

Hyperkolesterolemi och PCSK-9 hämmare

Peter Benedek, överläkare 200506

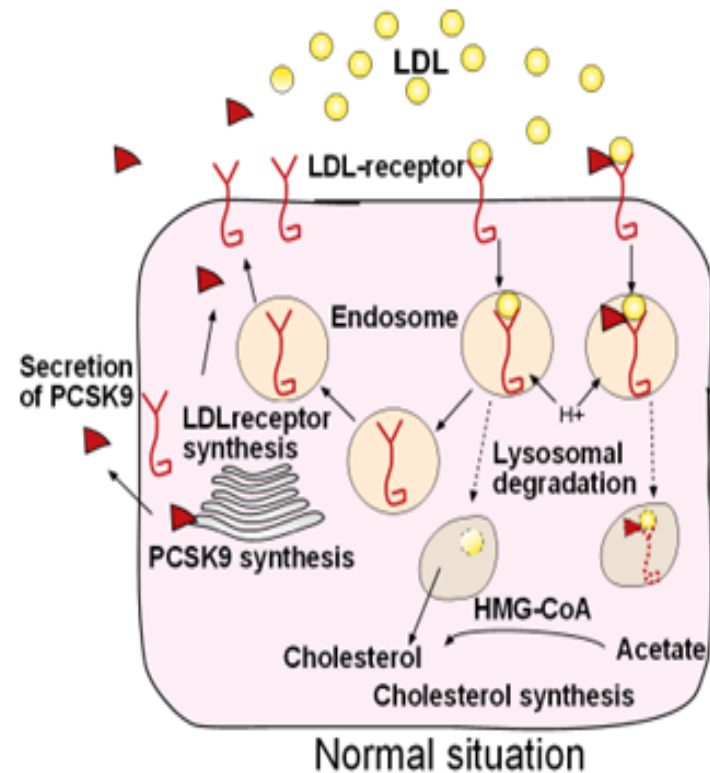
Bakgrund, funktion och indikation

Frågor: SMS 070-903 204 1500

Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia

Marianne Abifadel^{1,2}, Mathilde Varret¹, Jean-Pierre Rabès^{1,3}, Delphine Allard¹, Khadija Ouguerram⁴, Martine Devillers¹, Corinne Cruaud⁵, Suzanne Benjannet⁶, Louise Wickham⁶, Danièle Erlich¹, Aurélie Derré¹, Ludovic Villéger¹, Michel Farnier⁷, Isabel Beucler⁸, Eric Bruckert⁹, Jean Chambaz¹⁰, Bernard Chanut¹¹, Jean-Michel Lecerf¹², Gerald Luc¹², Philippe Moulin¹³, Jean Weissenbach⁵, Annick Prat⁶, Michel Krempf⁴, Claudine Junien^{1,3}, Nabil G Seidah⁶ & Catherine Boileau^{1,3}

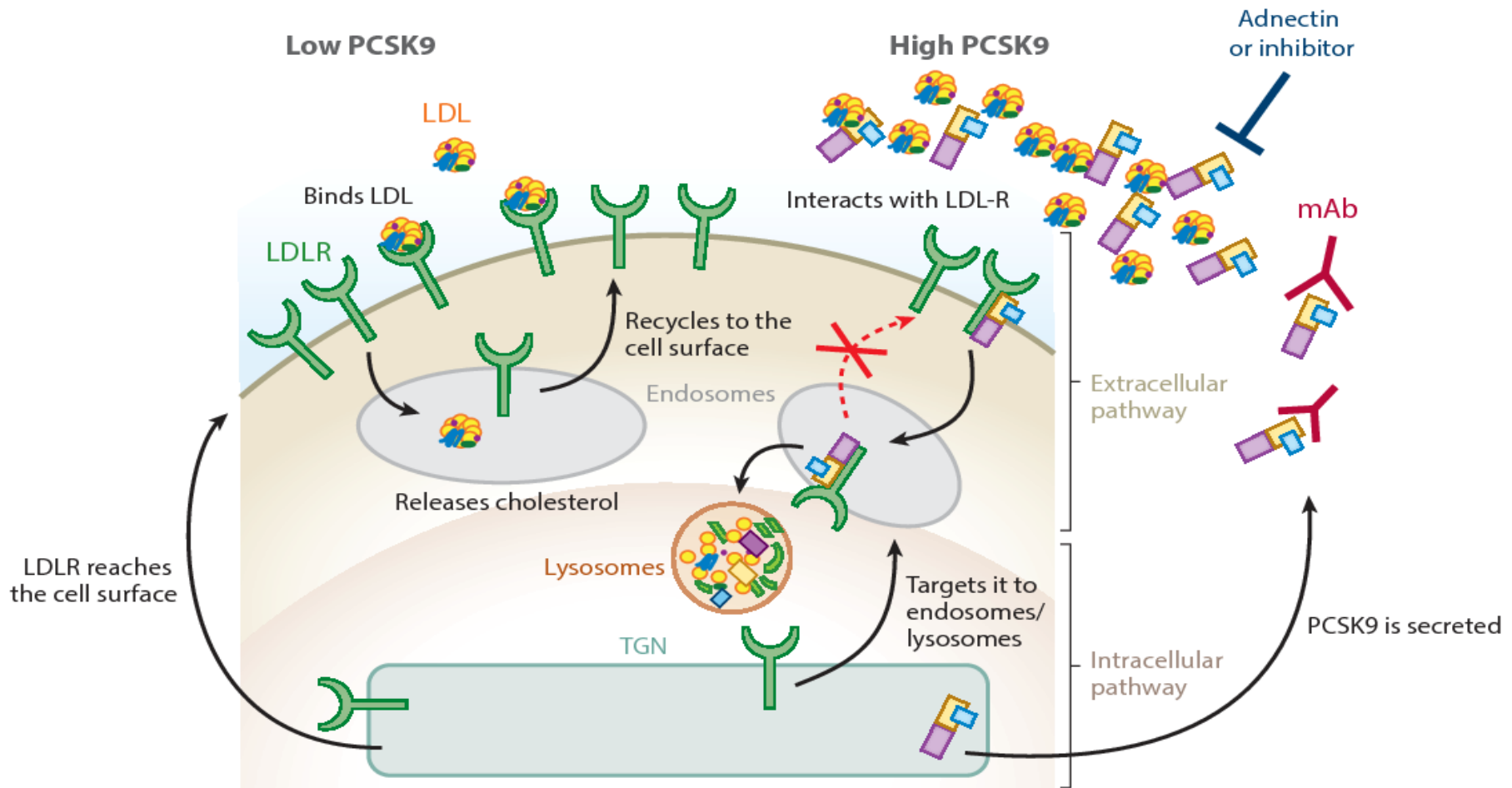
Autosomal dominant hypercholesterolemia (ADH; OMIM144400), a risk factor for coronary heart disease, is characterized by an increase in low-density lipoprotein cholesterol levels that is associated with mutations in the genes *LDLR* (encoding low-density lipoprotein receptor) or *APOB* (encoding apolipoprotein B). We mapped a third locus associated with ADH, *HCHOLA3* at 1p32, and now report two mutations in the gene *PCSK9* (encoding proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) that cause ADH. *PCSK9* encodes NARC-1 (neural apoptosis regulated convertase), a newly identified human subtilase that is highly expressed in the liver and contributes to cholesterol homeostasis.



L. Persson

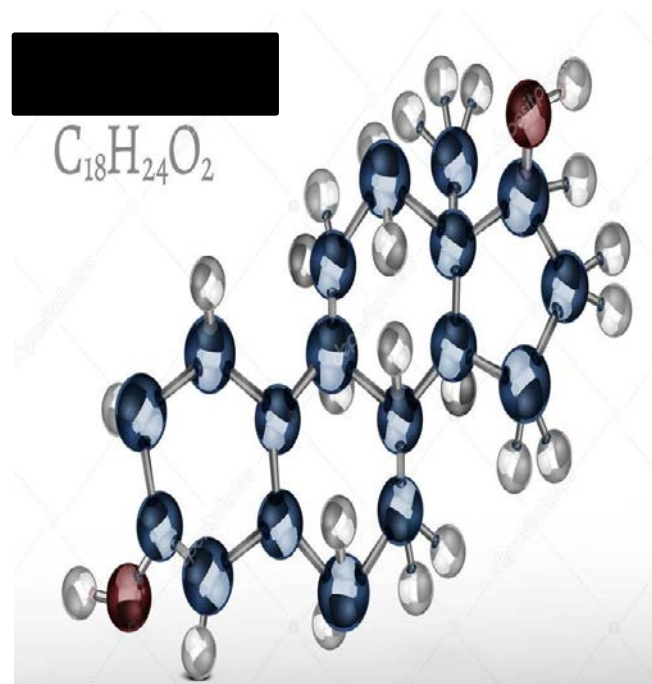
Gain of function	High PCSK9	High LDL-c
Loss of function	Low PCSK9	Low LDL-c

PCSK-9's effekt på LDL-receptorfunktionen





PCSK-9 och LDL-kolesterol



Frågor: SMS 070-903 204 1500

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 4, 2017

VOL. 376 NO. 18

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.D.,
Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P.,
and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Evolocumab is a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin–kexin type 9 (PCSK9) and lowers low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels by approximately 60%. Whether it prevents cardiovascular events is uncertain.

METHODS

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 27,564 patients with atherosclerotic cardiovascular disease and LDL cholesterol levels of 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter) or higher.

From the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham Young University Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston (M.S.S., R.P.G., S.D.W., S.A.M., J.F.K.); Sydney Medical School, National Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre, University of Sydney, Sydney, Australia (T.R.P.); and the University of Michigan, Ann Arbor, Mich. (A.C.K.).

Fourier och Odyssey-studierna: Repatha(Evolocumab) och Pravent(Alirocumab)

27 564 respektive 18 924 inkluderade patienter

LDL 1,8 mmol/l eller högre på max tolererbar
behandling och tidigare hjärtinfarkt

Eventdrivna studier; Ny hjärtinfarkt, instabil angina,
stroke eller död

Fourier bröts i förtid pga uppnådda event

Liknande resultat; Absolut riskreduktion på ca 1,5%
under 2,2-2,8 år

Signifikant lägre risk för död?

Frågor: SMS 070-903 204 1500

I studien FOURIER sänktes antalet primära kardiovaskulära händelser med 15 procent efter behandling med evolocumab vs placebo under 2,2 år hos patienter med sekundärpreventiv behandling och omfattande statinbehandling.

Den absoluta riskreduktionen var 1,5 procent, och NNT (number needed to treat) för kardiovaskulär död, myokardinfarkt och stroke var 74 på 2 år. Ingen signifikant effekt sågs på kardiovaskulär eller total mortalitet.

NNT för Typ II diabetiker var 1/37

Frågor: SMS 070-903 204 1500

Indikationer för PCSK9-hämmare

Det första läkemedlet för hämning av PCSK9 registrerades i Sverige 2016 (evolocumab) och nyligen har ytterligare ett medel registrerats (alirocumab). Framför allt tre omständigheter har gjort att användningen av dessa läkemedel har begränsats, utöver vad som anges i godkända indikationer:

- **Preparaten är dyra med en årskostnad på omkring 48 000–50 000 kronor.**
- Det har saknats kontrollerade studier som visat effekt på sjukdom eller död.
- Biverkningsmönstret vid långtidsbehandling har varit dåligt dokumenterat.

Landstingens råd för nya terapier (NT-rådet) rekommenderar genom ett ordnat införande att medlen används på följande indikationer:

- patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi
- patienter under sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar behandling med statin har kvarstående LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.
- patienter aktuella för eller med pågående LDL-aferes.

Repatha (evolocumab) och Praluent (alirokumab) för behandling av hyperkolesterolemi

NT-rådets yttrande till landstingen 2018-12-20

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 (se nedan).
- 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 kardiolog, endokrinologi eller internmedicin.

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 börjar gälla 1 januari 2019.



Frågor: SMS 070-903 204 1500

Detta gäller från och med 1/1-19!

Repatha ingår från 1 januari 2019 i högkostnadsskyddet till:

- patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimibe 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.

Praluent ingår 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.



Vad gäller i Sörmland

- Patienter med kranskärslsjukdom och LDL > 4,0mmol/l på max tolererbar annan behandling, målvärde 1,4 mmol/l
- Patienter med fastställd heterozygot FH och > 4,0 mmol/l, målvärde 1,8 mmol/l
- Förskrivning enbart av vederbörande specialist

Frågor: SMS 070-903 204 1500

TACK!
FRÅGOR OCH DISKUSSION

Frågor: SMS 070-903 204 1500