

Praluent

▼ M R (F)

Sanofi AB

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 75 mg
(klar, färglös till svagt gul)

Medel som påverkar serumlipidnivåerna

Aktiv substans:

Alirokumab

ATC-kod:

C10AX14

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Praluent injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 75 mg och 150 mg

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

Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l eller högre. Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 3,0 mmol/l eller högre. Subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom med tillkommande kardiovaskulära riskfaktorer i form av diabetes, tidigare hjärtinfarkt eller ateroskleros i flera kärlområden, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l eller högre.

Texten är baserad på produktresumé: 2019-10-31.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Praluent är indicerat hos vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som ej når målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller när statinbehandling är kontraindicerad.

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Praluent är indicerat hos vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom för att reducera kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-kolesterol, i tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer:

- i kombination med maximalt tolererad statindos med eller utan annan lipidsänkande behandling, eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller där statinbehandling är kontraindicerad.

För studieresultat avseende effekter på LDL-kolesterol, kardiovaskulära händelser och studerade populationer, se avsnitt Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Varningar och försiktighet.

Dosering

Före insättning av Praluent ska sekundära orsaker till hyperlipidemi eller blandad dyslipidemi (t ex nefrotiskt syndrom, hypertyroidism) uteslutas.

Den vanliga startdosen av Praluent är 75 mg administrerat subkutant varannan vecka. För patienter som kräver större LDL-kolesterolsänkning (>60 %) kan behandlingen påbörjas med 150 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka (en gång i månaden) administrerat subkutant.

Praluentdosen kan individualiseras baserat på patientkaraktäristika såsom utgångsvärde för LDL-kolesterol, behandlingsmål och svar på behandling. Lipidnivåerna kan utvärderas 4-8 veckor efter insättning eller dostitrering, varefter dosjustering kan ske (upp- eller nedtitrering). Om ytterligare sänkning av LDL-kolesterolnivåerna är nödvändig hos patienter som behandlas med 75 mg varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka (en gång i månaden), kan doseringen justeras till maxdosen 150 mg varannan vecka.

Om en dos missas, ska patienten administrera injektionen så fort som möjligt och därefter återuppta behandling enligt ordinarie schema.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Praluent hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Kroppsvikt

Ingen viktrelaterad dosjustering krävs.

Administreringsätt

Subkutan användning.

Praluent ges som en subkutan injektion i låret, buken eller överarmen.

För att administrera dosen 300 mg, ges två 150 mg injektioner efter varandra på två olika injektionsställen.

Injektionsstället bör bytas vid varje injektion.

Praluent bör inte injiceras i områden med aktiv hudsjukdom eller skada såsom solbränna, hudutslag, inflammation eller hudinfektion.

Praluent ska inte ges samtidigt med andra injicerbara läkemedel på samma injektionsställe.

Patienten själv, eller en vårdgivare, kan injicera Praluent efter att ha inhämtat råd från sjukvårdspersonal rörande lämplig injektionsteknik för subkutan injektion.

Försiktighetsmått innan användning

Praluent ska tillåtas anta rumstemperatur innan användning (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring).

Varje förfylld penna eller förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Allmänna allergiska reaktioner, inklusive klåda, liksom sällsynta och ibland allvarliga allergiska reaktioner såsom överkänslighet, nummulärt eksem (mynteksem), urtikaria och allergisk vaskulit har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt Biverkningar). Om tecken och symtom på allergisk reaktion inträffar, måste Praluentbehandlingen avbrytas och lämplig symtomatisk behandling inledas (se avsnitt Kontraindikationer).

Nedsatt njurfunktion

I de kliniska studierna fanns begränsad representation av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierat såsom eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt Farmakokinetik). Praluent ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har ej studerats (se avsnitt Farmakokinetik). Praluent ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Interaktioner

Alirokumabs effekter på andra läkemedel

Eftersom alirokumab är ett biologiskt läkemedel förväntas inga farmakokinetiska effekter av alirokumab på andra läkemedel eller effekter på cytokrom P450-enzym.

Andra läkemedels effekter på alirokumab

Statiner och andra lipidmodifierande behandlingar ökar produktionen av PCSK9, målproteinet för alirokumab. Detta leder till ökad målmedierad clearance och minskad systemisk exponering för alirokumab. Jämfört med monoterapi av alirokumab är exponeringen ungefär 40 %, 15 %, och 35 % lägre när det används samtidigt med statiner, ezetimib respektive fenofibrat. Minskningen av LDL-kolesterol kvarstår emellertid under doseringsintervallet vid administrering av alirokumab varannan vecka.

Graviditet

Kategori B:1.

Det finns inga data på användning av Praluent hos gravida kvinnor. Alirokumab är en rekombinant IgG1-antikropp och förmodas därför passera placentabarriären (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditetens fortskridande eller embryo-fetal utveckling. Maternell toxicitet sågs hos råttor, men inte hos apor vid doser som översteg humandos, och ett svagare sekundärt immunsvaret vid återexponering för alirokumab observerades hos apors avkomma (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Användning av Praluent rekommenderas inte vid graviditet såvida inte det kliniska tillståndet hos kvinnan kräver behandling med alirokumab.

Amning

Grupp IVa.

Det är inte känt huruvida alirokumab utsöndras i bröstmjolk. Humant immunoglobulin (IgG) utsöndras i bröstmjolk, särskilt i kolostrum, varför Praluent inte rekommenderas till ammande kvinnor under denna period. Under den resterande amningsperioden förväntas exponeringen via bröstmjolk vara låg, men då alirokumabs effekter på ammade spädbarn inte är kända bör ett beslut fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Praluent under denna period.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga biverkningar på surrogatmarkörer för fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det finns inga data på biverkningar gällande fertilitet hos människor.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

I tio kontrollerade fas 3-studier, som inkluderade patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi, var de vanligaste biverkningarna lokala reaktioner vid injektionsstället, tecken och symtom på övre luftvägsinfektion, samt klåda. Den vanligaste biverkningen som ledde till behandlingsavbrott med Praluent var lokala reaktioner vid injektionsstället.

Den enda identifierade biverkningen i ODYSSEY OUTCOMES (en kardiovaskulär långtidsutfallsstudie), var reaktioner vid injektionsstället.

Säkerhetsprofilen i ODYSSEY OUTCOMES, var i överensstämmelse med säkerhetsprofilen beskriven i de kontrollerade fas 3-studierna.

Ingen skillnad i säkerhetsprofilen mellan de två doserna (75 mg och 150 mg) observerades i fas 3-programmet.

Lista på biverkningar

Följande biverkningar rapporterades hos patienter som behandlats med alirokumab i sammanslagna kontrollerade studier och/eller vid användning efter marknadsföring (se tabell 1).

Frekvenserna för alla biverkningar hämtade från kliniska prövningar har bedömts utifrån incidens från sammanslagna fas 3-studier. Biverkningar redovisas per organsystem. Frekvenskategorier definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och inte känd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Frekvensen av biverkningarna rapporterade efter marknadsföring kan inte fastställas då de härrör från spontana rapporter. Som en konsekvens av detta anges frekvensen för dessa som "Ingen känd frekvens"

Tabell 1 - Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med alirokumab i kontrollerade studier och under användning efter marknadsgodkännande

Organsystem	Vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet, allergisk vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Tecken och symtom på övre luftvägsinfektion*		
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Urtikaria, nummulärt eksem	
Allmänna symtom och reaktioner vid administreringsställe	Reaktioner vid injektionsstället**		Influensaliknande sjukdom
* huvudsakligen svalgsmärta, nästäppa, nysningar			
** erytem/rodnad, klåda svullnad, smärta/ömhet			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället

Lokala reaktioner vid injektionsstället, såsom erytem/rodnad, klåda, svullnad och smärta/ömhets rapporterades hos 6,1 % av patienter behandlade med alirokumab gentemot 4,1 % i kontrollgruppen (som fick placeboinjektioner). De flesta reaktioner vid injektionsstället var övergående och av mild intensitet. Andelen behandlingsavbrott pga reaktioner vid injektionsstället var jämförbar mellan de två grupperna (0,2 % i alirokumabgruppen gentemot 0,3 % i kontrollgruppen). I den kardiovaskulära utfallsstudien (ODYSSEY OUTCOMES), var reaktioner vid injektionsstället vanligare hos patienter behandlade med alirokumab jämfört med patienter behandlade med placebo (3,8 % för alirokumab jämfört med 2,1 % för placebo).

Allmänna allergiska reaktioner

Allmänna allergiska reaktioner rapporterades mer frekvent i alirokumabgruppen (8,1 % av patienterna) än i kontrollgruppen (7,0 % av patienterna), huvudsakligen beroende på en skillnad i förekomsten av klåda. De observerade fallen av klåda var generellt milda och övergående. Även sällsynta och ibland allvarliga allergiska reaktioner såsom överkänslighet, nummulärt eksem, urtikaria och allergisk vaskulit har rapporterats i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt Varningar och försiktighet). I den kardiovaskulära utfallsstudien (ODYSSEY OUTCOMES), var generella allergiska reaktioner lika vanliga hos patienter behandlade med alirokumab och patienter behandlade med placebo (7,9 % för alirokumab jämfört med 7,8 % för placebo). Inga skillnader sågs i incidensen för klåda.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Även om inga säkerhetsproblem observerades hos patienter över 75 år är data begränsade för denna grupp. I de kontrollerade fas 3-studierna för primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi var 1158 patienter (34,7 %) som behandlades med Praluent ≥ 65 år och 241 patienter (7,2 %) var ≥ 75 år. I den kontrollerade kardiovaskulära utfallsstudien var 2505 patienter (26,5 %) som behandlades med Praluent ≥ 65 år och 493 patienter (5,2 %) var ≥ 75 år. Inga signifikanta skillnader i säkerhet och effekt med stigande ålder observerades.

Studie med dosering var fjärde vecka

Säkerhetsprofilen hos patienter behandlade med en doseringsregim med 300 mg en gång var fjärde vecka (en gång i månaden) var liknande säkerhetsprofilen som beskrivet för det kliniska studieprogrammet för doseringsregimen varannan vecka, förutom högre frekvens av lokala reaktioner vid injektionsstället. Lokala reaktioner vid injektionsstället rapporterades totalt med frekvensen 16,6 % i behandlingsgruppen med 300 mg var fjärde vecka och 7,9 % i placebogrupper. Patienter i behandlingsgruppen med alirokumab 300 mg var fjärde vecka erhöj placeboinjektioner varannan vecka för att behålla blindningen gällande injektionsfrekvens. Då reaktioner vid injektionsstället som inträffade efter placeboinjektioner exkluderades var frekvensen reaktioner vid injektionsstället 11,8 %. Andelen behandlingsavbrott pga reaktioner vid injektionsstället var 0,7 % i behandlingsgruppen med 300 mg var fjärde vecka och 0 % i placebogrupper.

LDL kolesterolvärden $<0,65$ mmol/l

I samtliga kliniska studier var det ej möjligt att korrigera effekterna av annan lipidsänkande behandling. Andelen patienter som uppnådde LDL-kolesterolvärden $<0,65$ mmol/l var beroende av både utgångs-LDL-kolesterol och dosen av alirokumab.

I en sammanslagning av kontrollerade studier med en startdos på 75 mg varannan vecka och där dosen ökades till 150 mg varannan vecka om patientens LDL-kolesterol inte var <1,81 mmol/l eller 2,59 mmol/l, hade 29,3 % av patienterna med utgångs-LDL-kolesterol <2,59 mmol/l och 5,0 % av patienterna med utgångs-LDL-kolesterol \geq 2,59 mmol/l, som behandlades med alirokumab två konsekutiva värden på <0,65 mmol/l. I studien ODYSSEY OUTCOMES där startdosen var 75 mg alirokumab varannan vecka och som ökades till 150 mg varannan vecka om patientens LDL-kolesterol inte var <1,29 mmol/l, hade 54,8 % av patienterna med utgångs-LDL-kolesterol <2,59 mmol/l och 24,2% av patienterna med utgångs-LDL-kolesterol \geq 2,59 mmol/l som behandlades med alirokumab två konsekutiva värden på <0,65 mmol/l.

Fastän biverkningar av mycket lågt LDL-kolesterol inte identifierades i alirokumab-studierna, är långtidseffekterna av mycket lågt LDL-kolesterol inte kända. I publicerade genetiska studier, liksom även i kliniska- och observationsstudier med lipidsänkande behandling, har en ökad risk för nyetablerad diabetes associerats med lägre nivåer av LDL-kolesterol.

Immunogenicitet/anti-läkemedelsantikroppar (anti-drug-antibodies, ADA)

I ODYSSEY OUTCOMES-studierna utvecklade 5,5 % av patienter behandlade med alirokumab 75 mg och/eller 150 mg varannan vecka ett anti-läkemedelsantikroppar (ADA)-svar efter att behandlingen påbörjades jämfört med 1,6 % av patienterna behandlade med placebo, majoriteten med övergående svar. Ihållande ADA-svar sågs hos 0,7 % av patienterna som behandlades med alirokumab och hos 0,4 % av patienterna behandlade med placebo. 0,5 % av patienterna behandlade med alirokumab uppvisade neutraliserande antikroppar (NAb) och <0,1 % hos patienter behandlade med placebo.

Anti-läkemedelsantikroppssvar, inklusive NAb, var i låg titer och verkade inte kliniskt påverka effekt och säkerhet för alirokumab, förutom en högre frekvens av reaktioner vid injektionsstället hos patienter med ADA jämfört med patienter som var ADA negativa (7,5 % jämfört med 3,6 %). Konsekvenser av långtidsbehandling med alirokumab hos patienter med ADA-svar är inte kända.

I en sammanslagning av tio placebokontrollerade studier och studier med aktiv kontroll med patienter behandlade med 75 mg alirokumab och/eller 150 mg varannan vecka liksom även i en separat klinisk studie med patienter behandlade med 75 mg alirokumab varannan vecka eller 300 mg var fjärde vecka (inklusive några patienter med dosjustering till 150 mg varannan vecka), var incidensen av ADA och NAb liknande resultaten från ODYSSEY OUTCOMES-studien beskriven ovan.

Immunogenicitetsdata är starkt beroende av känsligheten och specificiteten hos analysmetoden för ADA.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

I kontrollerade kliniska studier identifierades inga säkerhetsproblem med mer frekvent dosering än den rekommenderade regimen varannan vecka. Det finns ingen specifik behandling för överdosering med Praluent. I det fall överdos skulle inträffa ska patienten behandlas symtomatiskt och understödjande behandling ges vid behov.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Alirokumab är en fullt human monoklonal IgG1-antikropp som med hög affinitet och specificitet binder till proproteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9). PCSK9 binder till LDL-receptorer på hepatocyternas yta och främjar LDL-receptorernas nedbrytning i levern (LDL=lågdensitetslipoprotein). LDL-receptorn är den primära receptorn för cirkulerande LDL. PCSK9-medierad minskning av LDL-receptornivåerna leder därför till högre blodnivåer av LDL-kolesterol. Genom att hämma PCSK9:s bindning till LDL-receptorerna så ökar alirokumab antalet tillgängliga LDL-receptorer varigenom LDL-kolesterolnivåerna sänks.

LDL-receptorerna binder också triglyceridrika restpartiklar av VLDL (lipoprotein med mycket låg densitet) och lipoproteiner med intermediär densitet (IDL). Alirokumab-behandling kan därför ge minskningar av dessa lipoproteinrester vilket stöds av den påvisade minskningen av apolipoprotein B (Apo B), non-HDL-kolesterol (HDL=högdensitetslipoprotein) och triglycerider (TG). Alirokumab ger också minskningar av lipoprotein (a) [Lp(a)], vilket är en form av LDL som binder till apolipoprotein (a). LDL-receptorn har emellertid visats ha en låg affinitet för Lp(a) och den exakta mekanismen genom vilken alirokumab sänker Lp(a) är således inte fullständigt klarlagd.

I genetikstudier hos människa har mutationer ledande till såväl funktionsförlust som ökad funktion hos PCSK9 identifierats. Individer med en funktionsförlustmutation i en enkel allel har lägre nivåer LDL-kolesterol, vilket korrelerar med en signifikant lägre förekomst av hjärt-kärlsjukdom. Några få individer har rapporterats vilka har funktionsmutation i två alleler. Dessa har mycket låga LDL-kolesterolnivåer medan HDL- och TG-nivåer är normala. Omvänt har mutationer som leder till ökad PCSK9-funktion identifierats hos patienter med ökade LDL-kolesterolnivåer och en klinisk diagnos på familjär hyperkolesterolemi.

I en dubbelblind, placebokontrollerad, 14 veckor lång multicenterstudie randomiserades 13 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) på grund av ökad funktionsmutationer i PCSK9-genen till att få antingen alirokumab 150 mg varannan vecka eller placebo. Genomsnittligt utgångs-LDL-kolesterol var 3,90 mmol/l. Efter 2 veckor var den genomsnittliga LDL-kolesterolminskningen jämfört med utgångsvärdet hos de alirokumab-behandlade patienterna 62,5 % jämfört med 8,8 % hos placebopatienterna. Efter 8 veckor var den genomsnittliga LDL-kolesterolminskningen jämfört med utgångsvärdet för alla patienter som behandlats med alirokumab 72,4 %.

Farmakodynamisk effekt

I *in vitro*-undersökningar inducerade inte alirokumab Fc-medierad effektor-funktionsaktivitet (antikroppsberoende cellmedierad toxicitet och komplementberoende cytotoxicitet), varken i närvaro eller frånvaro av PCSK9. Inga lösliga immunkomplex förmögna att binda komplementproteiner observerades för PCSK9-bundet alirokumab.

Klinisk effekt och säkerhet för primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Sammanfattning av det kliniska prövningsprogrammets fas 3-studier – doseringsregim 75 mg och/eller 150 mg varannan vecka

Alirokumabs effekt undersöktes i tio fas 3-prövningar (fem placebokontrollerade och fem ezetimib-kontrollerade studier) och omfattade 5296 randomiserade patienter med hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, med 3188 patienter randomiserade till alirokumab. I fas 3-studierna hade 31 % av patienterna typ 2-diabetes mellitus och 64 % av patienterna hade en anamnes på hjärt-kärlsjukdom. Tre av tio studier genomfördes uteslutande med patienter med HeFH. Huvuddelen av patienterna i fas 3-programmet stod på lipidmodifierande behandling bestående av högsta tolererad statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling, samt hade hög eller mycket hög kardiovaskulär risk. Två studier genomfördes på patienter som inte samtidigt behandlades med en statin, inklusive en studie på patienter med dokumenterad statinintolerans.

Två studier (*LONG TERM* och *HIGH FH*), totalt involverande 2416 patienter, genomfördes med endast en dosnivå om 150 mg varannan vecka. Åtta studier genomfördes med en dos om 75 mg varannan vecka, med upptitrering till 150 mg varannan vecka vid vecka 12 hos patienter som inte nådde sitt fördefinierade LDL-kolesterolmålvärde (baserat på kardiovaskulär risk) vid vecka 8.

Det primära effektmåttet i alla fas 3-studier var den genomsnittliga procentuella sänkningen jämfört med utgångsnivån för LDL-kolesterol vid vecka 24, jämfört med placebo eller ezetimib. Alla studier uppfyllde det primära effektmåttet. Generellt ledde administrering av alirokumab också till en statistiskt signifikant större procentuell minskning av total kolesterol, non-HDL-kolesterol, Apo B och Lp(a) jämfört med placebo/ezetimib, oavsett om patienterna samtidigt behandlades med en statin eller ej. Alirokumab minskade även TG-nivåerna, och ökade HDL samt Apo A-1 (apoprotein A1) jämfört med placebo. Se tabell 2 för detaljerade resultat. Minskning av LDL-kolesterol sågs oavsett ålder, kön, BMI, etnicitet och utgångsnivåer av LDL-kolesterol, samt hos patienter med och utan HeFH, hos patienter med blandad dyslipidemi och hos patienter med diabetes. Effekt sågs även hos patienter över 75 år men dokumentationen för denna grupp är begränsad. LDL-kolesterolsänkningen var oberoende av samtidig statinanvändning och dos. En signifikant högre andel patienter uppnådde LDL-kolesterolmålvärdet på <1,81 mmol/l i alirokumabgruppen jämfört med placebo eller ezetimib vid vecka 12 och vecka 24. I studier med upptitreringsregim uppnådde huvuddelen av patienterna det fördefinierade LDL-kolesterolmålvärdet (baserat på kardiovaskulär risk) med 75 mg varannan vecka, och huvuddelen patienter kvarstod på behandling med 75 mg varannan vecka. Alirokumabs lipidsänkande effekt förelåg inom 15 dagar efter första dosen och nådde maximal effekt vid ca 4 veckor. Vid långtidsbehandling kvarstod effekten under studietiden (upp till 2 år). Efter utsättande av alirokumab sågs ingen så kallad rebound-effekt på LDL-kolesterol, och LDL-kolesterolnivåerna återgick gradvis till utgångsvärdena.

I fördefinierade analyser, innan möjlig upptitrering vid vecka 12, i de åtta studierna där patienterna började med doseringsregimen om 75 mg varannan vecka, uppnåddes genomsnittliga LDL-kolesterolsänkningar i intervallet 44,5 % till 49,2 %. I de två studier där patienterna började och kvarstod på 150 mg varannan vecka, var den genomsnittliga LDL-kolesterolsänkningen 62,6 % vid vecka 12. I analyser av sammanslagna fas 3-studier som tillät upptitrering ledde (i subgruppen patienter som upptitrerades) en ökning från 75 mg alirokumab varannan vecka till 150 mg alirokumab varannan vecka vid vecka 12 till en ytterligare genomsnittlig LDL-kolesterolsänkning om 14 % hos patienter som fick bakgrundsbehandling med statin. Hos patienter som ej erhöll bakgrundsbehandling med statin ledde upptitrering av alirokumab till en ytterligare genomsnittlig LDL-kolesterolsänkning om 3 %. Huvuddelen av effekten sågs hos de ungefär 25 % av patienterna som erhöll åtminstone 10 % ytterligare LDL-kolesterolsänkning efter upptitrering. Patienter som titrerades upp till 150 mg varannan vecka hade ett högre genomsnittligt utgångsvärde för LDL-kolesterol.

Utvärdering av kardiovaskulära händelser

I fördefinierade analyser av sammanslagna fas 3-studier rapporterades adjudicerade kardiovaskulära händelser som uppstått under behandlingen (död i hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, ischemisk stroke, instabil angina som kräver sjukhusvård, hjärtsvikt som kräver sjukhusvård samt revaskularisering) hos 110 (3,5 %)

patienter i alirokumabgruppen och 53 (3,0 %) patienter i kontrollgruppen (placebo eller aktiva kontroller) med riskkvoten (HR)=1,08 (95 % KI, 0,75 till 1,50). Adjudicerade allvarliga kardiovaskulära händelser ("MACE-plus", dvs död i hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, ischemisk stroke och instabil angina som kräver sjukhusvård) rapporterades hos 52 av 3182 (1,6 %) patienter i alirokumabgruppen och 33 av 1792 (1,8 %) patienter i kontrollgruppen (placebo eller aktiv kontroll); HR=0,81 (95 % KI, 0,52 till 1,25).

I fördefinierade analyser av LONG TERM-studien rapporterades adjudicerade kardiovaskulära händelser som uppstått under behandlingen hos 72 av 1550 (4,6 %) patienterna i alirokumabgruppen och hos 40 av 788 (5,1 %) patienterna i placebogrupper; adjudicerade MACE-plus rapporterades hos 27 av 1550 (1,7 %) patienter i alirokumabgruppen och 26 av 788 (3,3 %) patienter i placebogrupper. Riskkvoter beräknades post-hoc och var; för alla kardiovaskulära händelser, HR=0,91 (95 % KI, 0,62 till 1,34); för MACE-plus, HR=0,52 (95 % KI, 0,31 till 0,90).

Total mortalitet

Total mortalitet i fas 3-studier var 0,6 % (20 av 3182 patienter) i alirokumabgruppen och 0,9 % (17 av 1792 patienter) i kontrollgruppen. Den primära dödsorsaken i huvuddelen av dessa fall var kardiovaskulära händelser.

Kombinationsbehandling med statin

Placebokontrollerade fas 3-studier (med bakgrundsbehandling med statin) hos patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi

LONG TERM-studien

Denna dubbelblinda, placebokontrollerade 18 månader långa multicenterstudie inkluderade 2310 patienter med primär hyperkolesterolemi med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk och som erhöll högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling. Patienterna fick antingen alirokumab i doseringen 150 mg varannan vecka eller placebo i tillägg till sin befintliga lipidmodifierande behandling. LONG TERM-studien inkluderade 17,7 % HeFH patienter, 34,6 % med diabetes mellitus typ 2 och 68,6 % med tidigare hjärt-kärlsjukdom.

Vid vecka 24 var den genomsnittliga behandlingsskillnaden från placebo mätt som procentuell LDL-kolesterolförändring från utgångsvärdet -61,9 % (95 % KI: -64,3 %, -59,4 %; p-värde: <0,0001). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 nådde 82,1 % av patienterna i alirokumabgruppen ett LDL-kolesterol på <1,81 mmol/l jämfört med 7,2 % av patienterna i placebogrupper. Skillnad gentemot placebo var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner.

COMBO I-studien

En dubbelblind, placebokontrollerad, 52 veckor lång multicenterstudie inkluderade 311 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk och som inte uppnått det fördefinierade målvärdet för LDL-kolesterol trots behandling med högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller placebo i tillägg till befintlig lipidmodifierande behandling. Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 hos patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga behandlingsskillnaden från placebo i procentuell förändring av LDL-kolesterol från utgångsnivån -45,9 % (95 % KI: -52,5 %, -39,3 %; p-värde: <0,0001). För detaljerade resultat, se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 76,0 % av patienterna i alirokumabgruppen ett LDL-kolesterol på <1,81 mmol/l jämfört med 11,3 % i placebogrupper. Dosen upptitrerades till 150 mg varannan vecka hos 32 (16,8 %) patienter som behandlades längre än 12 veckor. I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 22,8 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot placebo var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner utom för TG och Apo A-1.

Placebokontrollerade fas 3-studier hos statinbehandlade patienter med HeFH

FH I- och FH II-studierna

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, 18 månader långa multicenterstudier inkluderade 732 patienter med HeFH som fick högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling. Patienter fick antingen alirokumab 75 mg varannan vecka eller placebo i tillägg till pågående lipidmodifierande behandling. Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från placebo mätt som procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol -55,8 % (95 % KI: -60,0 %, -51,6 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 50,2 % av patienterna ett LDL-kolesterol om $<1,81$ mmol/l jämfört med 0,6 % i placebogruppen. I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 15,7 % genomsnittlig minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot placebo var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner.

HIGH FH-studien

En tredje dubbelblind, placebokontrollerad, 18 månader lång multicenterstudie inkluderade 106 HeFH-patienter på högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling, och utgångs-LDL-kolesterol på $\geq 4,14$ mmol/l. Patienterna fick antingen 150 mg alirokumab varannan vecka eller placebo i tillägg till befintlig lipidmodifierande behandling. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från ezetimib mätt som procentuell förändring av utgångs-LDL-kolesterol -39,1 % (95 % KI: -51,1 %, -27,1 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Genomsnittliga ändringar för andra lipider/lipoproteiner var liknande som i FH I- och FH II-studierna, statistisk signifikans nåddes emellertid ej för TG, HDL-kolesterol eller Apo A-1.

Ezetimibkontrollerad fas 3-studie hos statinbehandlade patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi

COMBO II-studien

En dubbelblind, ezetimibkontrollerad, 2 år lång multicenterstudie inkluderade 707 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk och som inte uppnått det fördefinierade målvärdet för LDL-kolesterol trots behandling med högsta tolererade statindos. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller ezetimib 10 mg en gång dagligen i tillägg till befintlig statinbehandling. Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från ezetimib mätt som procentuell förändring av utgångs-LDL-kolesterol -29,8 % (95 % KI: -34,4 %, -25,3 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 77,2 % av patienterna ett LDL-kolesterol på $<1,81$ mmol/l jämfört med 46,2 % i ezetimibgruppen.

I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 10,5 % genomsnittlig minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot ezetimib var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner utom TG och Apo A-1.

Monoterapi eller alirokumab som tillägg till lipidmodifierande behandling av icke-statintyp

Ezetimibkontrollerad fas 3-studie hos patienter med primär hyperkolesterolemi (utan behandling med statin)

ALTERNATIVE-studien

En dubbelblind, ezetimibkontrollerad, 24 veckor lång multicenterstudie inkluderade 248 patienter med dokumenterad statinintolerans pga skelettmuskelrelaterade symtom. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller ezetimib 10 mg en gång dagligen, eller atorvastatin 20 mg en gång dagligen (som en återinsättningsarm). Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l eller $\geq 2,59$ mmol/l, beroende på kardiovaskulär risk. Vid vecka 24 var den genomsnittliga procentuella förändringen av utgångs-LDL-kolesterol jämfört med ezetimib -30,4 % (95 % KI: -36,6 %, -24,2 %; p-värde: $< 0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 34,9 % av patienterna ett LDL-kolesterol på $< 1,81$ mmol/l jämfört med 0 % i ezetimibgruppen.

I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 3,6 % genomsnittlig minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot ezetimib var statistiskt signifikant vid vecka 24 för LDL-kolesterol, total kolesterol, non-HDL-kolesterol, Apo B, och Lp(a).

I den här prövningen studerades patienter som tidigare inte tolererat minst två statinläkemedel (varav åtminstone ett i lägsta godkända dosering). Hos dessa patienter inträffade muskuloskeletala biverkningar med en lägre frekvens i alirokumabgruppen (32,5 %) jämfört med atorvastatingruppen (46,0 %) (HR= 0,61 [95 % KI, 0,38 till 0,99]), och en lägre procentandel av patienter i alirokumabgruppen (15,9 %) avbröt studiebehandling pga muskuloskeletala biverkningar jämfört med atorvastatingruppen (22,2 %). I de fem placebokontrollerade studierna på patienter som erhöll högsta tolererbara statindos (n=3752), var frekvensen behandlingsavbrott pga muskuloskeletala biverkningar 0,4 % i alirokumabgruppen och 0,5 % i placebogruppen.

MONO-studien

En dubbelblind, ezetimibkontrollerad, 24 veckor lång multicenterstudie inkluderade 103 patienter med måttlig kardiovaskulär risk, som inte fick statiner eller annan lipidmodifierande behandling, och med ett utgångs-LDL-kolesterol mellan 2,59 mmol/l och 4,91 mmol/l. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller ezetimib 10 mg en gång dagligen. Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka skedde vid vecka 12 för patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från ezetimib mätt som procentuell förändring jämfört med utgångsvärdet för LDL-kolesterol 31,6 % (95 % KI: -40,2 %, -23,0 %; p-värde: $< 0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 57,7 % av patienterna ett LDL-kolesterol på $< 1,81$ mmol/l jämfört med 0 % i ezetimibgruppen.

I subgruppen patienter (30,4 %) som titrerades upp till 150 mg varannan vecka vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 1,4 % genomsnittlig minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot ezetimib var statistiskt signifikant vid vecka 24 för LDL-kolesterol, total kolesterol, non-HDL-kolesterol och Apo B.

Tabell 2: Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol och andra lipider/lipoproteiner i placebokontrollerade och ezetimibkontrollerade studier- doseringsregim 75 mg och/eller 150 mg varannan vecka

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol i placebokontrollerade studier av statinbehandlade patienter				
	LONG TERM (N=2310)	FH I och FH II (N=732)	High FH (N=106)	COMBO I (N=311)
^a Baserat på ITT-analysen (Intention-To-Treat; avsikt att behandla). ITT-populationen inkluderar alla lipid-data under uppföljningstiden oavsett följsamhet till studiebehandling.				
^b Analys vid behandling - analysen begränsad till tidsperioden då patienterna fick behandling. Den procentuella LDL-kolesterolsänkningen vid vecka 24 korresponderar till en genomsnittlig absolut förändring på:				
^c -1,92 mmol/l; ^d -1,84 mmol/l; ^e -2,35 mmol/l; ^f -1,30 mmol/l; ^g -1,44 mmol/l; ^h -2,18 mmol/l; ⁱ -1,73 mmol/l				

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol i placebokontrollerade studier av statinbehandlade patienter

	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab
Antal patienter	780	1530	244	488	35	71	106	205
Genomsnittligt utgångs-LDL-kolesterol (mmol/l)	3,16	3,18	3,65	3,66	5,21	5,10	2,71	2,60

Vecka 12

LDL-kolesterol (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
LDL-kolesterol (vid behandling) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6

Vecka 24

LDL-kolesterol (ITT) ^a	0,8	-61,0 ^c	7,1	-48,8 ^d	-6,6	-45,7 ^e	-2,3	-48,2 ^f
LDL-kolesterol (vid behandling) ^b	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
Non-HDL-kolesterol	0,7	-51,6	7,4	-42,8	-6,2	-41,9	-1,6	-39,1
Apo B	1,2	-52,8	1,9	-41,7	-8,7	-39,0	-0,9	-36,7
Totalkolesterol	-0,3	-37,8	5,5	-31,2	-4,8	-33,2	-2,9	-27,9
Lp(a)	-3,7	-29,3	-8,5	-26,9	-8,7	-23,5	-5,9	-20,5
TG	1,8	-15,6	4,3	-9,8	-1,9	-10,5	-5,4	-6,0
HDL-kolesterol	-0,6	4,0	0,2	7,8	3,9	7,5	-3,8	3,5
Apo A-1	1,2	4,0	-0,4	4,2	2,0	5,6	-2,5	3,3

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångsnivåutgångsnivå i ezetimibkontrollerade studier

	Med bakgrundsbehandling med statin	Utan bakgrundsbehandling med statin	
	COMBO II (N=707)	ALTERNATIVE (N=248)	MONO (N=103)

^a Baserat på ITT-analysen (Intention-To-Treat; avsikt att behandla). ITT-populationen inkluderar alla lipid-data under uppföljningstiden oavsett följsamhet till studiebehandlingen.

^b Analys vid behandling - analysen begränsad till tidsperioden då patienterna fick behandling.

Den procentuella LDL-kolesterolsänkningen vid vecka 24 korresponderar till en genomsnittlig absolut förändring på:

^c-1,92 mmol/l; ^d-1,84 mmol/l; ^e-2,35 mmol/l; ^f-1,30 mmol/l; ^g-1,44 mmol/l; ^h-2,18 mmol/l; ⁱ-1,73 mmol/l

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol i placebokontrollerade studier av statinbehandlade patienter

	Ezetimib	Alirokumab	Ezetimib	Alirokumab	Ezetimib	Alirokumab
Antal patienter	240	467	122	126	51	52
Genomsnittligt utgångs-LDL-kolesterol (mmol/l)	2,71	2,81	5,03	5,0	3,58	3,65
Vecka 12						
LDL-kolesterol (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
LDL-kolesterol (vid behandling) ^b	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2
Vecka 24						
LDL-kolesterol (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ
LDL-kolesterol (vid behandling) ^b	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1
Non-HDL-kolesterol	-19,2	-42,1	-14,6	-40,2	-15,1	-40,6
Apo B	-18,3	-40,7	-11,2	-36,3	-11,0	-36,7
Totalkolesterol	-14,6	-29,3	-10,9	-31,8	-10,9	-29,6
Lp(a)	-6,1	-27,8	-7,3	-25,9	-12,3	-16,7
TG	-12,8	-13,0	-3,6	-9,3	-10,8	-11,9
HDL-kolesterol	0,5	8,6	6,8	7,7	1,6	6,0
Apo A-1	-1,3	5,0	2,9	4,8	-0,6	4,7

^a Baserat på ITT-analysen (Intention-To-Treat; avsikt att behandla). ITT-populationen inkluderar alla lipid-data under uppföljningstiden oavsett följsamhet till studiebehandlingen.

^b Analys vid behandling - analysen begränsad till tidsperioden då patienterna fick behandling.

Den procentuella LDL-kolesterolsänkningen vid vecka 24 korresponderar till en genomsnittlig absolut förändring på:

^c -1,92 mmol/l; ^d -1,84 mmol/l; ^e -2,35 mmol/l; ^f -1,30 mmol/l; ^g -1,44 mmol/l; ^h -2,18 mmol/l; ⁱ -1,73 mmol/l

Doseringsregim var fjärde vecka

CHOICE I-studien

En dubbelblind, placebokontrollerad, 48 veckor lång multicenterstudie inkluderade 540 patienter på högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling (308 i gruppen med alirokumab 300 mg var fjärde vecka, 76 i gruppen med 75 alirokumab varannan vecka och 156 i placebogruppen) och 252 patienter som inte fick statiner (144 i gruppen med alirokumab 300 mg var fjärde vecka, 37 i gruppen med 75 alirokumab varannan vecka och 71 i placebogruppen). Patienterna fick antingen 300 mg alirokumab var fjärde vecka, alirokumab 75 mg varannan vecka eller placebo i tillägg till befintlig lipidmodifierande behandling (statiner, icke-statinbehandling eller bara diet). Patienter i gruppen med 300 mg var fjärde vecka fick växlande placeboinjektioner för att behålla blindning gällande injektionsfrekvens. Totalt 71,6 % patienter kategoriserades som hög eller mycket hög kardiovaskulär och med LDL-kolesterolvärden överstigande behandlingsmålen. Dosjustering i alirokumabgruppen till 150 mg varannan vecka skedde vid vecka 12 hos patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l eller $\geq 2,59$ mmol/l, beroende på kardiovaskulär risknivå eller hos patienter där en lägst 30 % reducering av utgångs-LDL-kolesterol inte observerats.

I kohortstudien med statinbehandlade patienter var genomsnittligt utgångs-LDL-kolesterol 2,91 mmol/l. Vid vecka 12 var genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol (ITT-analys) med alirokumab 300 mg var fjärde vecka -55,3 % jämfört med +1,1 % för placebo. Vid vecka 12 (före dosjustering) nådde 77,3 % av patienterna behandlade med alirokumab 300 mg var fjärde vecka en LDL-kolesterolnivå $< 1,81$ mmol/l jämfört med 9,3 % i placebogruppen. Vid vecka 24 var genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol (ITT-analys) med alirokumab 300 mg var fjärde vecka/150 mg varannan vecka -58,8 % jämfört med -0,1 % för placebo. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från placebo mätt som procentuell förändring jämfört med utgångsvärdet för LDL-kolesterol med alirokumab 300 mg var fjärde vecka/150 mg varannan vecka -58,7 % (97,5 % KI: -65,0 %, -52,4 %; p-värde: $< 0,0001$). Hos patienter som behandlades mer än 12 veckor justerades dosen till 150 mg varannan vecka hos 56 (19,3 %) av 290 patienter i behandlingsgruppen med alirokumab 300 mg var fjärde vecka. I subgruppen patienter som titrerades upp till 150 mg varannan vecka vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 25,4 % minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

I kohortstudien med patienter som inte behandlade samtidigt med statin var genomsnittligt utgångs-LDL-kolesterol 3,67 mmol/l. Vid vecka 12 var genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL-kolesterol (ITT-analys) med alirokumab 300 mg var fjärde vecka -58,4 % jämfört med +0,3 % för placebo. Vid vecka 12 (före dosjustering) nådde 65,2 % av patienterna behandlade med alirokumab 300 mg var fjärde vecka en LDL-nivå $< 1,81$ mmol/L jämfört med 2,8 % i placebogruppen. Vid vecka 24 var genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL (ITT-analys) med alirokumab 300 mg var fjärde vecka/150 mg varannan vecka -52,7 % jämfört med -0,3 % för placebo. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från placebo mätt som procentuell förändring jämfört med utgångsvärdet för LDL-kolesterol med alirokumab 300 mg var fjärde vecka/150 mg varannan vecka -52,4 % (97,5 % KI: -59,8 %, -45,0 %; p-värde: $< 0,0001$). Hos patienter som behandlades mer än 12 veckor justerades dosen till 150 mg varannan vecka hos 19 (14,7 %) av 129 patienter i behandlingsgruppen med alirokumab 300 mg var fjärde vecka. I subgruppen patienter som titrerades upp till 150 mg varannan vecka vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 7,3 % minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

I båda kohortstudierna var skillnade jämfört mot placebo statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipidparametrar förutom Apo A-1 i subgruppen med statinbehandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet vid förebyggande av kardiovaskulära händelser

ODYSSEY OUTCOMES-studien

En dubbelblind, placebokontrollerad, 5 års multicenterstudie inkluderade 18 924 vuxna patienter (9462 i gruppen med alirokumab och 9462 i placebogruppen). Patienterna hade haft ett akut koronart syndrom

(AKS) 4 till 52 veckor före randomiseringen och behandlades med lipidmodifierande behandling med högintensiv statin (atorvastatin 40 eller 80 mg eller rosuvastatin 20 eller 40 mg) eller högsta tolererbara dos av dessa statiner, med eller utan annan lipidmodifierande behandling. Patienterna randomiserades 1:1 till antingen 75 mg alirokumab eller placebo en gång varannan vecka. Vid månad 2 om ytterligare minskning av LDL-kolesterol behövdes baserat på förbestämda LDL-kolesterolkriterier (LDL-kolesterol $\geq 1,29$ mmol/l), dosjusterades alirokumab till 150 mg varannan vecka. Patienter som dosjusterats till 150 mg varannan vecka och som hade två konsekutiva LDL-kolesterolvärden under 0,65 mmol/l titrerades ner från 150 mg varannan vecka till 75 mg varannan vecka. Patienter som behandlades med 75 mg varannan vecka och som hade två konsekutiva LDL-kolesterolvärden under 0,39 mmol/l, överfördes på ett blindat sätt till placebo. Cirka 2615 (27,7 %) av 9451 patienter som behandlades med alirokumab behövde titreras upp till 150 mg varannan vecka. Av dessa 2615 patienter var 805 (30,8 %) nedtitrerade till 75 mg varannan vecka. Totalt 730 patienter (7,7 %) av 9451 skiftades över till placebo. Totalt 99,5 % av patienterna följdes upp gällande överlevnad fram till studiens slut. Medianuppföljningstid var var 33 månader.

AKS-indexhändelsen utgjordes av hjärtinfarkt hos 83,2% av patienterna (34,6 % STEMI, 48,6 % NSTEMI) och instabil angina hos 16,8 % av patienterna. De flesta patienterna (88,8 %) gavs högintensiv statinbehandling med eller utan annan lipidmodifierande behandling vid randomiseringen. Den genomsnittliga LDL-kolesterol-utgångsnivån var 2,39 mmol/l.

Alirokumab minskade signifikant risken för kardiovaskulära händelser, definierade som ett primärt sammansatt effektmått för tiden till första allvarligare kardiovaskulära händelser (MACE-plus); dvs död i kranskärlsjukdom, icke fatal hjärtinfarkt, fatal och ickefatal ischemisk stroke eller instabil angina pectoris som kräver sjukhusvård (riskkvot 0,85, 95 % KI: 0,78, 0,93; p-värde=0,0003). Alirokumab minskade också signifikant följande sammansatta effektmått; risk för kranskärlshändelse, risk för allvarligare kranskärlshändelse, kardiovaskulär händelse och totalmortalitet, icke fatal hjärtinfarkt, och icke fatal ischemisk stroke. Även en reduktion av totalmortalitet observerades, med endast nominell statistisk signifikans enligt hierarkisk testning (riskkvot 0,85, 95% KI: 0,73, 0,98). Resultaten visas i tabell 3.

Tabell 3: Effekt av alirokumab i ODYSSEY OUTCOMES (hela studiepopulationen)

Effektmått	Antal händelser		Riskkvot (95% CI) p-värde
	Alirokumab N=9462 n (%)	Placebo N=9462 n (%)	
Primära effektmått (MACE-plus^a)	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	0,85 (0,78, 0,93) 0,0003
Död i kranskärlssjukdom	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,38
Ikke fatal hjärtinfarkt	626 (6,6%)	722 (7,6%)	0,86 (0,77, 0,96) 0,006 ^f
Ischemisk stroke	111 (1,2%)	152 (1,6%)	0,73 (0,57, 0,93) 0,01 ^f
Instabil angina ^b	37 (0,4%)	60 (0,6%)	0,61 (0,41, 0,92) 0,02 ^f
Sekundära effektmått			
Kranskärlsrisker ^c	1199 (12,7%)	1349 (14,3%)	0,88 (0,81, 0,95) 0,0013
Större kranskärlsrisker ^d	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,80, 0,96) 0,0060
Kardiovaskulär händelse ^e	1301 (13,7%)	1474 (15,6%)	0,87 (0,81, 0,94) 0,0003
Total mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt, icke fatal ischemisk stroke	973 (10,3%)	1126 (11,9%)	0,86 (0,79, 0,93) 0,0003
Död i kranskärlssjukdom	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,3824
Kardiovaskulära dödsfall	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74, 1,05) 0,1528
Totalmortalitet	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73, 0,98) 0,0261 ^f

^a MACE-plus, definierat som sammansatt effektmått av: död i kranskärlssjukdom, icke fatal hjärtinfarkt, fatal och ickefatal ischemisk stroke eller instabil angina pectoris som kräver sjukhusvård

^b Instabil angina som kräver sjukhusvård

^c Kranskärlsrisker definierade som: större kranskärlsrisker^d, instabil angina som kräver sjukhusvård, ischemiskt driven koronar revaskulisering

^d Större kranskärlsrisker enligt följande: död i kranskärlssjukdom, icke fatal hjärtinfarkt

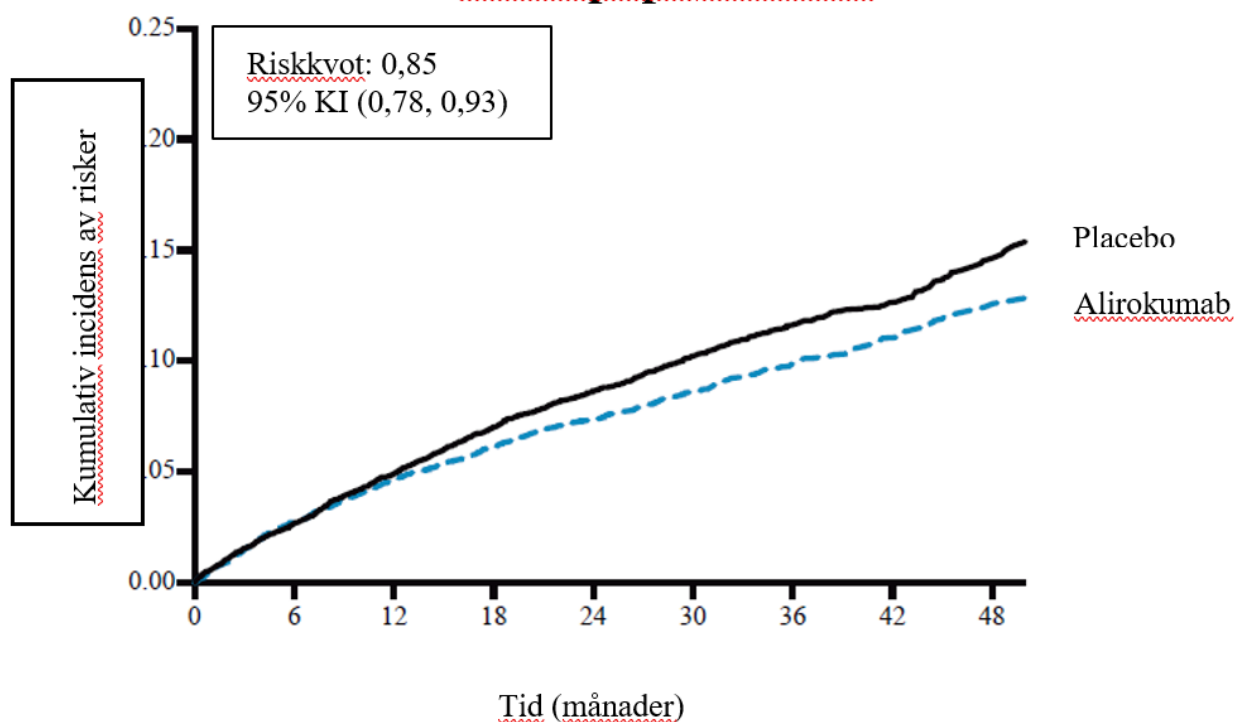
^e Kardiovaskulära händelser enligt följande: kardiovaskulär död, icke fatal kranskärlssjukdom, icke fatal ischemisk stroke

^f Nominell signifikans

Kaplan-Meier- estimat för kumulativ incidens av primärt effektmått för hela studiepopulationen över tid återfinns i bild 1.

Bild 1 Kaplan-Meier-kurvor för primärt sammansatt effektmått under 4 år i ODYSSEY OUTCOMES

Hela studiepopulationen



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Praluent för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av förhöjt kolesterol (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Praluent för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av blandad dyslipidemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter subkutan administrering av 50 till 300 mg alirokumab var mediantider till maximal serumkoncentration (t_{max}) 3-7 dagar. Alirokumabs farmakokinetik efter subkutan engångsadministration om 75 mg i buk, överarm eller lår var jämförbar. Alirokumabs absoluta biotillgänglighet efter subkutan administrering var ungefär 85 %, bestämd genom farmakokinetisk populationsanalys. Månatlig exponering med 300 mg var fjärde vecka var jämförbar med behandling med 150 mg varannan vecka. Skillnaderna mellan C_{max} och C_{trough} var högre för doseringsregimen var fjärde vecka. Jämvikt nåddes efter 2 till 3 doser med upp till maximalt ett ungefär tvåfaldigt ackumulationsförhållande.

Distribution

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen ungefär 0,04 till 0,05 l/kg vilket indikerar att alirokumab främst distribueras i cirkulationssystemet.

Metabolism

Specifika metabolismstudier har ej genomförts då alirokumab är ett protein. Alirokumab förväntas brytas ned till små peptider och individuella aminosyror.

Eliminering

Två elimineringsfaser sågs för alirokumab. Vid låga koncentrationer sker elimineringen huvudsakligen genom mättningsbar bindning till målet (PCSK9), medan elimineringen av alirokumab vid högre koncentrationer främst sker genom icke mättningsbar proteolys.

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys var den skenbara medianhalveringstiden för alirokumab vid jämvikt 17-20 dagar hos patienter som fick alirokumab som monoterapi vid subkutana doser om antingen 75 mg varannan vecka eller 150 mg varannan vecka. Givet tillsammans med en statin var den skenbara medianhalveringstiden 12 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

En något större än dosproportionell ökning observerades, med en 2,1-2,7-faldig ökning i total alirokumabkoncentration för en tvåfaldig dosökning från 75 mg till 150 mg varannan vecka.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys var ålder förknippat med små skillnader i alirokumabexponering vid jämvikt, utan inverkan på effekt eller säkerhet.

Kön

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys hade kön ingen inverkan på alirokumabs farmakokinetik.

Etnicitet

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys hade etnicitet ingen inverkan på alirokumabs farmakokinetik. Efter en subkutan administrerad singeldos om 100 mg till 300 mg alirokumab sågs ingen relevant skillnad i exponering mellan japanska och kaukasiska friska försökspersoner.

Kroppsvikt

Kroppsvikt identifierades som en signifikant kovariat som påverkade alirokumabs farmakokinetik i den slutliga farmakokinetiska populationsmodellen. Alirokumabexponering (AUC_{0-14d}) vid jämvikt vid både dosregimer om 75 mg och 150 mg minskade med 29 % respektive 36 % hos patienter som vägde mer än 100 kg jämfört med patienter som vägde mellan 50 och 100 kg. Detta medförde inte en kliniskt relevant skillnad i LDL-kolesterolsänkning.

Nedsatt leverfunktion

I en fas 1-studie var alirokumabs farmakokinetiska profil hos försökspersoner med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning liknande den för försökspersoner med normal leverfunktion efter administrering av en 75 mg subkutan enkeldos.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom monoklonala antikroppar inte elimineras via njurarna förväntas inte njurfunktionen påverka alirokumabs farmakokinetik. Farmakokinetiska populationsanalyser visade att alirokumabexponeringen (AUC_{0-14d}) vid jämvikt, både för doseringen 75 mg och 150 mg, ökade med 22-35 %, och 49-50 % hos

patienter med mildt respektive måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Distributionen av kroppsvikt och ålder, två kovariater som påverkar alirokumabexponeringen, skilde sig mellan njurfunktionskategorierna och förklarar sannolikt de observerade farmakokinetiska skillnaderna. Begränsade data finns tillgängliga avseende patienter med gravt nedsatt njurfunktion, hos dessa patienter var exponeringen för alirokumab ungefär fördubblad jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Den farmakodynamiska effekten av alirokumab avseende LDL-kolesterolsänkning är indirekt och medierad genom bindningen till PCSK9. En koncentrationsberoende minskning av fritt PCSK9 och LDL-kolesterol ses till dess att mätning av målet nåtts. Vid mätning av PCSK9-bindning resulterar inte ytterligare ökning av alirokumabkoncentrationerna i ytterligare minskning av LDL-kolesterol, dock observeras en förlängning av varaktigheten av den LDL-sänkande effekten.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och apor tyder på att alirokumab, liksom andra IgG-antikroppar, passerar placentabarriären.

Det förelåg inga biverkningar avseende surrogatmarkörer för fertilitet (t ex östrogencyklicitet, testikelstorlek, ejakulationsvolym, spermamotilitet, eller totalt spermieantal per ejakulat) hos apor, heller ingen alirokumabrelaterad anatomisk patologi eller histopatologifynd i reproduktionsorgan i någon toxikologistudie på råttor eller apa.

Det fanns inga biverkningar avseende fetal tillväxt eller utveckling hos råttor eller apor. Maternell toxicitet sågs ej hos dräktiga apor vid systemisk exponering som var 81 gånger human exponering vid doser om 150 mg varannan vecka. Maternell toxicitet sågs emellertid hos dräktiga råttor vid systemiska exponeringar uppskattade till 5,3 gånger större än human exponering vid doser om 150 mg varannan vecka (baserat på exponering mätt hos icke dräktiga råttor under en 5 veckor lång toxicitetsstudie).

Avkomma till apor som fick höga doser alirokumab veckovis genom hela dräktigheten hade ett svagare sekundärt immunsvaret vid återexponering för alirokumab än avkomman till kontroldjur. Detta svar var inom intervallet för historiska kontroller. Det förelåg inga andra tecken till alirokumabrelaterad immundysfunktion hos avkomman.

Innehåll

75 mg/ml injektionsvätska, lösning

1 förfylld penna för engångsbruk innehåller 75 mg alirokumab i 1 ml lösning.
Hjälpämnen: histidin, sukros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

150 mg/ml injektionsvätska, lösning

1 förfylld penna för engångsbruk innehåller 150 mg alirokumab i 1 ml lösning.
Hjälpämnen: histidin, sukros, Polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

Alirokumab är en human monoklonal IgG1-antikropp framställd i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-celler) genom rekombinant DNA-teknologi.

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Alirokumab

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

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules, such as alirokumab (monoclonal antibody), are exempted they should still be regarded as biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

Praluent kan förvaras utanför kylskåp (vid högst 25 °C) skyddat från ljus under en sammanhängande period av högst 30 dagar. Efter att läkemedlet tagits ut från kylskåpet måste det användas inom 30 dagar eller kasseras.

Förvara pennan eller sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Lösningen ska vara klar, färglös till svagt gul. Om lösningen ändrat färg eller innehåller synliga partiklar ska den ej användas.

Efter användning, lägg den förfyllda pennan/sprutan i en sticksäker behållare och kassera enligt gällande föreskrifter. Återanvänd inte behållaren. Förvara alltid behållaren utom syn- och räckhåll för barn. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 75 mg klar, färglös till svagt gul

2 styck förfylld injektionspenna, 3781:49, (F)

6 styck förfylld injektionspenna, 11251:97, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 150 mg klar, färglös till svagt gul

2 styck förfylld injektionspenna, 3781:49, (F)

6 styck förfylld injektionspenna, 11251:97, (F)