



Inklisiran vid primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi

Tidig bedömningsrapport 2020-11-13

Läkemedlet	
Läkemedel (substans)	Inklisiran
Nyhetsbeskrivning	Inklisiran är det första medlet i en ny klass av lipidsänkande läkemedel, en siRNA (small-interfering RNA) som modifierar RNA och därigenom hämmar syntesen av PCSK9 [1, 2]. Den LDL-sänkande effekten är i samma storleksordning som den som uppnås för PCSK9-hämmare. Fördelarna med inklisiran jämfört med PCSK9-hämmare är dosering var 6:e månad istället för varannan vecka eller en gång i månaden.
Klassificering	ATC-kod: C10AX16. Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Inklisiran har utvecklats av Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts, USA. Alnylam ingick 2013 i allians med The Medicines Company som i januari 2020 förvärvades av Novartis [3].
Indikation	Vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi i kombination med en statin eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling.
Verkningsmekanism	Inklisiran är en siRNA substans, en oligonukleotid, som genom att binda till och klyva PCSK9 mRNA, hämmar syntesen av PCSK9 i levern. Detta resulterar i ett ökat antal LDL-receptorer och därigenom lägre LDL-kolesterol i plasma [1].
Dosering	284 mg fritt inklisiran (300 mg inklisiran-salt) som subkutan injektion av vårdpersonal dag 1, efter 3 månader och sedan var 6:e månad.
Administreringsätt	Subkutant.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020 Februari Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021 Q1 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelererad assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Förskrivare förväntas vara kardiologer, internmedicinare, endokrinologer på sjukhus eller specialistcentra.
Försäljningssätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Pris/läkemedelskostnad	Det är oklart hur inklisiran kommer att prissättas. Kostnaden för att tillverka inklisiran bedöms vara lägre än för PCSK9-hämmare [3, 4]. Som jämförelse kostar PCSK9-hämmare 46 000 SEK per patient och år, minus återbäring från företaget enligt trepartsöverenskommelse som gäller till utgången av 2020.
Annan påverkan	Behandling med mer avancerade lipidsänkande terapier kan behöva koncentreras till några specialistläkare. Det behövs en organisation med sjukhusmottagningar eller specialistcentra där sjuksköterskor kan injicera



	<p>inklisan. Så småningom kommer säkert patienterna själv att kunna injicera, precis som för PCSK9-hämmarna.</p> <p>Svenska behandlingsriktlinjer för mer avancerade lipidsänkande terapier som PCSK9-hämmare och inklisan skulle behövas.</p>
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Antal patienter som kan bli aktuella för behandlingen: Beroende på vilka LDL-nivåer som eftersträvas så kan antal patienter aktuella för inklisan kunna bli mellan 3 500 och 5 000 patienter per år (se appendix).</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Mortaliteten i hjärtinfarkt har sjunkit kraftigt de senaste 20 åren. Idag är 1-årsmortaliteten för de som drabbas av hjärtinfarkt 3–4 procent hos dem som är yngre än 65 år, cirka 7 procent hos samtliga under 80 år och cirka 30 procent hos dem som är äldre än 80 år (Swedeheart-registerdata). Risken efter en genomgången hjärtinfarkt för en andra infarkt är kraftigt förhöjd [6].</p>
Nuvarande behandling	<p>Effekten av statinbehandling att reducera kardiovaskulär sjuklighet och död är väl etablerad. Behandlingen förebygger hjärt-kärlkomplikationer effektivt hos högriskpatienter [7-10]. Ezetimib är ett lipidsänkande preparat som hämmar tarmens absorption av kolesterol och har få biverkningar. Det bör övervägas som tillägg till statin för sekundärprevention efter akut koronart syndrom/hjärtinfarkt när en mer intensiv lipidsänkande behandling bedöms vara angelägen [11].</p> <p>PCSK9-hämmarna Repatha och Praluent är monoklonala antikroppar som sänker LDL-kolesterol mycket effektivt, med 50–60 procent ovanpå eller utan samtidig behandling med statin, samtidigt som biverkningarna är få [12,13]. Subventionerad indikation är aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom där man trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har LDL-kolesterol >2,5 mmol/L eller patienter med heterozygot FH med LDL ≥3 mmol/L trots maximal övrig lipidsänkande behandling. PCSK9-hämmare ska sättas in av specialist i kardiologi, endokrinologi eller internmedicin [14,15].</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel, Läkemedelsverket 2014:5 [8]. https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/lakemedel-for-att-forebygga-aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom--behandlingsrekommendation Öppnat 2020-08-18</p> <p>Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, Socialstyrelsen 2018 [9]. https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/publicerade-riktlinjer/hjartsjukvard/ Öppnat 2020-08-18 Behandlingsriktlinjer, Viss, uppdaterat september 2019 [16].</p>



<http://www.viss.nu/Handlaggning/Vardprogram/Hjartkarlsystemet/Hyperlipidemi/Öppnat 2020-08-18>

ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [17].

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>
[Öppnat 2020-08-18](#)

Vetenskaplig dokumentation			
	ORION-9 [18, NCT03397121]	ORION-10 [19, NCT03399370]	ORION-11 [19, NCT03400800]
Typ av studie	Fas III randomiserad dubbelblind placebo-kontrollerad multicenterstudie i USA, Kanada, Sydafrika och Europa.	Fas III randomiserad dubbelblind placebo-kontrollerad studie i USA.	Fas III randomiserad dubbelblind placebo-kontrollerad studie i Europa och Sydafrika.
Status	Avslutad	Avslutad	Avslutad
Interventions-behandling	Inklisiran-natriumsalt 300 mg (284 fritt inklisiran) (1,5 mL subkutan injektion) dag 1, 3 månader, 9 månader, 15 månader. Uppföljning totalt 18 månader.	284 mg inklisiran (1,5 mL subkutan injektion) dag 1, 3 månader, 9 månader, 15 månader. Uppföljning totalt 18 månader.	284 mg inklisiran (1,5 mL subkutan injektion) dag 1, 3 månader, 9 månader, 15 månader. Uppföljning totalt 18 månader.
Jämförelse-arm/-ar	Subkutan placebo 1,5 mL injektion dag 1 samt 3, 9 respektive 15 månader.	Subkutan placebo 1,5 mL injektion dag 1 samt 3, 9 respektive 15 månader.	Subkutan placebo 1,5 mL injektion dag 1 samt 3, 9 respektive 15 månader.
Antal patienter	482 (242 inklisiran, 240 placebo) varav 227 (47%) män.	1561 (781 inklisiran, 780 placebo) varav 1083 (69%) män.	1617 (810 inklisiran, 807 placebo) varav 1083 (72%) män.
Patientpopulation Inklusion, urval	Inklusionskriterier: Vuxna patienter ≥ 18 år med familjär heterozygot hyperkolesterolemi (FH) och LDL $\geq 2,6$ mmol/L trots maximal tolererad dos statin med/ utan ezetimib eller dokumenterad statinintolerans. Stabil statindos minst 30 dagar. Faste-triglycerider $\leq 4,5$ mmol/L, eGFR >30 mL/min.	Inklusionskriterier: Vuxna patienter ≥ 18 år med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom och LDL $\geq 1,8$ mmol/L trots maximal dos tolererad statin trots maximal tolererad dos statin med/ utan ezetimib eller dokumenterad statinintolerans. Stabil statindos minst 30 dagar. Faste-triglycerider $\leq 4,5$ mmol/L, eGFR >30 mL/min.	Inklusionskriterier: Vuxna patienter ≥ 18 år med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom och LDL $\geq 1,8$ mmol/L eller riskekvivalent (typ II DM, FHC eller 10-årig risk för kardiovaskulär händelse $\geq 20\%$ enligt Framingham risk score) och LDL $\geq 2,6$ mmol/L trots maximal tolererad dos statin med/ utan ezetimib eller dokumenterad statinintolerans. Stabil statindos minst 30 dagar. Faste-triglycerider $\leq 4,5$ mmol/L, eGFR >30 mL/min.
Exklusion, urval	Exklusionskriterier: Allvarlig hjärtkärllhändelse senaste tre månaderna, akut leversjukdom, systoliskt blodtryck > 180 mm Hg eller diastoliskt > 110 mm Hg trots blodtryckssänkande behandling,	Exklusionskriterier: Samma som för ORION-9	Exklusionskriterier: Samma som för ORION-9



	behandling med PCSK9-hämmare de senaste 3 månaderna.		
Resultat	Primära utfallsvariabler inklisiran v s placebo: % förändring i LDL från baseline till dag 510 -39,7% vs +8,2% (p < 0,001) % tidsjusterad förändring i LDL mellan dag 90 och 540 -38,1% vs +6,2% (p < 0,001)	Primära utfallsvariabler inklisiran v s placebo: % förändring i LDL från baseline till dag 510 -51,3% vs +1,0% (p < 0,001) % tidsjusterad förändring i LDL mellan dag 90 och 540 -51,3% vs +2,5% (p < 0,001)	Primära utfallsvariabler inklisiran v s placebo: % förändring i LDL från baseline till dag 510 -45,8% vs +4,0% (p < 0,001) % tidsjusterad förändring i LDL mellan dag 90 och 540 -45,8% vs +3,4% (p < 0,001)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Sekundära utfallsvariabler inklisiran vs placebo: Absolut förändring i LDL från baseline till dag 510 -1,5 mmol/L vs +0,3 mmol/L % förändring i PCSK9-nivåer dag 510 inklisiran vs placebo: -60,7% vs +17,7% Effekten på LDL i inkalisiran-gruppen fick full effekt efter tre månader och låg stabilt under studien. PCSK9-nivåerna sjönk maximalt efter fem månaders behandling och låg sedan stabilt under studien.	Sekundära utfallsvariabler inklisiran v s placebo: Absolut förändring i LDL från baseline till dag 510 -1,45 mmol/L vs -0,05 mmol/L % förändring i PCSK9-nivåer dag 510 -69,8% vs +13,5% Effekten på LDL i inkalisiran-gruppen fick full effekt efter tre månader och låg stabilt under studien. PCSK9-nivåerna sjönk maximalt efter fem månaders behandling och låg sedan stabilt under studien. LDL sänkningen var likartad i de flesta subgrupper. Prespecificerad exploratorisk endpoint (hjärtddöd, hjärtinfarkt, stroke): inklisiran vs placebo: 7,4% vs 10,2%	Sekundära utfallsvariabler inklisiran v s placebo: Absolut förändring i LDL från baseline till dag 510 -1,32 mmol/L vs +0,03 mmol/L % förändring i PCSK9-nivåer dag 510 -63,6% vs +15,6% Effekten på LDL i inkalisiran-gruppen fick full effekt efter tre månader och låg stabilt under studien. PCSK9-nivåerna sjönk maximalt efter fem månaders behandling och låg sedan stabilt under studien. LDL sänkningen var likartad i de flesta subgrupper. Prespecificerad exploratorisk endpoint (hjärtddöd, hjärtinfarkt, stroke): inklisiran vs placebo: 7,8% vs 10,3%
Säkerhet	Ingen skillnad i allvarliga biverkningar (Serious adverse events).	Ingen skillnad i allvarliga biverkningar (Serious adverse events). Andel patienter som avbrutit studien pga biverkning 2,4% vs 2,2%.	Ingen skillnad i allvarliga biverkningar (Serious adverse events). Andel patienter som avbrutit studien pga biverkning 2,8% vs 2,2%.
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Den LDL-sänkande effekten är i samma storleksordning som den som uppnås för PCSK9-hämmare. Resultat från outcome-studien ORION-4 (NCT03705234) förväntas komma under 2024 [3, 20]. Explorativa analyser av kliniska utfall i ORION 10 och 11 har presenterats och stödjer hypotesen att inkalisiran, i likhet med PCSK9-hämmarna, har effekt på kardiovaskulära händelser.		



	<p>Biverkningsdata vid användning längre än 18 månader saknas. Effekterna av LDL-sänkningen är långvariga efter varje dos eftersom RNA och proteinsyntesen påverkas.</p> <p>Inga allvarliga signaler om biverkningar framkommer i fas III-studierna där upp till 18 månaders behandling har utvärderats. Risken för att immunsystemet aktiveras och bildar antikroppar mot läkemedlet samt långtidseffekter på levern har diskuterats som möjliga problem på lång sikt [21]. En annan farhåga är läkemedlets långa duration som kan vara en nackdel om oväntade problem skulle uppstå.</p> <p>Exponeringen för inkilisiran (mätt som AUC och Cmax) i en singeldos-studie var högre hos patienter med nedsatt njurfunktion (Cochrauft Gault CrCl 1589 mL/min) än för patienter med normal njurfunktion (ORION-7, n=31) [22].</p>
Pipeline	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Det finns flera olika substanser i klinisk prövning som påverkar lipidmetabolismens olika delar.</p> <p><u>Bempedinsyra</u> Bempedinsyra (Esperion) är nyligen godkänd av EMA (april 2020). Det är ett läkemedel som tas peroralt dagligen. Det hämmar kolesterolsyntesen genom hämning av enzymet Acetyl-CoA. Det saknas långtidsstudier och kliniska outcome-data. En pågående fas III-studie som ska studera kardiovaskulära händelser hos cirka 14 000 individer beräknas vara klar 2022 (NCT02993406) [1, 20].</p> <p><u>CSL112</u> CSL112 har utvecklats av CSL Behring är en består av apolipoprotein A1 från human plasma och sänker LDL-nivåerna via HDL. Den ges som intravenös infusion. Rekrytering till en fas III studie (AEGIS-II) pågår där cirka 17 000 patienter med genomgången hjärtinfarkt kommer studeras med avseende på kardiovaskulära händelser (NCT03473223) [1, 20].</p> <p><u>Evinakumab</u> Evinacumab (Regeneron) är en monoklonal antikropp som hämmar ANGPTL3 och ökar aktiviteten av lipoproteinlipas. Den har hittills genomgått fas II-prövningar hos patienter med förhöjda triglycerider och hos patienter med homozygot familjär hyperlipidemi. En 16 veckors fas II-studie hos patienter med förhöjt LDL-kolesterol (heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom pågår (NCT03175367) [1, 20].</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Studie pågår avseende inkilisiranbehandling vid homozygot familjär hyperkolesterolemi (NCT03851705) (klar 2021). Flera studier pågår med indikation hyperlipidemi och aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. Den kliniska outcome-studien väntas klar 2024 (ORION-4, NCT03705234) där förekomst av hjärtinfarkt och stroke hos patienter med aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (n=15 000) kommer analyseras [20].</p>



Referenser

1. Gupta M, Blumenthal C, Chatterjee S et al
Novel emerging therapies in atherosclerosis targeting lipid metabolism
Expert Opinion on Investigational Drugs 2020 Jun;29(6):611-622
2. Levin AA
Treating disease at the RNA level with oligonucleotides
N Engl J Med 2019; 380(1):57-70
3. Adis Insight, Drug profile Inklusiran. Update 31 May 2020. Hämtat från
<https://adisinsight.springer.com/>
4. News: PCSK9-gene silencing, cholesterol-lowering drug impresses
Nature Biotechnology 2019; 37
5. Preiss, D, Tobert J A, Hovingh K et al
Lipid-Modifying Agents, From Statins to PCSK9 Inhibitors
JACC Focus Seminar, J Am Coll Cardiol 2020;75 (16):1945-1955
6. Swedeheart, årsrapport 2019. Hämtat från <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/>
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al
ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce
cardiovascular risk
Eur Heart J. 2020 ;41 (1):111-188
8. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel, Läkemedelsverket 2014:5
<https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/lakemedel-for-att-forebygga-aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom--behandlingsrekommendation>. Access 2020-08-20
9. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, Socialstyrelsen 2018,
<https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/publicerade-riktlinjer/hjartsjukvard/>. Access 2020-08-20
10. Collins R, Reith C, Emberson J et al.
Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy.
Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2532-2561
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators.
Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.
N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; for the FOURIER Steering Committee and
investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease.
New Engl J Med 2017;376 (18):1713-1722
13. Schwartz GG, Steg SM, Szarek DL, et al. for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and
Investigators.
Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome.



New Engl J Med 2018;379(22):2097-2107

14. NT-rådet. Repatha (evolocumab) och Praluent (alirokumab) för behandling av hyperkolesterolemi 2018-12-20. [Access 2020-08-20. Hämtat från www.Janusinfo.se](#)
15. PCSK9-hämmare har fått utökad subvention, [www.janusinfo.se](#), 2020-01-20
<https://www.janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar>.
[Access 2020-08-20](#)
16. [www.viss.nu](#), <http://www.viss.nu/Handlaggning/Vardprogram/Hjartkarlsystemet/Hyperlipidemi/> [Access 2020-08-20](#)
17. Reiner Z, Catapano AL, De Backer et al
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias
Eur Heart J 2011;32 (14):1769-818.
18. Raal FJ, Kallend DK, Ray KK et al for the ORION-9 investigators
Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia
N Engl J Med 2020; 382(16):1520-1530
19. Ray KK, Phil M, Scott Wright R et al for the ORION-10 and ORION-11 investigators
Two phase 3 trials of inklisiran in patients with elevated LDL cholesterol
N Engl J Med 2020; 382 (16):1507-1519
20. Clinical Trials, [www.clinicaltrials.gov](#). [Access 2020-08-20](#)
21. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD.
Insights from ORION studies: focus on inklisiran safety.
Cardiovasc Res. 2020 May 13;cvaa139.
22. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM et al
Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An
Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies.
Mayo Clin Proc. 2020 Jan;95(1)

Författare

Karolina Nowinski, MD PhD, specialistläkare i klinisk farmakologi och kardiologi
Medicinsk enhet Klinisk farmakologi L2:04
Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Stockholm
Ordförande Region Stockholms läkemedelskommittés expertgrupp för hjärt-och kärlsjukdomar

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för

läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.

Appendix tidig bedömningsrapport inklisiran

Vid mycket hög risk för hjärt-kärlhändelser som vid dokumenterad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom är önskvärd nivå på LDL-kolesterol <1,8 mmol/L enligt gällande svenska rekommendationer [1]. Under 2019 registrerades i Sverige 11 000 patienter med hjärtinfarkt (ålder 0–79 år) och ett första återbesök efter sjukhusvistelsen [2]. Enligt Swedeheart-registret hade 68% av dem ett LDL < 1,8 mmol/L vid det första återbesöket efter hjärtinfarkten [2]. Om en tredjedel av patienterna skulle behöva intensifierad lipidsänkande behandling så rör det sig således om cirka 3 500 individer per år.

I en analys av Swedeheart var LDL $1,9 \pm 0,7$ mmol/L vid det första återbesöket hos patienter som genomgått hjärtinfarkt under åren 2013–2017 och 85% av dessa stod på högdos statin men endast 3% stod på ezetimib [3]. Genom att intensifiera statinbehandlingen hos de med lägre statindoser kan man sänka LDL med cirka 10% och genom tillägg av ezetimib kan man sänka LDL ytterligare 20% [4, 5]. De flesta individer skulle på så sätt kunna nå LDL < 1,8 mmol/L utan PCSK9-hämning om de fick en bra fortsatt uppföljning av behandlingen.

Nyare europeiska riktlinjer anger dock LDL <1,4 mmol/L vid mycket hög hjärtkärlrisk [6]. Det antal individer som med dessa lägre LDL-mål skulle behöva mer avancerad lipidsänkande behandling utöver statiner och ezetimib skulle enligt en uppskattning från Swedeheart vara cirka hälften av patienter med hjärtinfarkt, det vill säga cirka 5 000 per år [3]. Den inkrementella nyttan av att nå dessa mycket låga LDL-nivåer behöver granskas och de europeiska riktlinjerna bör inte per automatik implementeras i Sverige. Dock kommer inte alla vara aktuella för PCSK9-hämmare eller inklisiran, till exempel på grund av förväntat begränsad nytta för patienter med godtagbart låga LDL-halter. Dessutom är dessa läkemedel ännu inte studerade i en äldre population.

Referenser, appendix

1. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel, Läkemedelsverket 2014:5 <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/lakemedel-for-att-forebygga-aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom--behandlingsrekommendation>. Access 2020-08-20
2. Swedeheart, årsrapport 2019
3. Allahyari A , Jernberg T , Hagström E et al
Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study
Eur Heart Journal (2020) Feb 18:ehaa034
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer et al
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias
Eur Heart J 2011;32(14):1769-818.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators.
Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.
N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97



6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al
ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce
cardiovascular risk
Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1)111-188