

Läkemedelsbulletinen

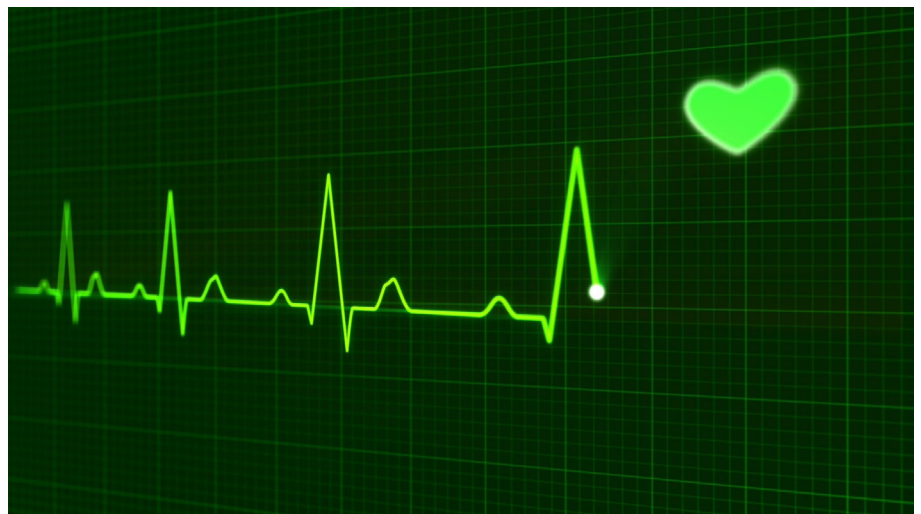
Utgiven av Läkemedelsrådet Region Skåne

www.skane.se/lakemedelsradet

PCSK9-hämmare för en bredare patientgrupp

Evolokumab (Repatha) och alirokumab (Praluent) är de två godkända läkemedlen i gruppen PCSK9-hämmare (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9). Medlen är monoklonala antikroppar som hämmar PCSK9-medierad nedbrytning av LDL-receptorn på levercellernas yta, vilket ökar leverns elimination av LDL-kolesterol från blodbanan. De administreras som subkutana injektioner, antingen varannan vecka eller en gång per månad. PCSK9-hämmare har en kraftig kolesterolsänkande effekt. Effekten på den kardiovaskulära sjukligheten fastställdes efter godkännandet i två randomiserade kliniska prövningar FOURIER samt ODYSSEY OUTCOMES. Under 2018 behandlades ca 300 skånska patienter med PCSK9-hämmare. Sedan januari 2019 ingår Praluent och Repatha i läkemedelsförmånen för en bredare patientgrupp än tidigare. De regionala riktlinjerna är uppdaterade och i förstahand rekommenderas Repatha.

FOURIER är den första publicerade studien (2017) som belyser effekten av PCSK9-hämmare på kardiovaskulära utfallsmått. FOURIER-studien är en randomiserad dubbelblind klinisk prövning som inkluderade 27 564 patienter med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Patienterna rekryterades från 1242 centra i 49 länder. Studien är sponsrad av tillverkaren Amgen. Ett av inklusionskriterierna var att LDL-nivåer skulle ligga på $\geq 1,8$ mmol/l vid baslinjen.



Det primära kombinerade effektmåttet var kardiovaskulär mortalitet, hjärtinfarkt, stroke, sjukhusinläggningar för instabil angina pectoris samt koronar revascularisering.

De inkluderade patienterna var i genomsnitt 63 år gamla, tre fjärdedelar var män. Ca 80 procent hade hjärtinfarkt i anamnesen, 19 procent icke-hemorragisk stroke och 13 procent perifer arteriell kärlsjukdom. De flesta d v s ca 80 procent hade hypertoni, ca 37 procent hade diabetes. Alla patienterna behandlades med statin varav ca 70 procent i högintensiv regim, ca 5 procent tog också ezetimib. Utöver detta behandlades nästan alla patienter (92 procent) med trombocyttaggregationshämmare, betablockad 76 procent, RAAS-blockad och eller MRE 78 procent. LDL- vid baslinjen låg på ca 2,4 mmol per liter.

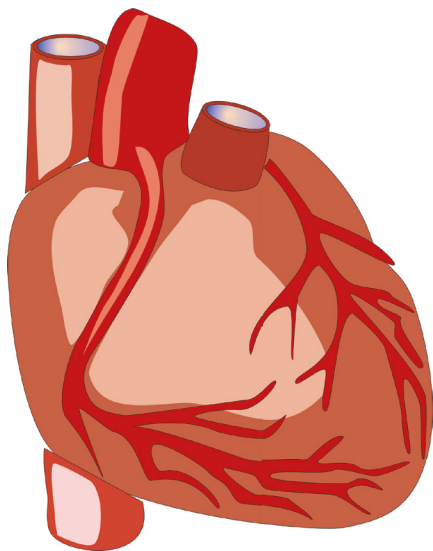
Studien skulle fortgå tills minst 1 630 patienter drabbats av någon av händelserna i det sekundära effektmåttet, det vill säga kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Studien avbröts efter uppföljningstid på ca i median 2,2 år.

LDL-nivåerna minskade med 59 procent i gruppen behandlade med evolokumab och hamnade på 0,78 mmol/l bland de som har fått läkemedlet.

Det primära effektmåttet minskade med i absoluta tal med 1,5 procentenheter från 11,3 procent till 9,8 procent vilket innebär NNT= 67 för studietiden. Varken den kardiovaskulära eller den totala mortaliteten var inte statistiskt skilda mellan grupperna.

Inga signifikanta skillnader mellan de två behandlingsgrupperna noterades gällandedentotalabiverkningsfrekvensen, förekomsten av allvarliga biverkningar eller avhopp pga. biverkningar. Den enda biverkan som ökade i den aktivt behandlade gruppen var reaktioner vid injektionsstället (2,1 vs 1,6 procent). Antikroppar utvecklades hos 43 patienter i evolokumabgruppen men de var inte neutraliserande.

EBBINGHAUS var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning som inkluderade ca 1 900 patienter från FOURIER-studien. Studiens syfte var att utvärdera säkerheten m a p



kognitiva funktioner och visade att evolokumab inte hade någon negativ påverkan på varken minnet eller andra kognitiva funktioner.

ODYSSEY OUTCOMES (2018) är en randomiserad, dubbelblind studie som utvärderar effekter av alirokumab (Praluent) hos patienter med nyligen genomgångna akuta koronara syndrom.

18 924 patienter randomiserades till behandling med alirokumab, 75 mg subkutant varannan vecka eller placebo som tillägsbehandling med maximalt tolererad statindos.

Det primära effektmåttet bestod av icke-fatal hjärtinfarkt, stroke, koronar död och sjukhusinläggningar pga. instabil angina pectoris. Studien pågick under 48 månader och medianuppföljningstiden var 2,8 år.

Inklusionskriterier var akuta koronara syndrom som krävde sjukhusvård 1-12 månader före randomiseringen samt bland annat LDL-kolesterol över 1,8 mmol per liter.

De inkluderade patienterna var i genomsnitt ca 59 år gamla, 25 % var kvinnor, ca 64 % hade hypertoni, ca 28 % diabetes. De akuta koronara syndrom inträffade i genomsnitt 2,6 månader före randomiseringen; STEMI 34 %, non-STEMI 48 %, ca 70 % genomgick PCI alt. CABG.

LDL-nivå vid baslinjen var $2,38 \pm 0,80$ mmol per liter. Vid 4, 12, 48 månader låg LDL-nivå på 1,0; 1,2; 1,7 mmol per liter i alirokumab-gruppen vs 2,4; 2,5; och 2,7 mmol per liter i placebogruppen.

Primärt effektmått inträffade hos 9,5 % av patienterna i alirokumab-gruppen vs 11,1% i placebogruppen vilket var statistiskt signifikant och innebär en absolut riskreduktion på 1,6 procentenheter. 49 patienter behöver behandlas med alirokumab under 4 år för att undvika en primär händelse. Ingen statistiskt säkerställd effekt av aktiv behandling på total eller kardiovaskulär mortalitet sågs under studietiden. Den enda biverkan som förekom oftare i behandlingsgruppen var lokala reaktioner vid injektionsstället 3,8 % i alirokumab-gruppen vs 2,1 % i placebogruppen.

Trepartsöverläggningar har genomförts mellan TLV, företagen och landstingen. Inom ramen för dessa överläggningar har företagen och landstingen tecknat nya avtal om återbetalning av en del av kostnaden för Repatha respektive Praluent till landstingen. Läkemedelskostnaden efter återbäring skiljer sig mellan Repatha och Praluent.

NT-rådet rekommenderar landstingen att i första hand välja Repatha som är det mest kostnadseffektiva alternativet. Avtalen började gälla 1 januari 2019.

NT-rådets rekommendation till landstingen är:

- att PCSK9-hämmare kan vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde i enlighet med begränsningen i TLV:s förmånsbeslut.
- att i valet mellan Repatha och Praluent i första hand välja Repatha som är det mest kostnadseffektiva alternativet av PCSK9-hämmarna. När det finns medicinska skäl att inte använda Repatha kan Praluent vara ett alternativ.
- att behandling med PCSK9-hämmare initieras av specialist inom kardiologi, endokrinologi eller internmedicin.

Region Skåne följer NT-rådets rekommendation och anser att behandling med Praluent eller Repatha ska initieras och följas upp av specialister i kardiologi, endokrinologi eller internmedicin med särskilt intresse och lipidkompetens.

För de flesta patienter där farmakologisk behandling av lipider bedöms nödvändig är behandling med statiner och ezetimib oftast tillräcklig. Praluent och Repatha ingår dock numera i läkemedelsförmånen för en bredare patientgrupp än tidigare.

Enligt TLV ingår Repatha från 1 januari 2019 i högkostnadsskyddet till:

- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre.
- patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre.
- patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi

Enligt TLV ingår Praluent från 1 januari 2019 i högkostnadsskyddet till:

- patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l eller högre.
- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre.
- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med tillkommande kardiovaskulära riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller ateroskleros i flera kärlområden, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre

Regionala riktlinjer för alirokumab (Praluent) och evolokumab (Repatha) vid hyperlipidemi i Region Skåne finns på www.skane.se/lakemedel.

*För Terapigrupp Hjärt- och kärlsjukdomar
Ole Hansen och Jolanta Wågström*

Bättre ge zoledronsyra än betala för Prolia?

- om osteoporosläkemedel och kostnader för vårdcentraler

Vid förskrivning är dessa osteoporosläkemedel klassificerade som basläkemedel vilket innebär att vårdcentralen har kostnadsansvar för sina listade patienter – oavsett vem som förskriver.

Eftersom zoledronsyra och Prolia oftast ges på vårdinrättning är rekommendationen att de rekvideras till vården och därmed blir kostnadsfria för patienten. Receptförskrivning av Prolia förekommer dock och då får den vårdcentral där patienten är listad kostnadsansvar. Årlig behandlingsskostnad för receptförskrivet Prolia är drygt 4 490 kronor per patient. Årskostnad för rekviderad zoledronsyra är med nuvarande upphandlingsavtal 345 kronor per patient.

22,5 % av alla kvinnor och 6,9 % av alla män över 50 år lever med osteoporos. Under 2017 inträffade ca 120 000 osteoporosfrakturer i Sverige, till en sammanlagd sjukvårdskostnad av 22,3 miljarder kronor.

Endast en mindre del av alla patienter som borde få profylaktisk behandling efter osteoporosfraktur får detta i Skåne. Sedan flera år finns ett vårdprogram och rekommenderad läkemedelsbehandling är:

- 1:a hand- bisfosfonat veckotablett (alendronsyra eller risedronsyra)
- 2:a hand- infusion bisfosfonat (zoledronsyra) 1 gång/år
- vid grav njurinsufficiens eller allergi mot bisfosfonat - Inj denosumab (Prolia)

Alla kompletteras med kalcium vitamin D-tillskott.

Område läkemedel

Sondnäringar utan sjukdomsspecifik sammansättning

Isosource Mix rekommenderas inte som ett förstahandsval

Sondnäring (enteral nutrition) bör övervägas om intaget av mat och dryck är lägre än behovet under minst en vecka. Sondnäring kan användas som enda näringskälla eller i kombination med mat, dryck, kosttillskott och/eller parenteral nutrition. Behandlingen förutsätter en fungerande mag-tarmkanal.

Hur mycket och vilken typ av sondnäring som ska ges ordinerar utifrån en individuell bedömning av energi-, protein- och vätskebehov. Hänsyn till sjukdomstillstånd, peroral intag eller annan näringstillförsel ska tas. För att tillgodose näringsbehovet kan olika sondnäringssorter behöva kombineras.

I "Skånelistan speciallivsmedel" finns fördjupad information om sondnäringar utan sjukdomsspecifik sammansättning samt rekommenderade förstahandsval för undergrupper inom denna produktkategori.

Isosource Mix

Isosource Mix är en sondnäring för i första hand vuxna vars näringsinnehåll motsvarar undergruppen "Normalt energi och proteininnehåll". Produkten innehåller, utöver sedvanliga protein- och fiberkällor, små mängder kycklingköttpulver, persikopuré, ärtpulver, koncentrerad apelsinjuice samt pulver av gröna bönor. Marknadsförande företag hävdar att dessa

ingredienser kan minska toleransproblem vid enteral nutrition. Vetenskapliga studier som styrker detta påstående saknas.

Jämfört med övriga sondnäringar utan sjukdomsspecifik sammansättning är Isosource Mix dyrast. Sondnäringen står för den största volymen inom produktgruppen.

Isosource Mix rekommenderas inte som ett förstahandsval. Produkten kan övervägas i vissa specifika situationer vid toleransproblem som inte förbättras trots åtgärder enligt "Vårdprogram enteral nutrition" samt "Vårdhandboken". Om Isosource Mix sätts in ska effekten utvärderas. Vid utebliven effekt ska behandlingen avslutas och annan produkt övervägas.

För fördjupad information, läs här:

- Skånelistan speciallivsmedel
- Enteral nutrition vuxna - vårdprogram
- Vårdhandbokens kapitel om enteral nutrition

*Jeanette Sjölander
för Terapigrupp Livsmedel för speciella
medicinska ändamål*

Läkemedel i Skåne 2019 – en kort summering



Precis som de senaste åren, så gick årets version av Läkemedel i Skåne av stapeln på MalmöMässan i Hyllie. Totalt kom drygt 2200 personer till Läkemedel i Skåne den 20-21 mars för att lyssna på seminarierna och för att träffa kollegor.

I år var det 20-årsjubileum för "Läkemedel i Skåne", som har vuxit till att vara ett av Sveriges största medicinska möte. Jubileet uppmärksammades med en uppskattad bakelse till eftermiddagskaffet. Tack till alla som deltog på mäss-dagarna! Utan er, inget Läkemedel i Skåne!

Förelärsbilder finns under Utbildningsmaterial/Läkemedel i Skåne 2019 - föredrag på: <http://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/lakemedel/>

Välkomna åter 2020! Även då onsdag-torsdag i vecka 12 d v s den 18-19 mars på MalmöMässan i Hyllie.

Regionala lokala arbetsgrupper (LAG) inom ögonsjukvård

Två regionala lokala arbetsgrupper har det senaste året startats inom ögonsjukvård, LAG makula och LAG glaukom. Grupperna är sammansatta av läkare och sjuksköterskor inom offentlig och privat vård. Gruppernas uppgift är att arbeta för jämlik vård i regionen, exempelvis genom att jämföra behandlingspraxis och/eller resultat på olika enheter, samt att implementera nationella och regionala vårdprogram och vid behov ta fram nya riktlinjer. Grupperna ska bevaka kunskapsläget inom respektive område, verka för kompetensutveckling och vara ett bollplank till Expertgrupp Ögon i olika frågor, till exempel gällande läkemedel.

LAG glaukom har uppdaterat regionala vårdprogram för glaukom och okulär hypertension. Arbetet kommer att gå ut på remiss till sommaren och förväntas träda i kraft vid årsskiftet 2019/20. Gemensam glaukomrond, uppdaterat enhetligt informationsmaterial till patienter och lika riktlinjer för remisshantering står också på agendan.



LAG makula har uppdaterat Region Skånes vårdprogram för behandling av våt AMD och arbetar på att ta fram en gemensam patientinformation kring sjukdomen och dess behandling. Vårdprogrammet kan gå ut på remiss i juni 2019. Gruppen diskuterar också hur en framtida gemensam journal kan komma att se ut, i samband med att det nya journalsystemet genomförs. LAG makula har fått i uppdrag att ta ställning till hur det kommande läkemedlet abicipar kan komma att påverka AMD-verksamheten framöver.

Särskilt oroväckande för närvarande är att olika läkemedel inte tillhandahålls under långa perioder, samt att informationen kring detta fungerar bristfälligt.

*För Expertgrupp Ögon
Maria Schiffer och Carin Gustavsson*

Nytt metodstöd

Koll på läkemedelslistan

–fickfolder med praktiska tips för aktuell läkemedelslista i PMO respektive Melior



- **Nytt förskrivarstöd för att förbättra läkemedelslistornas kvalitet**
- **Inkluderar även praktiska tips för aktuell läkemedelslista i Pascal**
- **I fickfolder för Melior finns även avsnitt för Utskrivningsinformation**
- **Finns på Vårdgivare Skåne: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/lakemedel/lakemedelsakerhet/>**
- **Kan beställas på Trycksaksbeställning**

Aktuellt från Läkemedelsrådet

Ny off label-försäkring ökar patienters trygghet

Alla regioner har nu tecknat en tilläggsförsäkring som ger skydd vid skador orsakade av läkemedelsanvändning utanför godkänd indikation, så kallad off label.

Det har funnits en lucka som uppstått i försäkringsskyddet hos främst vuxna patienter som fått skador av läkemedel utskrivna utanför godkänd indikation.

Läkemedelsförsäkringen varken prövar eller ersätter skador vid off-label användning som kan antas ha sin upprinnelse i en generell rekommendation från myndighet eller hälso- och sjukvård om användning av läkemedel utanför godkänd

indikation. Undantaget är om Läkemedelsverket funnit att det finns en positiv risk-nytta-balans med off label-användningen.

Landstingens ömsesidiga försäkringsbolag Löf kommer att börja reglera anmälningar från patienter över 18 år där Läkemedelsförsäkringen från den 1 januari i år avböjt och inte lämnat ersättning.

*Stefan Nilsson
Ordförande i Läkemedelsrådet*