmmere vægt på følgende forhold, som indtil videre motiverer til en restriktiv anvendelse:

- At der endnu ikke er data som dokumenterer effekten af PCSK9-hæmmere på kliniske effektmål
- At der mangler data som kan belyse potentielle langtidsbivirkninger
- At der mangler viden om den fysiologiske konsekvens af at opnå meget lave LDL-værdier.

11 Konklusion vedrørende lægemidlerne

Er PCSK9-hæmmerne ligeværdige til nye patienter, som opfylder kriterierne for behandling hermed?

- Overvej alirocumab eller evolocumab til nye patienter, som ikke når behandlingsmålet for LDL-reduktion med max tolereret lipidsænkende behandling **og** opfylder kriterierne for igangsætning af behandling med PCSK9-hæmmer (se afsnittet herfor).
- Ved valg af alirocumab: Anvend som udgangspunkt alirocumab 150 mg hver 2. uge fremfor alirocumab 75 mg hver 2. uge til nye patienter.

Anvend som 1. valg (Stærk anbefaling for)	Maksimal tolereret lipidsænkende behandling*
Overvej (til min. 95 %) (Svag anbefaling for)	Alirocumab Evolocumab
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

*Med maksimal tolereret lipidsænkende behandling menes, at patienten som minimum skal have forsøgt højdosis statin i kombination med ezetimibe. Hos patienter som er tæt på behandlingsmålet (mangler 10-15 % LDL reduktion) kan man overveje at tillægge en anionbytter(tre-stofbehandling), inden man starter behandling med PCSK9-hæmmer.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Patienter med heterozygot FH* og non-FH

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Alirocumab	150 mg	2 uger	150 mg
Evolocumab	140 mg	2 uger	140 mg

*Kun evolocumab er godkendt til patienter med homozygot FH (meget få patienter)

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Da størstedelen af forbruget af PCSK9-hæmmer forventes at blive anvendt udenfor sygehus er der ikke aktuelt planer om at publicere en lægemiddelrekommandation efterfølgende. Ved valg af PCSK9-hæmmer anbefaler RADS derfor, at der vælges det lægemiddel, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr) er det billigste.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

13.1 Patienter med FH

Baseret på den foreliggende evidens anbefaler vi at man overvejer behandling med en PCSK9-hæmmer hos udvalgte FH patienter med sikker, eller sandsynlig, diagnose diagnosticeret ud fra kliniske symptomer eller positiv gentest (dvs. en svag anbefaling for behandling begrundet i de manglende data fra endepunktsstudier).

FH -primær profylakse		FH -sekundær profylakse
< 2 risikofaktorer	≥ 2 af følgende risikofaktorer <ul style="list-style-type: none"> • familiær disposition • mandligt køn • ryger • hypertension • diabetes (type 1 og 2) • Lp(a) >50 mg/dL • HDL < 1,0 for mænd, 1,2 for kvinder • < 50 % LDL-reduktion på gængs behandling 	Manifest kardiovaskulær sygdom** eller diabetes med mikrovaskulære komplikationer
Overvej PCSK9-hæmmer ved: LDL-kolesterol > 4 mmol/L	Overvej PCSK9-hæmmer ved: LDL-kolesterol >3,5 mmol/L	Overvej PCSK9-hæmmer ved: LDL-kolesterol >3,0 mmol/L,
trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling*	trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling*	trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling*

* Med maksimal tolerabel lipidsænkende behandling menes, at patienten som minimum skal have forsøgt højdosis statin i kombination med ezetimibe. Hos patienter som er tæt på behandlingsmålet (mangler 10-15 % LDL reduktion) kan man overveje at tillægge én anion-bytter (tre-stofbehandling), inden man starter behandling med PCSK9-hæmmer.

** tidl. myokardieinfarkt, angina pectoris, perifer arteriesygdom, apoplexia cerebri eller TCI på aterosklerotisk baggrund.

Patienter med FH uden hjertekarsygdom (primær profylakse)

FH patienter uden kendt kardiovaskulær sygdom (primær profylakse) opdeles her i patienter med mindre end to risikofaktorer, og patienter med mindst to risikofaktorer. Da der er nogen usikkerhed om hvor stor effekten af de enkelte risikofaktorer er, har vi valgt tilstedeværelsen af mindst to.

Hos patienter med **mindre end to risikofaktorer** anbefaler vi, at man overvejer behandling med PCSK9-hæmmer hvis **LDL >4 mmol/L**, trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling. Hos den gennemsnitlige behandlede FH patient, uden kardiovaskulær sygdom, er der en let øget absolut risiko for kardiovaskulær død, men ikke en øget total mortalitet (49-51). Trods dette anbefaler vi, at patienter som ikke kommer under LDL på 4 mmol/L behandles

yderligere. Begrundelsen herfor er, at der er påvist en betydelig øget kardiovaskulær risiko hos patienter som responderer i ringe grad på den lipidsænkende behandling (49,52) og hos patienter, som har en meget høj LDL værdi før behandling (53).

Hos patienter med **mindst to af følgende risikofaktorer** for hjertekarsygdom er grænsen sat til **LDL >3,5 mmol/L**:

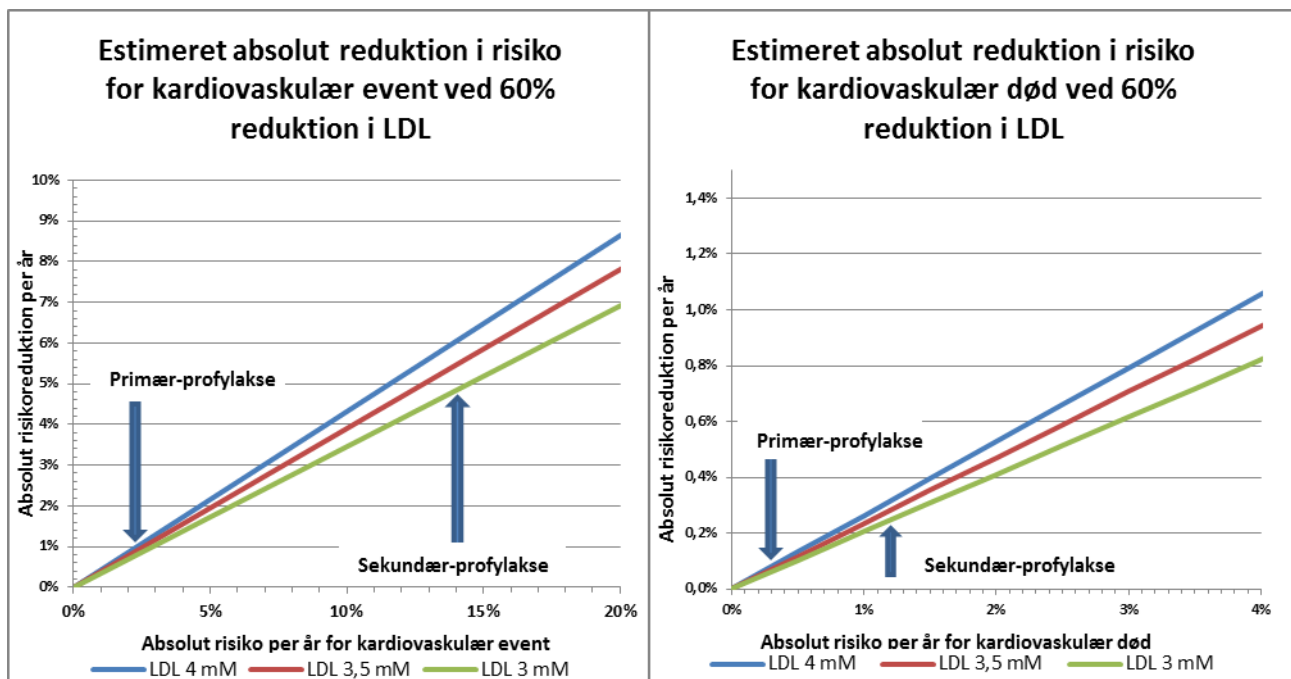
- Mandligt køn (50,53-57)
- Ryger (53,56,57)
- Hypertension (53,55,57)
- Diabetes (type 1 eller 2) (5,9)
- Lp(a) >50 mg/dL (14,57,58)
- HDL < 1,0 for mænd og 1,2 for kvinder (alternativt total kolesterol/HDL) (53,55-57)
- <50 % LDL-reduktion (49,52).

Patienter med FH og erkendt hjertekarsygdom

Hos FH patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom (tidl. myokardieinfarkt, angina pectoris, perifer arteriesygdom, apoplexia cerebri eller TCI på aterosklerotisk baggrund) eller diabetes med organpåvirkning eller kronisk nefropati (eksklusiv dialysepatienter) er grænsen for LDL sat til **3,0 mmol/L**. Denne gruppe har en højere absolut risiko for død sammenlignet med baggrundsbefolkningen, hvorfor de også vil have en større gevinst af LDL reduktion (49).

Generelt om valget af LDL grænserne

De ovenstående grænser er sat højere end grænserne i de nuværende guidelines. Det skyldes primært de manglende langtidsdata for sikkerhed og kliniske endepunkter, hvilket gør at vi har valgt konservative grænser. Den forventede absolutte risikoreduktion per år ved behandlingen med PCSK-9 hæmmere, ved de tre grænseværdier, for LDL-kolesterol er vist i figur 13.1. Den angivne absolutte risiko per år ved primær og sekundær profylakse er baseret på et hollandsk observationelt studie i FH patienter (50). Det antages at LDL reduktionen er 60 % og at effekten af denne er sammenlignelig med statin på de kardiovaskulære endepunkter (59).



Figur 13.1: Forventet effekt af angivne LDL-grænser.

13.2 Patienter uden FH, som er i højrisiko for kardiovaskulære hændelser

Baseret på den foreliggende evidens anbefaler vi, at man overvejer at tilbyde behandling med PCSK-9-hæmmere efter nedenstående algoritme. Det vil sige til patienter med erkendt iskæmisk hjertesygdom eller diabetes (type 1 og type 2) i meget høj risiko for kardiovaskulær hændelser, som har et LDL-kolesterol **> 3,0-3,5 mmol/l** trods maksimalt tolereret lipidsænkende behandling (svag anbefaling for behandling med PCSK9-hæmmer).

Stabil iskæmisk hjertekarsygdom Diabetes med mikro/makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom eller iskæmisk apopleksi/TCI	AKS el. polyvaskulær sygdom* Diabetes med iskæmisk hjertekarsygdom
Overvej PCSK9-hæmmer ved: LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L Trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling	Overvej PCSK9-hæmmer ved: LDL-kolesterol > 3,0 mmol/L Trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling

*Iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk apopleksi eller iskæmisk hjertesygdom og perifer arteriel sygdom.

Behandlingsalgoritmen hviler på en ekstrem høj absolut risiko (AKS, polyvaskulær sygdom eller diabetes med iskæmisk hjertesygdom) eller en meget høj absolut risiko (stabil iskæmisk hjertesygdom, diabetes med mikro- eller makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom, såsom iskæmisk sår eller billeddiagnostisk verificeret sygdom, eller iskæmisk cerebralt infarkt/TCI) (1,3,60). Dette kombineret med en forventet betydende risikoreduktion ved at sænke LDL-kolesterol fra henholdsvis >3,0 mmol/l og 3,5 mmol/l imod behandlingsmålet: <1,8 mmol/l eller mindst 50 % reduktion (se figur 13.1).

Der er evidens for effekten af dette ved AKS (3,61), stabil iskæmisk hjertesygdom og diabetes (62,63), mens dette ikke er tilfældet isoleret set for patienter med iskæmisk cerebralt infarkt/TCI (64) eller ikke-diabetisk nyresygdom (65). Resultaterne fra de foreliggende statinstudier er ikke entydige, og der foreligger ikke treat-to-target studier. I disse situationer vil arbejdsgruppen, ud fra den foreliggende evidens, således ikke anbefale behandling med PCSK9-inhibitorer (svag anbefaling imod).

Hos personer over 75 år er kendskabet til såvel effekt, som mulige bivirkninger (herunder demens), stadig så begrænset at PCSK9-hæmmer behandling kun undtagelsesvis er aktuelt.

13.3 Patienter med statintolerans

Som udgangspunkt gælder der de samme risikokriterier for at iværksætte behandling med PCSK9-hæmmere hos denne gruppe, som for patienter uden statintolerans (se ovenfor).

Det skal her erindres, at der i klinisk praksis er et varierende antal patienter, som oplever dårligt definerede muskelrelaterede smerter, andet ubehag eller andre generende bivirkninger, hvilket medfører ophør med statinbehandlingen. Disse patienter kan dermed principielt blive kandidater til behandling med PCSK9-hæmmere.

Det er derfor altafgørende, at statintoleransen er veldokumenteret, før eventuelt behandlingsskift til PCSK9-hæmmer overvejes. Ved mulig statintolerans skal der være afprøvet mindst tre forskellige statiner – også i de laveste doser (fx rosuvastatin 2,5-5 mg ugentligt/

atorvastatin 5–10 mg ugentligt) – og med forsøg på langsom optitrering. Man skal endvidere have afprøvet ezetimibe og vurderet patienten med henblik på behandling med anionbytter, før behandling med en PCSK9-hæmmer kommer på tale. Behandlingen er i denne fase en specialisopgave, og bør varetages af læger som har erfaring i håndtering af patienter med mulig statinintolerans.

Herudover er det vigtigt, at patienterne bliver orienteret om, at statinerne aktuelt er den klart bedst dokumenterede lægemiddelgruppe, hvad angår både effekt på kliniske endepunkter og sikkerhed. Mulige kandidater til PCSK9-hæmmere bør desuden orienteres om, at der aktuelt er mangelfuld viden vedr. langtids effekt og langtidsbivirkninger.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Vi anbefaler, at patienten vurderes med opfølgning een måned efter første injektion med PCSK9-hæmmer.

Patienten forespørges om gener på injektionsstedet. Injektionsstedet inspiceres. Der spørges om nytilkomne forhold der potentielt kan være bivirkninger, idet det skal bemærkes at præparattypen er relativt ny, og opmærksomhed på eventuelle langtidsbivirkninger er essentiel. Der spørges specifikt til muskelledgener, neurokognitive gener, forkølelse og influenza, samt tages blodprøver for lipider (total, LDL, HDL kolesterol og triglycerid), lever- og nyretal og HbA1C.

Ved uproblematiske forhold: Kontrol i Ambulatoriet hver tredje måned de næste to gange og derefter halvårligt. Samme procedure ved alle besøg.

Begge præparater er underlagt skærpet indberetningspligt, hvilket betyder, at alle formodede bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

15 Kriterier for skift af behandling

Ved mistanke om allergisk reaktion på lægemiddel eller hjælpestoffer kan behandlingen skiftes til en anden PCSK9-hæmmer.

Hos patienter hvor LDL-kolesterol er reduceret til 0,7 mmol/L, eller derunder, hvilket er langt under behandlingsmålet, kan man forsøge dosis reduktion ved fx at reducere dosis af alirocumab fra 150 mg til 75 mg hver 2. uge. Alternativt forlænge dosisintervallet for evolocumab under kontrol af LDL-kolesterol. Hos patienter som oplever bivirkninger kan dosis-reduktion, eller skift af lægemiddel, eventuelt forsøges. Det skal hertil bemærkes, at der ikke er foretaget head-to-head studier mellem PCSK9-hæmmerne, og bivirknings- og effekt-profilen synes ikke at være forskellig mellem stofferne.

16 Kriterier for seponering af behandling

Behandlingen seponeres ved manglende virkning på plasma LDL-kolesterol, udvikling af alvorlig lever eller nyresygdom, andre alvorlige bivirkninger, eller for patienten uacceptable bivirkninger. Behandlingen bør endvidere seponeres ved terminal sygdom og/eller forventet kort restlevetid jf. god praksis for anvendelse af forebyggende behandling (66).

17 Algoritme

Der henvises til skemaerne med kriterier for igangsætning af behandling i afsnit 13.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Den kvartalsvise udvikling i antallet af patienter i behandling med de markedsførte PCSK9-hæmmere kan følges via de offentliggjorte data på sundhed.dk.

Den kvartalsvise udvikling i forbruget af PCSK9-hæmmere (DDD per 1.000 indbyggere) i hver af de fem regioner kan følges via de offentliggjorte data på ordiprax.dk.

Lægemidlerne er aktuelt omfattet af Lægemiddelstyrelsens regler for enkelttilskud. I praksis er det derfor Medicintilskudsnævnet, som vurderer, om patienten opfylder nærmere bestemte kriterier, og dermed kan tildeles tilskud til behandlingen. RADS foreslår derfor, at man løbende følger op på, om der er overensstemmelse mellem RADS og medicintilskudsnævnets kriterier for tildeling af enkelttilskud.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet vil blive opdateret med data fra kliniske endepunktsstudier, når disse er fuldt publiceret. Opdatering med evt. nye PCSK9-hæmmere, eller andre nye lægemidler med tilsvarende LDL-reducerende effekt, vil ske når disse lægemidler er markedsført iht. til RADS procedure for opdatering med nye lægemidler.

20 Referencer

(1) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011 Jul;32(14):1769-1818.

(2) Dansk Cardiologisk Selskab. Familiær Hyperkolesterolaemi, holdningspapir. april 2012; Available at: http://www.cardio.dk/docman/doc_download/328-familiaer-hyperkolesterolaemi.

(3) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016 May 23.

(4) Dansk Nefrologisk Selskab. Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt. 2013; Available at: [http://www.nephrology.dk/Publikationer/Guidelines %20vedr %20lipidsaenkende.pdf](http://www.nephrology.dk/Publikationer/Guidelines%20vedr%20lipidsaenkende.pdf).

- (5) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-1389.
- (6) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-1681.
- (7) 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* 2012 Aug;223(2):251-261.
- (8) Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, 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* 2010 Apr;32(4):615-625.
- (9) Graversen CB, Larsen ML, Schmidt EB. Statin intolerance. *Ugeskr Laeger* 2015 Aug 31;177(36):V03150271.
- (10) Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016 Mar 14;37(11):908-916.
- (11) Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013 Sep;166(3):597-603.
- (12) 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* 2015 Jun 18;372(25):2387-2397.
- (13) National Institute for Health and Care Excellence. NICE draft guidance recommends new drugs for cholesterol disorder. 2016; Available at: <https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-draft-guidance-recommends-new-drugs-for-cholesterol-disorder>. Accessed 5. maj 2016.
- (14) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010 Dec;31(23):2844-2853.
- (15) 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* 2016 May 1;37(17):1384-1394.
- (16) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013 Dec;34(45):3478-90a.

- (17) Hjertetal.dk. Available at: <https://www.hjerteforeningen.dk/det-goer-vi/hjertetal/hjertetal.dk/>.
- (18) Leiter LA, Bays H, Conard S, Lin J, Hanson ME, Shah A, et al. Attainment of Canadian and European guidelines' lipid targets with atorvastatin plus ezetimibe vs. doubling the dose of atorvastatin. *Int J Clin Pract* 2010 Dec;64(13):1765-1772.
- (19) Sever P. Statins and myalgia: fact or fiction? *Br J Cardiol*. 2015;22:127-9.
- (20) Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016 Feb 7;37(6):536-545.
- (21) Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015 Jun 15;4(6):e001937.
- (22) Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015 Jul 7;163(1):40-51.
- (23) Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015 Apr 16;372(16):1500-1509.
- (24) Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015 Jan 24;385(9965):341-350.
- (25) 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 Apr 16;372(16):1489-1499.
- (26) 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* 2012 Jul 7;380(9836):29-36.
- (27) Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jun 17;63(23):2531-2540.
- (28) 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 Jun 19;59(25):2344-2353.

- (29) 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 Dec 8;380(9858):2007-2017.
- (30) Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014 Jun;28(3):281-289.
- (31) Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, 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 Nov 14;36(43):2996-3003.
- (32) Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012 Nov 13;126(20):2408-2417.
- (33) Raal F, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TESLA): Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2014;235(2):e12.
- (34) Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014(Epub ahead of print).
- (35) Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJ, Colhoun HM, Robinson JG, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014 Sep;176(1):55-61.
- (36) Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012 Nov 15;367(20):1891-1900.
- (37) Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Aug;100(8):3140-3148.
- (38) Farnier M, Jones P, Severance R, Aversa M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016 Jan;244:138-146.
- (39) Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Porfy 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* 2015 Jun;169(6):906-915.e13.

(40) 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 hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015 May 14;36(19):1186-1194.

(41) Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014 May 8;370(19):1809-1819.

(42) 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* 2014 May 14;311(18):1870-1882.

(43) 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 Jun 17;63(23):2541-2548.

(44) 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 Nov-Dec;9(6):758-769.

(45) Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, et al. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS-3) Trial. *Clin Cardiol* 2016 Mar 4.

(46) Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012 Dec 19;308(23):2497-2506.

(47) Stroes ES, Guyton J, Farnier M, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, et al. Efficacy and safety of different dosing regimens of alirocumab (starting doses of 75 mg every two weeks and 150 mg every four weeks) versus placebo in patients with hypercholesterolemia not treated using statins: The odyssey choice II study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10 SUPPL. 1):A1370.

(48) Roth EM, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Cariou B. Patient and Physician Perspectives on Mode of Administration of the PCSK9 Monoclonal Antibody Alirocumab, an Injectable Medication to Lower LDL-C Levels. *Clin Ther* 2015 Sep 1;37(9):1945-1954.e6.

(49) Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008 Nov;29(21):2625-2633.

- (50) Mohrschladt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA, Smelt AH. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004 Feb;172(2):329-335.
- (51) Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierod MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc* 2014 Dec 2;3(6):e001236.
- (52) Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008 Nov 11;337:a2423.
- (53) Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014 Mar;233(1):219-223.
- (54) Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M, Havekes LM, Frants RR, Kastelein JJ, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000 Apr;149(2):421-425.
- (55) de Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJ. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 2003 Feb;253(2):161-168.
- (56) Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muniz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* 2008 Oct;200(2):315-321.
- (57) Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004 Dec;256(6):482-490.
- (58) Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2005 Nov;51(11):2067-2073.
- (59) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012 Aug 11;380(9841):581-590.
- (60) American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2016 Jan;39 Suppl 1:S60-71.
- (61) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015 Apr 11;385(9976):1397-1405.

(62) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 7;352(14):1425-1435.

(63) Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006 Jun;29(6):1220-1226.

(64) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014 Jul;45(7):2160-2236.

(65) KDIGO.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements* 2013; Available at:

[http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO %20Lipid %20Management %20Guideline %202013.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf).

(66) Dansk Selskab for Almen medicin. Den ældre patient. Klinisk vejledning for almen praksis. ; 2012.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Ib Christian Klausen Overlæge dr.med. klinisk lektor (Dansk Cardiologisk Selskab)</p> <p>Lia Evi Bang Overlæge (Region Hovedstaden)</p> <p>Michael Røder Overlæge dr. med (Region Hovedstaden)</p> <p>Pernille Corell Overlæge ph.d. (Region Sjælland)</p> <p>Joakim Jakob Glamann Overlæge ph.d. (Region Sjælland)</p> <p>Finn Lund Henriksen Overlæge, klinisk lektor (Region Syddanmark)</p> <p>Klaus Levin Overlæge ph.d. (Region Syddanmark)</p> <p>Jens Uffe Brorholt- Petersen Overlæge ph.d. (Region Midtjylland)</p> <p>Søren Nielsen Overlæge dr.med. (Region Midtjylland)</p> <p>Erik Berg Schmidt Professor, overlæge, dr.med (Region Nordjylland)</p> <p>Per Hildebrandt Praktiserende speciallæge (Dansk Cardiologisk selskab)</p> <p>Tonny Studsgaard Petersen 1. reservelæge ph.d. (Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi)</p> <p>Peter M. Meegaard Cand.pharm (Dansk Selskab for Sygehusledelse)</p> <p>Ole Snorgaard Overlæge (Dansk Endokrinologisk Selskab)</p> <p>Martin Bødtker Mortensen Læge ph.d. (inviteret af formanden)</p> <p>Anne Tybjærg Hansen Professor, overlæge dr. med (inviteret af formanden)</p>
-----------------------------------	--

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	November 2016	

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteratursøgning og litteraturudvælgelse

Bilag 2: Overblik over studier og metaanalyser

Bilag 3: Tabeller over studiedata

Bilag 1: Litteratursøgning og litteraturudvælgelse

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning i Pubmed og Cochranebiblioteket den 17. marts 2016, hvilket resulterede i fund af 27 RCT og 3 metaanalyser. Søgningen blev gentaget senest den 27. maj 2016, hvilket resulterede i fund af yderligere ét publiceret RCT.

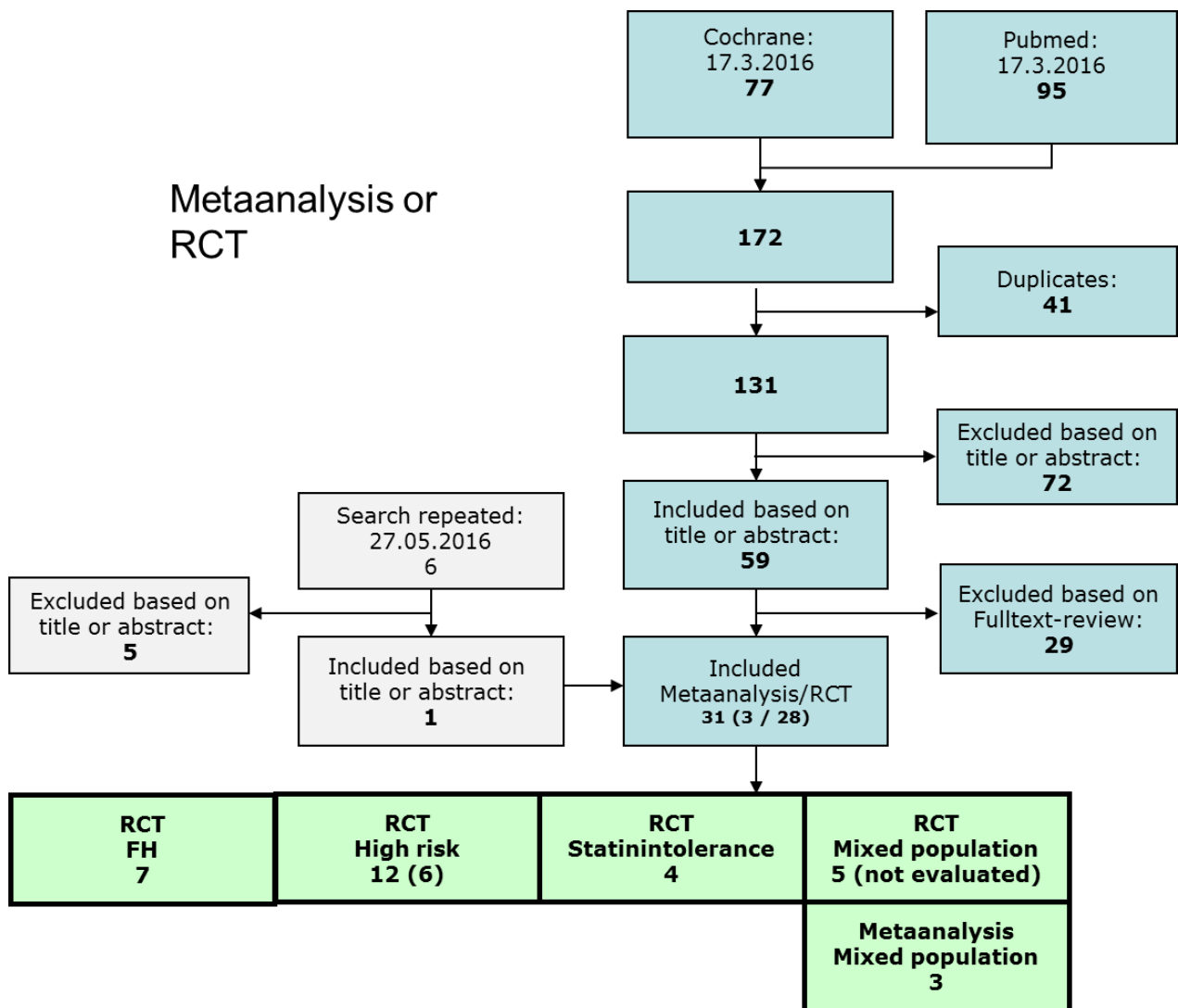
Søgestreng anvendt i Pubmed

(pcsk9 inhibitor or pcsk9 antibod* or alirocumab or evolocumab) AND
((cochrane[Title/Abstract] OR systematic review[Title/Abstract] OR meta-
analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR ("Randomized Controlled Tri-
al"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR ran-
domized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh]))

Søgestreng anvendt i Cochrane

Alirocumab OR evolocumab [Title, Abstract, Keywords]:

Selektionstræ



Bilag 2: Overblik over studier og metaanalyser

Forfatter og årstal	Acronym	Design	Population	Intervention	Zhang 2015	Lipinski 2016	Li 2015	Navarese 2015
Sullivan 2012	GAUSS	fase II	Statinintolerans	evolocumab	P	P	P	P
Stroes 2014	GAUSS-2	fase III	Statinintolerans	evolocumab	P	P	P	P
Nissen 2016	GAUSS-3	fase III	Statinintolerans	evolocumab	-	-		-
Moriarty 2015	ODYSSEY ALTERNATIVE	fase III	Statinintolerans	alirocumab	A	-		A
Stein 2012	-	fase I	Heterozygot FH	alirocumab	-	-	P	-
Dias 2012	-	fase I	Heterozygot FH	evolocumab	-	-	P	-
Kastelein 2014	ODYSSEY FH I	fase III	Heterozygot FH	alirocumab	A	-	-	A
Kastelein 2014	ODYSSEY FH II	fase III	Heterozygot FH	alirocumab	A	-	-	A
EPAR data	ODYSSEY HIGH-FH	fase III	Heterozygot FH	alirocumab	A	-	-	A
Raal 2012	RUTHERFORD	fase II	Heterozygot FH	evolocumab	P	P	P	P
Raal 2015a	RUTHERFORD-2	fase III	Heterozygot FH	evolocumab	P	P	P	P
Stein 2012	-	fase II	Heterozygot FH	alirocumab	P	P	P	P
Raal 2015b	TESLA Part B	fase III	Homozygot FH	evolocumab	P	-	P	P
Bayes 2015	ODYSSEY OPTIONS I	fase III	Højrisiko	alirocumab	A	-	-	A
Farnier 2016	ODYSSEY OPTIONS II	fase III	Højrisiko	alirocumab	A	-	-	A
Kerelakes 2015	ODYSSEY COMBO I	fase III	Højrisiko	alirocumab	A	P	-	P
Cannon 2015	ODYSSEY COMBO II	fase III	Højrisiko	alirocumab	P	P	P	A
Roth 2014	ODYSSEY MONO	fase III	Højrisiko	alirocumab	P	P	P	p
Robinson 2015	ODYSSEY LONG TERM	fase III	Højrisiko	alirocumab	P	P	P	A
Giugliano 2012	LAPLACE-TIMI 57	fase II	Højrisiko	evolocumab	P	P	P	P

Forfatter og årstal	Acronym	Design	Population	Intervention	Zhang 2015	Lipinski 2016	Li 2015	Navarese 2015
Robinson 2014	LAPLACE-2	fase III	Højrisiko	evolocumab	P	P	P	P
Koren 2014	OSLER-1	open label	Højrisiko	evolocumab	P	-	-	-
Sabatine 2015	OSLER 2 (1+2)	open-label	Højrisiko	evolocumab	-	P	-	-
Koren 2012	MENDEL	fase II	Højrisiko	evolocumab	P	P	P	P
Koren 2014	MENDEL-2	fase III	Højrisiko	evolocumab	P	P	P	P
Blom 2014	DESCARDES	fase III	Højrisiko	evolocumab	P	P	P	P
Hirayama 2014	YUKAWA	fase II	Højrisiko	evolocumab	P	P	P	P
Kivosue 2016	YUKAWA-2	fase III	Højrisiko	evolocumab	-	-	-	-
McKenney 2012	-	fase II	Højrisiko	alirocumab	P	P	P	P
Roth 2012	-	fase II	Højrisiko	alirocumab	P	-	P	P

P: Metaanalysen har vurderet data på basis af publiceret litteratur

A: Metaanalysen har vurderet data på basis af abstracts

- : Studiet indgår ikke i metaanalysen

Bilag 3: Tabeller over studiedata

Familiær hyperkolesterolæmi (FH)

Baseline karakteristika

Studie	Varighed	Inklusions kriterier	Intervention / kontrol	Baseline LDL mmol/L	Alder år
RUTHERFORD NCT01375751	12 uger	<ul style="list-style-type: none"> • 18-75 år • HeFH, Simon Broome Criteria • LDL\geq2,6mM • TG \leq4,5mM • Stabil statinbehandling 	Evolocumab 350 mg hver 4. uge (n=55)	4,1(1,2)	47,6(13,6)
			Evolocumab 420 mg hver 4. uge (n=56)	3,9(0,9)	51,8(13,0)
			Placebo hver 4. uge (n=56)	4,2(1,1)	49,3(11,3)
RUTHERFORD-2 NCT01763918	12 uger	<ul style="list-style-type: none"> • 18-75 år • HeFH, Simon Broome Criteria • LDL\geq2,6mM • TG \leq4,5mM • Stabil statinbehandling 	Evolocumab 140 mg hver 2. uge (n=110)	4,2(1,3)	52,3(12,6)
			Placebo hver 2. uge (n=54)	3,9(0,9)	51,1(14,1)
			Evolocumab 420 mg hver måned (n=110)	4,0(1,1)	51,9(12,0)
			Placebo hver måned (n=55)	3,9(1,1)	46,8(12,1)
ODYSSEY-FH I NCT01623115	78 uger*	<ul style="list-style-type: none"> • \geq18 år • HeFH Simon Broome eller Dutch Lipid Network Criteria score $>$8 eller positive gentest • LDL$>$1,8mM+CVD eller LDL$>$2,6mM • TG \leq4,5mM • Stabil statinbehandling 	Alirocumab 75/150 mg hver 2. uge** (n=322)	3,7(1,3)	52,1(12,9)
			Placebo (n=163)	3,7(1,2)	51,7(12,3)

Studie	Varighed	Inklusions kriterier	Intervention / kontrol	Baseline LDL mmol/L	Alder år
ODYSSEY-FH II NCT01709500	78 uger*	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 år • HeFH Simon Broome eller Dutch Lipid Network Criteria score >8 eller positive gentest • LDL $>1,8$ mM + CVD eller LDL $>2,6$ mM • TG $\leq 4,5$ mM • Stabil statinbehandling 	Alirocumab 75/150 mg hver 2. uge** (n=166)	3,5(1,1)	53,2(12,9)
			Placebo (n=81)	3,5(1,1)	53,2(12,6)
ODYSSEY-FH HIGH NCT01617655	78 uger*	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 år • HeFH Simon Broome eller Dutch Lipid Network Criteria score >8 eller positive gentest • LDL $>4,1$ mM • Stabil statinbehandling 	Alirocumab 150 mg hver anden uge (n=72)	5,1(1,5)	49,8(14,2)
			Placebo (n=35)	5,2(1,1)	52,1(11,2)
TESLA NCT01588496	12 uger	<ul style="list-style-type: none"> • 12-80 år • HoFH enten gentest eller klinisk: ubehandlet LDL >13 mM og enten HeFH hos begge forældre eller xantomer før 10 års alderen • Stabil statinbehandling • LDL $\geq 3,4$ mM • TG $\leq 4,5$ mM • Vægt ≥ 40 kg 	Evolocumab 420 mg hver 4. uge (n=33)	9,2(3,5)	30,3(12,4)
			Placebo (n=16)	8,7(3,8)	32,8(13,7)

Studie	Varighed	Inklusions kriterier	Intervention / kontrol	Baseline LDL mmol/L	Alder år
Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR23 6553 in Patients with HeFH Hypercholesterolemia NCT01266876	12 uger	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 år • HeFH Dutch Lipid Network criteria score ≥ 8 • LDL $> 2,6$ mM • TG $\leq 4,0$ mM • Stabil statinbehandling 	Alirocumab 150 mg hver 4. uge (n=15)	4,3(1,3)	51,3(7,7)
			Alirocumab 200 mg hver 4. uge (n=16)	4,4(1,5)	52,9(11,2)
			Alirocumab 300 mg hver 4. uge (n=15)	3,6(0,6)	54,3(9,6)
			Alirocumab 150 mg hver 2. uge (n=16)	3,8(0,8)	56,3(10,2)
			Placebo hver 2. uge (n=15)	3,9(0,9)	51,9(9,6)

*Det primære endepunkt var efter 24 uger, **startdosis 75 mg, som blev øget til 150 mg uge 8 ved LDL $> 1,8$ mM

Effekt på LDL

Studie	Uge	Intervention	Absolut ændring i LDL mmol/L(SEM)	% Relativ ændring i LDL (SEM)	% Relativ ændring i LDL vs placebo (CI95 %)
RUTHERFORD	12	Evolocumab 350mg	-1,6(0,1)	-42,7(2,9)	-43,8 (-51,6;-36,1)
		Evolocumab 420mg	-2,1(0,1)	-55,2(2,9)	-56,4 (-64,1;-48,7)
		Placebo	0,1(0,1)	1,1(2,9)	-
RUTHERFORD-2	12	Evolocumab 140mg	-2,6(0,1)	-61,3(1,8)	-59,2 (-65,1;-53,4)
		Placebo hver 2. uge	-0,2(0,1)	-2,0(2,5)	-
		Evolocumab 420mg	-2,3(0,1)	-55,7(2,3)	-61,3 (-69,0;-53,6)
		Placebo hver måned	0,1(0,1)	5,5(3,3)	-
ODYSSEY-FH I	24	Alirocumab	-1,9	-48,8(1,6)	-57,9 (-63,3;-52,6)
		Placebo	0,3	9,1(2,2)	-
ODYSSEY-FH II	24	Alirocumab	-1,7	-48,7(1,9)	-51,4 (-58,1;-44,8)
		Placebo	0,1	2,8(2,8)	-
ODYSSEY-FH HIGH	24	Alirocumab	-2,3	-45,7(3,5)	-39,1 (-51,1;-27,1)
		Placebo	-0,4	-6,6(4,9)	-
TESLA	12	Evolocumab	-1,9	-23,1(3,8)	-30,9 (-43,9;-18,0)
		Placebo	0,5	7,9(5,3)	-
Study of the Safety and Efficacy of REGN727/SAR236553 in Patients with HeFH Hypercholesterolemia	12	Alirocumab 150 mg hver 4. uge	1,1(0,2)	-28,9(5,1)	-18
		Alirocumab 200 mg hver 4. uge	1,3(0,2)	-31,5(4,9)	-21
		Alirocumab 300 mg hver 4. uge	1,7(0,2)	-42,5(5,1)	-32
		Alirocumab 150 mg hver 2. uge	2,7(0,2)	-67,9(4,9)	-57
		Placebo	0,5(0,2)	-10,7(5,0)	-

Højrisikopatienter (non-FH)

Studie	Ad-on statin-dosis	Intervention	Kontrol	N	N højrisiko	Estimat for LDL reduktion vs kontrol (%)			Opnået LDL <1.8 mmol/l
						12 uger	24 uger	52 uger	
OPTION I/II	Moderator/ rosu	Alirocumab 75/150 mg	Fordobling af statin	457	CHD: 55 % Andet art.scl: 27 % Diabetes 47 %	-	-20,4 til -34,3 % (rosu) -39,1 til -49,2 % (ator)	-	85 % vs 45 % 77-79 % vs 10-42 %
			Ezetimibe	410	CHD: 57 % Andet art.scl: 26 % Diabetes: 45 %	-	-25,3 til -36,2 % (rosu) -23,6 til -31,4 % (ator)	-	85 vs 57 % 77-79 % vs 50-54 %
COMBO I	MTD statin	Alirocumab 75/150 mg	Placebo	316	CHD: 78 % Andet art.scl: 43 % Diabetes: 43 %	-	-45,9 %	(-43,5 %)	75 % vs 9 %
COMBO II	MTD statin	Alirocumab 75/150 mg	Ezetimibe	720	CHD: 90 % Andet art.scl: 31 % Diabetes: 31 %	-	-29,8 %	(-31,2 %)	77 % vs 46 %
DESCARTES	ator 10 mg	Evolocumab 420/4.uge	Placebo	383	ATP-III high: 11 % CHD: 3 % Diabetes: 7 %	-	-	-61,6 %	90 % vs 5 %
	ator 80 mg			218	ATP-III high: 31 % CHD: 16 % Diabetes: 15 %	-	-	-56,8 %	81 % vs 6 %
	ator 80 mg + Eze 10 mg			189	ATP-III high: 64 % CHD: 48 % Diabetes: 22 %	-	-	-48,5 %	67 % vs 11 %

Studie	Ad-on statin-dosis	Interven-tion	Kon-trol	N	N højrisiko	Estimat for LDL reduktion vs kontrol (%)			Opnået LDL <1.8 mmol/l
						12 uger	24 uger	52 uger	
LAPLACE-2	Moderat ator/ ros/sim 10/5/40	Evolocumab 140/2u eller 420/m	placebo	1012	CHD: 23 % Anden art.scl: 10 % Diabetes: 16 %				94-86 % vs 3-7 %
	Moderat ator 10		Eze-timibe	330		-43,5 til -37,5 %	-	-	87 % vs 18 %
	MTD ator/ rosu 80/40		place-bo	663		-62,4 til -74,9 %	-	-	57-94 % vs 12-34 %
	MTD ator 80		Eze-timibe	329		-43,8 til -44,9 %	-	-	93 % vs 57 %

De angivne dele af studierne indgår i det endelige estimat for andel af patienterne der opnår LDL < 1.8 mmol/l: MTD statin + placebo: 6-34 %, MTD statin + ezetimibe: 46-57 % og MTD statin + PCSK-9-hæmmer: 57-94 %

Statinintolerans

Studier	Varighed	Inklusionskriterier	N	Intervention	Kontrol	Muskelsymptomer
ODYSSEY ALTER- NATIVE	24 uger	Intolerans for ≥ 2 statiner, heraf et på lavest anbefalede daglige dosis. Single-blind run-in periode på 4 uger mhp. eksklusion af patienter med non-statin-relaterede muskelsymptomer	314	Alirocumab 75-150 mg hver 2. uge	Ezetimibe 10 mg Atorvastatin 20 mg (rechallenge arm)	4 % vs 7 % 4 % vs 11 %
GAUSS-1	12 uger	Intolerans for ≥ 1 statin i doser større end lavdosis behandling	157	Evolocumab (alle doser) hver 4. uge Evolocumab + ezetimibe 10 mg	Ezetimibe 10 mg	7 % vs. 3 % 20 % vs. 3 %
GAUSS-2	12 uger	Intolerans for ≥ 2 statiner, dvs. enten ikke i behandling eller på for lav dosis statin	307	Evolocumab 140 mg hver 2. uge eller 420 mg hver 4. uge	Ezetimibe 10 mg	12 % vs 23 %
GAUSS-3	24 uger	Intolerans for ≥ 3 statiner/ 2 statiner hvor atorvastatin var den ene/ muskelsymptomer og forhøjet CK på statin. Kun patienter med muskelsmerter ved statin gik videre i sammenligningsstudiet (n=199)	491	Evolocumab 420 mg hver 4. uge	Ezetimibe 10 mg	30 % vs 21 %

Doseringsregimer

Studie	Ad-on statindosis	Intervention	Kontrol	N	Estimat for LDL reduktion vs kontrol (%)	Bivirkninger, signaler	
					12 uger	Adverse Events	Serious AE
Stein 2012	Statin	Alirocumab	Placebo, Ezetimibe				
		150/4. uge		15	-28,9 %	Milde bivirkninger, ingen statistiske forskelle	Ingen forskel
		200/ 4. uge		16	-31,5 %		
		300/ 4. uge		15	-42,5 %		
		150/ 2. uge		16	-67,9 %		
MENDEL-2		Evolocumab 140/2.uge	Placebo Ezetimibe	153	-56.5 %	Ingen forskelle mellem placebo, Ezetimibe og PCSK9, inklusive injektions-reaktion	4 i PCSK9. 1 i placebo. 1 i Ezetimibe. Ingen døde og ingen CVD
		Evolocumab 420/4.uge	Placebo Ezetimibe	153	-57.4 %		
Mc Kenney 2012	Statin	Alirocumab					
		50/2.uge	Placebo	30	-39.6 %	Milde injektionsreaktioner ved PCSK9. Hyppigere ved 14. dages injektioner	4 i PCSK9, 1 leukocytoclastisk vasculit
		100/2.uge	Placebo	31	-64.2 %		
		150/2.uge	Placebo	31	-72.4 %		
		200/4.uge	Placebo	30	-43.2 %		
		300/4.uge	Placebo	30	-47.7 %		
APLACE-TIMI 57	Statin/ Ezetimibe	Evolocumab					
		70/2.uge	Placebo	79	-41,8 %	Ingen forskelle mellem placebo og PCSK9, inklusive injektion reaktion	Ingen relateret til PCSK9
		105/2.uge	Placebo	79	-60,2 %		
		140/2.uge	Placebo	78	-66,1 %		
		280/4.uge	Placebo	79	-41,8 %		
		350/4.uge	Placebo	79	-50,0 %		
		420/4.uge	Placebo	79	-50,3 %		