

PCSK9-hämmare minskar LDL-kolesterol med 60 procent

FOURIER-STUDIEN GER STÖD FÖR MONOKLONALA ANTIKROPPARS PLATS I KARDIOVASKULÄR PREVENTION – MEN HÄLSOEKONOMISKA STUDIER KRÄVS

Sambandet mellan kolesterol och kardiovaskulär sjukdom har varit kontroversiellt och utgjort underlag för en diskussion som tilldragit sig stort intresse från såväl allmänheten som den medicinska professionen. Indicer för sambandet finns i epidemiologiska studier, i studier av familjär hyperkolesterolemi och i ett stort antal djurmodeller. Dessutom har evidens tillkommit i övertygande kontrollerade studier med kolesterol-sänkande läkemedel, främst statiner [1, 2].

Under de senaste åren har äldre evidens kompletterats med data som gör att LDL-kolesterol bör kunna fastslås vara en väsentlig, kanske den väsentligaste, orsaken till aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom [3]. I en serie studier av olika genetiska variationer som påverkar plasmanivån av LDL-kolesterol har sambanden med kardiovaskulär sjukdom påvisats (mendelska randomiseringsstudier). Risken är dessutom direkt asso-



Peter M Nilsson, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper; VO internmedicin, Skånes universitetssjukhus, Malmö
● peter.nilsson@med.lu.se



Olov Wiklund, professor emeritus, avdelningen för molekylär och klinisk medicin, Sahlgrenska akademien; Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

cierad till grad av reduktion av LDL-kolesterol [4-6].

Värdet av statinstudier för bevis vad gäller LDL-kolesterols kausala roll i kardiovaskulär sjukdom har ifrågasatts, eftersom statiner kan ha andra (pleiotropa) effekter av betydelse. Sådana effekter kännetecknar emellertid inte en ny klass av lipidsänkande läkemedel, PCSK9-hämmare, där en monoklonal antikropp binder till proproteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) och sänker LDL-kolesterol med ca 60 procent. En utförlig presentation av PCSK9-hämmare har tidigare publicerats i Läkartidningen [7].

Dessa läkemedel genomgår nu klinisk testning i två stora studier. Den första (FOURIER)

har nyligen publicerats. Alla gängse kriterier för kausalitet torde därmed vara uppfyllda för risksambandet mellan LDL-kolesterol och kardiovaskulär sjukdom när resultaten granskas.

Studien avbröts tidigare än beräknat

I FOURIER, en stor internationell lipidinterventionsstudie vid 1242 studiecentra i 49 länder (med dominans i Europa), randomiserades 27 564 patienter med hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol >1,8 mmol/l till behandling med antingen PCSK9-hämmaren evolocumab (140 mg varannan vecka eller 420 mg 1 gång i månaden) eller placebo [8, 9]. Patientgruppens medelålder var 63 år (spridning 40-85 år), och gruppen hade omfattande pågående sekundärpreventiv behandling inkluderande högdosstatin (merparten) och ezetimib (5 procent).

Primär effektvariabel var en kompositvariabel av kardiovaskulär sjukdom omfattande kardiovaskulär död, myokardinfarkt, stroke, sjukhusvårdad angina pectoris samt revaskularisering. En sekundär effektvariabel omfattade kardiovaskulär död, myokardinfarkt och stroke.

De hierarkiskt uppbyggda förbestämde statistiska analyserna innebar att man

först analyserade primär effektvariabel, därefter sekundär effektvariabel och slutligen effekt på enskilda diagnoskategorier om tidigare analys utföll signifikant.

Studien var planerad att hålla på i 4 år, men eftersom antalet inträffade händelser av kardiovaskulär sjukdom var 50 procent högre än förväntat avbröts studien efter mediantiden 26 månader (interkvartilsbredd 22-30 månader), dvs en relativt kort studie. LDL-kolesterolvärdet gick ned

»Man har visat effekt på kardiovaskulär sjukdom och en gynnsam biverkningsprofil.«

med i genomsnitt 59 procent till ett medianvärde på 0,78 mmol/l i den aktiva behandlingsgruppen. För hela 87 procent av patienterna minskade LDL-kolesterolvärdet till <1,8 mmol/l, för 67 procent till <1,0 mmol/l och för 42 procent till <0,65 mmol/l.

Relativ riskreduktion på 15 procent

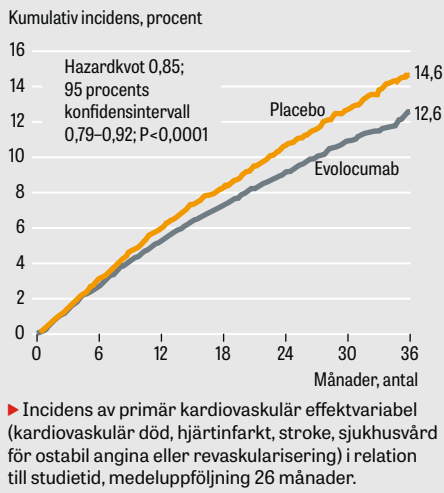
Huvudeffekten på primärt effektmått var en relativ riskreduktion på 15 procent (hazardkvot [HR] 0,85; 95 procents konfidensintervall [95KI] 0,79-0,92; P<0,001) (Figur 1) och på sekundärt effektmått 20 procent (HR 0,80; 95KI 0,73-0,88; P<0,001), trots den omfattande bakgrundsbehandlingen, dvs 15-procentig respektive 20-procentig reduktion av relativ risk.

Ingen signifikant effekt sågs på kardiovaskulär mortalitet eller total mortalitet (total död 3,2 procent i den aktivt behandlade gruppen mot 3,1 procent i placebo-gruppen; HR 1,04; 95KI 0,91-1,19; P=0,54). Effekten av aktiv behandling ökade under uppföljningstiden, vilket talar för inverkan på mekanismer som det tar tid att påverka, t ex plackstabilitet och plackprogress/-regress. ▶

HUVUDBUDSKAP

- Evolocumab tillhör en ny klass av lipidsänkande läkemedel, där en monoklonal antikropp binder till proproteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) och sänker LDL-kolesterol med ca 60 procent.
- 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.
- Biverkningarna var få, men behandlingskostnaden hög. Detta motiverar vidare hälsoekonomiska studier av kostnadseffektivitet som underlag för indikationsval.

FIGUR 1. Komposit kardiovaskulär effektvariabel



Den aktiva behandlingen var relativt biverkningsfri och signifikant skild från placebo endast avseende hudreaktioner efter injektion. Ingen skillnad förelåg avseende avbrott av studien på grund av biverkningar mellan behandlingsarmarna, och inte heller neurokognitivt [EBBINGHAUS-studien presenterad vid American College of Cardiology's 66th Annual Scientific Session 2017].

Potential för förstärkt absolut riskreduktion

FOURIER är en väl genomförd och viktig studie, först i sin läkemedelsklass. PCSK9-hämmaren evolocumab är väl tolerbar med en gradvis insättande effekt på kardiovaskulär sjukdom. Det förelåg signifikanta effekter på både primärt och sekundärt effektmått men inte på mortalitet. Den absoluta riskreduktionen kan synas liten (1,5 procent), men studien hade kort duration (2,2 år). Riskreduktionen ökade kontinuerligt under observations-tiden, och om detta håller även för längre observationstider är potentialen även för förstärkt absolut riskreduktion betydande.

Studien visar också att reduktion av LDL-kolesterol under gängse målvärden ger ytterligare riskreduktion. Inte heller mycket låga värden var associerade med ökad frekvens av biverkningar.

Vi väntar på analyser av subgrupper, t ex patienter med diabetes (37 procent), som ska presenteras senare i år. En viktig fråga är om denna subgrupp är särskilt skyddad av behandlingen.

En annan PCSK9-hämmare (bococizumab) användes i SPIRE-studien [10]. Denna inte helt humaniserade antikropp visade sig tappa effekt på grund av antikropppar mot läkemedlet. SPIRE-studien avbröts därför i förtid. Data som redovisats

för den korta behandlingstiden ger dock starkt stöd för slutsatser liknande dem som kan dras från FOURIER-studien.

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 tolerbar behandling med statin har kvarstående LDL-kolesterol $\geq 4,0$ mmol/l.
- patienter aktuella för eller med pågående LDL-aféres.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) har ytterligare begränsat användningen inom ramen för högkostnads-skyddet genom att inkludera endast de två första indikationerna och endast under 2017. Därefter sker en ny förhandling.

I en konsensusrapport har European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology (EAS/ESC) rekommenderat användning av PCSK9-hämmare på liknande indikationer, med tillägg av patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som inte svarat på annan maximal behandling [11].

Priset för behandlingen är högt. NNT (number needed to treat) för sekundärt effektmått var 74 på 2 år. Baserat på prisuppgift i Fass för evolocumab är kostnaden för behandling under 1 års tid 48 758 kr. Det mest gynnsamma talet för NNT och bäst kostnadseffektivitet erhålls om behandlingen fokuseras till patienter med mycket hög risk, där annan behandling inte nått målet. Hälsoekonomiska analyser är att vänta.

Fler studier ger tid för ytterligare analys

Bör resultaten av studierna FOURIER och EBBINGHAUS innebära en förändring i nuvarande rekommendationer? Resultaten ger ett första svar på två av frågetecknen kring PCSK9-hämning. Man har visat

effekt på kardiovaskulär sjukdom och en gynnsam biverkningsprofil. Mot bakgrund av den höga kostnaden och att detta endast är en första studie (med inklusion av endast en specificerad patientgrupp) finns fortfarande anledning till återhållsamhet och ytterligare kostnad-nyttaanalys.

Ytterligare studier tillkommer under 2018 och ger möjlighet för vidare analys av FOURIER-data i relation till nuvarande begränsningar.

Närmast borde ligga en vidgning av högkostnads-skyddet till patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, som trots adekvat och maximal annan behandling har kvarstående kraftigt förhöjda nivåer av LDL-kolesterol [12]. Detta skulle ligga väl i linje med den vidare rekommendation som ges av NT-rådet och EAS/ESC. Dessutom bör högriskgrupper identifieras där behandlingen kan förväntas bli kostnadseffektiv. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson har deltagit i arvoderade utbildningsaktiviteter i regi av läkemedelsföretag verksamma inom kardiovaskulär medicin samt i kliniska prövningar. Han har även deltagit med expertsynpunkter i referensgrupper för Pfizer, MSD och Sanofi (lipidsänkare) samt AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, MSD, Novo Nordisk, Lilly och Novartis (antidiabetesläkemedel). Olov Wiklund har erhållit föreläsararvode från Amgen, Sanofi och MSD samt deltagit i referensgrupp för Sanofi.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ELPY

Läs mer!
Fullständig referenslista på
Läkartidningen.se

REFERENSER

- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. Epub 17 mar 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
- Dullaart RPE. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. Epub 17 mar 2017. doi: 10.1056/NEJMe1703138
- Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med*. Epub 17 mar 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1614062
- Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. Epub 27 okt 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw480

REFERENSER

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
2. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
3. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(5):473-83.
4. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(15):1552-61.
5. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2144-53.
6. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36(9):539-50.
7. Olsson AG. PCSK9-hämning - en ny era i kolesterolbehandlingen. *Läkartidningen*. 2015;112:DAAF.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. Epub 17 mar 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
9. Dullaart RPF. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. Epub 17 mar 2017. doi: 10.1056/NEJMe1703138
10. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med*. Epub 17 mar 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1614062
11. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. Epub 27 okt 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw480
12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.