

Medicinrådets
lægemiddelrekommandation
baseret på RADS' behand-
lingsvejledning vedrørende
PCSK9-hæmmere til hyper-
lipidæmi

Rek



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 rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets lægemiddelrekommandation

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvæjet. Denne lægemiddelrekommandation er udgivet på baggrund af RADS' behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi [1] og efterfølgende beslutninger i Medicinrådet fra den 17. juni 2020 vedr. behandling med PCSK9-hæmmere.

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 9. december 2020

Ikrafttrædelsesdato 1. februar 2021

Dokumentnummer 100521

Versionsnummer 1.0



Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende PCSK9-hæmmere til behandling af hyperlipidæmi

Formål

Denne lægemiddelrekommandation er Medicinrådets anbefaling til regionerne om, hvilke PCSK9-hæmmere der kan anvendes til behandling af patienter med hyperlipidæmi, og hvornår denne behandling kan startes op.

Medicinrådet har igangsat et arbejde med at opdatere RADS' behandlingsvejledning [1], hvor fagudvalgets endelige udkast til ny vejledning endnu ikke er godkendt af Rådet. Grundet et nyt udbud med ikrafttrædelse den 1. februar 2021 har Medicinrådet valgt at udarbejde en rekommandation på baggrund af RADS' behandlingsvejledning og beslutninger truffet af Medicinrådet den 17. juni 2020 [2]. Her har Medicinrådet godkendt fagudvalgets fortsatte ligestilling af de to PCSK9-hæmmere evolocumab og alirocumab og vurderer, at 80 % af hele patientpopulationen skal behandles med det billigste præparat, herunder at patienter, som på nuværende tidspunkt er i behandling med en PCSK9-hæmmer, kan skiftes til det rekommanderede førstevalg. De klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Patienter med hyperlipidæmi, som ikke når behandlingsmålet for LDL-reduktion

Evolocumab og alirocumab er klinisk ligestillede og kan ligestilles som behandling til patienter med hyperlipidæmi, der ikke når behandlingsmålet for LDL-reduktion med den maksimalt tolererede lipidsænkende behandling, og som opfylder kriterierne for opstart. 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.

Opstartskriterierne fremgår af tabel 2 og 3.



Tabel 1. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende højrisikopatienter, der er kandidater til behandling med en PCSK9-hæmmer, jf. opstartskriterier

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Dosering og dispenseringsform
Anvend som 1.-valg til 80 % af patienterne*	Repatha (evolocumab)	140 mg s.c. hver 2. uge
2.-valg	Praluent (alirocumab)	150 mg s.c. hver 2. uge

*Procentsatsen angiver den andel af populationen, der som minimum vil skulle behandles med rekommanderede førstevalg. Det gælder både patienter, som allerede er i behandling med en PCSK9-hæmmer og nye patienter, der er kandidater til behandling med PCSK9-hæmmere.

Tabel 2. Opstartskriterier for behandling med PCSK9-hæmmere 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 familiær hyperkolesterolæmi		Sekundær profylakse familiær hyperkolesterolæmi
LDL-kolesterol > 4 mmol/L	LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L	LDL-kolesterol > 3,0 mmol/L
< 2 risikofaktorer	> 2 af følgende risikofaktorer: <ul style="list-style-type: none">- familiær disposition- mandligt køn- ryger- hypertension- diabetes (type 1 og 2)- Lp(a) > 50 mg/dL- HDL < 1,0 for mænd, 1,2 for kvinder- < 50 % LDL-reduktion på gængs behandling	Manifest kardiovaskulær sygdom** eller diabetes med mikrovaskulære komplikationer

* 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 på aterosklerotisk baggrund.



Tabel 3. Opstartskriterier for behandling med PCSK9-hæmmere hos patienter uden familiær hyperkolesterolæmi, som er i højrisiko for kardiovaskulære hændelser

Overvej opstart af behandling med en PCSK9-hæmmer til patienter uden familiær hyperkolesterolæmi, der trods maksimal tolerabel lipidsænkende behandling* stadig har et LDL-kolesterolniveau:	
LDL-kolesterol > 3,5 mmol/L	LDL-kolesterol > 3,0 mmol/L
Stabil iskæmisk hjertesygdom	Akut koronart syndrom el. polyvaskulær sygdom**
Diabetes med mikro-/makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom eller iskæmisk apopleksi/TCI	Diabetes med iskæmisk hjertekarsygdom

* 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.

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

Øvrige forhold:

Opstartskriterier

Generelt for alle patientgrupper

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

Opstartskriterierne er fastsat i RADS' behandlingsvejledning vedrørende PCSK9-hæmmere til hyperlipidæmi fra 2016. Opstartskriterierne fremgår af tabel 2 og 3.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Fagudvalget vurderer, at der fortsat er begrænset erfaring og dokumentation for PCSK9-hæmmere til patienter med ikkediabetisk nyresygdom. Behandling med PCSK9-hæmmere anbefales sædvanligvis derfor ikke til disse patienter.

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. Der er i klinisk praksis 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 blive kandidater til behandling med PCSK9-hæmmere.

Det er derfor altafgørende, at statinintoleransen er veldokumenteret, før eventuelt behandlingsskift til PCSK9-hæmmer overvejes. Ved mulig statinintolerans skal der være



afprøvet mindst tre forskellige statiner – også i de laveste doser (f.eks. rosuvastatin 2,5-5 mg ugentligt/atorvastatin 5-10 mg ugentligt) – og med forsøg på langsom optitrering.

Man skal endvidere have afprøvet ezetimibe og vurderet patienten med henblik på behandling med anionbytter, før behandling med en PCSK9-hæmmer kommer på tale. Behandlingen er i denne fase en specialistopgave og bør varetages af læger, som har erfaring i håndtering af patienter med mulig statinintolerans. Herudover er det vigtigt, at patienterne bliver orienteret om, at statinerne aktuelt er den 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.

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 dosis-reduktion eller skift af lægemiddel eventuelt forsøges.

Medicinrådet 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 første valg, 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.

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.

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 nyttilkomne 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 hver tredje måned de næste to gange og derefter halvårligt. Samme procedure ved alle besøg.

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



Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af hyperlipidæmi. København; 2016.
2. Medicinrådet. Scenarier for udviklingen i antallet af patienter i behandling med Indholdsfortegnelse. 2020.



Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalget vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi), som udarbejdede RADS' behandlingsvejledning (nedlagt):

RADS' fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)

Sammensætning af fagudvalg

Formand

Ib Christian Klausen, Overlæge dr.med. klinisk lektor (*Dansk Cardiologisk Selskab*)

Medlemmer

Lia Evi Bang, overlæge (*Region Hovedstaden*)

Michael Røder, overlæge, dr.med. (*Region Hovedstaden*)

Pernille Corell, overlæge, ph.d. (*Region Sjælland*)

Joakim Jakob Glamann, overlæge, ph.d. (*Region Sjælland*)

Finn Lund Henriksen, overlæge, klinisk lektor (*Region Syddanmark*)

Klaus Levin, overlæge, ph.d. (*Region Syddanmark*)

Jens Uffe Brorholt- Petersen, overlæge, ph.d. (*Region Midtjylland*)

Søren Nielsen, overlæge, dr.med. (*Region Midtjylland*)

Erik Berg Schmidt, professor, overlæge, dr.med. (*Region Nordjylland*)

Per Hildebrandt, praktiserende speciallæge (*Dansk Cardiologisk selskab*)

Tonny Studsgaard Petersen, 1. reservelæge, ph.d. (*Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi*)

Peter M. Meegaard, cand.pharm. (*Dansk Selskab for Sygehusledelse*)

Ole Snorgaard, overlæge (*Dansk Endokrinologisk Selskab*)

Martin Bødtker Mortensen, læge, ph.d. (*inviteret af formanden*)

Anne Tybjerg Hansen, professor, overlæge, dr. med (*inviteret af formanden*)



Nuværende sammensætning af Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi):

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lipidforstyrrelser (dyslipidæmi)

Sammensætning af fagudvalg

Formand

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

Henrik Steen Hansen
Overlæge, dr.med. Formand fra 1.
september 2020

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Kan ikke udpege

Jens Uffe Brorholt-Petersen
Overlæge, ph.d.

Nyudpegning i gang

Martin Snoer
Overlæge

Lia E. Bang
Overlæge, ph.d.

Esben Søndergaard
1. reservelæge, ph.d.

Sidsel Gaarn Hastrup
1. reservelæge, ph.d.-studerende

Tonny Studsgaard Petersen
Overlæge, klinisk lektor

Inger Olsen Yderstræde
Farmaceut

En patient/patientrepræsentant

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Endokrinologisk Selskab

Dansk Neurologisk Selskab

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Danske Patienter



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk