

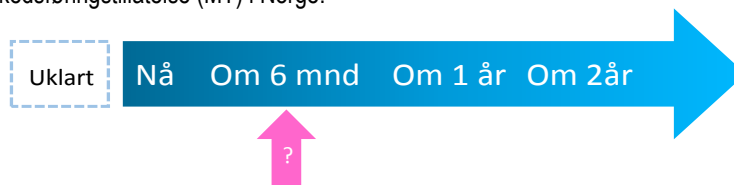


Bempedoic acid og ezetimib til behandling av høyt kolesterol eller dyslipidemi

Type metode: Legemiddel
 Område: Allmennmedisin; Endokrinologi; Hjerte og kar
 Virkestoffnavn: Bempedoic acid/ ezetimib
 Handelsnavn:
 ATC-kode: C10B (Lipidmodifiserende midler, kombinasjoner)/ C10AX09 (ezetimib)
 MT søker/innehaver: Esperion (1)
 Finansieringsansvar: Folketrygden, Blåresept

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en kombinasjon av et nytt og et kjent virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Hyperkolesterolemi er forhøyede konsentrasjoner av kolesterol i blodet, inkludert forhøyede verdier av det «dårlige kolesterolet», LDL-C. Dyslipidemi betegner et misforhold i blodets sammensetning av totalkolesterol, det gode kolesterolet (HDL-C) og triglyserider (2). Hyperkolesterolemi og dyslipidemi gir økt risiko for hjerte- karsykdommer og død.

Kombinasjonslegemidlet bempedoic acid/ezetimib er designet for å redusere konsentrasjonen av LDL-C i blodet via to komplementære mekanismer. Bempedoic acid hemmer dannelse av kolesterol i leveren gjennom å inhibere et enzym kalt ACL, mens ezetimib hemmer opptak av kolesterol fra tarmen gjennom sin virkning på et transportprotein kalt NPC1L1 (1). Metoden forventes å tas i bruk som tillegg til maksimalt tolererte dose statiner hos pasienter med høy risiko for kardiovaskulære hendelser hvor det er behov for ytterligere reduksjon av LDL-C (3).

Bempedoic acid/ezetimib er formulert som tablett som tas en gang daglig.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

For mye LDL-C fremmer såkalt aterosklerotisk plakkoppbygging, det vil si fettavleiringer på innsiden av kroppens blodårer, og gir økt risiko for hjerte- og karsykdommer. Slik plakkoppbygging kan føre til forsnævring i blodårene som forsyner hjerte, hjerne og annet vev med oksygenrikt blod og føre til organskade som følge av helt eller delvis oksygenmangel (iskemi). Over tid kan også deler av disse avleiringene frigjøres ut i blodbanen og danne en blodpropp.

Det er uvisst hvor mange norske pasienter som kan være aktuelle for metoden. Flere hundre tusen nordmenn lever med en hjerte- og karlidelse (4). Stadig flere pasienter overlever akutte kardiovaskulære hendelser og har behov for sekundærprofylaktisk behandling for å unngå ytterligere hendelser (5). Tall fra reseptregisteret viser at nesten 560 000 pasienter fikk behandling med statiner og at om lag 49 000 pasienter fikk behandling med ezetimib i 2018 (6).

Dagens behandling

Behandling av hyperkolesterolemi eller dyslipidemi innebærer diett- og livsstilsendringer (røykeslutt, vektnedgang, økt fysisk aktivitet) og eventuelt behandling med lipidsenkende legemidler. Behandlingsmål for LDL-C og valg av legemidler baseres på pasientenes kardiovaskulære risiko avhengig av alder, andre sykdommer og tilstander, eksempelvis diabetes og tidligere kardiovaskulære hendelser. Anbefalingene er beskrevet i Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom (7).

Statiner er førstevalg når legemiddelbehandling er aktuelt. Dersom statiner ikke tolereres eller lipidnivåene på høyeste dose blir liggende vesentlig over behandlingsmål vurderes tilleggsbehandling med ezetimib. Ved fortsatt utilstrekkelig lipidkontroll kan behandling med PCSK9-hemmere (alirokumab, evolokumab) være aktuelt i tredje linje.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (8,9).

Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi har vært til behandling hos Bestillerforum RHF, hvor det ble besluttet å ikke be om en nasjonal metodevurdering (se [Nye metoder ID2018_115](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (10, 11).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med forhøyet LDL-C til tross for behandling med maksimalt tolererte dose statin (N=382)	1) Bempedoic acid (BA)/ezetimib (EZE) 180 mg/10mg tabletter, 1 gang daglig + placebo 2) BA 180 mg tabletter, 1 gang daglig + placebo	1) Aktiv kontroll: EZE 10 mg tabletter, 1 gang daglig + placebo 2) Placebo tabletter som matchet BA/EZE, BA eller EZE	Endring i LDL-C fra baseline til uke 12	NCT03337308 (Fase 3)	Avsluttet juli 2018
Pasienter ≥18 år med forhøyet LDL-C til tross for lipidmodifiserende behandling som inkluderer ezetimib 10 mg daglig (N=269)	BA 180 mg tabletter, en gang daglig + ezetimib 10 mg daglig	Placebo tabletter, en gang daglig + ezetimib 10 mg daglig	Endring i LDL-C fra baseline til uke 12	CLEAR Tranquility NCT03001076 (Fase 3)	Avsluttet februar 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Hovedkilder til informasjon

1. Bempedoic acid/ezetimibe combination tablet, ESPERION. Tilgjengelig fra: <https://www.esperion.com/pipeline/bempedoic-acid-ezetimibe-combo-tablet/>
2. Dyslipidemi, Store norske leksikon [oppdatert 11. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/dyslipidemi>
3. Bempedoic acid; Specialist Pharmacy Service, NHS. [Oppdatert 08. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bempedoic-acid/>
4. Hjerne- og karregisteret 2019, Folkehelseinstituttet Tilgjengelig fra: <http://statistikkbank.fhi.no/hkr/>
5. Kvåle R, Forland G, Bakken IJ, Trung TN, Akerkar R, Dyngeland J, et al. Hjerne- og karregisteret • Rapport for 2012–2016. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2018/hjerne-og-karregisteret-rapport-for-20122016/>
6. Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet. Tilgjengelig fra: <http://reseptregisteret.no/>
7. Forebygging av hjerte- og karsykdom: Nasjonal faglig retningslinje. (2018). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Repatha (evolokumab) til behandling av hyperkolesterolemi. Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon §2. 2019 Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Ofentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Endelig%20rapport%20-%20Repatha%20-%20sladdet.pdf>
9. Statens legemiddelverk. Refusjonsvedtak Praluent (alirokumab), 2019. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Ofentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Praluent_hyperkolesterolemi_2019.pdf
10. [Bempedoic acid \(monotherapy\) and bempedoic acid/ezetimibe \(fixed-dose combination\) for primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia.](#) (juli 2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
11. [Bempedoic acid \(monotherapy\) or bempedoic acid in combination with ezetimibe for primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia.](#) (september 2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019