

Medicinrådets protokol for udarbejdelse af behandlingsvejledning vedrørende PCSK9- hæmmere til behandling af hyperlipidæmi

Terapiområde	Hyperlipidæmi
Godkendelsesdato	15. august 2018
Offentliggørelsesdato	31. august 2018
Dokumentnummer	26072
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se afsnit 10	

Indhold

1	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	3
2	Baggrund.....	3
2.1	Beskrivelse af sygdommen	3
2.2	Beskrivelse af behandlingen	4
2.2.1	Behandlingsmål	4
2.2.2	Statinbehandling.....	5
2.2.3	Kombination af statiner med anden lipidsænkende behandling	5
2.2.4	Statinintolerans	5
2.2.5	Supplerende behandling med PCSK9-hæmmere	6
3	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Er PCSK9-hæmmerne ligeværdige til patienter, som opfylder kriterierne for behandling hermed?	7
3.2	Valg af effektmål.....	8
4	Øvrige forhold.....	10
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	10
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer	10
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	10
5.3	Udvælgelse af litteratur.....	10
6	Kvalitetsvurdering.....	11
7	Databehandling og analyse	11
8	Referencer	12
9	Søgeprotokol	14
9.1	MEDLINE søgestrategi	15
9.2	Embase søgestrategi.....	16
9.3	CENTRAL søgestrategi.....	16
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17

1 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Den nuværende behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation vedrørende behandling med PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi fra 2017 er baseret på et baggrundsnotat fra RADS, som senest er revideret i 2016. Her ligestilles alirocumab og evolocumab til behandling af hyperlipidæmi [1,2]. Der forelå på daværende tidspunkt ikke studier, der kunne dokumentere effekten på de såkaldt 'hårde' effektmål: kardiovaskulære hændelser og dødelighed. Som følge heraf konkluderede det daværende fagudvalg, at grundlaget for ligestillingen skulle revurderes, når disse data forelå publiceret.

Data foreligger nu for evolocumab (FOURIER-studiet) [3] og forventes snarligt for alirocumab (ODESSEY-OUTCOMES-studiet), og i overensstemmelse med det tidligere fagudvalgs anbefaling har Medicinrådet den 7. februar 2018 besluttet at revurdere ligestillingen. Fagudvalget vil gennemgå de nye data for effektmålene kardiovaskulære hændelser og dødelighed med henblik på at belyse, hvorvidt der er grundlag for at opretholde nuværende ligestilling af alirocumab og evolocumab. Af de effektmål, som var mulige at vurdere i RADS-baggrundsnotatet, vil kun effektmålet alvorlige bivirkninger blive revurderet i denne gennemgang.

2 Baggrund

2.1 Beskrivelse af sygdommen

Dyslipidæmi eller hyperlipidæmi beskriver tilstande, hvor fedtstofferne i blodet er forhøjede. Tilstanden kan skyldes forhøjede kolesteroler (hyperkolesterolæmi) eller triglycerider (hypertriglyceridæmi), ligesom der også findes blandingstilstande, hvor begge typer af lipider er forhøjede (dyslipidæmi/kombineret hyperlipidæmi). Hyperkolesterolæmi er karakteriseret ved forhøjede niveauer af kolesterol i blodet, hvor det særligt er low-density lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol), der udøver skadelige effekter på hjerte-kar-systemet ved at forårsage åreforkalkning (aterosklerose). Talrige epidemiologiske undersøgelser har fastslået sammenhængen mellem længerevarende forhøjet koncentration af LDL-kolesterol og risikoen for aterosklerose (åreforkalkning) og fastslået, at en reduktion af LDL-kolesterol beskytter mod hjerte-kar-sygdom [4].

Aterosklerose er en multifaktoriel sygdom, hvor den aterosklerotiske proces drives af apolipoprotein B-holdige (apoB) lipoproteiner, herunder særligt LDL-partikler. Symptomerne ved forhøjet LDL-kolesterol og ledsagende aterosklerose opstår efter en lang årrække og mærkes ved hel eller delvis hindring i blodtilførslen til vævet, gradvis som blodkarrene forsnævres. Efterhånden som tilstanden udvikler sig, vil der være høj risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (herunder iskæmisk hjertesygdom, myokardieinfarkt og iskæmisk apopleksi [5]), der ofte er ledsaget af store funktionstab for patienten afhængigt af størrelse og placering. Andre faktorer end LDL-kolesterol spiller en væsentlig rolle for, hvornår sygdommen aterosklerose og de afledte konsekvenser opstår – ikke mindst diabetes, forhøjet blodtryk, nyresygdom, rygning, overvægt og fysisk inaktivitet. Kontrol af disse faktorer spiller en væsentlig rolle i forebyggelsen af aterosklerotisk sygdom [4].

Hyperkolesterolæmi kan opdeles i primær og sekundær hyperkolesterolæmi (dvs. hvor en anden sygdom er årsag til kolesterolførhøjelsen). Det estimeres, at godt 2 millioner danskere mellem 20-70 år har et forhøjet kolesteroltal (LDL-kolesterol > 3 mmol/l), og i 2016 var ca. 638.000 danskere i medicinsk behandling [6]. En undergruppe af patienter med primær hyperkolesterolæmi udgøres af personer med arveligt betinget kolesterolførhøjelse (familiær hyperkolesterolæmi (FH)). Personer med FH har en nedsat kapacitet til at

udskille LDL-kolesterol og har derfor ofte et markant forhøjet plasmakolesterolniveau og en meget høj risiko for tidlig åreforkalkning. Årsagen hertil er ofte betinget af en genmutation i LDL-receptorerne. FH kan også i yderst sjældne tilfælde skyldes mutationer i proprotein convertase subtilisin Kexin 9 (PCSK9)-genet (gain of function), hvorved nedbrydningen af LDL-receptorer øges, og udskillelsen af LDL-kolesterol bliver reduceret. Det vurderes, at ca. 25.000 danskere har FH [7,8]. Diagnosen stilles klinisk ved hjælp af specifikke kriterier. Voksne med heterozygot FH (HeFH) har typisk et LDL-kolesterolniveau > 5 mmol/l – mens homozygote (HoFH) typisk har et LDL-kolesterolniveau, som kan være endnu højere.

2.2 Beskrivelse af behandlingen

2.2.1 Behandlingsmål

Behandling af hyperlipidæmi omfatter primær forebyggelse, der sigter mod at reducere LDL-kolesterol og dermed forebygge, at patientens aterosklerose udvikler sig til kardiovaskulære følgesygdomme. Derudover omfatter behandlingen sekundær forebyggelse hos patienter med erkendt aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom, hvor behandling sigter mod at forhindre en forværring i den eksisterende tilstand og samtidig forhindre nye kardiovaskulære hændelser. Behandlingen foregår altovervejende i almen praksis.

Den gældende nationale behandlingsvejledning fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) beskriver den gældende medicinske praksis i Danmark for behandling af hyperlipidæmi med udgangspunkt i de retningslinjer, der er publiceret af det europæiske kardiologiske selskab, European Society of Cardiology [4].

Forebyggelse af hjerte-kar-sygdom omfatter rådgivning i forhold til livsstil (fysisk aktivitet, væggtab, hjertesund kost og rygestop) og øvrige risikofaktorer (familiehistorie, blodtryk, blodsukker, kolesterolniveau og forhistorie med åreforkalkning). Behandlingsplaner baseres på en individuel risikovurdering og adresserer både livsstilsændringer såvel som medicinsk behandling, hvor behandlingsmålet tilrettelægges ud fra den vurderede risiko for at opleve ny eller gentagen kardiovaskulær hændelse. Ofte er livsstilsændringer og medicinsk behandling nødvendig for at nå behandlingsmålet og er oftest livslange interventioner.

Det medicinske behandlingsmål for LDL-kolesterol baseres på patientens totale kardiovaskulære mortalitetsrisiko, som kan vurderes ved hjælp af 'SCORE-systemet', der estimerer en patients kardiovaskulære mortalitetsrisiko (over 10 år) ud fra alder og køn samt rygestatus, kolesterol og blodtryk, og behandlingsmålene og kriterierne for "meget høj risiko" og "høj risiko" er præsenteret nedenstående i tabel 1.

Table 1: Behandlingsmål for patienter med meget høj eller høj risiko.

<p>Meget høj risiko</p> <ul style="list-style-type: none">• Dokumenteret hjerte-kar-sygdom• Diabetes type 2 med mere end 1 yderligere risikofaktor udover hypertension og dyslipidæmi• Diabetes type 1 med organpåvirkning (f.eks. albuminuri)• Svær kronisk nyresygdom med GFR < 30 ml/min/1,73m²*• SCORE ≥ 10 %• FH-patienter der er ældre end 40 år ved behandlingsopstart <p>Mål: LDL-kolesterol < 1,8 mmol/l</p> <p>Høj risiko</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetes uden yderligere risikofaktorer (type 2) eller organpåvirkning• Markant forhøjede enkeltstående risikofaktorer, f.eks. blodtryk 180/110• SCORE ≥ 5 % og < 10 %• Familiær hyperkolesterolæmi (FH) uden hjertesygdom og behandling startet op inden 40-årsalder <p>Mål: LDL-kolesterol < 2,6 mmol/l eller minimum 50 % reduktion i LDL-kolesterol</p>
--

*Se retningslinjer for lipidsænkende behandling fra Dansk Nefrologisk Selskab [9].

2.2.2 Statinbehandling

Patienter med en høj risiko for at dø af kardiovaskulær sygdom vil oftest have brug for medicinsk behandling. Førstelinjebehandling omfatter statiner, som har en effektiv og veldokumenteret effekt i primær (hjerteriske) og sekundær forebyggelse af hjerte-kar-sygdom (6). Statinbehandlingen reducerer typisk plasma-LDL-kolesterol med 30-55 %. Statiner reducerer risikoen for kardiovaskulære hændelser inklusive dødsfald med ca. 20 % for hver mmol/L, LDL-kolesterol sænkes [4].

2.2.3 Kombination af statiner med anden lipidsænkende behandling

Kombinationsbehandling kan være nødvendig for patienter, der ikke når deres behandlingsmål på trods af højdosis potent statinbehandling. Til kombinationsbehandling anvendes ezetimibe 10 mg/dag, der reducerer LDL-kolesterol med 15-24 % i forhold til statinbehandling alene og reducerer kardiovaskulære hændelser, når det gives i tillæg til simvastatin [10,11].

Kombinationsbehandling med anionbyttere er relevant i få tilfælde, hvor patienten er tæt på sit behandlingsmål. Tillæg af anionbyttere kan give en tillægsreduktion i LDL-kolesterol på op til 12-16 % og anbefales ikke umiddelbart, hvis patienten ligger langt fra behandlingsmålet [12]. Anionbyttere reducerer hyppigheden af hjertesygdom i monoterapi, men der er ikke evidens for klinisk effekt på hårde kliniske endepunkter ved kombinationsbehandling.

2.2.4 Statinintolerans

Generelt tåles statiner godt, men for nogle patienter medfører de bivirkninger, der gør, at behandlingen med statin må pauseres eller stoppes [13]. Statinbetingede bivirkninger omfatter alvorlige tilfælde, hvor der biokemisk kan måles muskelskade og rhabdomyolyse samt de langt mere almindelige og ufarlige, men generende bivirkninger med smerter i muskulaturen (myalgi). Håndteringen af sidstnævnte patientgruppe har stor betydning for hyppigheden af statinintolerans på et givent behandlingssted. Det er fagudvalgets indtryk, at en systematisk og tålmodig håndtering med lavere dosering og langsom optitrering af statiner i de fleste tilfælde muliggør, at patienterne kan blive på behandlingen og opnå behandlingsmålet.

2.2.5 Supplerende behandling med PCSK9-hæmmere

PCSK9-hæmmere kan overvejes som supplerende behandling til højrisikopatienter, som ikke når behandlingsmålet trods optimeret behandling med højdosis potent statin med eller uden ezetimibe. Patienten skal som minimum have forsøgt højdosis statin i kombination med ezetimibe, men i tilfælde af at patienten har kontraindikationer eller bivirkninger for ezetimibebehandling, kan en PCSK9-hæmmer tillægges høj dosis statin alene. Aktuelt er to PCSK9-hæmmere, hhv. evolocumab og alirocumab, godkendt til behandling i Danmark. Kun speciallæger i kardiologi, endokrinologi og neurologi kan ordinere PCSK9-hæmmere, som aktuelt udleveres vederlagsfrit fra hospital. PCSK9-hæmmere er monoklonale antistoffer imod PCSK9, som ved binding og inaktivering af PCSK9-enzymet øger kapaciteten for udskillelse af kolesterol. Præparaterne injiceres subkutant med 2-4 ugers interval. LDL-kolesterol reduceres med ca. 60 %. Præparaterne kan kombineres med statiner og/eller med ezetimibe.

På nuværende tidspunkt er patientgrundlaget beskrevet i RADS' behandlingsvejledning og i overensstemmelse med de danske kliniske retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS), som følger [2,14]:

Tablet 2: Kriterier for opstart af behandling, jf. RADS og DCS' anbefaling vedrørende anvendelse af PCSK9-hæmmere.

<p>Overvej PCSK9-hæmmere hos patienter med familiær hyperkolesterolemie der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* har et LDL-kolesterol over:</p> <ul style="list-style-type: none">• 3,0 mmol/l samt erkendt hjerte-kar-sygdom• 3,5 mmol/l og mindst to risikofaktorer for hjertekarsygdom• 4,0 mmol/l og mindre end to risikofaktorer for hjertekarsygdom. <p>Overvej PCSK9-hæmmere hos patienter der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling har et LDL-kolesterol over:</p> <ul style="list-style-type: none">• 3,0 mmol/l samt akut koronart syndrom, polyvaskulær sygdom eller diabetes med iskæmisk hjerte-kar-sygdom• 3,5 mmol/l samt stabil iskæmisk hjertesygdom eller diabetes med hhv. mikro-/makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom eller aterosklerotisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi.
--

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

Patienter, der tilbydes PCSK9-hæmmer, vil ofte være patienter med alvorlig FH, der ikke kan behandles til et acceptabelt niveau med statin og ezetimibe (samt ved kombinationsbehandling med anionbytter) eller patienter med erkendt hjertesygdom og statintolerans. PCSK9-hæmmere er effektive i forhold til at sænke LDL-kolesterol, men der har indtil nu manglet dokumentation for effekten på hårde kliniske endepunkter.

Bivirkningerne i forbindelse med behandling med præparaterne er umiddelbart beskedne.

Endvidere skal det bemærkes, at dokumentation for behandling af patienter under 18 år foreløbig er begrænset til evolocumab, der kan anvendes til børn og unge med homozygot FH fra 12-årsalderen. Hos personer over 75 år er kendskabet til såvel effekt og mulige bivirkninger stadig så begrænset, at PCSK9-hæmmerbehandling kun undtagelsesvis kommer på tale.

Patienter med kronisk nyresygdom er ikke det primære fokus for en PCSK9-hæmmerstrategi, idet der må afventes data for denne patientgruppe [9].

3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes).

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

Population

Højrisikopatienter, der er kandidater til PCSK9-behandling, jf. RADS/DCS-anbefaling (jf. afsnit 2.2.5).

Intervention

Alirocumab (Praluent), 75 eller 150 mg som subkutan injektion hver anden uge, afhængigt af behov for grad af sænkning af LDL-kolesterol.

Evolucumab (Repatha), 140 mg som subkutan injektion hver anden uge eller 420 mg hver måned.

Interventionerne gives i tillæg til maksimal tolereret lipidsænkende behandling (jf. afsnit 2.2.5).

Komparator

Interventioner sammenlignes indbyrdes med hinanden.

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 3: Fejl! Henvisningskilde ikke fundet. Angiver de kritiske og vigtige effektmål, som anvendes til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Rationaler for valg af effektmål fremgår nedenfor tabellen. For hvert effektmål er angivet vigtighed og indplacering i de fire kategorier (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed
Død uanset årsag	Kritisk	Dødelighed	Andel patienter der dør
Kardiovaskulær dødelighed	Kritisk	Dødelighed	Andel patienter der dør af en alvorlig kardiovaskulær hændelse
Alvorlige kardiovaskulære hændelser (komposit)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der får en kardiovaskulær hændelse
Akut myokardieinfarkt	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der får myokardieinfarkt
Iskæmisk apopleksi	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der får iskæmisk apopleksi
Revaskularisering	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter der får revaskularisering
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang

Kritiske effektmål

Overordnet er det primære formål med kolesterolsænkende behandling at forhindre, at den aterosklerotiske sygdom udvikler sig til alvorlige kardiovaskulære hændelser, herunder at patienten oplever en dødelig hændelse, hvorfor de nedenstående effektmål er de mest centrale.

Død uanset årsag (generelle dødelighed) og kardiovaskulær dødelighed

Patientgruppen, der bliver behandlet med PCSK9-hæmmere, har overordnet en meget høj risiko for kardiovaskulær død over 10 år. PCSK9-hæmmerne forventes at have effekt på den generelle dødelighed reflekteret gennem en reduktion i den kardiovaskulære dødelighed. Fagudvalget ønsker død uanset årsag opgjort for at sikre sig, at en eventuel behandlingsgevinst på kardiovaskulær dødelighed også giver sig til udslag i den generelle dødelighed.

Fagudvalget vurderer derudover, at en vurdering af effektmålet samtidig bør baseres på, hvorvidt reduktionen i LDL-kolesterol (surrogateffektmål) og den tilhørende risikoreduktion i kardiovaskulær dødelighed og hændelser for begge lægemidler stemmer overens med den effekt, der kan forventes baseret på resultater fra tidligere studier med kolesterolsænkende medicin [15]. Herfra vides, at når LDL-kolesterol sænkes med 1 mmol/L reduceres kardiovaskulære hændelser og kardiovaskulær dødelighed med ca. 20 %.

Alvorlige kardiovaskulære hændelser

Effektmålet dækker både fatale og ikkefatale kardiovaskulære hændelser af typen kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi og revaskularisering ved akut koronart syndrom. Effektmålet kan opgøres både med eller uden hændelsen 'ustabil angina pectoris der giver anledning til hospitalisering'. Patienter, der bliver behandlet med PCSK9-hæmmere, har en meget høj risiko for kardiovaskulære hændelser (fatale og non-fatale).

Reduktionen af LDL-kolesterol og den tilhørende risikoreduktion i kardiovaskulær dødelighed og hændelser vil på samme måde som for effektmålet "kardiovaskulær dødelighed" (se ovenfor) blive inddraget i vurderingen af dette effektmål.

Akut myokardieinfarkt

Akut myokardieinfarkt defineres som en blodprop i kranspulsåren, der i mere eller mindre grad lukker for blodtilførslen til hjertet, hvorved der opstår iskæmi og vævsdød. Selvom akut myokardieinfarkt er den hyppigste kardiovaskulære dødsårsag, så estimeres det, at 90 % overlever med moderne behandling. Selvom patienten overlever, er der dog i de fleste tilfælde betydelige komplikationer såsom kronisk hjertesvigt med nedsat præstationsevne og respirationsbesvær. Patienten vil derfor ofte lide et stort funktionstab, som afhænger af bl.a. infarktets placering og størrelse.

Iskæmisk apopleksi

Iskæmisk apopleksi defineres som pludseligt indsættende fokale neurologiske udfald over 24 timers varighed forårsaget af forstyrrelser i hjernens blodcirkulation. Ophører udfaldene inden 24 timer, kaldes sygdommen transitorisk cerebral iskæmi. 85 % af alle tilfælde af apopleksi skyldes karokklusion grundet trombe eller emboli fra hjerte eller arterier (blodprop i hjernen) og kaldes iskæmisk apopleksi. Placeringen af blodproppen, størrelsen og hvorvidt der kan indledes akut behandling med trombolyse og trombektomi, vil være altafgørende for det videre forløb, herunder omfanget af senkomplikationer, længden af genoptræning og hvorvidt hændelsen får et dødeligt udfald. En del af de iskæmiske apopleksier skyldes aterosklerose i et karsystem (aterotrombotisk iskæmisk apopleksi) og skal derfor behandles, som om der også er aterosklerose i andre karsystemer for at forebygge nye apopleksier og andre kardiovaskulære hændelser.

Alvorlige bivirkninger

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Vurderingen vil tage udgangspunkt i bivirkningsdata fra produktresuméet for lægemidlet. Da de kardiovaskulære endepunktsstudier fortsat er nyligt publiceret, ønsker fagudvalget desuden at gennemgå de alvorlige hændelser rapporteret i de kardiovaskulære endepunktsstudier med lang opfølgningstid. Vurderingen fortages for at sikre, at der ikke ses væsentlige uoverensstemmelser mellem de alvorlige hændelser rapporteret i de kardiovaskulære endepunktsstudier, der endnu ikke er tilgængelige i produktresuméerne.

Vigtige effektmål

Revaskularisering ved akut koronart syndrom

Ved akut koronart syndrom er de arterier, der forsyner hjertet, blokeret af aterosklerose eller en blodprop, og der er behov for at genoprette blodtilførslen til hjertet. Dette opnås alt efter alvorligheden ved perkutan koronar intervention (PCI), bypassoperation eller medicinsk behandling.

Øvrige vigtige effektmål

Øvrige vigtige effektmål, som er gennemgået i RADS' behandlingsvejledning, vil ikke blive revurderet i denne gennemgang, jf. formålsbeskrivelsen for behandlingsvejledningen (se afsnit 1).

4 Øvrige forhold

Fagudvalget vil udarbejde anbefalinger for opstart, skift, seponering og dosis samt monitorering af effekt for de vurderede lægemidler. Opstartskriterier baseres som udgangspunkt på eksisterende behandlingsvejledning fra RADS og ændres kun, såfremt fagudvalget finder anledning til at revidere disse på baggrund af resultaterne fra de kardiovaskulære endepunktsstudier.

Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den søgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil anbefalingerne i større grad være baseret på fagudvalgets vurdering af god klinisk praksis.

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra fagudvalget, herunder særligt fra patienter/patientrepræsentanter i fagudvalget.

5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører ligestilling på baggrund af hårde kliniske endepunkter, da det ene kliniske endepunktsstudie endnu ikke er publiceret. Derfor vil en søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Søgeprotokol kan ses i afsnit 9. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser. Systematiske oversigtsartikler vil blive anvendt til at bekræfte, hvorvidt de relevante primærstudier er blevet identificeret.

5.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved litteratursøgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i fuld tekst af to personer uafhængigt af hinanden, og de vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uenighed løses mellem de to reviewers ved diskussion, og ved fortsat uenighed inddrages en tredje reviewer.

Udarbejdelse af den fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til behandling af hyperlipidæmi har til formål specifikt at afdække effekterne på hårde kliniske effektmål, herunder kardiovaskulær død og kardiovaskulære hændelser. Disse effekter kan kun belyses i studier med lang opfølgningstid. Derudover har det tidligere vist sig i studier med statiner, at effekten på disse effektmål vil være påvirket af behandlingens længde i studierne. Det betyder, at en komparativ metaanalyse af studier med kort og lang opfølgningstid ikke er meningsfuld, da resultaterne fra de enkelte studier er påvirket af behandlingstiden og eventuelle observerede forskelle derfor ikke nødvendigvis vil repræsentere forskelle i effekt, som er relateret til interventionerne. Derfor vil kun studier med en median opfølgningstid på minimum 2 år kunne indgå til at belyse disse effektmål.

6 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af udvalgte systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR.

For primærlitteratur vurderes risikoen for bias for hvert enkelt studie ved hjælp af Cochranes Risk of Bias tool. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE.

7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes.

Effekten på kardiovaskulære endepunkter forventes at være afhængig af opfølgningstid [14]. I de to, pr. dags dato, kendte kardiovaskulære endepunktsstudier, er der markante forskelle i patientpopulation og forskellige opfølgningstider. Baseret på dette forventer fagudvalget ikke, at en komparativ statistisk analyse mellem evolucumab og alirocumab vil være meningsfuld for kardiovaskulære endepunkter. På baggrund af det forventende datagrundlag vil vurderingen baseres på en narrativ sammenligning af de to PCSK9-hæmmere med udgangspunkt i deres effekt overfor standardbehandling i de enkelte studier. Derfor defineres ingen mindste klinisk relevante forskelle for effektmålene.

Fagudvalget vurderer derfor, at en sammenligning mellem evolucumab og alirocumab i høj grad bør baseres på, hvorvidt reduktionen i LDL-kolesterol (surrogateffektmål, se afsnit 3.2) og den tilhørende risikoreduktion i kardiovaskulær dødelighed og hændelser for begge lægemidler stemmer overens med den effekt, der kan forventes, baseret på resultater fra tidligere studier med kolesterolsænkende medicin [15].

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at sammenligningen af de to lægemidler derfor kan foretages indirekte ved at belyse, hvorvidt der ses overensstemmelse med PCSK9-hæmmernes effekt og den kendte korrelation mellem reduktion i kolesterol og tilhørende reduktion i hårde kliniske effektmål. Såfremt begge lægemidler medfører den forventende reduktion i kardiovaskulær dødelighed og hændelser, vil dette være et hovedargument for en ligestilling.

8 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af hyperlipidæmi. København; 2016.
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af hyperlipidæmi. København; 2017.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2017 [citeret 26. juni 2018];376(18):1713–22.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Atherosclerosis Society [internet]. 2016 [citeret 9. maj 2018];253:281–344.
5. Dansk Selskab for Apopleksi. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi og TCI Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk. Dansk Selsk Apopleksi web site [internet]. 2013;1–128. Tilgængelig fra: <http://www.dsfa.dk/referenceprogram-2/>
6. Sundhedsdatastyrelsen. Medstat, Lægemiddelgrupper: Kolesterol-modificerende midler, samlet [internet]. 2016. [citeret 9. maj 2018]. Tilgængelig fra: <http://medstat.dk/da>
7. Benn M, Watts GF, Tybjærg-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* [internet]. 2016 [citeret 3. juli 2018];37(17):1384–94.
8. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* [internet]. 2012 [citeret 3. juli 2018];97(11):3956–64.
9. Dieperink H, Christensen, Jeppe Hagstrup; Feldt-Rasmussen B, Schmidt EB. Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt. Herlev; 2013.
10. 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* [internet]. 2012 [citeret 11. maj 2018];223(2):251–61.
11. 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* [internet]. 2015 [citeret 11. maj 2018];372(25):2387–97. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521>
12. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AFH, Imholz BPM, 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* [internet]. 2010 [citeret 11. maj 2018];32(4):615–25.
13. Graversen CB, Larsen ML, Schmidt EB. Statin intolerance. *Ugeskr Laeger* [internet]. 2015 [citeret 11. maj 2018];177(36). Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324293>

14. Dansk Cardiologisk Selskab. Den Nationale Kardiologiske Behandlingsvejledning 2018 [internet]. København; 2018. Tilgængelig fra: <http://www.cardio.dk/nbv>
15. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJF, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* [internet]. 2018;39(14):1131–43.

9 Søgeprotokol

Søgeprofil:

Der søges ikke på indikationen for PCSK9-hæmmere, da det ikke er vurderet nødvendigt på baggrund af den afgrænsede anvendelse af PCSK9-hæmmere. Der søges på lægemidlernes generiske navne, handelsnavne og stofklasse for de i protokollen angivne interventioner og komparatorer (evolocumab, Repatha, alirocumab, Praluent, PCSK9-inhibitor/antibody).

Søgestrategi:

Søgningen er afgrænset til engelsk, dansk, norsk og svensk. Der anvendes filtre, der begrænser søgningen til systematiske oversigtsartikler og randomiserede kontrollerede forsøg. Referencer indekseret som konferenceabstracts bliver fjernet fra det endelige søgeresultat.

Informationskilder:

Der bliver gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaser, således at også referencer, som endnu ikke er indekseret i MEDLINE, er blevet identificeret)
- Embase via Ovid
- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via Cochrane Library.

Søgeproces:

Søgningerne i Embase og Medline er udført den 15. juli 2018 og i CENTRAL den 16. juli 2018. Søgningerne vil blive opdateret med søgeresultater, når ODESSEY-OUTCOMES-studiet er publiceret.

9.1 MEDLINE søgestrategi

Søgestreng:

1	Evolocumab.nm
2	(evolocumab or Repatha* or AMG-145 or AMG145).ti,ab,kf
3	Alirocumab.nm
4	(alirocumab or Praluent* or REGN-727 or REGN727 or SAR-236553 or SAR236553).ti,ab,kf
5	or/1-4
6	exp animals/ not humans/
7	5 not 6
8	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or trial.ti. or (randomi#ed or randomly or placebo).ab. or clinical trials as topic/
9	7 and 8
10	limit 9 to (english or danish or norwegian or swedish)
11	10 not ((Case Reports or Comment or Editorial or Letter or News or Review or Meta-Analysis).pt. or (review or metasyntesis or meta-synthesis or meta-analys* or metaanalys*).ti.)
12	(proprotein convertase subtilisin* adj4 (type 9 or "9") adj2 (antibod* or inhibitor* or agent*)).ti.
13	((pcsk9 or pcsk 9) adj2 (antibod* or inhibitor* or agent*)).ti.
14	(anti-pcsk9 or andti-pcsk 9).ti.
15	1 or 2 or 3 or 4 or 12 or 13 or 14
16	(systematic review or cochrane review or systematic literature review or drug class review or meta-synthesis or metasyntesis or meta-analy\$ or metaanaly\$).ti.
17	systematic review.ab. and review.pt.
18	meta-analysis.pt.
19	((data adj2 extract*) or (systematic* adj2 search*)).ab.
20	(cochrane database of systematic reviews or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.
21	or/16-20
22	15 and 21
23	22 not 6
24	limit 23 to (english or danish or norwegian or swedish)
25	24 not (Case Reports or Comment or Editorial or Letter or News).pt.
26	25 or 11

9.2 Embase søgestrategi

Søgestreng:

1	Evolocumab/
2	(evolocumab or Repatha* or AMG-145 or AMG145).ti,ab,kw,rn,tn.
3	Alirocumab/
4	(alirocumab or Praluent* or REGN-727 or REGN727 or SAR-236553 or SAR236553).ti,ab,kw,rn,tn.
5	or/1-4
6	exp animals/ not humans/
7	5 not 6
8	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.
9	7 and 8
10	limit 9 to (english or danish or norwegian or swedish)
11	10 not ((Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Conference Review or Editorial or Letter or Review).pt. or (review or meta-synthesis or metasynthesis or meta-analy\$ or metaanaly\$).ti.)
12	(proprotein convertase subtilisin* adj4 (type 9 or "9") adj2 (antibod* or inhibitor* or agent*)).ti.
13	((pcsk9 or pcsk 9) adj2 (antibod* or inhibitor* or agent*)).ti.
14	(anti-pcsk9 or andti-pcsk 9).ti.
15	1 or 2 or 3 or 4 or 12 or 13 or 14
16	(systematic review or cochrane review or systematic literature review or drug class review or meta-synthesis or metasynthesis or meta-analy\$ or metaanaly\$).ti.
17	systematic review/ or meta-analysis/
18	systematic review.ab. and review.pt.
19	((data adj2 extract*) or (systematic* adj2 search*)).ab.
20	(cochrane database of systematic reviews or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.
21	or/16-20
22	15 and 21
23	22 not 6
24	limit 23 to (english or danish or norwegian or swedish)
25	24 not (Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Conference Review or Editorial or Letter).pt.
26	25 or 11

9.3 CENTRAL søgestrategi

Søgestreng:

1	evolocumab or Repatha* or AMG-145 or AMG145
2	alirocumab or Praluent* or REGN-727 or REGN727 or SAR-236553 or SAR236553
3	#1 or #2
4	conference abstract:pt
	NCT*:au
6	#3 not (#4 or #5) in Trials

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)

Formand	Indstillet af
Juliane Theilade <i>Overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Michael René Skjelbo Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Jens Uffe Brorholt-Petersen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Henrik Steen Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Pernille Corell <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Sjælland
Lia Bang <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Hovedstaden
Esben Søndergaard <i>1. reservelæge, ph.d.</i>	Dansk Endokrinologisk Selskab
Sidsel Gaarn Hastrup <i>1. reservelæge, ph.d.-studerende</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Tonny Studsgaard Petersen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Inger Olsen Yderstræde <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Inger Nielsen Larsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>En patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig)

Pernille Skaarup Arrevad (projektmedarbejder)

Nour AL-Hussainy (projektmedarbejder)

Bettina Fabricius Christensen (Informationsspecialist)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Annemette Anker Nielsen (teamleder)