

Baggrund for
Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende PCSK9-
hæmmere til
hyperlipidæmi

Beh

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 24. marts 2021

Dokumentnummer 110681

Versionsnummer 1.1

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2021

Indhold

1.	Forkortelser	3
2.	Medicinrådets anbefaling vedr. PCSK9-hæmmere til behandling af hyperlipidæmi	4
2.1	Fra evidens til anbefaling	5
3.	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for behandling af hyperlipidæmi – valg af PCSK9-hæmmer	7
4.	Baggrund.....	7
4.1	Hyperlipidæmi	7
4.2	Behandling af hyperlipidæmi	8
4.2.1	Behandlingsmål.....	8
4.2.2	Statinbehandling	9
4.2.3	Kombination af statiner med anden lipidsænkende behandling.....	10
4.2.4	Statinintolerans.....	10
4.3	Lægemedlerne	10
4.3.1	Supplerende behandling med PCSK9-hæmmere	10
5.	Metoder	12
5.1	Kliniske spørgsmål.....	12
5.2	Litteratursøgning	13
5.3	Dataekstraktion	14
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering	14
5.4.1	Øvrige forhold.....	14
6.	Resultater	15
6.1	Klinisk spørgsmål.....	15
6.1.1	Udvælgelse af litteratur	15
6.1.2	Studie- og populationskarakteristika	16
6.1.3	Resultater pr. effektmål	19
6.1.4	Evidensens kvalitet	23
7.	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	23
7.1	Revurdering af opstartskriterier for behandling med PCSK9-hæmmere	24
7.1.1	Patienter uden familiær hyperkolesterolæmi, som er i høj risiko for kardiovaskulære hændelser.....	24
7.1.2	Patienter med familiær hyperkolesterolæmi.....	27
7.1.3	Patienter med statinintolerans	28
7.1.4	Generelt for alle patientgrupper.....	28
7.2	Dosering.....	28
7.3	Skift mellem lægemidlerne	29

7.4	Seponering.....	29
7.5	Monitorering af effekt og sikkerhed	29
7.6	Patientværdier og præferencer	29
8.	Fra evidens til anbefaling	30
9.	Medicinrådets anbefaling	31
10.	Klinisk sammenligningsgrundlag	33
11.	Referencer.....	34
12.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	37
13.	Versionslog.....	38
14.	Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål	39
	MEDLINE søgestrategi - primær litteratur og systematiske litteraturgennemgange	39
	Embase søgestrategi - primær litteratur og systematiske litteraturgennemgange	40
	CENTRAL søgestrategi - primær litteratur	41
15.	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT og systematisk reviews.....	42
16.	Bilag 3: Baselinekarakteristika	43
17.	Bilag 4: Evidensens kvalitet, Risk of Bias og GRADE	44
17.1	Risk of bias	44
17.2	Grade	45
18.	Bilag 5: Inkluderede studier fra litteratursøgningen	50

1. Forkortelser

ABI:	Ankel-brachial index
ARR:	Absolut risikoreduktion
CENTRAL:	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CI:	Konfidensinterval
CT-scanning:	Røntgenundersøgelse med Computer Tomografi
CTTC:	<i>Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EUnetHTA:	<i>European network for health technology assessment</i>
FH:	Familiær hyperkolesterolæmi
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GFR:	Glomerulær filtrationshastighed
HDL-kolesterol:	High-density lipoproteins-kolesterol
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LDL-kolesterol:	Low-density lipoproteins-kolesterol
MR-scanning:	Magnetisk resonans scanning
OR:	<i>Odds ratio</i>
PAD:	Perifer karsygdom
PCSK9:	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
RADS:	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret klinisk undersøgelse
RR:	Relativ risiko
SCORE:	<i>Systematic COronary Risk Evaluation</i> (system til at estimere risiko for kardiovaskulær død)
TCI:	Transitorisk cerebral iskæmi

2. Medicinrådets anbefaling vedr. PCSK9-hæmmere til behandling af hyperlipidæmi

Fagudvalget vurderer, at de to PCSK9-hæmmere, evolocumab og alirocumab, er klinisk ligestillede til patienter, som ikke når behandlingsmålet for LDL-reduktion med den maksimalt tolererede lipidsænkende behandling, og som opfylder opstartskriterierne for behandling med PCSK9-hæmmer. Opstartskriterierne fremgår af tabel 2 og tabel 3.

Tabel 1: Højrisikopatienter, der er kandidater til behandling med en PCSK9-hæmmer, jf. opstartskriterier

Anbefaling	Lægemiddel
Anvend til 80 % af populationen*	- Evolocumab - Alirocumab
Overvej	-
Anvend ikke rutinemæssigt	-
Anvend ikke	-

*procentsatsen angiver hvor stor en andel af populationen som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Tabel 2: 2019-reviderede opstartskriterier for behandling med en PCSK9-hæmmer hos patienter uden familiær hyperkolesterolæmi, som er i høj risiko for kardiovaskulære hændelser

Overvej opstart af behandling med en PCSK9-hæmmer til patienter, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* stadig har et LDL-kolesterolniveau:		
Speciale	LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol	LDL-kolesterol $> 3,0$ mmol
Kardiologi/ karkirurgi	- Akut koronart syndrom < 1 år - Tidligere akut myokardie infarkt samt ≥ 1 risikofaktor** - Perifer karsygdom (PAD) (amputation, revaskulariseret eller claudicatio OG ankel-brachial index (ABI) < 0.85) samt ≥ 1 risikofaktor**	- Tidligere akut myokardie infarkt uden andre risikofaktorer - Perifer karsygdom (PAD) (amputation, revaskulariseret eller claudicatio OG ABI < 0.85) uden andre risikofaktorer - Stabil angina pectoris****
Endokrinologi	-	- Diabetes mellitus med mikro/makroalbuminuri
Neurologi	- Iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi (TCI) på aterosklerotisk basis***	- Ikke kardio-embolisk iskæmisk apopleksi/TCI samt ≥ 1 risikofaktor** og /eller asymptomatisk betydelig arterosklerose og/eller stenoser i de præ- eller intracerebrale kar.

*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. **Diabetes mellitus, aktiv rygning, polyvaskulær sygdom, > 1 AMI, alder > 65 år, *** Påvist relevant stenose præcerebralt i karotiderne eller intrakranielt vha. ultralydsskanning, CT-angio eller MR-angio, **** Defineret som positiv iskæmitest, KAG med signifikante stenoser eller koronar revaskularisering.

Tabel 3: 2019-reviderede opstartskriterier for behandling med en PCSK9-hæmmer hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi

Overvej opstart af behandling med en PCSK9-hæmmer til patienter med familiær hyperkolesterolæmi, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* stadig har et LDL-kolesterolniveau:		
FH – primær profylakse		FH - sekundær profylakse
LDL-kolesterol > 4 mmol/L	LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L	LDL-kolesterol ≥ 2,6 mmol/L
< 2 risikofaktorer	≥ 2 af følgende risikofaktorer: <ul style="list-style-type: none"> - familiær disposition: hjerte-kar-sygdom hos 1. gradsslægtning < 60 år for kvinder og < 55 år for mænd - 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

*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-hæmmere. **Tidl. myokardieinfarkt, angina pectoris, perifer arteriesygdom, apoplexia cerebri eller TCI (transitorisk cerebral iskæmi) på aterosklerotisk baggrund.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende PCSK9-hæmmere til behandling af hyperlipidæmi til patienter, som opfylder kriterierne.

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning af de to nye studier, FOURIER og ODYSSEY Outcomes, som undersøger effekten af behandling med PCSK9-hæmmere på endepunkterne 'kardiovaskulær død' og 'kardiovaskulære hændelser' hos patienter med høj kardiovaskulær risiko. Den mediane opfølgningstid i de to studier er henholdsvis 2,2 og 2,8 år.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at behandling med de to PCSK9-hæmmere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giver anledning til en reduktion i ikke-fatale hændelser - Ikke giver anledning til en effekt på fatale kardiovaskulære hændelser - Giver anledning til en reduktion i LDL-kolesterol på ca. 60 % efter omtrent 1 års behandling - At de to PCSK9-hæmmere har samme virkningsmekanisme og virker udelukkende ved at sænke LDL-kolesterol over tid
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Samlet giver ovenstående anledning til samme risikoreduktion på tværs af de to studier på ca. HR 0,85 på det sammensatte primære effektmål ”kardiovaskulære hændelser”. <p>Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den kliniske ligestilling af de to PCSK9-hæmmere, evolocumab og alirocumab, skal opretholdes.</p>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget har revurderet opstartskriterierne fra 2016 for behandling med PCSK9-hæmmere på baggrund af resultaterne i studierne FOURIER og ODYSSEY Outcomes. I revurderingen har fagudvalget lagt vægt på, at den kliniske erfaring med PCSK9-hæmmerne fortsat er relativt kort og langtidsbivirkningerne stadig er ukendte.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at studieresultaterne indikerer, at patienter, som har et LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L inden opstart af PCSK9-hæmmer, har størst gavn af en behandling med PCSK9-hæmmere. Opstartskriteriet for patienter inkluderet i de to studier, dvs. patienter med nyligt akut koronart syndrom samt patienter med tidligere akut myokardieinfarkt, perifer karsygdom eller iskæmisk apopleksi på aterosklerotisk baggrund samt ≥ 1 risikofaktor for hjerte-kar-sygdom ændres derfor til et LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L trods maksimal lipidsænkende behandling.</p> <p>De øvrige højrisikogrupper, som i RADS-behandlingsvejledningen fra 2016 blev anbefalet igangsættelse med PCSK9-hæmmere, men som ikke er inkluderet i de nye studier (FOURIER og ODYSSEY Outcomes) er: tidligere akut myokardieinfarkt, stabil angina pectoris, diabetes med mikro/makroalbuminuri samt perifer karsygdom eller stabil iskæmisk apopleksi på aterosklerotisk baggrund uden risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Fagudvalget vurderer, at resultaterne i FOURIER og ODYSSEY Outcomes understøtter den dokumenterede sammenhæng mellem sænkning af en patients LDL-kolesterol og patientens reducerede risiko for hjerte-kar-hændelser (inkl. død), der er vist i statinstudier. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at disse patientgrupper vil have gavn af behandling med en PCSK9-hæmmer ved et LDL-kolesterol $> 3,0$ mmol/L trods maksimal lipidsænkende behandling.</p> <p>Patienter med familiær hyperkolesterolæmi er heller ikke inkluderet i de to nye studier. Fagudvalget vurderer, at patienter med familiær hyperkolesterolæmi med erkendt hjerte-kar-sygdom vil opleve samme gavnlige gevinst ved behandling med en PCSK9-hæmmer som patienter uden familiær hyperkolesterolæmi. Opstartskriteriet for denne patientgruppe ændres derfor til LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L trods maksimal lipidsænkende behandling. Opstartskriterierne for familiær hyperkolesterolæmi-patienter med ≥ 2 eller < 2 risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom ændres ikke.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der er ikke udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer iht. præspecificerede kriterier i Medicinrådets protokol for behandlingsvejledningen. Generelt for patientgruppen vurderer fagudvalget ikke, at der er klinisk betydende forskelle mellem de to PCSK9-hæmmere og doseringsstyrker, der gør, at patienterne baseret på patientværdier og præferencer vil foretrække det ene lægemiddel fremfor det andet. Dog fremhæver fagudvalget, at mange af patienterne har været igennem forskellige behandlingsregimer pga. bivirkninger før de opstarter behandling med en tolerabel PCSK9-hæmmer, og det</p>

	vil derfor kræve patientinddragelse ved beslutning om skifte mellem de to PCSK9-hæmmere ved ændringer i lægemiddelrekommandationen.
Evidensens kvalitet	Evidensen baserer sig på to studier, der ikke er direkte komparative på grund af store forskelle i studiepopulationerne, og derfor ikke tillader en kvantitativ sammenligning af effektestimater. Fagudvalget har derfor foretaget en narrativ sammenligning af resultaterne. Evidensens kvalitet er vurderet ved hjælp af GRADE-værktøjet for hver af de to studier. Evidensens kvalitet for den samlede anbefaling vedr. ligestilling vurderes at være meget lav.

3. Formål med den systematiske litteraturgennemgang for behandling af hyperlipidæmi – valg af PCSK9-hæmmer

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for hyperlipidæmi – valg af lægemidler, der hæmmer proteinet proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9-hæmmer).

Den nuværende behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation vedrørende behandling med PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi fra 2017 er baseret på Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicins (RADS) baggrundsnotat fra 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 var publiceret.

Data foreligger nu for evolocumab (FOURIER-studiet) [3] og for alirocumab (ODYSSEY Outcomes-studiet) [4], og derfor har Medicinrådet den 7. februar 2018 besluttet at revurdere ligestillingen. Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi) har gennemgået 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, er kun effektmålet alvorlige bivirkninger blevet revurderet i denne gennemgang.

Problemstillingerne er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål (afsnit 5.1). For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen [5].

4. Baggrund

4.1 Hyperlipidæmi

Dyslipidæmi eller hyperlipidæmi beskriver tilstande, hvor fedtstofferne i blodet er forhøjede. Tilstanden kan skyldes forhøjede kolesteroles (hyperkolesterolemie) eller triglycerider (hypertriglyceridæmi), ligesom der også findes blandingstilstande, hvor begge typer af lipider er forhøjede (dyslipidæmi/kombineret hyperlipidæmi). Hyperkolesterolemie 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 [6].

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), der ofte er ledsaget af store funktionstab for patienten afhængigt af størrelse og placering. Udover LDL-kolesterol spiller også andre faktorer en væsentlig rolle for, hvornår sygdommen aterosklerose og afledte følgesygdomme opstår. Disse faktorer omfatter diabetes, forhøjet blodtryk, nyresygdom, rygning, overvægt og fysisk inaktivitet, og kontrol af disse faktorer spiller en væsentlig rolle i forebyggelsen af aterosklerotisk sygdom [6].

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 2017 var ca. 646.000 danskere i medicinsk behandling for dette [7]. En undergruppe af patienter med primær hyperkolesterolæmi udgøres af personer med arvelig betinget kolesterolførhøjelse (familiær hyperkolesterolæmi (FH)). Personer med FH har en nedsat kapacitet til at fjerne LDL-kolesterol fra blodbanen 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-genet ("gain of function"), hvorved nedbrydningen af LDL-receptorer øges, og fjernelse af LDL-kolesterol fra blodbanen bliver reduceret. Det vurderes, at ca. 25.000 danskere har FH [8,9]. 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.

4.2 Behandling af hyperlipidæmi

4.2.1 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 hjerte-kar-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 beskriver den gældende medicinske praksis i Danmark for behandling af hyperlipidæmi. Behandlingsvejledningen tager udgangspunkt i det europæiske cardiologiske selskab, European Society of Cardiology's retningslinje, men er tilpasset danske forhold [6].

Forebyggelse af hjerte-kar-sygdom omfatter rådgivning i forhold til livsstil (fysisk aktivitet, vægttab, 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. Behandlingsmålet tilrettelægges ud fra den vurderede risiko for at opleve ny eller gentagen kardiovaskulær hændelse. Både livsstilsændring og medicinsk behandling er som regel nødvendigt for at nå behandlingsmålet og er oftest livslang.

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. Behandlingsmål og kriterier for "meget høj risiko" og "høj risiko" er præsenteret nedenstående i tabel 4.

Tabel 4: Behandlingsmål for patienter med meget høj eller høj risiko for kardiovaskulær død (over 10 år) [10].

<p><u>Meget høj risiko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumenteret hjerte-kar-sygdom (klinisk eller ved billeddiagnostiske undersøgelser) • Diabetes mellitus (type 1 eller 2) med mindst én yderligere risikofaktor og/eller organpåvirkning • SCORE risiko $\geq 10\%$ • I de europæiske guidelines, regnes desuden patienter med kronisk nyreinsufficiens (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 30 ml/min) for at have en meget høj risiko, og patienter med GFR mellem 30 og 60 ml/min som at have høj risiko* <p>Mål: LDL-kolesterol $< 1,8$ mmol/L</p> <p><u>Høj risiko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus (type 1 og 2) uden yderligere risikofaktorer eller organpåvirkning • Markant forhøjede enkeltstående risikofaktorer • SCORE $\geq 5\%$ og $< 10\%$ <p>Mål: LDL-kolesterol $< 2,6$ mmol/L</p>

*Se retningslinjer for lipidsænkende behandling fra Dansk Nefrologisk Selskab [11].

Ved familiær hyperkolesterolemie anvendes ikke SCORE til risikovurdering. Patienterne har per definition høj eller meget høj risiko for hjertekarsygdom [12]. Ved meget højt plasma LDL-kolesterol som ved familiær hyperkolesterolemie kan det være yderst vanskeligt at nå måltallene i tabel 4 for LDL-kolesterol. Jf. RADS' baggrundsnotat øger følgende faktorer risikoen for hjerte-kar-sygdom hos denne patientgruppe; familiær disposition (forekomst af hjerte-kar-sygdom hos 1. gradsslægning < 60 år for kvinder og < 55 år for mænd også en risikofaktor), mandligt køn, rygning, hypertension, diabetes (type 1 og 2), lipoprotein(a) > 50 mg/dL, high-density lipoproteins-kolesterol (HDL) $< 1,0$ for mænd og $1,2$ for kvinder, $< 50\%$ LDL-reduktion på gængs behandling [1].

4.2.2 Statinbehandling

Patienter med en meget høj og høj risiko for at dø af hjerte-kar-sygdom vil oftest have indikation 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%. Det er vist, at statiner reducerer risikoen for hjerte-kar hændelser inklusive dødsfald med ca. 20% for hver mmol/L LDL-kolesterol sænkes [6], og jf. tabel 5 er risikoreduktionen stabil efter 2-3 års behandling.

Tabel 5: Proportional risikoreduktion pr. mmol/L reduktion i LDL-kolesterol baseret på Cholesterol Treatment Trialists' Collaborations (CTTC) metaanalyse af statin-studier [13]

År med behandling	CTT hazard ratio (95% CI) pr. mmol/L reduktion i LDL-kolesterol for hvert år med behandling	Kumulativ behandlingsvarighed (år)	CTT hazard ratio (95% CI) pr. mmol/L reduktion i LDL-kolesterol ud fra behandlingsvarighed
0-1	0,88 (0,84-0,93)	1	0,88 (0,84-0,93)
1-2	0,77 (0,73-0,82)	2	0,83 (0,80-0,86)
2-3	0,73 (0,69-0,78)	3	0,80 (0,77-0,83)

3-4	0,72 (0,68-0,77)	4	0,78 (0,76-0,91)
4-5	0,77 (0,72-0,83)	5	0,78 (0,76-0,80)
> 5	0,76 (0,69-0,85)	6	0,78 (0,76-0,80)
Overordnet	0,78 (0,76-0,80)	Gennemsnit 5,1	0,78 (0,76-0,80)

4.2.3 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 [14,15].

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 [16]. Anionbyttere reducerer hyppigheden af hjertesygdom i monoterapi, men der er ikke evidens for klinisk effekt på hårde kliniske endepunkter ved kombinationsbehandling.

4.2.4 Statinintolerans

Generelt tåles statiner godt, men for nogle patienter medfører statiner bivirkninger, der gør, at behandlingen med statin må pauseres eller stoppes [17]. Statinbetingede bivirkninger omfatter alvorlige tilfælde, hvor der biokemisk kan måles muskelskade og rhabdomyolyse samt langt mere almindelige og ufarlige, men generende bivirkninger, som omfatter smerter i muskulaturen (myalgi). Håndteringen af sidstnævnte bivirkninger 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.

4.3 Lægemidlerne

4.3.1 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 af ezetimibebehandling, kan en PCSK9-hæmmer tillægges højdosis statin alene.

Aktuelt er to PCSK9-hæmmere, hhv. evolocumab og alirocumab, godkendt til behandling i Danmark. Begge lægemidler er godkendt til behandling af voksne med primær hyperkolesterolemie (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 statinintolerante, eller hvor statinbehandling er kontraindiceret.

På baggrund af FOURIER-studiet har evolocumab i 2018 fået udvidet indikationen til også at gælde; ”Voksne med konstateret aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom (myokardieinfarkt, apopleksi eller perifer arteriesygdom) til reduktion af den kardiovaskulære risiko ved at sænke LDL-kolesterolniveauerne som

adjuvans til korrektion af andre risikofaktorer; 1) i kombination med den maksimalt tolererede dosis statin med eller uden andre lipidsænkende behandlinger, 2) eller alene eller i kombination med andre lipidsænkende behandlinger hos patienter, der er statinintolerante, eller hvor statinbehandling er kontraindiceret [18]”.

Alirocumab har i januar 2019 fået ”positive opinion” af det Europæiske lægemiddelagentur (EMA) til en tilsvarende indikationsudvidelse på baggrund af ODYSSEY Outcomes-studiet [19].

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

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 øger kapaciteten for fjernelse af LDL-kolesterol fra blodbanen. Præparaterne injiceres subkutant med 2-4 ugers interval. LDL-kolesterol reduceres med ca. 60 %. Præparaterne kan kombineres med statiner og/eller med ezetimibe.

I 2016 blev patientgrundlaget beskrevet i RADS’ behandlingsvejledning (se tabel 6 og 7) og er i overensstemmelse med de danske kliniske retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab [2,12]:

Tabel 6: Opstartskriterier fra 2016 for behandling med PCSK9-hæmmere hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi [12,20]

Primær profylakse familiær hyperkolesterolæmi		Sekundær profylakse familiær hyperkolesterolæmi
< 2 risikofaktorer	> 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 trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling**	Overvej PCSK9-hæmmer ved: LDL-kolesterol >3,5 mmol/L trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling**	Overvej PCSK9-hæmmer ved: LDL-kolesterol >3,0 mmol/L, trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling**

*Tidl. myokardieinfarkt, angina pectoris, perifer arteriesygdom, apoplexia cerebri eller TCI (transitorisk cerebral iskæmi) på aterosklerotisk baggrund. **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.

Tabel 7: Opstartskriterier fra 2016 for behandling med PCSK9-hæmmere hos patienter uden familiær hyperkolesterolæmi, som er i højrisiko for kardiovaskulære hændelser [12,20]

Stabil iskæmisk hjertesygdom. Diabetes med mikro/makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom eller iskæmisk apopleksi/TCI	Akut koronart syndrom el. polyvaskulær sygdom* Diabetes med iskæmisk hjertekarsygdom
Overvej PCSK9-hæmmer ved:	Overvej PCSK9-hæmmer ved:

LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L	LDL-kolesterol > 3,0 mmol/L
Trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling**	Trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling**

*Iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk apopleksi eller iskæmisk hjertesygdom og perifer arteriel sygdom. **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-hæmmere, vil ofte være patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi, der ikke kan behandles til et acceptabelt niveau med statin og ezetimibe (samt ved kombinationsbehandling med anionbytter) eller patienter med erkendt hjertesygdom og statinintolerans. 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 familiær hyperkolesterolæmi fra 12-årsalderen. Hos personer over 75 år er kendskabet til såvel effekt som mulige bivirkninger begrænset.

5. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 15. august 2018.

5.1 Kliniske spørgsmål

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

1. Er PCSK9-hæmmerne ligeværdige til patienter, som opfylder kriterierne for behandling hermed? Det kliniske spørgsmål omfatter nedenstående population, intervention(er), komparator(er) og effektmål, som blev defineret i protokollen:

Population

Højrisikopatienter, der er kandidater til PCSK9-behandling, jf. RADS/DCS-anbefaling (jf. afsnit 4.3).

Intervention

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

Evolocumab (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 4.3).

Komparator

Interventioner sammenlignes indbyrdes med hinanden.

Effektmål

Tabel 8 summerer de valgte effektmål, vigtighed, kategori samt måleenhed.

Tabel 8: Angiver de kritiske og vigtige effektmål, som anvendes til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Rationaler for valg af effektmål fremgår i protokollen. 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

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

5.2 Litteratursøgning

Der er søgt efter retningslinjer og udført litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler.

Retningslinjer

Der blev ikke søgt systematisk på retningslinjer.

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev søgt efter systematiske litteraturgennemgange i MEDLINE og Embase.

Søgningen blev udført den 15. juni 2018 uden datobegrænsning, og søgningen blev opdateret den 9. december for den mellemliggende periode. Søgestrengen kan ses i bilag 1.

Primærartikler

Der blev søgt efter primær litteratur i MEDLINE, Embase og CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Søgningen blev udført den 15. juni 2018 uden datobegrænsning, og søgningen blev opdateret den 9. december 2018 for den mellemliggende periode. Søgestrengen kan ses i bilag 1.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene: død uanset årsag, kardiovaskulær dødelighed, alvorlige kardiovaskulære hændelser (sammensat effektmål), akut myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi, revaskularisering og alvorlige bivirkninger. Der er ekstraheret data fra hver studiearm samt komparative effektestimater i studierne for både absolutte og relative forskelle. For effektmålene alvorlige bivirkninger er der derudover anvendt data fra lægemidlernes produktresumeer.

Derudover er der ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til besvarelse af det kliniske spørgsmål samt til vurdering af ”øvrige forhold”. Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise. Dette er gældende for de øvrige forhold (afsnit 5.4.1).

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for det kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Data for alle effektmål er opgjort per studie. Der er ikke udarbejdet metaanalyser eller indirekte statistiske sammenligninger, da opfølgningstiden i studierne og patientpopulationerne anses for at være for forskellige til at muliggøre en formel statistisk syntese af de tilgængelige data.

Fagudvalget har derfor på baggrund af tilgængelige data foretaget en narrativ syntese. For alle effektmål er data angivet for intention-to-treat (ITT)-analyser. Data for alvorlige bivirkninger er for alle behandlingsregimer sammenholdt mellem produktresumé og studierne opførelse af alvorlige hændelser.

Da andelen af patienter, der oplever en alvorlig hændelse, forventes at være afhængig af opfølgningstiden i studierne, og denne er forskellig mellem studierne, har fagudvalget valgt også at vurdere alvorlige bivirkninger ud fra data registreret i produktresuméerne for de to interventioner.

For primærlitteratur vurderes risikoen for bias for hvert enkelt studie ved hjælp af Cochranes Risk of Bias tool. Kvaliteten af evidensen vurderes samlet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer.

5.4.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold i afsnit 4 i protokollen, herunder:

- Opstartskriterier for behandling med PCSK9-hæmmer
- Behandlingsskift

- Seponering
- Dosering
- Monitorering af effekt
- Patientværdier og præferencer.

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold. Såfremt det er muligt, bygger ovenstående på den identificerende litteratur, men ellers vil anbefalingerne være baseret på fagudvalgets vurdering af god klinisk praksis.

Opstartskriterier er som udgangspunkt baseret på den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS og ændres kun, såfremt fagudvalget finder anledning til at revidere disse på baggrund af resultaterne fra de inddragede kardiovaskulære endepunktsstudier.

Fagudvalget har taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling ved at inddrage viden fra fagudvalget, herunder særligt fra patienter/patientrepræsentanter i fagudvalget.

6. Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling vedr. fortsat ligestilling på baggrund af den narrative sammenligning.

6.1 Klinisk spørgsmål

6.1.1 Udvalgelse af litteratur

Primærartikler og systematiske litteraturgennemgange

Der blev søgt samlet efter primærlitteratur og systematiske litteraturgennemgange i MEDLINE og Embase, og ligeledes efter primærlitteratur i CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Relevante systematiske litteraturgennemgange blev udelukkende anvendt til at krydstjekke referencer for at sikre, at den relevante primærlitteratur var identificeret af søgningen.

Der blev udført en samlet søgning for begge interventioner. 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 blev fjernet fra det endelige søgeresultat. Søgestrengene kan ses i bilag 3.

Inklusionskriterierne for systematiske litteraturgennemgange var, at de skulle omhandle ét eller flere af interventionerne og mindst ét effektmål. Oversigter omhandlende mindre subgrupper, hvor det fremgik, at opfølgningstiden var ≤ 2 år og dermed for kort til være relevant for en vurdering af effekten på kardiovaskulære hændelser og dødelighed, blev ekskluderet.

Inklusionskriterierne for primær litteratur var:

- Randomiseret klinisk undersøgelse (RCT)
- Studier omhandlede patienter med forhøjet kolesterol
- Studier omhandlede mindst én relevant intervention
- Studier omhandlede mindst ét relevant effektmål
- Studier med en median opfølgningstid på mindst 2 år

Eksklusionskriterierne var:

- Poolede analyser, hvor resultater for enkelte studier kun var opgjort samlet
- Hvis artiklen var skrevet på et andet sprog end engelsk, dansk, norsk eller svensk

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer. Tvivlsspørgsmål blev afklaret af en tredje part. Hvis der var data fra samme studie i flere publikationer, blev kun den nyeste publikation medtaget.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de inkluderede interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 2, og en liste med inkluderede og ekskluderede studier (fuldtekst) kan ses i bilag 6.

Der blev endeligt inkluderet otte artikler fra litteratursøgningen og de tilføjede referencer. Desuden blev produktresuméerne for de to interventioner konsulteret i gennemgangen af alvorlige og kendte bivirkninger.

Retningslinjer

Der blev ikke søgt systematisk på retningslinjer.

6.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Til at vurdere kardiovaskulære hændelser og alvorlige bivirkninger blev der identificeret to hovedpublikationer og seks publikationer vedrørende subgruppeanalyser fra disse studier. Der blev inkluderet ét studie og én publikation vedrørende subgruppeanalyser for alirocumab. Der blev inkluderet ét studie og fem publikationer vedrørende subgruppeanalyser for evolocumab.

I FOURIER var hovedformålet at evaluere effekten i forhold til risiko for kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi, ustabil angina med behov for hospitalisering eller koronar revaskularisering, uafhængigt af hvad der indtraf først, ved behandling med evolocumab i forhold til placebo hos patienter med erkendt hjerte-kar-sygdom.

I ODYSSEY Outcomes var hovedformålet at undersøge om behandling med alirocumab ville resultere i en lavere risiko for kardiovaskulære hændelser end behandling med placebo hos patienter, som havde oplevet akut koronart syndrom inden for de seneste 1-12 måneder, og som havde kolesterolniveauer, som oversteg behandlingsmålene på trods af højdosis statinbehandling (eller maksimal tolereret dosis).

Studiekarakteristika og inklusionskriterier for henholdsvis FOURIER og ODYSSEY Outcomes studierne fremgår af tabel 9.

Tabel 9: Overordnede studiekarakteristika for FOURIER og ODYSSEY Outcomes

Kriterier	FOURIER [3]	ODYSSEY Outcomes [4]
Studiedesign	Randomiseret, internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret	Randomiseret, internationalt, dobbeltblindet, placebokontrolleret
Antal patienter	Evolocumab: 13.784, placebo: 13.780	Alirocumab: 9.462, placebo: 9.462

Overordnet inklusionskriterie	Stabil aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom*	Patienter med akut koronart syndrom**
Yderligere inklusionskriterie	<u>Høj risiko:</u> I tilføjelse til overordnet inklusionskriterie skal patienterne have yderligere risikofaktorer, der medfører en øgning af den kardiovaskulære risiko, fx diabetes, alder > 65 år, aktiv rygning, nylig revaskularisering (< 6 måneder), > 1 tidligere myokardieinfarkt/iskæmisk apopleksi, tidligere revaskularisering pga. angina, ikke-signifikant stenose i ≥ 2 koronararterier og metabolisk syndrom	
Lipidniveau ved inklusion	LDL-kolesterol $\geq 1,8$ mmol/L eller ikke-HDL-kolesterol niveau $\geq 2,6$ mmol/L	LDL-kolesterol $\geq 1,8$ mmol/L eller ikke-HDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L eller apolipoprotein B $\geq 0,80$ mmol/L
Dosis (intervention)	140 mg hver 2. uge eller 420 mg hver 4. uge	75 mg hver anden uge Mulighed for løbende blindet dosisjustering for at holde LDL-kolesterol mellem 0,6-1,3 mmol/L og undgå LDL-kolesterol < 0,4 mmol/L
Lipidsænkende-behandling ved inklusion	<u>Optimeret lipidsænkende behandling:</u> Nuværende behandling med højpotent statin, evt. middelpotent statin (dog minimum modsvarende atorvastatin 20 mg dagligt) med eller uden tillæg af ezetimibe	<u>Optimeret lipidsænkende behandling***:</u> Nuværende behandling med atorvastatin 40 mg eller 80 mg dagligt, rosuvastatin 20 mg eller 40 mg dagligt, eller max tolereret dosis af disse
Alder	40-85 år	≥ 40 år
Effektmål	<u>Primært effektmål:</u> Alvorlige kardiovaskulære hændelser (sammensat effektmål af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, apopleksi, hospitalisering pga. ustabil angina eller koronar revaskularisering) <u>Sekundære effektmål:</u> Primære sekundære effektmål er et sammensat effektmål af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi. Død uanset årsag Akut myokardieinfarkt Apopleksi Hospitalisering pga. ustabil angina eller koronar revaskularisering	<u>Primært effektmål:</u> Alvorlige kardiovaskulære hændelser (sammensat effektmål af koronar hjertedød, ikke-fatalt myokardieinfarkt, fatal eller ikke-fatal iskæmisk apopleksi eller ustabil angina med behov for hospitalisering) <u>Sekundære effektmål:</u> Alle kardiovaskulære hændelser: Død af koronar hjertesygdom Ikke-fatalt myokardieinfarkt Iskæmidreven koronar revaskulariserings-procedure Ustabil angina med behov for hospitalisering
Median opfølgningstid	2,2 år	2,8 år

Fordeling af patienter på verdensplan	Nordamerika: 16,6 % Europa: 62,9 % Latinamerika: 6,6 % Asien og Sydafrika: 13,9 %	Central og Østeuropa: 28,7 % Vesteuropa: 22 % Canada og USA: 15,2 % Latinamerika: 13,7 % Asien: 12,2 % Resten af verden: 8,3 %
---------------------------------------	--	---

*Defineret som stabil iskæmisk hjertesygdom (tidligere myokardieinfarkt), iskæmisk apopleksi og symptomatisk perifer arteriel sygdom. **Defineret som akut koronart syndrom-diagnose inden for de seneste 4-52 uger. ***Mindre dosis eller ingen statinbehandling (dvs. alirocumab som monoterapi) var også tilladt i tilfælde af statintolerans eller i tilfælde hvor retningslinjerne anbefaler lavere statindosis (fx ældre, lav kropsvægt, potentielle lægemiddelinteraktioner).

Baselinekarakteristika og studiekarakteristika

Patienternes baselinekarakteristika i de to studier findes i bilag 3. Fagudvalget vurderer, at patienterne i studiearmene i de enkelte studier er sammenlignelige og modsvarer patienterne, der er kandidater til behandling med PCSK9-hæmmere i Danmark.

I FOURIER inkluderes patienter med stabil aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, mens ODYSSEY OUTCOMES inkluderer patienter med akut koronar syndrom. De primære og sekundære effektmål fremgår af tabel 9 og beskrives nærmere i afsnit 6.1.3 resultater.

Karakteristika i forhold til danske patienter

Karakteristika i studierne varierer ift. danske retningslinjer/forhold særligt på to områder. 1) I Danmark behandles patienter som standard med tillæg af ezetimibe til statinbehandling inden opstart af behandling med PCSK9-hæmmer og 2) patienternes LDL-kolesterolniveau inden opstart af behandling med PCSK9-hæmmere er lavere i studierne end i nuværende dansk praksis.

- AD 1)

I FOURIER og ODYSSEY Outcomes indgår der i ”optimal lipidsænkende behandling” ikke et krav om, at patienter skal prøve supplerende behandling, fx ezetimibe, før behandling med en PCSK9-hæmmer opstartes. I Danmark er opstartskriterierne, at patienten skal prøve tillæg af ezetimibe eller anionbytter inden opstart af en PCSK9-hæmmer (afsnit 4.1). Ezetimibe er kendt for at reducere LDL-niveau med ca. 15-20 % [10,11]. I FOURIER og ODYSSEY Outcomes er henholdsvis 5 % og 3 % af patienterne i tillægsbehandling med ezetimibe inden opstart af en PCSK9-hæmmer.

Det er fagudvalgets forventning, at såfremt patienterne havde været i tillægsbehandling med ezetimibe, ville flere have nået deres LDL-mål og muligvis ikke have behov for tillæg af en PCSK9-hæmmer, eller at flere patienter var kommet ned under den LDL-grænse, hvor de danske retningslinjer anbefaler tillæg af en PCSK9-hæmmer.

Fagudvalget bemærker, at i Danmark sættes også patienter, der ikke kan tåle højdosis statinbehandling (statintolerans) direkte i behandling med PCSK9-hæmmer, hvilket stort set ikke forekom i studierne. Flere patienter i studierne var i behandling med højdosis statin end patientpopulationen ville være det i dansk kontekst.

- AD 2)

I FOURIER og ODYSSEY Outcomes var opstartskriterierne for behandling med en PCSK9-hæmmer et LDL-niveau $\geq 1,8$ mmol/L. De gældende opstartskriterier i Danmark er, at det bør overvejes at opstarte behandling med en PCSK9-hæmmer hos patienter med et LDL-niveau $> 3,5$ mmol/L eller $> 3,0$ mmol/L trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling for henholdsvis patientgruppen svarende til FOURIER (stabil iskæmisk hjertesygdom plus risikofaktorer), diabetes

og albuminuri, perifer arteriel sygdom eller iskæmisk apopleksi eller svarende til patientgruppen i ODYSSEY Outcomes (akut koronar syndrom). Behandlingsmålet for de patientgrupper er et LDL-niveau på < 1,8 mmol/L. I behandlingsvejledningen fra Dansk Cardiologisk Selskab anbefales det ved akut koronar syndrom at opstarte højpotent højdosis statin (fx atorvastatin 80 mg) uanset LDL-niveau og eventuelt med supplerende behandling allerede under indlæggelse eller ved stabil iskæmisk hjertesygdom [12].

Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra FOURIER og ODYSSEY Outcomes ikke kan overføres direkte til danske forhold. I de nuværende danske retningslinjer forudsættes højere LDL-kolesterolniveau inden opstart af behandling med PCSK9-hæmmere end inklusionskriterierne i de to studier. Fagudvalget vurderer, at de to studier kunne have vist større effekt på de kardiovaskulære endepunkter, hvis de var udført i en population, som opfyldte danske opstartskriterier.

6.1.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål som opsat i protokollen følger nedenfor.

Tabel 10. Viser resultater for de primære og sekundære effektmål i FOURIER og ODYSSEY Outcomes studiet.

Resultater fra FOURIER						
Effektmål	Måleenhed	Evolocumab N = 13784 n, (%)	Placebo N = 13780 n, (%)	ARR (95 % CI)	HR (95 % CI)	p-værdi
Død uanset årsag	Andel patienter med hændelsen	444 (3,2)	426 (3,1)	- 0,1 % (NA)	1,04 (0,91-1,19)	0,54*
Kardiovaskulær dødelighed	Andel patienter med hændelsen	251 (1,8)	240 (1,7)	-0,1 % (NA)	1,05 (0,88-1,25)	0,62*
Alvorlige kardiovaskulære hændelser	Andel patienter med hændelsen	1344 (9,8)	1563 (11,3)	1,5 % (NA)	0,85 (0,79-0,92)	< 0,001
Alvorlige kardiovaskulære hændelser (CTTC-kriteriet)	Andel patienter med hændelsen	1271 (9,2)	1512 (11,0)	1,8 % (NA)	0,83 (0,77-0,90)	< 0,001
Akut myokardieinfarkt	Andel patienter med hændelsen	468 (3,4)	639 (4,6)	1,2 % (NA)	0,73 (0,65-0,82)	< 0,001*
Iskæmisk apopleksi	Andel patienter med hændelsen	171 (1,2)	226 (1,6)	0,4 % (NA)	0,75 (0,62-0,92)	NA
Revaskularisering	Andel patienter med hændelsen	759 (5,5)	965 (7,0)	1,5 % (NA)	0,78 (0,71-0,86)	< 0,001*
Resultater fra ODYSSEY Outcomes						
Effektmål	Måleenhed	Alirocumab (N = 9462) n, %	Placebo (N = 9462) n, (%)	ARR (95 % CI)	HR (95 % CI)	p-værdi
Død uanset årsag	Andel patienter med hændelsen	334 (3,5)	392 (4,1)	0,6 % (NA)	0,85 (0,73-0,98)	NA**
Kardiovaskulær dødelighed	Andel patienter med hændelsen	240 (2,5)	271 (2,9)	0,4 % (NA)	0,88 (0,74-1,05)	NA**

Alvorlige kardiovaskulære hændelser	Andel patienter med hændelsen	903 (9,5)	1052 (11,1)	1,6 % (NA)	0,85 (0,78-0,93)	<0,001
Akut myokardieinfarkt	Andel patienter med hændelsen	626 (6,6)	722 (7,6)	1 % (NA)	0,86 (0,77-0,96)	NA**
Iskæmisk apopleksi	Andel patienter med hændelsen	111 (1,2)	152 (1,6)	0,4 % (NA)	0,73 (0,57-0,93)	NA**
Revaskularisering	Andel patienter med hændelsen	731 (7,7)	828 (8,8)	1,1 % (NA)	0,88 (0,79-0,97)	NA**

AR = absolut risiko reduktion, HR = hazard ratio, CTTC (The Cholesterol Treatment Trialists Collaboration) sammensat endepunkt ugøres af død af koronar hjertesygdom, ikke-fatal myokardie infarkt, apopleksi og koronar revaskularisering. Iskæmisk apopleksi indgik ikke som effektmål i FOURIER, her blev alle apopleksier opgjort. I praksis kan opgørelsen af apopleksier i FOURIER dog betragtes som forskellen i iskæmiske apopleksier, da der var meget få apopleksier, der skyldtes blødninger eller hvor typen ikke var kendt og disse var ligeligt fordelt mellem intervention og komparatorarm. *Pga. hierarkisk testing er disse p-værdier nominelle og skal betragtes eksploratorisk, **Der er ikke justeret for multiplicitet, hvorfor p-værdierne ikke er rapporteret i studiet.

Studierne er designet og har styrke til at kunne besvare spørgsmålet, om der er effekt på deres primære endepunkter. De primære effektmål i studierne er markeret med fed i tabel 10.

Gennemgang af effektmål

Død uanset årsag (generel 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. Nedenfor gennemgås resultaterne for henholdsvis FOURIER og ODYSSEY Outcomes for de to effektmål. Resultaterne fremgår af tabel 10.

I FOURIER blev der ikke vist en signifikant effekt for hverken død uanset årsag (ARR -0,1 %, HR 1,04 (0,91-1,19)) eller kardiovaskulær dødelighed (ARR -0,1 %, HR 1,05 (0,88-1,25)).

I ODYSSEY Outcomes er der påvist en nominel statistisk signifikant effekt på effektmålet død uanset årsag (ARR 0,6 %, HR 0,85 (0,73-0,98)). Analysen af effektmålene er udført ved hierarkisk testning af de sekundære effektmål i studiet, og de forudgående effektmålsanalyser inden ”død uanset årsag” havde ikke vist statistisk signifikante resultater. Resultatet skal derfor betragtes nominelt og eksploratorisk, da der ikke er korrigeret for multiplicitet. Den nominelt positive effekt på død uanset årsag kan i studiet ikke alene forklares med en reduktion i den kardiovaskulære dødelighed, da effekten her heller ikke var signifikant og også af mindre størrelsesorden i absolutte tal end den samlede dødelighed.

I ODYSSEY Outcomes var incidensen af det sammensatte primære endepunkt i placebogruppen forskelligt i forhold til LDL-kolesterolniveau ved baseline. Patienter med et baseline LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L havde større incidens for det sammensatte endepunkt end øvrige patienter. Incidensen af det primære sammensatte endepunkt var i alirocumab og placeboarmen på henholdsvis 11,5 % og 14,9 % hos patienter med LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L (ARR 3,4 %, HR 0,76 (95 % CI: 0,65-0,87)). Hos patienter med baseline LDL-kolesterol på 2,0-2,5 mmol/L og $<2,0$ var den absolutte risikoreduktion (ARR) på henholdsvis 0,3 % og 1,3 % (HR 0,96 (95 % CI: 0,82-1,14) og HR 0,86 (95 % CI: 0,74-1,01)). Forskellen indikerer, at patienter med akut koronart syndrom, der trods optimal kolesterolsænkende behandling fortsat har et LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L, vil have den største gevinst af behandling med alirocumab. Dog bemærker fagudvalget, at der samlet set ikke er en overbevisende ”dosis-respons”-effekt ud fra forskelle i LDL-kolesterolværdier ved

baseline i de to studier. Dette kan skyldes den implicite svaghed ved subgruppeanalyser samt studiernes relativt korte opfølgningstid.

Alvorlige kardiovaskulære hændelser

Effektområdet dækker både fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hændelser af typen kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi og revaskularisering ved akut koronart syndrom. Effektområdet kan opgøres både med eller uden hændelsen 'ustabil angina pectoris, der giver anledning til hospitalisering'. Patienter, der bliver behandlet med PCSK9-hæmmere, er patienter i meget høj risiko for kardiovaskulære hændelser (fatale og ikke-fatale), og som ikke opnår behandlingsmålet for LDL-kolesterol med anden maksimal lipidsænkende behandling. Resultaterne fremgår af tabel 10.

I FOURIER blev der påvist en signifikant reduktion i ikke-fatale kardiovaskulære hændelser, hhv. en statistisk signifikant risikoreduktion for akut myokardieinfarkt (ARR 1,5 %, HR 0,73 (0,65-0,82)) og revaskularisering (ARR 1,5 %, HR 0,78 (0,71-0,86)), hvilket afspejler sig i en statistisk signifikant reduktion (ARR 1,5 %, HR 0,85 (0,79-0,92)) for det primære endepunkt: alvorlige kardiovaskulære hændelser.

I ODYSSEY Outcomes blev der vist en statistisk signifikant forskel i reduktion af ikke-fatale kardiovaskulære hændelser, hhv. en nominel statistisk signifikant risikoreduktion for akut myokardieinfarkt (ARR 1 %, HR 0,86 (0,77-0,96)) og for iskæmisk apopleksi (ARR 0,4 %, HR 0,73 (0,57-0,93)), hvilket afspejler sig i en statistisk signifikant reduktion (ARR 1,6 %, HR 0,85 (0,78-0,93)) for det primære endepunkt: alvorlige kardiovaskulære hændelser.

Reduktion af LDL-kolesterol

Som beskrevet i protokollen vil vurdering af effektmålene "død uanset årsag (generelle dødelighed) og kardiovaskulær dødelighed" og "alvorlige kardiovaskulære hændelser" også blive baseret på, hvorvidt reduktionen i LDL-kolesterol og den tilhørende risikoreduktion i effektområdet for både evolocumab og alirocumab, stemmer overens med den effekt, der kan forventes på resultater fra tidligere studier med kolesterolsænkende medicin [6]. I studier er det vist, at ved sænkning af LDL-kolesterol på 1 mmol/L reduceres kardiovaskulære hændelser og kardiovaskulær død med ca. 20 % [6].

I FOURIER var median LDL-kolesterol 2,4 mmol/L (IQR: 2,1-2,8) ved baseline. Efter 48 ugers behandling med evolocumab var den gennemsnitlige LDL-reduktion på 1,45 mmol/L (95 % CI: 1,43-1,47) svarende til en procentreduktion på 59 % sammenlignet med placebo (95 % CI: 58-59). Efter 48 uger var median LDL-kolesterol på 0,78 mmol/L (IQR: 0,49-1,2) for patienterne i evolocumabgruppen, mens LDL-kolesterol i placebogruppen var uændret. Effekten var stabil over studiets opfølgningstid.

I ODYSSEY Outcomes var gennemsnitlig LDL-kolesterol 2,38 mmol/L (SD \pm 0,8 mmol/L) ved baseline. Efter 12 måneders behandling med alirocumab var den gennemsnitlige LDL-kolesterol på 1,2 mmol/L, mens LDL-kolesterol i placebogruppen var 2,5 mmol/L, hvilket er en reduktion på ca. 60 % i forhold til placebogruppen, hvor LDL-kolesterol vedblev at være tæt på konstant over tid. Effekten var forholdsvis stabil over studiets opfølgningstid.

Reduktionen i LDL-kolesterol er derfor sammenlignelig mellem de to behandlinger.

Patienter i supplerende behandling med ezetimibe

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at inddrage resultater for patienter i behandling med ezetimibe, da ezetimibe jf. afsnit 4.2.3 er standardbehandling i Danmark ved behov for tillæg af supplerende behandling ved højdosis statin til højrisikopatienter.

I FOURIER var 1440 patienter (5,2 %) i behandling med ezetimibe. Andelen af disse patienter, som oplevede det primære endepunkt, var på henholdsvis 13,4 % og 13,6 %. Hos patienter i supplerende behandling med ezetimibe og evolocumab blev der således ikke observeret en effekt på det primære endepunkt sammenlignet med patienter, der fik ezetimibe og placebo (HR 0,98; 95 % CI, 0,74-1,31). Til sammenligning var andelen af patienter uden supplerende behandling med ezetimibe der oplevede det primære endepunkt på henholdsvis 9,5 % og 11,2 % (HR 0,84, 95 % CI, 0,78-0,91).

I ODYSSEY Outcomes var 554 patienter (2,9 %) i behandling med ezetimibe. Der er ikke rapporteret resultater specifikt for denne gruppe.

Bivirkninger

I ODYSSEY Outcomes-studiet og FOURIER-studiet blev der ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til de, der er angivet i produktresuméne. Begge studier havde særligt fokus på udvikling af diabetes og neurokognitive bivirkninger, men der blev ikke fundet nogen forskel mellem PCSK9-hæmmerne og placebo. Overordnet set er PCSK9-hæmmere ikke forbundet med alvorlige bivirkninger og giver kun anledning til milde bivirkninger, herunder injektionsreaktioner [18,21]. Frekvensen af reaktioner ved injektionsstedet er i de to studier henholdsvis 2,1 % for patienterne i behandling med evolocumab (1,6 % i placebogruppen) og 3,8 % for behandling med alirocumab (2,1 % i placebogruppen), men fagudvalget vurderer ikke, at det er en klinisk relevant forskel. Dog bemærker fagudvalget, at langtidsbivirkningerne med PCSK9-hæmmere fortsat er ukendte. Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskel mellem alirocumab og evolocumabs bivirkningsprofiler. Dermed har bivirkningerne ikke nogen betydning for ligestilling af lægemidlerne.

Narrativ sammenligning af effekten af evolocumab og alirocumab

FOURIER og ODYSSEY-studiet har inkluderet to forskellige populationer hhv. stabile aterosklerotiske patienter i FOURIER-studiet og patienter med akut koronart syndrom i ODYSSEY Outcomes-studiet. Jf. protokollen er en direkte sammenligning af resultaterne fra studierne derfor ikke mulig og hvorfor de to lægemidler er sammenlignet narrativt.

Den absolutte risikoreduktion i de kardiovaskulære hændelser vil forventes at reflektere patienternes risiko, således at større reduktioner forventes for patienter, der har en høj udgangsrisiko. Derimod forventes den relative risikoreduktion at være mere stabil på tværs af populationer og ved forskellig opfølgningstid. Jf. tabel 5 i afsnit 4.2.2 er det vist for statiner, at den relative risikoreduktion af kardiovaskulære hændelser per mmol/L-reduktion i LDL-kolesterol er relativt stabil ved en opfølgningstid på mellem 2-3 år, som modsvarer opfølgningstiden på de to nye studier FOURIER og ODYSSEY Outcomes.

Fagudvalgets argumentationsrække for ligestilling af evolocumab og alirocumab:

- Lægemidlerne har samme virkningsmekanisme og virker udelukkende ved at sænke LDL-kolesterol over tid.
- I studierne sænkes LDL-kolesterol med henholdsvis 1,45 mmol/L og 1,2 mmol/L (ca. 60 % reduktion) efter omtrent 1 års behandling.
- I studierne giver begge lægemidler anledning til reduktion i ikke-fatale hændelser.

- I begge studier er der ingen effekt på fatale kardiovaskulære hændelser.
- Ovenstående giver anledning til samme risikoreduktion på tværs af de to studier med en HR på ca. 0,85 på det primære sammensatte effektmål ”kardiovaskulære hændelser”.

Ved sammenligning af de to PCSK9-hæmmers effekt på LDL-kolesterol ses, at de sænker LDL-kolesterol i samme udstrækning, ca. 60 %, og at effekten på ikke-fatale kardiovaskulære endepunkter først ses efter 1 års behandling. Begge lægemidler havde ingen effekt på kardiovaskulær mortalitet (alirocumab havde effekt på total-mortalitet, som dog opfattes som et uspecifikt resultat, eftersom det ikke kunne forklares som følge af nedsat kardiovaskulær dødelighed).

Konklusion på baggrund af narrativ sammenligning

Fagudvalgets konklusion er på den baggrund, at behandling med de to PCSK9-hæmmere, evolocumab og alirocumab, fortsat kan ligestilles til patienter, som opfylder behandlingskriterierne.

6.1.4 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE-værktøjet til at evaluere evidensens kvalitet og beskrive tiltroen til effekttestimatet. Data for de enkelte studier er præsenteret i afsnit 6.1.2 og 6.1.3, og datagrundlaget tillader ikke en kvantitativ sammenligning mellem interventionerne.

GRADE-rammeverket indeholder ikke en vejledning til, hvordan man systematisk kan vurdere evidensens kvalitet i sådanne tilfælde, men ud fra GRADE-metodikken er begge inkluderede studier (lægemidler) vurderet ift. de opsatte effektmål (kritiske og vigtige) og den samlede vurdering af evidensens kvalitet for det overordnede kliniske spørgsmål er foretaget på baggrund af de to vurderingers evidenskvalitet. Til at vurdere risiko for bias anvendes Cochranes Risk of bias-værktøj. De to studier er begge vurderet til at have lav risiko for bias.

Da evidensens kvalitet for hver af de to studier ift. de opsatte effektmål begge to er meget lav (dog undtagen for bivirkninger), vurderes den samlede evidenskvalitet til at være meget lav. Fagudvalget har i vurderingen lagt på, at begge studier er udført på populationer, som har et LDL-kolesterolniveau, der ved inklusion ligger under de tilsvarende danske opstartskriterier fra 2016, og at kravet om tillæg af fx ezetimibe og anionbytter inden opstart af med PCSK9-hæmmer er et krav i Danmark, men ikke i studierne. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne ikke er direkte overførbare til dansk klinisk praksis, men at resultaterne sandsynligvis kunne have været mere positive i forhold til de kardiovaskulære endepunkter, hvis studierne var udført i Danmark med opstartskriterierne fra 2016. De to GRADE-profiler kan ses i bilag 4.

7. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold i punkt 5.4.1 for behandling med PCSK9-hæmmere, herunder:

- Opstartskriterier
- Skift mellem lægemidlerne
- Seponering
- Dosering
- Monitorering af effekt
- Patientværdier og præferencer.

Jf. protokollen bygger fagudvalgets anbefalinger for ovenstående så vidt muligt på den identificerede litteratur, men ellers vil anbefalingerne være baseret på fagudvalgets vurdering af god klinisk praksis

7.1 Revurdering af opstartskriterier for behandling med PCSK9-hæmmere

Der er ikke foretaget en systematisk litteraturgennemgang for opstartskriterier. Jf. protokollen er opstartskriterierne som udgangspunkt baseret på det eksisterende RADS-baggrundsnotat fra 2016 (tabel 6 og 7), men kan ændres på baggrund af resultaterne fra de kardiovaskulære endepunktsstudier. Fagudvalget vurderer, at resultaterne fra FOURIER og ODYSSEY Outcomes giver anledning til at revurdere de eksisterende opstartskriterier fra 2016 for behandling med PCSK9-hæmmere i Danmark.

De to studier inkluderede hhv. patienter med nyligt akut koronart syndrom (< 1 år) (ODYSSEY Outcomes) og patienter med tidligere akut myokardieinfarkt/akut koronart syndrom, perifer karsygdom (PAD) og iskæmisk apopleksi samt risikofaktorer (FOURIER). Der er derfor kun direkte evidens for effekten på de hårde kliniske endepunkter (kardiovaskulære hændelser og død) for disse patientgrupper. I forhold til opstartskriterierne fra 2016 er der derfor fortsat ikke direkte evidens for effekt på de hårde kliniske endepunkter for de øvrige patientgrupper i RADS-behandlingsvejledningen, dvs. patienter med familiær hyperkolesterolæmi, diabetespatienter uden iskæmisk hjerte-kar-sygdom samt patienter med stabil iskæmisk hjerte-kar-sygdom (uden andre risikofaktorer) herunder patienter med angina pectoris.

På baggrund af den narrative gennemgang af de hårde kliniske endepunkter (afsnit 6.1.3) vurderer fagudvalget dog, at resultaterne understøtter de tidligere resultater fra statinstudierne (CTTC), der viser en korrelation mellem sænkning af LDL-kolesterol og nedsat risiko for kardiovaskulære hændelser (inkl. død), og at denne korrelation fortsat er gældende over tid [6,13]. Fagudvalget inddrager derfor den velkendte korrelation mellem LDL-sænkning og risikoreduktion af den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet hos de velkendte risikogrupper i revurderingen af opstartskriterierne for de risikogrupper, som ikke er inkluderet i ODYSSEY Outcomes og FOURIER, men som har en meget høj kardiovaskulær risiko for død inden for 10 år, jf. tabel 4 og derfor har gavn af at få sænket LDL-kolesterol til behandlingsmålet < 1,8 mmol/L. Resultaterne fra de to studier, ODYSSEY Outcomes og FOURIER, anvendes således til at bekræfte hypotesen om den gunstige effekt af LDL-sænkning hos højrisikogrupperne generelt. Fagudvalget vurderer, at det er tvivlsomt, at der vil blive udført studier med PCSK9-hæmmere for hver enkelt risikogruppe.

Revurderingen af opstartskriterierne for patientgrupperne i RADS-behandlingsvejledningen sker derfor på baggrund af fagudvalgets kliniske vurdering med udgangspunkt i bl.a. resultaterne fra FOURIER og ODYSSEY Outcomes.

7.1.1 Patienter uden familiær hyperkolesterolæmi, som er i høj risiko for kardiovaskulære hændelser

Det nuværende danske opstartskriterie for behandling med en PCSK9-hæmmer er for denne patientgruppe et LDL-kolesterol > 3,0-3,5 mmol/L trods behandling med maksimal tolerabel lipidsænkende behandling. Da PCSK9-hæmmere medfører en reduktion i LDL-kolesterol på mindst 50 % vil en stor del af patienterne, som opstartes ved dette niveau komme ned på et LDL-kolesterol < 1,8 mmol/L, som er målet for LDL-kolesterol i danske og europæiske guidelines for denne patientgruppe (højrisikogruppen) [2,6,22,23].

Patienter med iskæmisk hjertesygdom, som er inkluderet i studierne:

Fagudvalget bemærker, at der for den samlede patientgruppe i hver af de to studier ses en signifikant effekt på det primære effektmål ”alvorlige kardiovaskulære hændelser” (se afsnit 6.1.3). Inklusionskriteriet for LDL-kolesterol er i begge studier $\geq 1,8$ mmol/L, men det er ikke fagudvalgets holdning, at opstartskriteriet skal sænkes helt ned til $\geq 1,8$ mmol/L:

- Resultaterne i ODYSSEY Outcomes indikerer, at patienter med akut koronart syndrom inden for ét år, der trods optimal lipidsænkende behandling fortsat har LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L, har den største gevinst af behandling med alirocumab fremfor placebo, da den absolutte risikoreduktion for effektmålet ”større kardiovaskulære hændelser” er 3,4 % (95 % CI: 1,5-5,2) med en relativ risikoreduktion på 24 % (HR 0,76 (95 % CI: 0,65; 0,87)) over en 3 års behandlingsperiode [4].
- Ovenstående resultat understøttes af en subgruppeanalyse i FOURIER med højrisikopatienter (akut koronart syndrom inden for to år eller patienter, som har høj aterosklerotisk byrde (her: signifikante stenoser i mindst to koronarkar eller > 1 myokardieinfarkt)), hvor den absolutte risikoreduktion for effektmålet ”alvorlige kardiovaskulære hændelser” ved behandling med evolocumab i forhold til placebo er 3,0 % (95 % CI: 1,3;4,6) [24].

Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne i ODYSSEY Outcomes understøtter, at patienter med højest LDL-kolesterol oplever den største absolutte sænkning af LDL-kolesterol og dermed den største reduktion i risiko. Subpopulationen med et baseline LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L viser konsekvent den højeste risikoreduktion for effektmålene ”død uanset årsag” samt ”alvorlige kardiovaskulære hændelser” ved behandling med alirocumab fremfor placebo både i relative og absolutte tal. Sammenhængen er ikke ligeså tydelig i FOURIER, hvilket kan skyldes en kortere opfølgningstid i forhold til ODYSSEY Outcomes.

Fagudvalget vurderer på baggrund af ovenstående resultater, samt at den kliniske erfaring med PCSK9-hæmmerne fortsat er relativt kort og langtidsbivirkningerne stadig er ukendte, at opstartskriteriet for patientgrupperne bør sænkes i forhold til opstartskriterierne fra 2016 og bør ligge på $\geq 2,6$ mmol/L.

Patienter med iskæmisk hjertesygdom uden risikofaktorer:

Opstartskriteriet fra 2016 er for denne patientgruppe et LDL-kolesterol på $> 3,5$ mmol/L trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling. Jf. tabel 4 har denne patientgruppe en meget høj risiko for kardiovaskulær død inden for 10 år og har gavn af reduktion af LDL-kolesterol (behandlingsmål $< 1,8$ mmol/L) [12].

Patientgruppen er ikke inkluderet i FOURIER eller ODYSSEY Outcomes, hvorfor opstartskriteriet revurderes ud fra en samlet bedømmelse af de to PCSK9-hæmmeres evne til at reducere LDL-kolesterol i de to studier og den deraf forventede relative gevinst på kardiovaskulære hændelser ved LDL-reduktion, samt den viden fagudvalget på nuværende tidspunkt har vedrørende gevinst ved sænkning af LDL-kolesterol hos denne patientgruppe [1,25]. På grund af manglende evidens på de kardiovaskulære endepunkter for behandling med PCSK9-hæmmerne i disse patientgrupper, sænkes opstartskriterierne til 3,0 mmol/L og ikke til $\geq 2,6$ mmol/L.

Særligt for neurologiske patienter:

I RADS-baggrundsnotatet blev evidensen fra de inkluderede statinstudier vedrørende risikoreduktion for patienter med iskæmisk cerebralt infarkt/TCI ikke vurderet som entydig, og behandling med PCSK9-hæmmere isoleret set til denne patientgruppe blev ikke anbefalet [1]. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at studier med højdosis statinbehandling har vist, at sænkning af LDL-kolesterol til behandlingsmålet LDL-kolesterol 1,8 mmol/L hos patienter med aterosklotisk iskæmisk apopleksi eller TCI signifikant mindsker risikoen for ny apopleksi samt andre kardiovaskulære hændelser, hvilket også er anbefalet i danske og internationale guidelines [19,22,23]. I senere subgruppeanalyser blev der vist en særlig stor effekt ved behandling af iskæmiske apopleksipatienter med storkarsygdom (påvist aterosklerose/stenose præcerebralt i karotiderne eller intrakranielt med ultralydsskanning, CT-angio eller MR-angio) [26,27].

Dette respons hos apopleksipatienter skyldes således en sænkning af LDL-kolesterol. Da PCSK9-hæmmernes virkningsmekanisme udelukkende er en sænkning i LDL-kolesterol, vurderer fagudvalget, at det samme respons ved behandling med PCSK9-hæmmere sandsynligvis også finder sted hos apopleksipatienter. Med baggrund i ovenstående samt resultaterne fra FOURIER, hvor ca. 20 % af studiepopulation var patienter med iskæmisk apopleksi, anbefaler fagudvalget, at iskæmisk apopleksi inkluderes som selvstændig indikation til PCSK9-hæmmere.

Patienter med diabetes uden erkendt hjertekarsygdom

Opstartskriteriet fra 2016 er for patienter med diabetes med mikro/makroalbuminuri og LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L. Patientgruppen er ikke inkluderet i FOURIER eller ODYSSEY Outcomes, og opstartskriteriet revurderes derfor ud fra en samlet bedømmelse af de to PCSK9-hæmmers evne til at reducere LDL-kolesterol i de to studier, og den deraf forventede relative gevinst på kardiovaskulære hændelser ved LDL-reduktion, samt den viden fagudvalget på nuværende tidspunkt har vedrørende gevinst ved sænkning af LDL-kolesterol hos diabetespatienter i primær profylakse.

Fagudvalget lægger vægt på følgende:

- Jf. tabel 4 har patienter med diabetes med mikro/makroalbuminuri (organskade) men uden erkendt hjertekarsygdom meget høj risiko for kardiovaskulær død inden for 10 år og har gevinst af reduktion af LDL-kolesterol (behandlingsmål < 1,8 mmol/L).
- På grund af manglende evidens på de kardiovaskulære endepunkter for behandling med PCSK9-hæmmere i denne patientgruppe og en lavere risiko sammenlignet med sekundær profylakse sænkes opstartskriterierne til 3,0 mmol/L og ikke til $\geq 2,6$ mmol/L. Fagudvalget vurderer, at resultatet for effektmålet ”alvorlige kardiovaskulære hændelser” i FOURIER og ODYSSEY Outcomes hos patienter med erkendt hjertekarsygdom er et resultat af en reduktion i LDL-kolesterol, hvilket har vist sig at være en gevinst for diabetespatienter med mikro/makroalbuminuri, som er i høj risiko for hjerte-kar-sygdom [28–32].

Tabel 2: 2019-reviderede opstartskriterier for behandling med en PCSK9-hæmmer hos patienter uden familiær hyperkolesterolemie, som er i høj risiko for kardiovaskulære hændelser

Overvej opstart af behandling med en PCSK9-hæmmer til patienter, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* stadig har et LDL-kolesterolniveau:		
Speciale	LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol	LDL-kolesterol > 3,0 mmol
Kardiologi/ karkirurgi	- Akut koronart syndrom < 1 år - Tidligere akut myokardie infarkt samt ≥ 1 risikofaktor**	- Tidligere akut myokardie infarkt uden andre risikofaktorer

	- Perifer karsygdom (PAD) (amputation, revaskulariseret eller claudicatio OG ankel-brachial index (ABI) < 0.85) samt ≥ 1 risikofaktor**	- Perifer karsygdom (PAD) (amputation, revaskulariseret eller claudicatio OG ABI < 0.85) uden andre risikofaktorer - Stabil angina pectoris****
Endokrinologi	-	- Diabetes mellitus med mikro/makroalbuminuri
Neurologi	- Iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi (TCI) på aterosklerotisk basis***	- Ikke kardio-embolisk iskæmisk apopleksi/TCI samt ≥ 1 risikofaktor** og/eller asymptomatisk betydelig arterosklerose og/eller stenoser i de præ- eller intracerebrale kar.

*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, **Diabetes mellitus, aktiv rygning, polyvaskulær sygdom, > 1 AMI, alder > 65 år,*** Påvist relevant stenose præcerebralt i karotiderne eller intrakranielt vha. ultralydsskanning, CT-angio eller MR-angio,**** Defineret som positiv iskæmitest, KAG med signifikante stenoser eller koronar revaskularisering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

De to studier ekskluderer patienter med hhv. GFR under 20 og 30 ml/min/1,73 m², og der er ikke foretaget subgruppeanalyser på baggrund af nyrefunktion. Fagudvalget vurderer derfor, at der fortsat er begrænset erfaring og dokumentation for PCSK9-hæmmere til patienter med ikke-diabetisk nyresygdom [1]. Fagudvalget fastholder derfor konklusionen fra RADS' baggrundsnotat om ikke at anbefale behandling med PCSK9-hæmmere i disse situationer [1].

7.1.2 Patienter med familiær hyperkolesterolæmi

De to studier inkluderer ikke patienter med familiær hyperkolesterolæmi (FH). Dog vurderer fagudvalget, at patienter med FH med erkendt hjerte-kar-sygdom vil opleve samme gavnlige gevinst ved behandling med en PCSK9-hæmmer som patienter uden FH, hvorfor opstartskriteriet for denne patientgruppe ændres til LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L trods maksimal lipidsænkende behandling. Opstartskriterierne for FH-patienter med mindst to eller mindre end to risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom ændres ikke.

Tabel 3: 2019-reviderede opstartskriterier for behandling med en PCSK9-hæmmer hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi

Overvej opstart af behandling med en PCSK9-hæmmer til patienter med familiær hyperkolesterolæmi, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* stadig har et LDL-kolesterolniveau:		
FH – primær profylakse		FH - sekundær profylakse
LDL-kolesterol > 4 mmol/L	LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L	LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L
< 2 risikofaktorer	≥ 2 af følgende risikofaktorer: - familiær disposition: hjerte-kar-sygdom hos 1. gradsslægtning < 60 år for kvinder og < 55 år for mænd - mandligt køn - ryger - hypertension	Manifest kardiovaskulær sygdom** eller diabetes med mikrovaskulære komplikationer

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 	
--	---	--

*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-hæmmere. **Tidl. myokardieinfarkt, angina pectoris, perifer arteriesygdom, apoplexia cerebri eller TCI (transitorisk cerebral iskæmi) på aterosklerotisk baggrund.

7.1.3 Patienter med statinintolerans

Som udgangspunkt gælder der de samme risikokriterier for at iværksætte behandling med PCSK9-hæmmere hos denne gruppe, som for patienter uden statinintolerans.

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 statinbehandling. 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 (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 specialistopgave 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. langtidseffekt og langtidsbivirkninger.

7.1.4 Generelt for alle patientgrupper

Fagudvalget fremhæver, at behandling med PCSK9-hæmmere ikke bør påbegyndes ved terminal sygdom og/eller forventet kort restlevetid jf. god praksis for anvendelse af forebyggende behandling.

7.2 Dosering

Ved valg af evolocumab anvendes som udgangspunkt 140 mg som subkutan injektion hver anden uge fremfor 420 mg hver måned. Til behandling af patienter ≥ 12 år med homozygot familiær hyperkolesterolemie er den anbefalede dosis dog 420 mg én gang om måneden

Ved valg af alirocumab anvendes som udgangspunkt alirocumab 150 mg hver anden uge eller 300 mg hver fjerde uge fremfor alirocumab 75 mg hver anden

7.3 Skift mellem lægemidlerne

Ved mistanke om allergisk reaktion på lægemiddel eller hjælpestoffer kan behandlingen skiftes til en anden PCSK9-hæmmer. Hos patienter, som oplever bivirkninger, kan dosisreduktion eller skift af lægemiddel eventuelt forsøges.

Fagudvalget vurderer, at ca. 80 % af patienterne i behandling med PCSK9-hæmmere vil kunne skiftes til det rekommanderede førstevalg. Årsagen til, at ikke alle patienter vil kunne skifte til det rekommanderede førstevalg er, at patienter i behandling med en PCSK9-hæmmer kan have været igennem forskellige behandlingsregimer pga. bivirkninger, før de får et præparat, der tolereres og samtidig er effektivt. Desuden vil der også være patienter, som har haft behov for reduktion i dosis pga. intolerance overfor en PCSK9-hæmmer. Derfor vil der indgå et lægefagligt skøn i beslutningen om skift til det rekommanderede førstevalg. Fagudvalget vurderer, at der som udgangspunkt ikke vil være behov for yderligere kontrolbesøg i ambulatorierne ved skift mellem præparaterne, hvis skiftet udelukkende skyldes nyt førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

7.4 Seponering

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.

7.5 Monitorering af effekt og sikkerhed

Fagudvalget anbefaler, at patienten vurderes med opfølgning en 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 fortsat er relativt ny, og klinisk erfaring i Danmark er begrænset, og opmærksomhed på eventuelle langtidsbivirkninger er derfor essentiel. Der spørges specifikt til muskel- og ledgener, neurokognitive gener, forkølelse og influenza.

Ved hver kontrol i ambulatoriet tages der blodprøver for lipider (total, LDL, HDL-kolesterol og triglycerid), lever- og nyretal og hæmoglobin A1c (HbA1c).

Ved uproblematiske forhold: Kontrol i ambulatoriet halvårligt, og efter behandling i 1-2 år kan kontrollerne overvejes at være årlige. Samme procedure ved alle besøg.

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

7.6 Patientværdier og præferencer

Der er ingen væsentlige forskelle på alirocumab og evolocumabs håndtering, dosering, effekt og bivirkninger. Overordnet set er der derfor ingen patientværdier og præferencer, der har betydning for valg mellem de to PCSK9-hæmmere. Jf. afsnit 7.3 vedrørende skift mellem lægemidlerne og fagudvalgets forbehold herfor bør patienterne dog inddrages i beslutningen.

8. Fra evidens til anbefaling

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p>Fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning af de to nye studier, FOURIER og ODYSSEY Outcomes, som undersøger effekten af behandling med PCSK9-hæmmere på endepunkterne 'kardiovaskulær død' og 'kardiovaskulære hændelser' hos patienter med høj kardiovaskulær risiko. Den mediane opfølgningstid i de to studier er henholdsvis 2,2 og 2,8 år.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at behandling med de to PCSK9-hæmmere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Har samme virkningsmekanisme og virker udelukkende ved at sænke LDL-kolesterol over tid. - Giver anledning til en reduktion i LDL-kolesterol på ca. 60 % efter omtrent 1 års behandling. - Giver anledning til en reduktion i ikke-fatale hændelser. - Ikke giver anledning til en effekt på fatale kardiovaskulære hændelser. - Samlet giver ovenstående anledning til samme risikoreduktion på tværs af de to studier på ca. HR 0,85 på det sammensatte primære effektmål "kardiovaskulære hændelser". <p>Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den kliniske ligestilling af de to PCSK9-hæmmere, evolocumab og alirocumab skal opretholdes.</p>
<p>Andre overvejelser</p>	<p>Fagudvalget har revurderet opstartskriterierne fra 2016 for behandling med PCSK9-hæmmere på baggrund af resultaterne i studierne FOURIER og ODYSSEY Outcomes. I revurderingen har fagudvalget lagt vægt på, at den kliniske erfaring med PCSK9-hæmmerne fortsat er relativt kort, og langtidsbivirkningerne stadig er ukendte.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at studieresultaterne indikerer, at patienter, som har et LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L inden opstart af PCSK9-hæmmer, har størst gavn af en behandling med PCSK9-hæmmere. Opstartskriteriet for patienter inkluderet i de to studier, dvs. patienter med nyligt akut koronart syndrom samt patienter med tidligere akut myokardieinfarkt, perifer karsygdom eller iskæmisk apopleksi på aterosklerotisk baggrund samt ≥ 1 risikofaktor for hjerte-kar-sygdom ændres derfor til et LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L trods maksimal lipidsænkende behandling.</p> <p>De øvrige højrisikogrupper, som i RADS-behandlingsvejledningen fra 2016 blev anbefalet igangsættelse med PCSK9-hæmmere, men som ikke er inkluderet i de nye studier (FOURIER og ODYSSEY Outcomes) er: tidligere akut myokardieinfarkt, stabil angina pectoris, diabetes med mikro/makroalbuminuri samt perifer karsygdom eller stabil iskæmisk apopleksi på aterosklerotisk baggrund uden risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Fagudvalget vurderer, at resultaterne i FOURIER og ODYSSEY Outcomes understøtter den dokumenterede sammenhæng mellem sænkning af en patients LDL-kolesterol og patientens reducerede risiko for hjerte-kar-hændelser (inkl. død), der er vist i statinstudier. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at disse patientgrupper vil have gavn af behandling med en PCSK9-hæmmer ved et LDL-kolesterol $> 3,0$ mmol/L trods maksimal lipidsænkende behandling.</p>

	<p>Patienter med familiær hyperkolesterolæmi er heller ikke inkluderet i de to nye studier. Fagudvalget vurderer, at patienter med familiær hyperkolesterolæmi med erkendt hjerte-kar-sygdom vil opleve samme gavnlige gevinst ved behandling med en PCSK9-hæmmer som patienter uden familiær hyperkolesterolæmi. Opstartskriteriet for denne patientgruppe ændres derfor til LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L trods maksimal lipidsænkende behandling. Opstartskriterierne for familiær hyperkolesterolæmi-patienter med ≥ 2 eller < 2 risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom ændres ikke.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>Der er ikke udført en systematisk litteraturgennemgang vedrørende patientværdier og præferencer iht. præspecificerede kriterier i Medicinrådets protokol for behandlingsvejledningen. Generelt for patientgruppen vurderer fagudvalget ikke, at der er klinisk betydende forskelle mellem de to PCSK9-hæmmere og doseringsstyrker, der gør, at patienterne baseret på patientværdier og præferencer vil foretrække det ene lægemiddel fremfor det andet. Dog fremhæver fagudvalget, at mange af patienterne har været igennem forskellige behandlingsregimer pga. bivirkninger, før de opstarter behandling med en tolerabel PCSK9-hæmmer, og det vil derfor kræve patientinddragelse ved beslutning om skifte mellem de to PCSK9-hæmmere ved ændringer i lægemiddelrekommandationen.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensen baserer sig på to studier, der ikke er direkte komparative på grund af store forskelle i studiepopulationerne og derfor ikke tillader en kvantitativ sammenligning af effektestimater. Fagudvalget har derfor foretaget en narrativ sammenligning af resultaterne. Evidensens kvalitet er vurderet ved hjælp af GRADE-værktøjet for hver af de to studier. Evidensens kvalitet for den samlede anbefaling vedr. ligestilling vurderes at være meget lav.</p>

9. Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet vurderer, at behandling med PCSK9-hæmmerne, evolocumab og alirocumab, fortsat er ligeværdige til patienter, som opfylder kriterierne for behandling hermed.

Tabel 1: Højrisikopatienter, der er kandidater til behandling med en PCSK9-hæmmer, jf. opstartskriterier

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis
Anvend til 80 %* af patienterne	- Evolocumab (140 mg hver 2. uge) - Alirocumab (150 mg hver 2. uge)
Overvej	-
Anvend ikke rutinemæssigt	-
Anvend ikke	-

*%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Tabel 2: 2019-reviderede opstartskriterier for behandling med en PCSK9-hæmmer hos patienter uden familiær hyperkolesterolæmi, som er i høj risiko for kardiovaskulære hændelser

Overvej opstart af behandling med en PCSK9-hæmmer til patienter, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* stadig har et LDL-kolesterolniveau:		
Speciale	LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol	LDL-kolesterol $> 3,0$ mmol
Kardiologi/ karkirurgi	<ul style="list-style-type: none"> - Akut koronart syndrom < 1 år - Tidligere akut myokardie infarkt samt ≥ 1 risikofaktor** - Perifer karsygdom (PAD) (amputation, revaskulariseret eller claudicatio OG ankel-brachial index (ABI) < 0.85) samt ≥ 1 risikofaktor** 	<ul style="list-style-type: none"> - Tidligere akut myokardie infarkt uden andre risikofaktorer - Perifer karsygdom (PAD) (amputation, revaskulariseret eller claudicatio OG ABI < 0.85) uden andre risikofaktorer - Stabil angina pectoris****
Endokrinologi	-	- Diabetes mellitus med mikro/makroalbuminuri
Neurologi	- Iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi (TCI) på aterosklerotisk basis***	- Ikke kardio-embolisk iskæmisk apopleksi/TCI samt ≥ 1 risikofaktor** og /eller asymptomatisk betydelig arterosklerose og/eller stenoser i de præ- eller intracerebrale kar.

*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, **Diabetes mellitus, aktiv rygning, polyvaskulær sygdom, > 1 AMI, alder > 65 år,*** Påvist relevant stenose præcerebralt i karotiderne eller intrakranielt vha. ultralydsskanning, CT-angio eller MR-angio,**** Defineret som positiv iskæmitest, KAG med signifikante stenoser eller koronar revaskularisering.

Tabel 3: 2019-reviderede opstartskriterier for behandling med en PCSK9-hæmmer hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi

Overvej opstart af behandling med en PCSK9-hæmmer til patienter med familiær hyperkolesterolæmi, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* stadig har et LDL-kolesterolniveau:		
Primær profylakse		Sekundær profylakse
LDL-kolesterol > 4 mmol/L	LDL-kolesterol $> 3,5$ mmol/L	LDL-kolesterol $\geq 2,6$ mmol/L
< 2 risikofaktorer	≥ 2 af følgende risikofaktorer: <ul style="list-style-type: none"> - familiær disposition: hjerte-kar-sygdom hos 1. gradsslægtning < 60 år for kvinder og < 55 år for mænd - 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

*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-hæmmere. **Tidl. myokardieinfarkt, angina pectoris, perifer arteriesygdom, apoplexia cerebri eller TCI (transitorisk cerebral iskæmi) på aterosklerotisk baggrund.

10. Klinisk sammenligningsgrundlag

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne evolocumab og alirocumab. Lægemidlerne er derfor ligestillede til behandling af både nye og eksisterende patienter med hyperlipidæmi, som opfylder kriterierne for behandling en PCSK9-hæmmer.

Tablet 11: Klinisk sammenligningsgrundlag for en gennemsnitlig højrisikopatient, der er kandidat til behandling med en PCSK9-hæmmer, jf. opstartskriterier

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Evolocumab (Repatha)	<i>140 mg hver anden uge eller 420 mg hver måned</i>	<i>2 uger</i>	<i>140 mg</i>
Alirocumab (Praluent)	<i>75 mg eller 150 mg hver anden uge</i>	<i>2 uger</i>	<i>150 mg</i>

I 2018 blev der til hospitalerne solgt, hvad der svarer til ca. 670 års forbrug af de to lægemidler, hvilket svarer til, at omkring 670 patienter i 2018 var i behandling med en PCSK9-hæmmer i Danmark.

Fagudvalget vurderer på baggrund af kendskab til egne højrisikopatienter, at en ændring i opstartskriterierne for hvornår patienter kan sættes i behandling med en PCSK9-hæmmer, jf. afsnit 7.1, vil betyde, at ca. 15.000 patienter aktuelt vil være kandidater til behandling med en PCSK9-hæmmer. Af disse vil en stor del af patienterne allerede på baggrund af opstartskriterierne fra 2016 være kandidater til behandlingen. Dog vurderer fagudvalget, at en stor del af patienterne i første omgang kan have gavn af optimering af anden kolesterolsænkende behandling, og det reelle antal af patienter, som vil være kandidater til behandling med en PCSK9-hæmmer, er derfor sandsynligvis lavere.

Fagudvalget vurderer, at de afledte omkostninger i forhold til valg mellem de to PCSK9-hæmmere kun afhænger af lægemiddelprisen. Der udarbejdes derfor ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

11. 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. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304224>
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(22):2097–107. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801174>
5. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for udarbejdelse af behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til behandling af hyperlipidæmi. 2018;(august):1–18. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/9732/medicinraadets-protokol-for-udarbejdelse-af-behandlingsvejledning-vedroerende-behandling-af-hyperlipidaemi.pdf>
6. 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 Europea. *Atherosclerosis* [internet]. 2016 [citeret 9. maj 2018];253:281–344. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915016312679>
7. Sundhedsdatastyrelsen. Medstat, Lægemiddelgrupper: Kolesterol-modificerende midler, samlet [internet]. 2017. [citeret 28. januar 2019]. Tilgængelig fra: <http://medstat.dk/da>
8. 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. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw028>
9. Benn M, Watts GF, Tybjærg-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. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-1563>
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, John Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias [internet]. Bd. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016 [citeret 4. november 2020]. s. 2999–30581. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>
11. Dieperink H, Christensen, Jeppe Hagstrup; Feldt-Rasmussen B, Schmidt EB. Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt. Herlev; 2013.
12. Dansk Cardiologisk Selskab. Den Nationale Kardiologiske Behandlingsvejledning 2018 [internet]. København; 2018. Tilgængelig fra: <http://www.cardio.dk/nbv>
13. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JFF, 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. Tilgængelig fra:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/14/1131/4554775>

14. 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. Tilgængelig fra:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410123>
15. 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>
16. 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. Tilgængelig fra:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435231>
17. 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>
18. European Medicines Agency EMA. Repatha produktresumé. 2018; Tilgængelig fra:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf
19. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2006;335(6):549–59.
20. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af hyperlipidæmi Formål Lægemiddelrekommandation RADS Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af hyperlipidæmi RADS Behandlingsvejled. 2017;1–7.
21. European Medicines Agency EMA. Praluent produktresumé. 2018;
22. 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/>
23. Kernan WN, Ovbiagale B, Black HR, Bravata DN. 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;46(7):2160–2236.
24. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* [internet]. 2018;CIRCULATIONAHA.118.034309. Tilgængelig fra:
<http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* [internet]. 2005;352(14):1425–35. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050461>
26. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: A secondary analysis of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial.

Stroke. 2008;39(12):3297–302.

27. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, Sillesen H, Hennerici MG, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40(4):1405–9.
28. Gerstein H., Mann JF., Yi Q, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421–6.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [internet]. 2004 [citeret 6. februar 2019];364(9435):685–96. Tilgængelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604168955?via%3Dihub>
30. Wiviott SD, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
31. Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Ph D, Zinman B, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
32. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [internet]. 2003 [citeret 6. februar 2019];361(9374):2005–16. Tilgængelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603136367?via%3Dihub>

12. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Henrik Steen Hansen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Jens Uffe Brorholt-Petersen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
<i>Ny udpegning i gang</i>	Region Syddanmark
Martin Snoer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lia E. 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 Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Udpegning i gang	Dansk Sygepleje Selskab (DASYS)
Tidligere medlemmer som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Michael René Skjelbo Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Pernille Corell <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Sjælland

Sammensætning af fagudvalg

Juliane Theilade
Overlæge, dr med.
(Formand indtil 31. august 2020)

Lægevidenskabelige Selskaber

13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	24. marts 2021	Præcisering af kontrolbesøg i forbindelse med skift til nyt 1. valg
1.0	3. februar 2021	Godkendt af Medicinrådet.

14. Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

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 conferenceabstracts bliver fjernet fra det endelige søgeresultat.
Søgeproces	Søgningerne i Embase og Medline er udført den 15. juli 2018 og i CENTRAL den 16. juli 2018. Søgningerne blev opdateret d. 9. december 2018. for den mellemliggende periode i forbindelse ODESSSEY-Outcomes-studiet blev publiceret i november 2018.
Informationskilder	Der bliver gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser: <ul style="list-style-type: none"> • 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.

MEDLINE søgestrategi - primær litteratur og systematiske litteraturgennemgange

Søgning udført d. 15. juni 2018 og opdateret d. 9. december 2018.

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 metasynthesis 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

Embase søgestrategi - primær litteratur og systematiske litteraturgennemgange

Søgning udført d. 15. juni 2018 og opdateret d. 9. december 2018.

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)

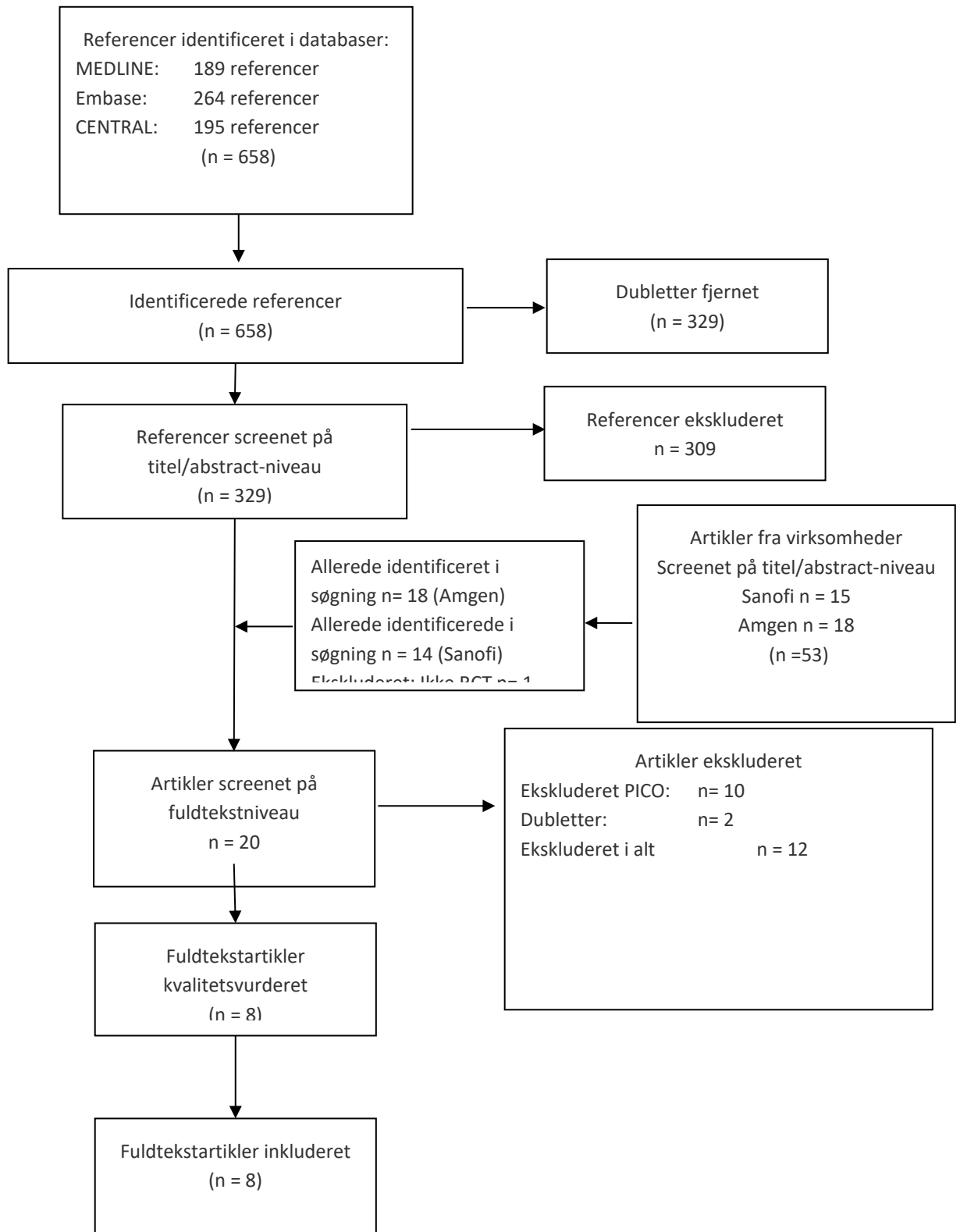
25	24 not (Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Conference Review or Editorial or Letter).pt.
26	25 or 11

CENTRAL søgestrategi - primær litteratur

Søgning udført d. 16. juni 2018 og opdateret d. 9. december 2018

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

15. Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, RCT og systematisk reviews



16. Bilag 3: Baselinekarakteristika

		Alder, år (SD)	Køn, mand, n (%)	Etnicitet (white race) (n, %)	Vægt, gennemsnit (SD)	BMI (SD)	Erkendt hjertekarsygdom, n (%)	Hypertension, n (%)	Diabetes, n (%)	Ryger, n (%)	Statinbehandling, n (%)	Ezetimibe, n (%)	LDL-kolesterol, mmol/L, median (IQR)	Total-kolesterol, mmol/L (IQR)	HDL-kolesterol, mmol/L, (IQR)	Triglycerider, mmol/L, (IQR)	Lipoprotein (a), nmol/L, (IQR)
FOURIER	Evolocumab	62,5 (9,1)	10397 (75,4)	11748 (85,2)	85,0 (17,3)		Perifer arterial aterosklerose: 1,858 (13,5) Iskæmisk apopleksi: 2686 (19,5) Myokardie infarkt: 11,145 (80,9)	11045 (80,1)	5054 (36,7)	3854 (28)	Høj intensitet: 9585 (69,5) Moderat intensitet: 4161 (30,2) Lav intensitet, ukendt: 38 (0,3)	726 (5,3)	2,38 (2,07-2,82)	4,34 (3,90-4,86)	1,14 (0,96-1,37)	1,51 (1,14-2,07)	37 (13-166)
FOURIER	Komparator	62,5 (8,9)	10398 (75,5)	11710 (85,0)	85,5 (17,4)		Perifer arterial aterosklerose: 1784 (12,9) Iskæmisk apopleksi: 2651 (19,2) Myokardie infarkt: 11206 (81,3)	11039 (80,1)	5027 (36,5)	3923 (28,5)	Høj intensitet: 9518 (69,1) Moderat intensitet: 4231 (30,7) Lav intensitet, ukendt: 31 (0,2)	714 (5,2)	2,38 (2,07-2,82)	4,34 (3,90-4,89)	1,14 (0,96-1,37)	1,50 (1,11-2,04)	37 (13-164)
ODYSSEY OUTCOME	Alirocumab	58,5 (9,3)	7072 (74,7)	7500 (79,3)		28,5 (4,9)	Perifer arterial aterosklerose: 373 (3,9) Iskæmisk apopleksi: 306 (3,2) Myokardie infarkt: 1790 (18,9)	6205 (65,6)	2693 (28,5)	2282 (24,1)	Høj intensitet (ator/rosu): 8380 (88,6) Moderat/lav (ator/rosu)-intensitet: 830 (8,8)	269 (2,8)	2,25 (1,89-2,69)		1,11 (0,96-1,30)		
ODYSSEY OUTCOME	Komparator	58,6 (9,4)	7090 (74,9)	7524 (79,5)		28,5 (4,8)	Perifer arterial aterosklerose: 386 (4,1) Iskæmisk apopleksi: 305 (3,2) Myokardie infarkt: 1843 (19,5)	6044 (63,9)	2751 (29,1)	2278 (24,1)	Høj intensitet (ator/rosu): 8431 (89,1) Moderat/lav (ator/rosu)-intensitet: 777 (8,2)	285 (3,0)	2,25 (1,89-2,69)		1,09 (0,93-1,30)		

*IQR: den interkvartile afstand

17. Bilag 4: Evidensens kvalitet, Risk of Bias og GRADE

17.1 Risk of bias

Lægemiddel	Årstal	Studienavn	NCT	Førsteforfatter	RoB-selection	RoB-Performance	RoB-Detection	RoB-Attrition	RoB-Reporting	RoB-Other
Evolocumab	2017	FOURIER	NCT01764633	Sabatine	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
Alirocumab	2018	ODYSSEY OUTCOME	NCT01663402	Schwartz	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav



17.2 Grade

Evolocumab:

Question: Evolocumab sammenlignet med placebo for højrisikopatienter med behov for LDL-senkning trods behandling med maksimal lipidsænkende behandling.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Evolocumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Død uanset årsag

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^{d,e}	none	444/13784 (3.2%)	426/13780 (3.1%)	HR 1.04 (0.91 to 1.19)	1 more per 1.000 (from 3 fewer to 6 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	------------------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	------------------	----------

Kardiovaskulær dødelighed

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^{d,e}	none	251/13784 (1.8%)	240/13780 (1.7%)	HR 1.05 (0.88 to 1.25)	1 more per 1.000 (from 2 fewer to 4 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	------------------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	------------------	----------

Alvorlige kardiovaskulære hændelser (sammensat effektmål)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	not serious	none	1344/13784 (9.8%)	1563/13780 (11.3%)	HR 0.85 (0.79 to 0.92)	16 fewer per 1.000 (from 23 fewer to 9 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	-------------	------	-------------------	--------------------	------------------------	---	-------------	----------

Akut myokardieinfarkt



Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Evolocumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^e	none	468/13784 (3.4%)	639/13780 (4.6%)	HR 0.73 (0.65 to 0.82)	12 fewer per 1.000 (from 16 fewer to 8 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Iskæmisk apopleksi

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^f	none	171/13784 (1.2%)	226/13780 (1.6%)	HR 0.75 (0.62 to 0.92)	4 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	------------------	----------

Rekvascularisering

1	randomised trials	not serious	not serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^e	none	759/13784 (5.5%)	965/13780 (7.0%)	HR 0.78 (0.71 to 0.86)	15 fewer per 1.000 (from 20 fewer to 10 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	--------------------------	------------------------	----------------------	------	------------------	------------------	------------------------	--	-------------	-----------

Alvorlige bivirkninger



Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Evolocumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious ^g	not serious ^h	not serious	none	Der var 24,8 % af patienterne i behandling med evolocumab, der oplevede en alvorlig uønsket hændelse, mens 24,7 % i placebogruppen oplevede en uønsket hændelse. Der var generelt meget få forskelle mellem antallet af uønskede hændelser mellem de to grupper. Data fra studiet blev understøttet af data fra produktresuméet, hvorfor tiltroen til dette effektmål er højt.		⊕⊕ ⊕⊕	HIGH	CRITICAL	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Forklaringer

a. Kun ét studie.

b. Patienterne i studiet har lavere LDL-kolesterolniveau ved opstart af PCSK9-hæmmer end den tilsvarende danske population har, jf. opstartskriterier fra 2016. Det er derfor sandsynligt, at et tilsvarende studie udført med danske opstartskriterier ville have været mere positivt på dette effektmål.

c. Det er et krav i Danmark, at patienter skal have fået tillæg af ezetimibe (og evt. anionbytter) inden opstart af PCSK9-hæmmer. Dette er ikke et krav i studiet, hvor kun ca. 5 % af patienterne er i ezetimibebehandling.

d. Konfidensintervallet for den relative forskel overlapper 1,0.

e. P-værdi skal betragtes som eksploratorisk pga. hierarkisk-testning, hvor kun p-værdierne for det primære effektmål og det "primære" sekundære effektmål er vurderet signifikante.

f. Der er ikke beregnet en p-værdi for dette effektmål.

g. Data i studiet understøttes med data fra produktresuméet.

h. I studiet er rapporteret uønskede hændelser, men effektmål er bivirkninger (bevist relateret til lægemidlerne). Der nedgraderes ikke, da effektmål understøttes af bivirkningsdata fra produktresuméet.

Alirocumab:

Question: Alirocumab sammenlignet med placebo for højrisikopatienter med behov for LDL-senkning trods behandling med maksimal lipidsenkende behandling.



Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aliroc umab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Død uanset årsag

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^d	none	334/9462 (3.5%)	392/9462 (4.1%)	HR 0.85 (0.73 to 0.98)	6 fewer per 1.000 (from 11 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	------------------------	--	------------------	----------

Kardiovaskulær dødelighed

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^{d,e}	none	240/9462 (2.5%)	271/9462 (2.9%)	HR 0.88 (0.74 to 1.05)	3 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	------------------------	------	-----------------	-----------------	------------------------	--	------------------	----------

Alvorlige kardiovaskulære hændelser (sammensat effektmål)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	not serious	none	903/9462 (9.5%)	1052/9462 (11.1%)	HR 0.85 (0.78 to 0.93)	16 fewer per 1.000 (from 23 fewer to 7 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	-------------	------	-----------------	-------------------	------------------------	---	-------------	----------

Akut myokardieinfarkt

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^d	none	626/9462 (6.6%)	722/9462 (7.6%)	HR 0.86 (0.77 to 0.96)	10 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 3 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	------------------------	---	------------------	----------



Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Alirocumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Iskæmisk apopleksi

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^d	none	111/94 62 (1.2%)	152/9 462 (1.6%)	HR 0.73 (0.57 to 0.93)	4 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	----------------------	------	------------------------	------------------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Revaskularisering

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^{b,c}	serious ^d	none	731/94 62 (7.7%)	828/9 462 (8.8%)	HR 0.88 (0.79 to 0.97)	10 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 3 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	------------------------	----------------------	------	------------------------	------------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

Alvorlige bivirkninger

1	randomised trials	not serious	not serious ^f	not serious ^g	not serious ^g	none	23,3 % af patienterne i behandling med alirocumab vs. 24,9 % af patienterne i behandling med placebo oplever en alvorlig uønsket hændelse i studiet. Det er vurderingen at der generelt er få forskelle mellem intervention og komparator, og at bivirkningerne generelt er håndterbare. Data understøttes med data fra produktresumeeet.			⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	------	---	--	--	-------------	----------

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Forklaringer

a. Kun ét studie.

b. Patienterne i studiet har lavere LDL-kolesterolniveau ved opstart af PCSK9-hæmmer end den tilsvarende danske population har, jf. opstartskriterier fra 2016. Det er derfor sandsynligt, at et tilsvarende studie udført med danske opstartskriterier ville have været mere positivt på dette effektmål.



- c. Det er et krav i Danmark, at patienter skal have fået tillæg af ezetimibe (og evt. anionbytter) inden opstart af PCSK9-hæmmer. Dette er ikke et krav i studiet, hvor kun ca. 5 % af patienterne er i ezetimibebehandling.
- d. Der er ikke beregnet en p-værdi for dette effektmål, da den hierarkiske analyse blev stoppet efter den første non-signifikante p-værdi var observeret.
- e. Konfidensintervallet for den relative forskel overlapper 1,0
- f. Data fra studiet understøttes med data fra produktresuméet
- g. I studiet er rapporteret uønskede hændelser, men effektmål er bivirkninger (bevist relateret til lægemidlerne). Der nedgraderes ikke da effektmål understøttes af bivirkningsdata fra produktresuméet.

18. Bilag 5: Inkluderede studier fra litteratursøgningen

1. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* [internet]. 2018;137(4):338–50. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29133605>
2. 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. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304224>
3. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet (London, England)* [internet]. 2017;390(10106):1962–71. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859947>
4. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglu SL, Lewis BS, et al. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [internet]. 2017;2(12):1385–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29117276>
5. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [internet]. 2017;5(12):941–50. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3)



6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(22):2097–107. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801174>
7. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30428396>
8. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER. *Circulation* [internet]. 2018;CIRCULATIONAHA.118.034309. Tilgængelig fra: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk