FASS

Repatha

MR℞ (F)

Amgen

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 140 mg
(Klar till opalescent, färglös till gulaktig och väsentligen fri från partiklar)

Medel som påverkar serumlipidnivåerna

Aktiv substans:
Evolokumab

ATC-kod:
C10AX13

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Repatha injektionsvätska, lösning i cylinderampull 420 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 140 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 140 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras för patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi. Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre. Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 1,8 mmol/l eller högre. Subventioneras för patienter med diagnostiserad diabetes mellitus och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre.

Texten är baserad på produktresumé: 30 mars 2023.

Indikationer

Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Repatha är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, och hos barn 10 år och äldre med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, som tilläggsbehandling till kostomläggning:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar, hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-C med den maximalt tolererade dosen av en statin eller,
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Repatha är avsett för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och barn 10 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Repatha är avsett för behandling av vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt, stroke eller perifer artärsjukdom) för att sänka kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-C, som tillägg till korrigering av andra riskfaktorer:

- i kombination med den högsta tolererade dosen av en statin med eller utan andra blodfettssänkande behandlingar, eller
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

För studieresultat med avseende på LDL-C och kardiovaskulära händelser samt studerade populationer, se avsnitt Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Innan evolokumab sätts in ska sekundära orsaker till hyperlipidemi eller blandad dyslipidemi (t.ex. nefrotiskt syndrom, hypotyreos) uteslutas.

Dosering

Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi (inklusive heterozygot familjär hyperkolesterolemi)

Vuxna och barn (10 år och äldre)
Rekommenderad dos evolokumab är antingen 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad; båda doserna är kliniskt ekvivalenta.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och barn 10 år och äldre
Den rekommenderade startdosen är 420 mg en gång per månad. Efter 12 veckors behandling kan dosering en titreras upp till 420 mg en gång varannan vecka om ett kliniskt meningsfullt svar inte har uppnåtts. Patienter med lipidaferesbehandling kan inleda behandlingen med 420 mg varannan vecka, så att det motsvarar deras schema för lipidaferesbehandling.

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom hos vuxna
Rekommenderad dos evolokumab är antingen 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad; båda doserna är kliniskt ekvivalenta.

Särskilda populationer

Äldre patienter (ålder ≥ 65 år)
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Det behövs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. (se avsnitt Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt leverfunktion
Det behövs ingen dosjustering för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Se avsnitt Varningar och försiktighet för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Repatha hos barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) eller homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) som är yngre än 10 år eller hos barn med andra typer av hyperlipidemi har inte fastställts.

Administreringssätt

Subkutan användning.

Evolokumab administreras med subkutana injektioner i buken, låret eller överarmen. Injektionsställena ska varieras och injektionerna ska inte ges i områden där huden är öm, röd eller hård, eller har blåmärken.

Evolokumab får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Dosen om 140 mg administreras med hjälp av en förfylld spruta.
Dosen om 420 mg administreras med hjälp av tre förfyllda sprutor som ges efter varandra inom 30 minuter.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Dosen om 140 mg administreras med hjälp av en förfylld injektionspenna.
Dosen om 420 mg administreras med hjälp av tre förfyllda injektionspennor som ges efter varandra inom 30 minuter.

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull
Dosen om 420 mg administreras med hjälp av en cylinderampull i den automatiska doseringspumpen.

Repatha är avsett för självadministrering av patienten efter lämplig utbildning. Administrering av evolokumab kan även utföras av en person som fått utbildning för detta.

Enbart för engångsbruk.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Nedsatt leverfunktion
Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion observerades en minskning av den totala exponeringen av evolokumab vilken kan leda till minskad LDL-C-sänkande effekt. Noggrann övervakning av dessa patienter kan därför vara motiverad.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) har inte studerats (se avsnitt Farmakokinetik). Evolokumab ska administreras med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Torrt naturgummi
Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Nålhylsan på den förfyllda sprutan av glas är tillverkad av torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Nålhylsan på den förfyllda injektionspennan är tillverkad av torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

Natriuminnehåll
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Den farmakokinetiska interaktionen mellan statiner och evolokumab utvärderades i de kliniska prövningarna. Hos patienter som behandlades med båda läkemedlen samtidigt observerades ungefär en 20 % ökning av evolokumab-clearance. Detta ökade clearance beror delvis på att behandling med statiner ökar koncentrationen av PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9), vilket inte hade någon negativ inverkan på evolokumabs farmakodynamiska effekt på blodfetter. Inga dosjusteringar av statiner krävs när dessa används i kombination med evolokumab.

Eventuella farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktionsstudier mellan evolokumab och andra blodfettssänkande läkemedel än statiner och ezetimib har inte undersökts.

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd information från användning av Repatha i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inte några direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Repatha ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med evolokumab.

Amning

Det är okänt om evolokumab utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Repatha efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Repatha för kvinnan.

Fertilitet

Data saknas om evolokumabs effekt på fertiliteten hos människa. Djurstudier har inte visat några effekter på effektmåtten för fertilitet vid exponering för nivåer för ytan under koncentration-tidkurvan (AUC) som är mycket högre än hos patienter som får evolokumab vid 420 mg en gång per månad (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Repatha har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporteras där rekommenderade doser ges, är nasofaryngit (7,4 %), övre luftvägsinfektion (4,6 %), ryggsmärta (4,4 %), artralgi (3,9 %), influensa (3,2 %) och reaktioner vid injektionsstället (2,2 %). Säkerhetsprofilen hos patientgruppen med homozygot familjär hyperkolesterolemi överensstämde med den som påvisades hos grupperna med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

Tabellista över biverkningar

Biverkningar som rapporterades i de pivotala, kontrollerade kliniska prövningarna, och som har rapporterats spontant, anges efter klassificering av organsystem och frekvens i tabell 1 nedan enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) och mycket sällsynta (< 1/10 000).

Tabell 1. Biverkningar

MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Influensa	Vanliga
	Nasofaryngit	Vanliga
	Infektion i övre luftvägarna	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
	Utslag	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Angioödem	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	Vanliga
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället[1]	Vanliga
	Influensaliknande sjukdom	Mindre vanliga

[1]Se avsnittet Beskrivning av valda biverkningar.

Säkerhetsprofilen överensstämde mellan försökspersoner med LDL-C < 0,65 mmol/l (25 mg/dl) eller < 1,03 mmol/l (40 mg/dl) efter baslinjen jämfört med försökspersoner med högre LDL -C (≥ 1,03 mmol/l[40 mg/dl]. Medianexponeringen (Q1, Q3) av Repatha var 84,2 (78,1, 89,8) månader hos försökspersoner som fortsatte med Repatha och 59,8 (52,8, 60,3) månader hos försökspersoner som initialt fick placebo och sedan bytte till Repatha i en öppen förlängningsstudie.

Beskrivning av valda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället
De vanligaste biverkningarna vid injektionsstället som rapporterades var blåmärken, rodnad, blödning, smärta vid injektionsstället och svullnad.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Repatha hos barn med heterozygot och homozygot familjär hyperkolesterolemi har fastställts. En klinisk studie för att utvärdera effekterna av Repatha utfördes med 158 barn från ≥ 10 till < 18 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Inga nya säkerhetsproblem identifierades och säkerhetsdata hos denna population överensstämde med produktens kända säkerhetsprofil hos vuxna med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Tjugosex barn med homozygot familjär hyperkolesterolemi har behandlats med Repatha i kliniska studier som utfördes med patienter i åldern ≥ 10 till < 18 år. Ingen skillnad i säkerhet observerades mellan barn och vuxna patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Äldre patienter
Av de 18 546 patienter som har behandlats med evolokumab i dubbelblindade kliniska studier var 7 656 (41,3 %) ≥ 65 år, medan 1 500 (8,1 %) var ≥ 75 år. Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter.

Immunogenicitet
I kliniska studier utvecklade 0,3 % av patienterna (48 av 17 992 patienter) som behandlats med minst en dos evolokumab evolokumab-bindande antikroppar. Patienterna med positiva serumsvar för bindande antikroppar utvärderades vidare för neutraliserande antikroppar, men ingen av dessa patienter var positiv för neutraliserande antikroppar. Förekomsten av evolokumab-bindande antikroppar påverkade inte evolokumabs farmakokinetiska profil, kliniska svar eller säkerhet.

Utvecklingen av anti-evolokumabantikroppar detekterades inte i kliniska prövningar med barn som behandlades med Repatha.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Inga biverkningar observerades i djurstudier vid exponering upp till 300-faldigt högre än hos patienter som behandlades med 420 mg evolokumab en gång per månad.

Det finns ingen särskild behandling vid överdosering av evolokumab. I händelse av överdosering ska patienterna behandlas för sina eventuella symtom och stödåtgärder inledas efter behov.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Evolokumab binder selektivt till PCSK9 och förhindrar PCSK9 i blodcirkulationen från att binda till LDL-receptorer (low density lipoprotein receptor, LDLR) på levercellernas yta och förhindrar därmed PCSK9-medierad nedbrytning av LDLR. Ökade halter av LDLR i levern leder till motsvarande minskningar av LDL-kolesterol (LDL-C) i serum.

Farmakodynamisk effekt
I kliniska prövningar ledde behandling med evolokumab till lägre nivåer av obundet PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a), och till högre nivåer av HDL-C och ApoA1 hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

En enskild subkutan administrering av 140 mg eller 420 mg evolokumab ledde till maximal suppression av obundet PCSK9 i blodcirkulationen efter 4 timmar följt av en minskning av LDL-C med genomsnittliga dalvärden efter 14 respektive 21 dagar. Förändringarna av obundet PCSK9 och serumlipoproteiner gick tillbaka då evolokumab behandlingen avslutades. Ingen ökning av obundet PCSK9 eller LDL-C över baslinjevärdena observerades under washout-perioden för evolokumab, vilket tyder på att kompenserande mekanismer för att öka produktionen av PCSK9 och LDL-C inte förekommer under behandlingen.

Subkutana behandlingsregimer i form av 140 mg varannan vecka och 420 mg en gång per månad gav likvärdiga genomsnittliga sänkningar av LDL-C (genomsnitt vid vecka 10 och 12) med -72 % till -57 % från baslinjen jämfört med placebo. Behandling med evolokumab gav likvärdig sänkning av LDL-C oavsett om det användes för sig eller i kombination med andra blodfettssänkande medel.

Klinisk effekt vid primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi
Med evolokumab uppnåddes LDL-C-sänkningar på ca 55 % till 75 % så tidigt som vecka 1 och sänkningarna kvarstod under långtidsbehandling. Maximalt svar uppnåddes i allmänhet inom 1 till 2 veckor efter dosering med 140 mg varannan vecka och 420 mg en gång per månad. Evolokumab var effektivt hos alla undergrupper av patienter jämfört med placebo och ezetimib, utan några noterbara skillnader mellan undergrupper, såsom ålder, etnicitet, kön, region, kroppsmasseindex, risk enligt *National Cholesterol Education Program*, rökvanor, riskfaktorer för kranskärlssjukdom (CHD) vid baslinjen, familjehistoria med tidig CHD, glukostoleransstatus (dvs. diabetes typ 2, metabolt syndrom, eller inget av dessa), högt blodtryck, statindos och -intensitet, obundet PCSK9 vid baslinjen, LDL-C och TG vid baslinjen.

Hos 80–85 % av alla patienter som behandlades med någon av doserna evolokumab uppnåddes en ≥ 50 % sänkning av LDL-C för genomsnittet över vecka 10 och 12. Upp till 99 % av patienterna som behandlades med någon av doserna av evolokumab nådde LDL-C < 2,6 mmol/l och upp till 95 % nådde LDL-C < 1,8 mmol/l i genomsnittet vid vecka 10 och 12.

Kombination med en statin eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar

LAPLACE-2 var en 12 veckor lång internationell, dubbelblind, randomiserad multi-centerstudie med 1 896 patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi som randomiserades till att få

evolokumab i kombination med olika statiner (rosuvastatin, simvastatin eller atorvastatin). Evolokumab jämfördes med placebo i rosuvastatin- och simvastatingrupperna och jämfördes med placebo och ezetimib i atorvastatin-gruppen.

Repatha sänkte LDL-C signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med placebo i rosuvastatin- och simvastatingrupperna och jämfört med placebo och ezetimib i atorvastatin-gruppen ($p < 0,001$). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12 jämfört med placebo för rosuvastatin- och simvastatingrupperna ($p < 0,05$), och sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 och Lp(a) signifikant jämfört med placebo och ezetimib för atorvastatingruppen ($p < 0,001$) (se tabell 2 och 3).

RUTHERFORD-2 var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med 329 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som fick blodfettssänkande behandling. Repatha sänkte LDL-C signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med placebo ($p < 0,001$). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C och ApoA1 från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med placebo ($p < 0,05$) (se tabell 2).

Tabell 2. Behandlingseffekter med evolokumab jämfört med placebo hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12
(%, 95 % KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinerade rosuvastatin-, simvastatin- och atorvastatin-grupper)	140 mg Q2W (N=555)	-72[b] (-75, -69)	-60[b] (-63, -58)	-56[b] (-58, -53)	-41[b] (-43, -39)	-30[b] (-35, -25)	-18[b] (-23, -14)	6[b] (4,8)	-17[b] (-22, -13)	3[b] (1,5)	-45[b] (-47, -42)	-56[b] (-59, -53)
	420 mg QM (N=562)	-69[b] (-73, -65)	-60[b] (-63, -57)	-56[b] (-58, -53)	-40[b] (-42, -37)	-27[b] (-31, -24)	-22[b] (-28, -17)	8[b] (6,10)	-23[b] (-28, -17)	5[b] (3,7)	-46[b] (-48, -43)	-58[b] (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N=110)	-61[b] (-67, -55)	-56[b] (-61, -51)	-49[b] (-54, -44)	-42[b] (-46, -38)	-31[b] (-38, -24)	-22[b] (-29, -16)	8[b] (4,12)	-22[b] (-29, -15)	7[a] (3,12)	-47[b] (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N=110)	-66[b] (-72, -61)	-60[b] (-65, -55)	-55[b] (-60, -50)	-44[b] (-48, -40)	-31[b] (-38, -24)	-16[b] (-23, -8)	9[b] (5,14)	-17[b] (-24, -9)	5[a] (1,9)	-49[b] (-54, -44)	-56[b] (-61, -50)

Nyckel: Q2W = varannan vecka, QM = en gång per månad, HMD = primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi, HeFH = heterozygot familjär hyperkolesterolemi, [a] p-värde < 0,05 jämfört med placebo. [b] p-värde < 0,001 jämfört med placebo.

Statinintoleranta patienter

GAUSS-2 var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, ezetimib-kontrollerad multicenterstudie med 307 patienter som var statin intoleranta eller inte tolererade en effektiv dos statin. Repatha sänkte LDL-C signifikant jämfört med ezetimib (p < 0,001). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 och Lp(a) signifikant från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12 jämfört med ezetimib (p < 0,001) (se tabell 3).

Behandling utan en statin (monoterapi)

MENDEL-2 var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebo- och ezetimib-kontrollerad multicenterstudie av Repatha med 614 patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi. Repatha sänkte LDL-C signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med både placebo och ezetimib (p < 0,001). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 och Lp(a) signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med både placebo och ezetimib (p < 0,001) (se tabell 3).

Tabell 3: Behandlingseffekter med evolokumab jämfört med ezetimib hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12
(%, 95% KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinerade atorvastatin-grupper)	140 mg Q2W (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, 5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (statin-intoleranta)	140 mg Q2W (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (behandling utan statin (	140 mg Q2W (N = 153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg QM	-41[b]	-35[b]	-35[b]	-25[b]	-20[b]	-10	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b]	-37[b]

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
monoterapi))	(N = 153)	(-44, -37)	(-38, -33)	(-38, -31)	(-28, -23)	(-27, -13)	(-19, -1)				(-31, -24)	(-41, -32)

Nyckel: Q2W = varannan vecka, QM = en gång per månad, HMD = Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi. [a] p-värde < 0,05 jämfört med ezetimib, [b] p-värde < 0,001 jämfört med ezetimib, [c] nominellt p-värde < 0,001 jämfört med ezetimib.

Långtidseffekt vid primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi
DESCARTES var en 52 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med 901 patienter med hyperlipidemi, vilka antingen enbart lade om kosten (diet), fick atorvastatin eller fick en kombination av atorvastatin och ezetimib. Repatha 420 mg en gång per månad sänkte LDL-C signifikant från baslinjen vid 52 veckor jämfört med placebo (p < 0,001). Behandlingseffekten kvarstod under 1 år, vilket visades av minskningen av LDL-C från vecka 12 till vecka 52. Sänkningen av LDL-C från baslinjen vid vecka 52 jämfört med placebo var konsekvent för alla blodfettssänkande bakgrundsbehandlingar optimerade för LDL-C och kardiovaskulär risk.

Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C och ApoA1 vid vecka 52 jämfört med placebo (p < 0,001) (se tabell 4).

Tabell 4: Behandlingseffekter med evolokumab jämfört med placebo hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 52 (%, 95% KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

Nyckel: QM = en gång per månad, [a] nominellt p-värde < 0,001 jämfört med placebo,
[b] p-värde < 0,001 jämfört med placebo.

OSLER och OSLER-2 var två randomiserade, kontrollerade, öppna förlängningsstudier för utvärdering av långtidssäkerhet och -effekt av Repatha hos patienter som fullföljde behandlingen i någon av de ursprungliga studierna. I varje förlängningsstudie randomiserades patienterna 2:1 till att få antingen Repatha plus standardbehandling (evolokumabgruppen) eller enbart standardbehandling (kontrollgrupp) under studiens första år. Vid slutet av det första året (vecka 52 i OSLER och vecka 48 i OSLER-2) fick alla patienter Repatha öppet i antingen ytterligare 4 år (OSLER) eller 2 år (OSLER-2).

Hos totalt 1 324 patienter i OSLER sänkte Repatha 420 mg en gång per månad LDL-C signifikant från baslinjen till vecka 12 och vecka 52 jämfört med kontroll (nominellt p < 0,001). Behandlingseffekten kvarstod under 272 veckor, vilket visades av minskningen i LDL-C från vecka 12 i den ursprungliga studien till vecka 260 i den öppna förlängningsstudien. Hos totalt 3 681 patienter i OSLER-2 sänkte Repatha LDL-C signifikant från baslinjen till vecka 12 och vecka 48 jämfört med kontroll (nominellt p < 0,001). Behandlingseffekten kvarstod, vilket visades av minskningen i LDL-C från vecka 12 till vecka 104 i den

öppna förlängningsstudien. Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C och ApoA1 från baslinjen till vecka 52 i OSLER och till vecka 48 i OSLER-2 jämfört med kontroll (nominellt p < 0,001). LDL-C och andra lipidparametrar hade återgått till baslinjevärdena inom 12 veckor efter avslutad Repatha-behandling vid starten av OSLER eller OSLER-2, vilket talar mot en rekyleffekt.

TAUSSIG var en 5-årig öppen, multicenter-, förlängningsstudie för utvärdering av långtidssäkerhet och -effekt av Repatha som tilläggsbehandling till andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi (FH), däribland även homozygot familjär hyperkolesterolemi. Totalt 194 patienter med svår familjär hyperkolesterolemi (icke-HoFH) och 106 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi deltog i TAUSSIG. Samtliga patienter i studien behandlades inledningsvis med Repatha 420 mg en gång per månad, förutom de patienter som stod på lipidaferes vid starten, vilka började med Repatha 420 mg en gång varannan vecka. Dosfrekvensen för patienter utan aferesbehandling kunde titreras upp till 420 mg en gång varannan vecka baserat på LDL-C-svaret och PCSK9-nivåerna. Långtidsanvändning av Repatha visade en bibehållen behandlingseffekt över tid, vilket visades genom minskningen av LDL-C hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi (icke-HoFH) (se tabell 5).

Förändringar av andra lipidparametrar (TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C och ApoB/ApoA1) visade också att långtidsanvändning av Repatha gav en bibehållen effekt hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi (icke-HoFH).

Tabell 5. Effekt av evolokumab på LDL-C hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi (icke-HoFH) – genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till OLE vecka 216 (och motsvarande 95 % KI)

Patientpopulation (N)	OLE vecka 12 (n = 191)	OLE vecka 24 (n = 191)	OLE vecka 36 (n = 187)	OLE vecka 48 (n = 187)	OLE vecka 96 (n = 180)	OLE vecka 144 (n = 180)	OLE vecka 192 (n = 147)	OLE vecka 216 (n = 96)
Svår FH (icke-HoFH) (N = 194)	-54,9 (-57,4, -52,4)	-54,1 (-57,0, -51,3)	-54,7 (-57,4, -52,0)	-56,9 (-59,7, -54,1)	-53,3 (-56,9, -49,7)	-53,5 (-56,7, -50,2)	-48,3 (-52,9, -43,7)	-47,2 (-52,8, -41,5)

Nyckel: OLE = öppen förlängning (open-label extension), N (n) = antal utvärderingsbara patienter (N) och patienter med observerade LDL-C-värden vid särskilda schemalagda besök (n) i det slutliga analyssetet med patienter med svår familjär hyperkolesterolemi (icke-HoFH).

Behandling av heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn
HAUSER-RCT var en randomiserad, multicenter, placebokontrollerad, dubbel-blind, 24-veckors prövning-med parallella grupper med 158 barn från 10 till < 18 år, med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Det krävdes att patienterna stod på en kost med låg fetthalt, och de måste ha fått optimerad, lipidsänkande bakgrundsbehandling (statin vid optimal dos, som inte krävde upptitrering). Inskrivna patienter randomiserades i ett förhållande på 2:1 för att få 24 veckors subkutan 420 mg Repatha eller placebo en gång i månaden.

Det primära effektmåttet i denna prövning var procentuell förändring från baslinjen till vecka 24 i LDL-C. Skillnaden mellan Repatha och placebo i genomsnittlig, procentuell förändring i LDL-C från baslinjen till vecka 24 var 38 % (95 % KI: 45 %, 31 %; p < 0,0001). Den genomsnittliga minskningen enligt minstakvadratmetoden (standardfel, SE) (p < 0,0001) i LDL-C från baslinjen vid vecka 24 var 44 % (SE 2 %)

i Repatha-gruppen och 6 % (SE 3 %) i placebogruppen. Genomsnittliga absoluta LDL-C-värden vid vecka 24 var 104 mg/dl i Repatha-gruppen och 172 mg/dl i placebogruppen. Minskningar i LDL-C observerades vid den första bedömningen efter baslinjen, vid vecka 12, och bibehölls under hela prövningen.

Det sekundära effektmåttet i denna prövning var genomsnittlig, procentuell förändring från baslinjen till vecka 22 och 24 i LDL-C, där vecka 22 reflekterar det högsta och vecka 24 det lägsta värdet av det subkutana doseringsintervallet en gång i månaden, och ger information om den tidsgenomsnittliga effekten av Repatha-behandling över hela doseringsintervallet. Behandlingsskillnaden enligt minstakvadratmetoden mellan Repatha och placebo i genomsnittlig procent skillnad i LDL-C från baslinjen till genomsnittet av vecka 22 och vecka 24 var 42 % (95 % KI: 48 %, 36 %; p < 0,0001). För ytterligare resultat, se tabell 6.

Tabell 6. Behandlingseffekter med Repatha jämfört med placebo hos barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi – genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 24 (%, 95 % KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/ HDL-C-kvot (%)	ApoB/ ApoA1-kvot (%)
HAUSER-RCT (HeFH barn)	420 mg QM (N = 104)	-38,3 (-45,5, -31,1)	-35,0 (-41,8, -28,3)	-32,5 (-38,8, -26,1)	-30,3 (-36,4, -24,2)	-36,4 (-43,0, -29,8)

QM = månatlig (subkutan); KI = Konfidensintervall; LDL-C = lipoproteinkolesterol med låg densitet; HDL-C = lipoproteinkolesterol med hög densitet; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = totalt kolesterol
Alla justerade p-värden < 0,0001
N = antal patienter som randomiserats och doserats i det fullständiga analyssetet.

HAUSER-OLE var en öppen, enkel-armad, 80-veckors multicenterstudie av Repatha med 150 barn mellan 10 och 17 år med HeFH som registrerades från HAUSER-RCT och omfattade 13 *de novo* HoFH-barn. Patienterna var tvungna att stå på en kost med låg fetthalt och få lipidsänkande bakgrundsbehandling. Alla HeFH-patienter i studien fick 420 mg Repatha subkutant en gång i månaden (exponering i median: 18,4 månader). De genomsnittliga (SE) procentuella förändringarna i beräknat LDL-C från baslinjen var: -44,4 % (1,7 %) vecka 12, -41,0 % (2,1 %) vecka 48 och -35,2 % (2,5 %) vecka 80.
Den genomsnittliga (SE) procentuella förändringen från baslinjen till vecka 80 för andra lipidrelaterade effektmått var: -32,1 % (2,3 %) icke-HDL-C, -25,1 % (2,3 %) ApoB, -28,5 % (2,0 %) TC/HDL-C-kvot, -30,3 % (2,2 %) ApoB/ApoA1-kvot och -24,9 % (1,9 %) TC.

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi
TESLA var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med 49 patienter mellan 12 och 65 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Repatha 420 mg en gång per månad som tilläggsbehandling till andra blodfettssänkande behandlingar (t.ex. statiner, gallsyra-bindare), sänkte LDL-C och ApoB signifikant vid vecka 12 jämfört med placebo (p < 0,001) (se tabell 7). En reduktion av andra lipidparametrar (TC, icke-HDL-C, TC/HDL-C och ApoB/ApoA1) visade också att Repatha gav behandlingseffekt hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Tabell 7. Behandlingseffekter med evolokumab jämfört med placebo hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12 (%, 95 % KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32[b] (-45, -19)	-30[a] (-42, -18)	-23[b] (-35, -11)	-27[a] (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26[a] (-38, -14)	-28[a] (-39, -17)

Nyckel: HoFH = homozygot familjär hyperkolesterolemi; QM = en gång per månad; [a] nominellt p-värde <0,001 jämfört med placebo; [b] p-värde < 0,001 jämfört med placebo.

Långtidseffekt vid homozygot familjär hyperkolesterolemi

I TAUSSIG hade långtidsanvändning av Repatha en bibehållen behandlingseffekt, vilket visades genom en sänkning av LDL-C på omkring 20 % till 30 % hos patienterna med homozygot familjär hyperkolesterolemi som inte stod på lipidaferesbehandling och omkring 10 % till 30 % hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi med lipidaferesbehandling (se tabell 8). En reduktion av andra lipidparametrar (TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C och ApoB/ApoA1) visade också att långtidsanvändning av Repatha gav en ihållande effekt hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Sänkningarna av LDL-C och andra lipidparametrar hos 14 ungdomar (≥ 12 till < 18 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi är jämförbara med dem hos den totala patientgruppen med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Tabell 8. Effekt av evolokumab på LDL-C hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi – genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till OLE vecka 216 (och motsvarande 95 % KI)

Patient-population (N)	OLE vecka 12	OLE vecka 24	OLE vecka 36	OLE vecka 48	OLE vecka 96	OLE vecka 144	OLE vecka 192	OLE vecka 216
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Icke-aferes (N = 72)	-22,7 (-28,1, -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1, -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4, -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8, -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0, -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9, -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9, -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5, -14,2) (n = 50)
Aferes (N = 34)	-18,1 (-28,1, -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0, 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9, -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5, -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6, -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1, -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2, 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4, 4,6) (n = 18)

Nyckel: OLE = öppen förlängning. N (n) = antal utvärderingsbara patienter (N) och patienter med observerade LDL-värden vid särskilda schemalagda besök (n) i det slutliga analyssetet med patienter med HoFH.

HAUSER-OLE var en öppen, enkel-armad, 80-veckors multicenterprövning med 12 HoFH-patienter, för att utvärdera säkerhet, tolerabilitet och effekt av Repatha för minskning av LDL-C hos barn från ≥ 10 till < 18 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Patienterna var tvungna att stå på en kost med låg fetthalt och få lipidsänkande bakgrundsbehandling. Alla patienter i studien fick 420 mg Repatha subkutant

en gång i månaden. Median (Q1, Q3) LDL-C vid baslinjen var 398 (343, 475) mg/dl. Median (Q1, Q3) procentuell förändring av LDL-C från baslinjen till vecka 80 var -14 % (-41, 4). Minskningar av LDL-C observerades vid den första bedömningen vid vecka 12 och bibehölls under hela prövningen, medianminskningar (Q1, Q3) mellan 12 % (-3, 32) och 15 % (-4, 39). För ytterligare resultat, se tabell 9.

Tabell 9. Behandlingseffekter med evolokumab jämfört med placebo hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi – median (Q1, Q3) procentuell förändring från baslinjen till vecka 80

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/ HDL-C-kvot (%)	ApoB/ ApoA1-kvot (%)
HAUSER-OLE (HoFH barn)	420 mg QM (N = 12)	-14,3 (-40,6, 3,5)	-13 (-40,7, 2,7)	-19,1 (-33,3, 11,6)	-3,7 (-41,6, 7,6)	-3 (-35,7, 9,3)

QM = månatlig (subkutan); LDL-C = lipoproteinkolesterol med låg densitet; HDL-C = lipoproteinkolesterol med hög densitet; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = totalt kolesterol
N = antal patienter som randomiserats och doserats i interimsanalyssetet.

Effekt på aterosklerotisk sjukdom

Effekterna av 420 mg Repatha en gång per månad på aterosklerotisk sjukdom, mätt med intravaskulärt ultraljud (IVUS), utvärderades i en 78 veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie av 968 patienter med kransartärsjukdom på en stabil och optimal bakgrundsbehandling med statiner. Repatha minskade både procentuell ateromvolym (PAV; 1,01 % [95 % KI 0,64, 1,38], p < 0,0001) och total ateromvolym (TAV; 4,89 mm^3 [95 % KI 2,53, 7,25], p < 0,0001) jämfört med placebo. Regression av aterosklerotisk sjukdom, mätt med PAV, observerades hos 64,3 % (95 % KI 59,6, 68,7) respektive 47,3 % (95 % KI 42,6, 52,0) av patienterna som fick Repatha eller placebo. Mätt med TAV observerades regression av aterosklerotisk sjukdom hos 61,5 % (95 % KI 56,7, 66,0) respektive 48,9 % (95 % KI 44,2, 53,7) av patienterna som fick Repatha eller placebo. Studien undersökte inte sambandet mellan regression av aterosklerotisk sjukdoms och kardiovaskulära händelser.

Effekt på koronar aterosklerotisk plackmorfologi

Effekterna av Repatha 420 mg en gång i månaden på koronara aterosklerotiska plack, som bedömts med optisk koherenstomografi (OCT), utvärderades i en 52-veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie av vuxna patienter som inom 7 dagar efter ett akut koronart syndrom utan ST-höjning (NSTEACS) sattes in på maximalt tolererad statinbehandling. För det primära effektmåttet för absolut förändring av minsta FCT (tjocklek på fibrös kapsel) i ett matchat artärsegment från baslinjen, ökade genomsnittet enligt minstakvadratmetoden (LS) (95 % KI) från baslinjen med 42,7 µm (32,4, 53,1) i Repatha-gruppen och 21,5 µm (10,9, 32,1) i placebogruppen, ytterligare 21,2 µm (4,7, 37,7) jämfört med placebo (p = 0,015; 38 % skillnad (p = 0,041)). De rapporterade sekundära fynden visar behandlingsskillnader, bland annat förändringar av genomsnittligt minsta FCT (ökning 32,5 µm (12,7, 52,4); p = 0,016) och absolut förändring i maximal lipidbåge (-26° (-49,6, -2,4); p = 0,041).

Sänkning av kardiovaskulär risk hos vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Utfallsstudien (FOURIER) med Repatha var en randomiserad, händelsedriven, dubbelblind studie med 27 564 försökspersoner mellan 40 och 86 år (genomsnitt 62,5 år) med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom; 81 % hade tidigare haft en hjärtinfarkt, 19 % hade tidigare haft en stroke och 13 % hade perifer artärsjukdom. Mer än 99 % av patienterna stod på måttlig till högintensiv statinbehandling och minst ett annat hjärt-kärlläkemedel, såsom trombocythämmare, betablockerare, hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE) eller angiotensinreceptorblockerare; median (Q1, Q3) för baslinjevärdet av LDL-C var 2,4 mmol/l (2,1, 2,8). Absolut kardiovaskulär risk var balanserad mellan

behandlingsgrupperna och utöver indexhändelsen hade samtliga patienter minst 1 stor eller 2 mindre kardiovaskulära riskfaktorer; 80 % hade hypertoni, 36 % hade diabetes mellitus och 28 % rökte dagligen. Patienterna randomiserades 1:1 till antingen Repatha (140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad) eller matchande placebo; genomsnittlig patientuppföljning (medel) var 26 månader.

En betydande sänkning av LDL-C observerades under hela studien, där LDL-C (median) som uppnåddes låg i intervallet 0,8 till 0,9 mmol/l vid varje mätning; 25 % av patienterna uppnådde en LDL-C-koncentration som låg under 0,5 mmol/l. Trots de mycket låga LDL-C-koncentrationer som uppnåddes, observerades inga nya säkerhetsproblem (se avsnitt Biverkningar); frekvensen för nydebuterad diabetes och kognitiva biverkningar var jämförbara hos patienter som uppnådde LDL-C-nivåer < 0,65 mmol/l och de med högre LDL-C.

Repatha minskade signifikant risken för kardiovaskulära händelser, definierat som ett sammansatt effektmått av tid till första kardiovaskulära dödsfallet, hjärtinfarkt, stroke, koronarrevaskularisering eller sjukhusvistelse till följd av instabil angina (se tabell 10); Kaplan-Meier-kurvorna för det primära och de sekundära sammansatta nyckeleffektmåtten skilde sig åt efter ungefär 5 månader (se figur 1 för den treåriga Kaplan-Meier-kurvan för MACE). Den relativa risken för det sammansatta MACE-effektmåttet (kardiovaskulärt dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke) minskade signifikant med 20 %. Behandlingseffekten var konsekvent över samtliga undergrupper (inklusive ålder, typ av sjukdom, baslinjevärde för LDL-C, baslinjevärde för statinbehandlingsintensitet, användning av ezetimib och diabetes) och behandlingseffekten drevs av en minskning av risken för hjärtinfarkt, stroke och koronarrevaskularisering; ingen signifikant skillnad observerades för kardiovaskulär eller total mortalitet. Studien var dock inte utformad för att upptäcka sådana skillnader.

Tabell 10. Effekt av evolokumab på större kardiovaskulära händelser

	Placebo (N = 13 780) n (%)	**Evolokumab (N = 13 784) n (%)**	**Riskkvot[a] (95 % KI)**	**p-värde[b]**
MACE+ (sammansatt effektmått av MACE, koronarrevaskularisering och sjukhusvistelse till följd av instabil angina)	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (sammansatt effektmått av kardiovaskulära dödsfall, hjärtinfarkt och stroke)	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskulära dödsfall	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Total mortalitet	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Hjärtinfarkt (dödlig/icke-dödlig)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001[c]
	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101[c]

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Evolokumab (N = 13 784) n (%)	Riskkvot[a] (95 % KI)	p-värde[b]
Stroke (dödlig/icke-dödlig)[d]				
Koronarrevaskularisering	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001[c]
Sjukhusvistelse till följd av instabil angina[e]	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

[a] Baserad på en Cox-modell stratifierad med hjälp av stratifieringsfaktorerna för randomisering insamlade via ett talsvarssystem (IVRS).

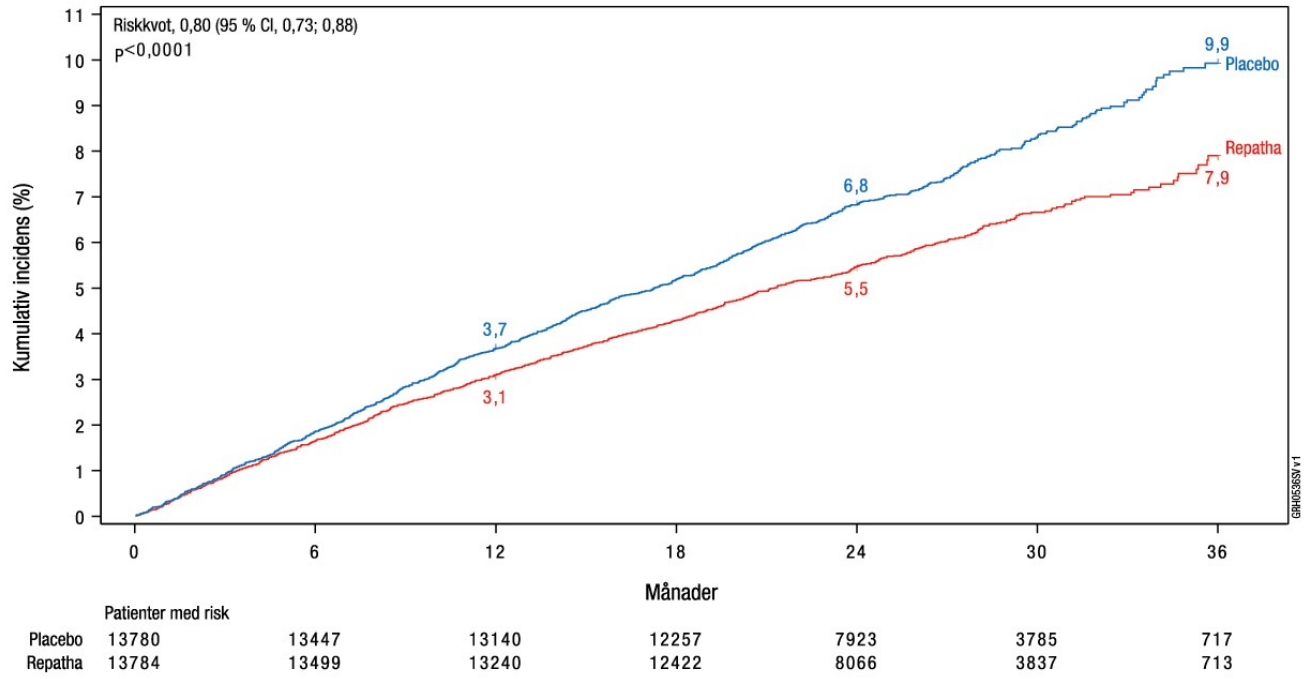
[b] 2-sidigt log-ranktest stratifierat med hjälp av stratifieringsfaktorerna för randomisering insamlade via IVRS.

[c] Nominell signifikans.

[d] Behandlingseffekten på stroke drevs av en minskning av risken för ischemisk stroke; det förelåg ingen effekt på hemorragisk eller odefinierad stroke.

[e] Utvärdering av tiden till sjukhusvistelse till följd av instabil angina gjordes ad-hoc.

Figur 1. Tid till en MACE-händelse (sammansatt effektmått av kardiovaskulära dödsfall, hjärtinfarkt och stroke); 3-årig Kaplan-Meier



FOURIER-OLE (studie 1 och studie 2) bestod av två öppna, enkelarmade multicenterförlängningsstudier för att utvärdera långsiktig säkerhet, tolerabilitet och effekt av Repatha hos patienter med fastställd kardiovaskulär sjukdom som slutförde FOURIER-studien. Inskrivna patienter fick Repatha 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång i månaden i cirka 5 år samt fortsatt bakgrundsbehandling med statiner med måttlig (22,2 %) eller hög intensitet (74,8 %). Av de 5 031 patienterna som fick minst en dos Repatha i studie 1, mottog 2 499 patienter Repatha och 2 532 patienter placebo i FOURIER-studien. Av de 1 599 patienterna som fick minst en dos Repatha i studie 2, mottog 854 patienter Repatha och

745 patienter placebo i FOURIER-studien. Efter slutförande av studie 1 och studie 2 hade patienter som randomiserats till Repatha i FOURIER-studien upp till 8,4 års (median 85,4 månader) och 8,0 års total Repatha-exponering (median 80,2 månader). Patienter som randomiserats till placebo i FOURIER–studien hade upp till 5,25 års (median 60,0 månader) och 4,9 års total Repatha-exponering (median 55,1 månader).

Kombinerat för OLE–studie 1 och 2 uppnådde 72,4 % (n = 4 802) av patienterna en lägsta LDL -C < 0,65 mmol/l (25 mg/dl) och 87,0 % (n = 5 765) av patienterna en LDL-C < 1,03 mmol/l (40 mg/dl) efter baslinjen. 11,9 % (n = 792) av patienterna hade en sammanlagd LDL-C ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl) efter baslinjen. Av patienter som uppnådde lågt LDL-C (< 0,65 mmol/l [25 mg/dl] eller < 1,03 mmol/l [40 mg/dl]) efter baslinjen var den totala incidensen för biverkningar i samband med behandlingen 80,0 % hos patienter som uppnådde LDL-C < 0,65 mmol/l (25 mg/dl) och 82,7 % hos patienter som uppnådde LDL -C < 1,03 mmol/l (40 mg/dl) jämfört med 85,0 % hos patienter med LDL-C ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Den totala incidensen för allvarliga biverkningar i samband med behandlingen var 37,7 % hos patienter som uppnådde LDL-C < 0,65 mmol/l (25 mg/dl) och 40,0 % hos patienter som uppnådde LDL-C < 1,03 mmol/l (40 mg/dl) jämfört med 41,5 % hos patienter med LDL-C ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl).

Den genomsnittliga procentuella minskningen från baslinjen för LDL-C var stabil under OLE-studieperioden och varierade mellan 53,4 % till 59,1 % för studie 1 och 62,5 % till 67,2 % för studie 2, oavsett patientens ursprungliga randomiserade behandlingsgrupp i FOURIER-studien. Det här verkar leda till en numeriskt lägre incidensfrekvens för fastställda utforskande kardiovaskulära sammansatta effektmått för kardiovaskulära dödsfall, hjärtinfarkt och stroke för patienter som fick Repatha i både FOURIER- och FOURIER-OLE-studierna jämfört med patienter som fick placebo under FOURIER-studien och Repatha under FOURIER-OLE-studierna.

Totalt sett identifierades inga nya säkerhetsfynd i dessa studier.

Effekt på LDL-C under den akuta fasen av akut koronart syndrom (AKS)
EVOPACS var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad 8-veckors multicenterstudie i ett land av 308 AKS-patienter där evolokumab sattes in på sjukhus inom 24 till 72 timmar efter symtomstarten.

Om patienterna inte fick statinbehandling eller fick annan statinbehandling än atorvastatin 40 mg före screeningen stoppades denna och atorvastatin 40 mg en gång per dag sattes in. Randomiseringen stratifierades efter studiecenter och förekomst av stabil statinbehandling inom ≥ 4 veckor före studiestarten. De flesta försökspersonerna (241 [78 %]) fick inte stabil statinbehandling i ≥ 4 veckor före screeningen och de flesta (235 [76 %]) tog inte statiner vid baslinjen. Vid vecka 4 fick 281 försökspersoner (97 %) högintensiv statinbehandling. Evolokumab 420 mg en gång per månad sänkte LDL-C signifikant från baslinjen till vecka 8 jämfört med placebo (p < 0,001). Den genomsnittliga (SD) sänkningen av beräknat LDL-C från baslinjen vid vecka 8 var 77,1 % (15,8 %) i evolokumabgruppen och 35,4 % (26,6 %) i placebogruppen med en genomsnittlig skillnad (95 % KI) enligt minstakvadratmetoden (LS) på 40,7 % (36,2 %, 45,2 %). LDL-C-värdena vid baslinjen var 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) i evolokumabgruppen och 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) i placebogruppen. LDL-C-sänkningen i den här studien överensstämde med tidigare studier där evolokumab tillsattes till stabil lipidsänkande behandling, vilket framgår av LDL-C-nivåerna under behandling vid vecka 8 i den här studien (som återspeglar jämviktseffekten av högintensiv statinbehandling i båda behandlingsgrupperna) på 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) och 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) i evolokumab- plus atorvastatingruppen respektive placebo- plus atorvastatingruppen.

Effekterna av evolokumab i den här patientpopulationen överensstämde med dem som har observerats i tidigare studier i det kliniska utvecklingsprogrammet för evolokumab och inga nya säkerhetsproblem noterades.

Farmakokinetik

Absorption och distribution

Efter administrering av en enskild subkutan dos om 140 mg eller 420 mg evolokumab till friska vuxna försökspersoner uppnåddes den genomsnittliga (median) toppkoncentrationen i serum efter 3 till 4 dagar. Administrering av en enskild subkutan dos om 140 mg ledde till ett genomsnittligt C_{max} (SD) på 13,0 (10,4) µg/ml och genomsnittligt AUC_{last} (SD) på 96,5 (78,7) dag•µg/ml. Administrering av en enskild subkutan dos om 420 mg ledde till ett genomsnittligt C_{max} (SD) på 46,0 (17,2) µg/ml och ett genomsnittligt AUC_{last} (SD) på 842 (333) dag•µg/ml. Tre subkutana doser om 140 mg var bioekvivalenta med en enskild subkutan dos om 420 mg. Den absoluta biotillgängligheten efter subkutan dosering fastställdes till 72% med hjälp av farmakokinetiska modeller.

Efter en enskild intravenös dos om 420 mg evolokumab uppskattades den genomsnittliga (SD) distributionsvolymen vid jämvikt till 3,3 (0,5) l, vilket tyder på att evolokumab har begränsad vävnadsdistribution.

Metabolism

Evolokumab består uteslutande av aminosyror och kolhydrater, liksom ett naturligt immunglobulin, och elimineras sannolikt inte via metabola mekanismer i levern. Dess metabolism och eliminering förväntas följa vägarna för clearance av immunglobulin och resultera i nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror.

Eliminering

Evolokumab beräknades ha en effektiv halveringstid på 11 till 17 dagar.

Hos patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi som behandlades med höga statindoser var den systemiska exponeringen av evolokumab något lägre än hos försökspersoner med låga till måttliga statindoser (kvoten för AUC_{last} 0,74 [90% KI 0,29 ; 1,9]). Den observerade ca 20%-iga ökningen av clearance beror delvis på att statiner ökar koncentrationen av PCSK9, vilket inte hade någon negativ inverkan på evolokumabs farmakodynamiska effekt på blodfetter. Farmakokinetiska populationsanalyser tydde på att det inte finns några noterbara skillnader i serumkoncentrationerna av evolokumab hos patienter med hyperkolesterolemi (icke-familjär hyperkolesterolemi eller familjär hyperkolesterolemi) som samtidigt tar statiner.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter en enskild intravenös dos om 420 mg uppskattades genomsnittligt (SD) systemiskt clearance till 12 (2) ml/tim. I kliniska studier med upprepad subkutan dosering under 12 veckor observerades dosproportionella exponeringsökningar med dosregimer på 140 mg och högre. En omkring två- till trefaldig ackumulering av dalkoncentrationerna i serum (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) observerades efter doser om 140 mg varannan vecka eller efter doser om 420 mg en gång per månad (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)). Dalkoncentrationerna i serum nådde jämvikt efter 12 veckors dosering.

Inga tidsberoende förändringar i serumkoncentrationerna observerades under en period om 124 veckor.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med nedsatt njurfunktion. Data från de kliniska prövningarna med Repatha visade inte på någon skillnad i evolokumabs farmakokinetik hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion.

I en klinisk prövning av 18 patienter med normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m^2, n = 6), gravt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m^2, n = 6) eller terminal njursjukdom (ESRD) som fick hemodialys (n = 6) minskades exponeringen för evolokumab enligt bedömning av C_{max} efter en enkel 140 mg subkutan dos med 30 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och med 45 % hos patienter med ESRD som fick hemodialys. Exponeringen enligt bedömning av AUC_{last} minskades med ca 24 % hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och med ca 45 % hos patienter med ESRD som fick hemodialys. Den exakta mekanismen för PK-skillnader är okänd, men skillnader i kroppsvikt kunde inte förklara dessa skillnader. Vissa faktorer, inbegripet litet urval och stor variabilitet mellan patienter, ska beaktas när resultat tolkas. Farmakodynamiken och säkerheten för evolokumab hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och ESRD liknade dem för patienter med normal njurfunktion, och det fanns ingen kliniskt betydande skillnad i sänkning av LDL-C. Därför är dosjustering inte nödvändigt för patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller med ESRD som får hemodialys.

Nedsatt leverfunktion
Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Enskilda subkutana doser om 140 mg evolokumab studerades hos 8 patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion, 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 8 friska försökspersoner. Evolokumab-exponeringen visades vara omkring 40–50% lägre jämfört med hos friska försökspersoner. Men baslinjenivåerna av PCSK9 samt PCSK9-neutraliseringens storleksordning och tidsförlopp visades vara ungefär desamma hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Detta ledde till liknande tidsförlopp för och omfattning av absolut LDL-C-sänkning. Evolokumab har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kroppsvikt
Kroppsvikt var en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiska analyser och påverkade dalkoncentrationerna av evolokumab men hade ingen effekt på sänkningen av LDL-C. Efter upprepad subkutan administrering av 140 mg varannan vecka var dalkoncentrationen vid vecka 12 147% högre respektive 70% lägre hos patienter på 69 kg och 93 kg än den hos den typiska försökspersonen på 81 kg. Kroppsvikten hade mindre påverkan vid upprepade subkutana månatliga doser av evolokumab 420 mg.

Andra särskilda populationer
Farmakokinetiska populationsanalyser tyder på att det inte krävs några dosjusteringar på grund av ålder, etnicitet eller kön. Evolokumabs farmakokinetik påverkades av kroppsvikten utan någon noterbar effekt på LDL-C-sänkning. Det krävs därför inga dosjusteringar på grund av kroppsvikt.

Farmakokinetiken för Repatha utvärderades hos 103 barn i åldern ≥ 10 till < 18 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HAUSER-RCT). Efter subkutan administrering av 420 mg Repatha en gång i månaden, var genomsnittliga (SD) dalkoncentrationer i serum 22,4 (14,7) µg/ml, 64,9 (34,4) µg/ml och 25,8 (19,2) µg/ml under vecka 12, vecka 22 respektive vecka 24. Farmakokinetiken för Repatha utvärderades hos 12 barn i åldern ≥ 10 till < 18 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HAUSER-OLE). Efter subkutan administrering av 420 mg Repatha en gång i månaden, var genomsnittliga (SD) dalkoncentrationer i serum 20,3 (14,6) µg/ml respektive 17,6 (28,6) µg/ml vid vecka 12 respektive vecka 80.

Prekliniska uppgifter

Evolokumab var inte karcinogent i hamstrar vid exponeringar som var mycket högre än hos patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad. Evolocumabs mutagena potential har inte utvärderats.

Hos hamstrar och krabbmakaker (långsvansad makak) som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad observerades ingen effekt på hanarnas och honornas fertilitet.

Hos krabbmakaker som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som fick 420 mg evolokumab en gång per månad observerades inga effekter på utvecklingen hos embryo, foster eller de nyfödda ungarna (upp till 6 månader gamla).

Bortsett från ett minskat T-cellsberoende antikroppssvar hos krabbmakaker immuniserade med keyhole limpet hemocyanin (KLH) efter 3 månaders behandling med evolokumab, observerades inga biverkningar hos hamstrar (upp till 3 månader) och krabbmakaker (upp till 6 månader) som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad. Den avsedda farmakologiska effekten i form av sänkt LDL-C och totalkolesterol i serum observerades i dessa studier och gick tillbaka då behandlingen avslutades.

I kombination med rosuvastatin i 3 månader observerades inga biverkningar hos krabbmakaker som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad. Sänkningarna av LDL-C och totalkolesterol i serum var mer uttalade än vad som tidigare observerats med evolokumab, och de gick tillbaka då behandlingen avslutades.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
1 förfylld spruta innehåller 140 mg evolokumab i 1 ml lösning.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

1 förfylld injektionspenna innehåller 140 mg evolokumab i 1 ml lösning.

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull

1 cylinderampull innehåller 420 mg evolokumab i 3,5 ml lösning (120 mg/ml).

Repatha är en human monoklonal IgG2-antikropp som framställs i CHO-celler (cellinje från äggstockar från kinesisk hamster) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Prolin
Isättika
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Evolokumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, protein er, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

3 år.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

3 år.

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull

2 år.

Om det tas ut från kylskåpet kan Repatha förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i originalförpackningen och måste användas inom 1 månad.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Före administrering ska lösningen inspekteras. Lösningen ska inte injiceras om den innehåller partiklar, eller är grumlig eller missfärgad. Låt läkemedlet anta rumstemperatur (upp till 25°C) innan injektionen för att undvika obehag vid injektionsstället. Hela innehållet ska injiceras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).
Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) i förfylld injektionspenna (SureClick).
Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) (automatisk doseringspump).

Lösningen är klar till opalescent, färglös till gulaktig, och väsentligen fri från partiklar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull 420 mg Klar till opalescent, färglös till gulaktig och väsentligen fri från partiklar
cyl.-amp. (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
1 styck cylinderampull, kassett (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 140 mg Klar till opalescent, färglös till gulaktig och väsentligen fri från partiklar
1 styck förfylld injektionspenna, 1925:03, (F)
6 styck förfylld injektionspenna, 11308:90, (F)
2 styck förfylld injektionspenna, *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 140 mg Klar till opalescent, färglös till gulaktig och väsentligen fri från partiklar
förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*