

## Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af hyperlipidæmi

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 7. juni 2017.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

<b>Gældende fra</b>	1. august 2017	Version: 1.0 Dok.nr: Offentliggjort: Juni 2017
---------------------	----------------	--

**RADS**

Rådet for Anvendelse  
af Dyr Sygehusmedicin

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.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for hyperlipidæmi under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

### 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.

### Lægemiddelrekommandation

#### Er PCSK9-hæmmerne ligestillede 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.

<b>Anvend som 1. valg</b> (Stærk anbefaling for)	Maksimal tolereret lipidsænkende behandling*
<b>Overvej (til min. 95 %) (Svag anbefaling for)</b>	
<b>1. valg</b>	Praluent (alirocumab) 150 mg hver 2. uge
<b>2. valg</b>	Repatha (evolocumab) 140 mg hver 2. uge

\*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 én anionbytter (tre-stofbehandling), inden man starter behandling med PCSK9-hæmmer.

## Kriterier for igangsætning af behandling

### Patienter med familiær hyperkolesterolæmi (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).

primær profylakse		sekundær profylakse
< 2 risikofaktorer	$\geq 2$ af følgende risikofaktorer 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 anionbytter (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**:

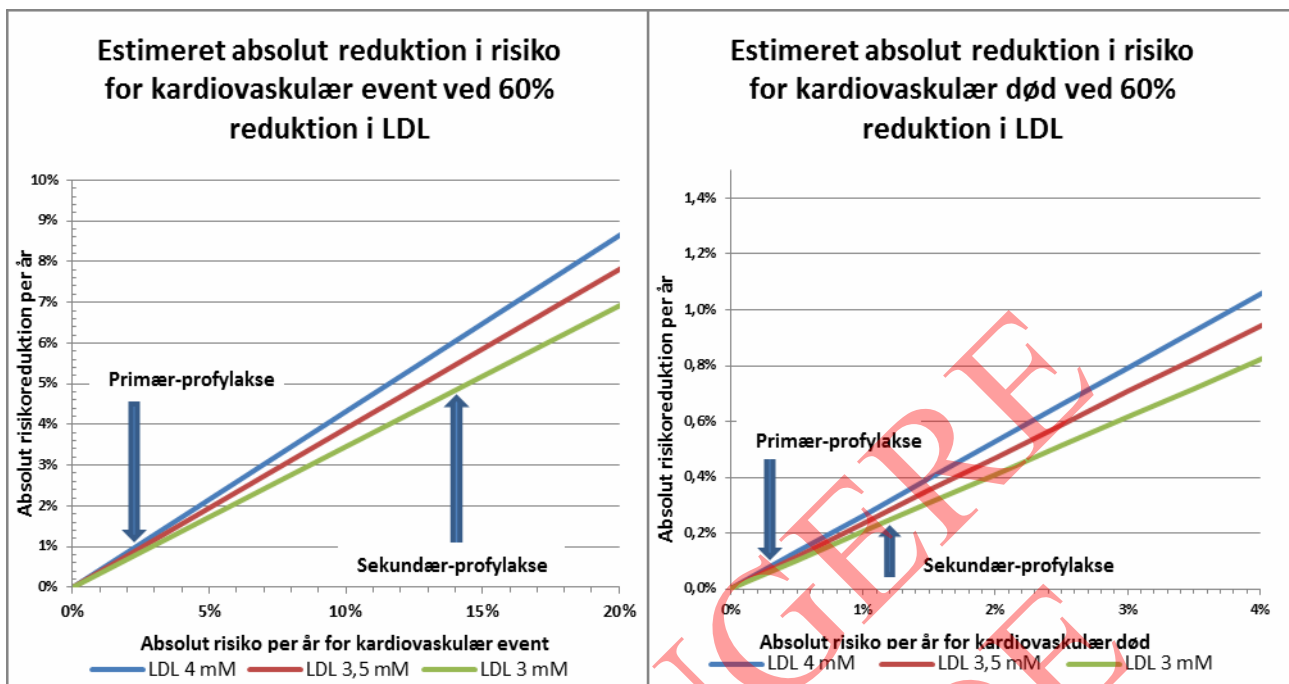
- Mandligt køn (50,53-57)
- Ryger (53,56,57)
- Hypertension (53,55,57)
- Diabetes (type 1 eller 2) (5,9)
- Lp(a) > 50 mg/dL (14,57,58)
- HDL < 1,0 for mænd og 1,2 for kvinder (alternativt total kolesterol/HDL) (53,55-57) < 50 % LDL-reduktion (49,52).

### 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 pr. år ved behandlingen med PCSK-9 hæmmere, ved de tre grænseværdier for LDL-kolesterol, er vist i figur 13.1. Den angivne absolutte risiko pr. 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.

### 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 kardiovaskulære hændelser, som har et LDL-kolesterol > **3,0-3,5 mmol/l** trods maksimalt tolereret lipid-sænkende behandling (svag anbefaling for behandling med PCSK9-hæmmer).

Stabil iskæmisk hjertekarsygdom Diabetes med mikro/makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom eller iskæmisk apopleksi/TCl	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/TCl) (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/TCl (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.

### **Patienter med statin-intolerans**

Som udgangspunkt gælder der de samme risikokriterier for at iværksætte behandling med PCSK9-hæmmere hos denne gruppe, som for patienter uden statin-intolerans (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 statinintoleransen er veldokumenteret, før eventuelt behandlingsskift til PCSK9-hæmmer overvejes. Ved mulig statinintolerans skal der være afprøvet mindst tre forskellige statiner – også i de laveste doser (f.eks. 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 specialistopgave, og bør varetages af læger som har erfaring i håndtering af patienter med mulig statin-intolerans.

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. langtidseffekt og langtidsbivirkninger.

### **Monitorering af effekt og bivirkninger**

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

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

Ved uproblematisk 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.

### 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 dosisreduktion ved f.eks. 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 dosisreduktion, 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 effektprofilen synes ikke at være forskellig mellem stofferne.

### 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).

### Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommendation

#### 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 lægemiddelrekommendation

RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommendationen efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommendationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.



## Fagudvalgets sammensætning

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

## Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Juni 2017	Lægemedielrekommandation på basis af RADS baggrundsnotat 1.0 november 2016, samt efterfølgende beslutning om, at lægemidlerne nu kan udleveres vederlagsfrit fra sygehus.