

Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 2016-11-22

Uppdaterat 2018-10-09

Riktlinjerna giltiga till och med 2018-12-31

Regionala riktlinjer för alirokumab (Praluent) och evolocumab (Repatha) vid hyperlipidemi i Region Skåne

Rekommendation om plats i terapin

Praluent och Repatha rekommenderas att användas i sekundärpreventivt syfte hos patienter efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Praluent och Repatha är på denna indikation en tilläggsterapi som förskrivs på recept inom läkemedelsförmånen. Repatha kan också förskrivas till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres kan också bli aktuella för behandling, men denna sistnämnda patientgrupp ingår inte i subventionsbeslutet. Regelverket för undantagshantering för läkemedel utanför förmånen tillämpas i dessa fall.

<http://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lakemedel/sarskild-landstingssubvention/forskrivning-och-fakturering-av-lakemedel-och-liknande-produkter-for-sarskildlandstingssubvention.pdf>

Bakgrund och klinisk effekt

Blofettsubstanser, såsom höga plasmanivåer av LDL-kolesterol, är en känd riskfaktor för aterosklerotisk kärlsjukdom. Enzymet Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin typ 9 (PCSK9) ingår i regleringen av LDL-kolesterol halten i blodet genom en faciliterad nedbrytning av LDL-receptorer på levercellsytan. Denna nedbrytning leder i sin tur till ett reducerat upptag av LDL-partiklar i levern och därmed en ökad LDL-koncentration i blodet. Mutationer som medför en överaktivitet av genen för PCSK9 har kopplats till familjär hyperkolesterolemi med höga nivåer av LDL-kolesterol medan mutationer som hämmar funktionen av PCSK9 resulterar i låga plasmanivåer av LDL-kolesterol.

Praluent och Repatha är två olika monoklonala antikroppar som binder sig direkt till enzymet PCSK9 i blodcirkulationen. Bindningen leder till ett ökat antal LDL-receptorer på levercellsytan och därmed ett större upptag av LDL-kolesterol i levern.

Praluent och Repatha administreras som subkutana injektioner, antingen varannan vecka eller en gång per månad. Effekten av Praluent och Repatha är dokumenterad i ett flertal studier med varierande patientpopulation inkluderande patienter med hyperlipidemi med och utan hjärt- kärlsjukdom, statinintoleranta patienter samt patienter med såväl homozygot (Repatha) som heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Primär effektvariabel i studierna har varit förändring av LDL-kolesterol samt övriga lipidparametrar. I studierna där patienterna redan var i behandling med statin och ev även ezetimib har läkemedlen sänkt LDL-kolesterol 30-70 procent jämfört med placebo.

Säkerhetsprofilen för Praluent och Repatha har i studierna legat i nivå med kontrollgrupperna, ett begränsat antal patienter avbröt studierna på grund av biverkningar.

Det är ännu oklart om den LDL-sänkningen som ses vid behandling med PCSK9-hämning leder till en minskad sjuklighet eller dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar. Under 2017 förväntas de första resultaten av stora pågående studier med hårda, kliniska utfall.

Indikationer och hälsoekonomi

Enligt FASS är godkänd indikation för Praluent och Repatha:

Primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, som tillägg till diet:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som inte når önskade nivåer för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statintoleranta, eller när statinbehandling är kontraindicerad.

Repatha är också avsett för:

- Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar

Praluent och Repatha ingår i högkostnadsskyddet med begränsning: Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.

Den rekommenderade startdosen av Praluent är en spruta innehållande 75 mg varannan vecka. För patienter som kräver större LDL-sänkning (>60%) kan behandlingen påbörjas med en spruta innehållande 150 mg varannan vecka eller 300 mg (2 sprutor) var fjärde vecka.

Den rekommenderade dosen av Repatha är en spruta innehållande 140 mg varannan vecka.

Det effektmässigt likvärdiga alternativet tre sprutor (420 mg) en gång per månad innebär 50% högre kostnad och rekommenderas inte.

Ovanstående dosering innebär en medicinkostnad på ca 4000 kr per månad och patient.

För patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi kan en högre dosering behövas.

Koppling till nationella och internationella riktlinjer

Ett nationellt införande- och uppföljningsprotokoll med rekommendationer från NT-rådet finns publicerad.

NT-rådet rekommenderar landstingen:

- Att använda Praluent eller Repatha som tilläggsbehandling för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.
- Att använda Repatha för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.
- Utöver ovan nämnda patientgrupper som omfattas av högkostnadsskyddet, använda Praluent eller Repatha vid behandling av patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres och finansiera läkemedelsbehandlingen i enlighet med landstingets rutiner.
- Att teckna de avtal om riskdelning mellan landstingen och respektive företag som tagits fram i samverkan med TLV
- Att vid användning av Repatha, dosera läkemedlet varannan vecka.
- Att behandling initieras av specialist i kardiologi, endokrinologi eller internmedicin.
- Att följa upp behandlingen i enlighet med det landstingsgemensamma införande- och uppföljningsprotokollet.

Aktuella förskrivare

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.

Under införandeperioden bör patienter i sekundärpreventiv behandling efter hjärtinfarkt som trots optimerad behandling med statin och ezetimib fortfarande har LDL-kolesterol > 4mmol/l remitteras till närmaste kardiologiklinik/sektion för bedömning.

Patienter med homozygot FH och patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres bör remitteras till Lipidmottagningen, SUS Malmö.

Aktuell patientpopulation

Patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi samt patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres. Indikationerna för LDL-afäres definieras olika i olika guidelines, men i Region Skånes rekommenderas riktlinjerna från *Heart-UK, LDL apheresis working group, (2008)* som tillämpas på Lipidmottagningen, SUS. I dessa riktlinjer rekommenderas LDL-afäres till följande patienter:

- Alla med homozygot FH
- Alla med heterozygot FH eller hereditet för prematur hjärtdöd och samtidigt progressiv koronarsjukdom samt LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l eller mindre än 40 % LDL reduktion på maximal farmakologisk behandling
- Patienter med progressiv koronarsjukdom (med eller utan FH), Lp(a) > 150 nmol/L och LDL-kolesterol > 3,2 mmol/L trots maximal farmakologisk behandling

Dessa patienter är relativt få till antalet jämfört med den större gruppen av patienter med genomgången hjärtinfarkt och kvarstående LDL-kolesterol på 4 mmol/L eller högre trots en optimerad behandling med statin och ezetimib.

Hantering

Praluent och Repatha ska förskrivas på recept och inom förmånsbegränsningen då det används som tilläggsbehandling till patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDLkolesterol på 4,0 mmol/l eller högre. Repatha förskrivas på samma sätt till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Patienter som får eller är aktuella för LDL-afäres, men som istället ställs på behandling med Praluent eller Repatha täcks inte av läkemedelsförmånen. Regelverket för undantagshantering för läkemedel utanför förmånen tillämpas i dessa fall.

Uppföljning

Patienter med familjär hyperkolesterolemi redovisas till kardiogenetikregistret enligt inrapporteringsmall www.ucr.uu.se/kardiogenetik/.

Revidering av riktlinjerna

Revidering av riktlinjerna kommer att ske när en ny eller uppdaterad NT-rekommendation finns. Subventionsbeslutet för Praluent och Repatha är tidsbegränsat till 2017-12-31.

Referenser

1. Nationella införande- och uppföljningsprotokollet

evolocumab http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Inforand_euppfoljningsprotokoll-PCSK9-evolocumab-version-2.pdf

2. Tidig bedömningsrapport

http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Evolocumab-vidhyperlipidemi-tidig-bedomnigsrapport-150511.pdf

3. **G.R. Thompson, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. Atherosclerosis 2008;198(2): 247–255.**
4. **Nationella införande- och uppföljningsprotokollet alirokumab**
<http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer/Alirokumab-Praluent/>