

Evolocumab

vid hyperlipidemi

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-04-21

Datum för leverans: 2015-05-11

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatör (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Allmänt om substansen

Blodfettssrubbnings, däribland höga plasmanivåer av LDL-kolesterol, är en känd riskfaktor för insjuknande och död i aterosklerotisk kärlsjukdom [1]. Evolocumab (AMG 145) från Amgen, är en humaniserad monoklonal antikropp som medför minskade nivåer av LDL-kolesterol i plasma [2]. Evolocumab binder till serinproteaset *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin typ 9* (PCSK9) [2] och påverkar LDL-receptorernas nedbrytning och naturliga recirkulation i levern [3]. Mutationer som medför en överaktivitet av genen för PCSK9 har kopplats till familjär hyperkolesterolemi med höga nivåer av LDL-kolesterol [4] medan mutationer som hämmar funktionen av PCSK9 resulterar i låga plasmanivåer av LDL-kolesterol [5]. I publicerade fas III-studier administrerades evolocumab subkutant, antingen 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång i månaden. I de olika studierna inkluderades patienter med familjär hyperkolesterolemi, statinintolerans och hyperlipidemi med och utan hjärtkärlsjukdom.

Förväntat godkännande

Amgen lämnade in ansökan om marknadsföringsgodkännande för evolocumab till europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 2 september 2014. Företaget uppskattar tidpunkt för godkännande till andra eller tredje kvartalet 2015. I augusti 2014 lämnade företaget in ansökan till amerikanska Food and Drug Administration (FDA) [6]. De studerade populationerna inkluderar familjär hyperkolesterolemi och statinintolerans.

Kliniskt behov och patientpopulation

Huruvida evolocumab kan komma att bli aktuellt för användning i större patientpopulationer avseende kardiovaskulär prevention beror på vilka resultat som visas i kliniska studier med hårda effektmått (kardiovaskulär morbiditet och mortalitet). Resultaten från denna typ av studie väntas först tidigast 2018.

Familjär hyperkolesterolemi orsakas oftast av en mutation i gener som styr transport och upptag av LDL. Data tyder på att mindre än fem procent av patienterna med familjär hyperkolesterolemi når de rekommenderade LDL-målen (en minst 50-procentig minskning av LDL-kolesterol) [7].

Den heterozygota formen av familjär hyperkolesterolemi har en prevalens på 1/200-1/500 [7]. I Sverige finns uppskattningsvis 20 000–40 000 personer med sjukdomen [8]. Mycket tyder på att familjär hyperkolesterolemi är underdiagnosticerat [7]. Gissningsvis har mindre än fem procent av drabbade personer i Sverige fått diagnosen fastställd [8].

Homozygot familjär hyperkolesterolemi är mycket sällsynt, en per miljon och leder till hjärt-kärlsjukdom före 20 års ålder. Serumkolesterolnivåer hos denna patientgrupp överstiger 13 mmol/L [7]. Denna nivå kan jämföras med målvärden vid primärprevention på totalkolesterol < 5,0 mmol/L och LDL < 3,0 mmol/ [10].

Det är svårt att uppskatta hur stor populationen är som inte tål statiner. Biverkningar av statiner i kliniska prövningar anges till mindre än fem procent, men den siffran är förmodligen högre i klinisk praktik [9]. Den vanligaste orsaken till bristfällig effekt av lipidsänkande behandling är dock dålig följsamhet (bristande compliance) [8]. År 2007 stod 93 individer/1000 invånare på statinbehandling i Stockholms län [10].

Förskrivarkategori

Initiering av behandling bör ske hos specialistläkare inom kardiologi/invärtesmedicin. Uppföljning kan förmodligen ske inom allmänmedicin.

Rekommenderad behandling idag

Hos patienter med familjär hyperkolesterolemi bör primärprevention med lipidsänkande behandling starta tidigt för att förebygga risk för framtida hjärtkärlhändelser och LDL-kolesterol bör sänkas med minst 50 procent [7, 11]. Förstahandsval för behandling utgörs av statin, eventuellt med tillägg med ezetimib [7]. I europeiska rekommendationer framkommer att man bör starta med maximal dos av potent statin (80 mg atorvastatin eller 40 mg rosuvastatin) på grund av svårigheten att sänka LDL-nivåerna hos denna patientkategori [7].

Hos patienter som inte tål statin brukar man överväga att sänka statindosen, byta till en annan statin eller lägga till ezetimib [9]. Dock saknas mortalitetsdata med enbart ezetimibbehandling.

Behandling med statiner är idag en av hörnpelarna i sekundärprevention av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom. Statiner sänker LDL-kolesterol med 30-55 procent [8]. De amerikanska riktlinjerna från 2013 bryter med det tidigare synsättet att titrera lipidsänkande behandling till vissa specificerade målvärden och fokuserar istället på fixa statindoser, som studerats i kliniska prövningar [8, 9, 11]. Amerikanska riktlinjer delar upp statinbehandling i tre olika kategorier: 1) Lätt behandlingsintensitet, 2) måttlig behandlingsintensitet som sänker LDL-kolesterol med 30-50 procent (t.ex simvastatin 20-40 mg, atorvastatin 10-20 mg, rosuvastatin 5-10 mg) och 3) hög behandlingsintensitet som sänker LDL med mer än 50 procent (atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20-40 mg) [11].

Klinisk effekt

Se tabell 1 för detaljerat studieupplägg. För behandlingseffekter se tabell 2.

Sex fas III-studier på evolocumab är publicerade [12-17]. Dessa studier inkluderade patienter med familjär hyperkolesterolemi, statinintolerans och hyperlipidemi med och utan hjärtkärlsjukdom. De viktigaste exklusionskriterierna var aktiv hjärtkärlsjukdom, dåligt kontrollerad hypertoni och diabetes mellitus samt grav njursvikt med GFR < 30 ml/min (tabell 1 och 2). Evolocumab administrerades subkutant 140 mg varannan vecka alternativt

420 mg en gång i månaden. Nästan alla publicerade studier var 12 veckor långa, utom en långtidsstudie som var 52 veckor [17]. Primärt effektmått för samtliga fas III-studier var procentuell förändring från utgångsvärdet ("baseline") för LDL-kolesterol. Båda doseringarna av evolocumab resulterade i signifikant minskning av LDL-kolesterol jämfört med placebo eller annan lipidsänkande behandling. Medelvärdet för den relativa LDL-sänkningen jämfört med kontrollbehandling varierade mellan 31-61 procent i de olika 12-veckorsstudierna [12-16]. Hos patienter med hyperlipidemi och riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom var den relativa LDL-sänkningen efter 52 veckor 48 procent mer med evolocumab än den med 80 mg atorvastatin och 10 mg ezetimib (tabell 3). I flera studier såg man även signifikanta effekter på andra typer av blodfetter, till exempel minskade nivåer av apolipoprotein B, lipoprotein A och triglycerider samt ökade nivåer av HDL-kolesterol och apolipoprotein A1 [6, 12-14, 16, 17].

Familjär hyperkolesterolemi

Hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (n=50) som behandlades med statin och/eller ezetimib medförde evolocumab att LDL-kolesterol minskade med 23 procent. Skillnaden mot kontrollgruppen var 31 procent [15].

Hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n=331) med lipidsänkande behandling och LDL-medelvärde på 3,9-4,2 mmol/L medförde evolocumab att LDL-kolesterol sjönk med cirka 60 procent jämfört med kontrollgruppen [14].

Statinintolerans

Hos statinintoleranta patienter (n=307) medförde evolocumab en minskning i LDL-kolesterol med cirka 55 procent, vilket utgjorde cirka 38 procent skillnad jämfört med de patienter som erhållit endast ezetimib [12].

Lipidrubbing

I en omfattande flerarmad studie på 2067 patienter randomiserades patienterna i ett första steg till hög- eller medelintensiv statinbehandling och därefter till behandling med placebo, ezetimib eller evolocumab [13]. I gruppen med högintensiv statinbehandling (atorvastatin 80 mg eller rosuvastatin 40 mg) medförde evolocumab att LDL-kolesterol minskade med 59-65 procent från utgångsvärdet. I placebogrupperna var LDL-kolesterol oförändrat eller ökade upp till 13 procent. Tillägg av ezetimib till atorvastatin 80 mg medförde en 17-21-procentig minskning av LDL-kolesterol från utgångsvärdet.

I en studie med aktiv komparator ezetimib på patienter med lipidrubbing och låg risk för hjärtkärlsjukdom (n=615) resulterade evolocumab i 55-57 procent lägre LDL-kolesterol jämfört med placebo och 38-39 procent lägre jämfört med ezetimib [16].

Studier av evolocumab och kardiovaskulära händelser

Nyligen publicerades resultaten från långtidsdata från OSLER-1 och OSLER-2 som bestod av befintliga studiepopulationer från fas II-studier (Mendel-1, Laplace-TII, Gauss-1, Rutherford-1, Yukawa) och fas III-studier (Mendel-2, Laplace-2, Gauss-2, Rutherford-2, Descartes, Thomas-1, Thomas-2) [22]. Patienter inkluderades i OSLER-studierna under förutsättning att de hade fullföljt en av de ovan nämnda studierna, att de inte hade haft en biverkning som resulterat i ett avbrytande av studien, att de inte hade en instabil sjukdom och att de inte skulle behöva någon justering av sin lipidsänkande behandling under de första tolv veckorna i studien. Patienterna randomiserades till evolocumab som tillägg till standardbehandling eller endast standardbehandling i ett 2:1 förfarande. Dosen evolocumab var 420 mg subkutant en

gång per månad (OSLER-1) samt antingen 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad enligt patientens önskemål (OSLER-2). Den randomiserade behandlingen gavs till och med vecka 56 (OSLER-1) eller vecka 48 (OSLER-2). Därefter erhöjll alla patienter evolocumab för att studera säkerhetsprofilen vid långtidsbehandling. Den primära effektvariabeln var incidensen av biverkningar. De sekundära effektmåtten var procentuell förändring av LDL-kolesterol. Andra effektmått inkluderade HDL, totalkolesterol, triglycerider, apolipoproteiner. De kardiovaskulära händelserna utgjorde en så kallad ”exploratory endpoint”.

OSLER-1 och OSLER-2 inkluderade sammantaget 4465 individer. Uppföljningstiden var i medeltal elva månader. Medelåldern av patienterna var 58 år och 80 procent av patienterna hade minst en kardiovaskulär riskfaktor.

Efter tolv veckors behandling hade LDL-kolesterol sjunkit med 61 procent jämfört med standardbehandling och denna sänkning höll i sig under studiens gång. Antal kardiovaskulära händelser under studiens gång var få till antal (29 kardiovaskulära händelser hos 2976 i evolocumabgruppen jämfört med 31 kardiovaskulära händelser hos 1489 i gruppen som erhöjll standardbehandling) och började inträffa cirka 70 dagar efter insatt behandling. Kardiovaskulära händelser minskade dock statistiskt signifikant i evolocumabgruppen jämfört med de som erhöjll standardbehandling (riskkvot 0.47; 95% KI: 0,28-0,78). Det lägre antalet kardiovaskulära händelser i evolocumabgruppen jämfört med standardbehandling bestod framförallt av färre dödsfall (4/2976 eller 0,14% jämfört med 6/1489 eller 0,41%), färre fall av kranskärls-intervention (15/2976 eller 0,5% jämfört med 17/1489 eller 1,1%), och färre TIA (1/2976 eller 0,03% jämfört med 5/1489 eller 0,3%).

OSLER-studierna inkluderade en subgrupp av patienter som redan fullföljt en studie av evolocumab utan allvarliga biverkningar, vilket gör att säkerhetsprofilen fortfarande inte är helt och hållet känd. Dessutom inkluderades patienter från olika studier vilket gjorde att patienterna hade en varierande kardiovaskulär riskprofil. Antalet patienter i OSLER som drabbades av kardiovaskulära händelser var för få för att kunna dra långtgående slutsatser om evolocumabs effekt på kardiovaskulära händelser. Det faktum att studien är öppen kan ha påverkat kliniska beslut som ställningstagande till kranskärlsintervention.

Kliniska observanda

De patienter som studerades i långtidsstudien hade en medelålder på cirka 56 år, bestod av cirka 52 procent kvinnor, och var en relativt etniskt homogen grupp (80 procent vita) [17]. Liknande sammansättning sågs i den numerärt största studien med medelålder cirka 60 år, 44 procent kvinnor samt cirka 94 procent vita [13]. Det betyder att läkemedlet till exempel inte är utprovat hos en äldre patientkategori.

Vid genomgång av biverkningsdata ifrån de publicerade fas III-studierna framkommer ingen tydlig skillnad avseende allvarliga biverkningar, studieavbrott på grund av biverkningar och studieavbrott mellan evolocumab och kontrollbehandlingarna som utgjordes av placebo, statiner i olika doser med eller utan ezetimib [12-17].

Vanliga biverkningar vid evolocumabbehandling var led- och muskelvärk, huvudvärk, övre luftvägsinfektioner och influensa. Bortsett från Rutherford-studien rapporterades kreatinkinas- och/eller transaminashöjning i samband med evolocumabbehandling från samtliga fas III-studier. I studien med längst uppföljningstid uppvisade 5,5 procent av patienterna i evolocumabgruppen allvarliga biverkningar jämfört med 4,3 procent i placebogruppen,

däribland ett dödsfall på grund av hjärtsvikt och ett dödsfall på grund av hjärtinfarkt [17]. Inget dödsfall noterades i placebogrupper. Vidare avbröt 2,2 procent av patienterna som behandlades med evolocumab till följd av biverkningar jämfört med en procent i placebogrupper. I den mest omfattande studien på 2067 patienter, noterades ingen skillnad avseende studieavbrott på grund av biverkningar mellan evolocumab-, placebo- och ezetimibgruppen [13].

Patienter med homozygot hyperkolesterolemi uppvisade behandlingskrävande biverkningar i 10 fall av 16 (63 procent) i placebogrupper, och i 12 fall av 33 (36 procent) i evolocumabgruppen [15]. Dock var studiepopulationen liten (n=50). Patienter med heterozygot hyperkolesterolemi som erhöLL evolocumab uppvisade biverkningar i samma utsträckning som placebogrupper. Muskelrelaterade biverkningar var dock vanligare i evolocumabgruppen än i placebogrupper, fem procent jämfört med en procent [14].

Överlag förekom samma typ av biverkningar till följd av evolocumabbehandling i de olika fas III-studierna. I OSLER-1 och OSLER-2 [22] sågs allvarliga biverkningar i samma utsträckning i evolocumabgruppen som i standardbehandlingsgruppen (7,5% allvarliga biverkningar i vardera grupp).

Kreatininkinasökning noterades hos fler patienter i gruppen som erhöLL standardbehandling (1,1 %) än i evolocumabgruppen (0,6 %). Levertransaminasstegring var lika vanligt i båda grupperna. Smärta i leder eller extremiteter eller huvudvärk noterades hos 11,5 procent i evolocumabgruppen jämfört med 7,5 procent i standardbehandlingsgruppen. Trötthet rapporterades som biverkning av 2,8 procent i evolocumabgruppen jämfört med 1 procent i standardbehandlingsgruppen. Hos 27/2976 (0,9 %) i evolocumabgruppen jämfört med 4/1489 (0,3 %) i kontrollgruppen noterades neurokognitiva biverkningar som till exempel delirium, konfusion, uppmärksamhetsstörningar, demens, minnespåverkan och tankestörningar.

Andra avslutade och pågående studier

Flera studier pågår för närvarande, se nedan.

FOURIER: En omfattande *outcome*-studie där evolocumab jämförs mot placebo hos patienter med manifest hjärt- kärlsjukdom och grundbehandling med statiner. Primära utfallsvariabler är tid till kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller sjukhuskrävande vård på grund av instabil angina, stroke eller koronar revaskularisering. Uppföljningstiden är fem år och studien förväntas pågå till våren 2018 [12].

OSLER-2 och TAUSSIG: Långtidsstudier med syfte att studera effekt och biverkningar av evolocumab på längre sikt. Inkluderar patienter med hyperlipidemi av olika orsak alternativt familjär hyperkolesterolemi. Förväntas avslutas i januari 2017 samt januari 2020 [12].

GLAGOV: Dubbelblind, randomiserad, multicenter, placebokontrollerad studie där man undersöker regress av det aterosklerotiskt plack. 950 patienter med kranskärlssjukdom och lipidsänkande behandling. Uppföljningstiden är 78 veckor och studien beräknas fortgå till och med hösten 2016 [12].

FLOREY: Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie där man undersöker effekten av evolocumab, i singel- alternativt kombinationsbehandling med atorvastatin, hos 80 män. Primär utfallsvariabel är procentuell förändring i utgångsvärde för LDL apoB-100 Fractional Catabolic Rate (FCR). Förväntad tid för avslutande av studien är juni 2015 [12].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Andra PCSK9-hämmare utvecklas på ett flertal läkemedelsföretag, bland annat Sanofi, Pfizer, Merck och Roche-Genentech. Sanofi lämnade i december 2014 in ansökan för alirocumab till europeiska läkemedelsmyndigheten EMA [18]. Resultat från stora morbiditets- och mortalitetsstudier (outcome data) på individer med hög risk för hjärtkärlsjukdom eller manifest hjärtkärlsjukdom förväntas vara färdiga under år 2018 för alirocumab (Sanofi) och bococizumab (Pfizer) [19].

Kostnad

År 2007 stod 93 individer/1000 invånare på statinbehandling i Stockholms län. I hela Sverige behandlades 638 000 individer med statin till en kostnad av 698 miljoner kronor (varav 527 miljoner bekostades av läkemedelsförmånen) [10]. Information om kostnad för evolocumab saknas men då evolocumab är en antikropp blir kostnaden sannolikt hög. De antikroppar som används inom olika terapiområden kostar ungefär mellan 100 Tkr – 5Mkr per patient och år.

Det rör sig om relativt få patienter med familjär hyperkolesterolemi som är aktuella för behandling med evolocumab men troligen kommer totalkostnaden för lipidsänkande behandling öka [20]. Resultat från outcome-studier kommer avgöra i vilken utsträckning evolocumab kommer att användas hos övriga patienter med hyperlipidemi.

Om evolocumab skulle bli godkänt som alternativ till statiner vid behandling av patienter med hjärtkärlssjukdom så är den potentiella målgruppen förstås mycket stor. Det kommer dock bero på resultaten från de stora studier som nu pågår.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Införandet av evolocumab som tilläggsbehandling vid familjär hyperkolesterolemi torde inte medföra några större strukturella förändringar avseende vårdens organisation. Eftersom evolocumab administreras subkutant kommer förmodligen organisationen behöva förändras så att sjuksköterskor på mottagningar kan administrera läkemedlet alternativt att patienter undervisas i administrationsteknik. Om substansen upptas i nationella och/eller regionala riktlinjer för behandling av familjär hyperkolesterolemi kommer dessa behöva uppdateras. Med anledning av rapporterade fall av transaminas- och kreatinkinasstegring är det möjligt att man kommer behöva införa nya rutiner för uppföljning i form av provtagning.

Uppföljningsmöjligheter

Befintliga nationella kvalitetsregister inom kategori cirkulationsorganen (Swedeheart, Riks-Stroke). Läkemedelsverkets biverkningsenhet. Eventuellt strukturellt införande med egen uppföljning av morbiditet, mortalitet och biverkningar.

Andra marknader

Evolocumab finns inte godkänd på andra marknader

Troliga framtida försäljningsargument

I ett pressmeddelande från Amgen (september 2014) uttrycks en önskan om att kunna behandla patienter som inte tolererar statinbehandling alternativt inte uppnår tillfredsställande nivåer av LDL-kolesterol trots intensiv behandling [21].

Författare

Anna Garmén
ST-läkare

Karolina Nowinski
Med dr. Specialistläkare i kardiologi
ST-läkare i klinisk farmakologi

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare

Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Referenser

1. Socialstyrelsens nationella riktlinjer.
Hjärt-kärl frisk patient med blodfettsubbning och lätt till måttligt ökad risk för hjärtkärlsjukdom 12 månader efter livsstilsråd.
<http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerforstrokesjukvard/sokiriktlinjerna/hjart-karlfrikspatientmedblodf1>
2. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK.
The PCSK9 decade.
Journal of lipid research 2012;**53**(12):2515-24
3. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al.
Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study.
Lancet 2012;**380**(9858):2007-17
4. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al.
Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.
Nature genetics 2003;**34**(2):154-6
5. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH.
Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9.
Nature genetics 2005;**37**(2):161-5
6. Drugs.com. Evolocumab. http://www.drugs.com/nda/evolocumab_140831.html
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.
Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society.
European heart journal 2013;**34**(45):3478-90
8. Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar
Avancerade lipidrubbingar-utredning och behandlingsrekommendation.
Uppdaterat 2014-03-19.
<http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Hjart-karlsjukdomar/Utredning-och-behandling-av-avancerade-lipidrubbingar/>
9. Tompkins R, Schwartzbard A, Gianos E, Fisher E, Weintraub H.
A current approach to statin intolerance.
Clinical pharmacology and therapeutics 2014;**96**(1):74-80
10. Berglind Anveden I, Kieler H, Linder M, Sundström A, Wettermark B, Citarella A, Andersen M Värde av statiner – användningsmönster och följsamhet vid behandling. Rapport från SNS forskningsprogram -Värde av nya läkemedel Februari 2013.

11. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**(25 Suppl 2):S1-45
12. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;**63**(23):2541-8
13. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama* 2014;**311**(18):1870-82
14. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4
15. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
16. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;**63**(23):2531-40
17. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *The New England journal of medicine* 2014;**370**(19):1809-19
18. Pharma Industry. Sanofi ansöker om europeiskt godkännande för kolesterolsänkaren alirocumab. <http://www.pharma-industry.se/sanofi-ansoker-om-europeiskt-godkannande-for-kolesterolsankaren-alirocumab/>
19. National Library of Medicine (NLM) at the National Institutes of Health (NIH). <http://www.clinicaltrials.gov>
20. Hälso-och sjukvårdsförvaltningen. Prognos över användning och kostnader för läkemedel i SLL2014-2015. www.janusinfo.se
21. Amgen News Releases. <http://www.amgen.com/media/pr.jsp> September 2, 2014.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label

Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators.
Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events.
N Engl J Med. 2015;**372**:1500-09

Tabeller

Tabell 1a. Studieupplägg av evolocumab i fas III kliniska prövningar

	Rutherford-2	TESLA Part B	Mendel-2
Antal patienter	331	50	615
Inklusionskriterier	18-80 år Heterozygot familjär hyperkolesterolemi	≥12 år Homozygot familjär hyperkolesterolemi	18-80 år Framingham coronary heart disease risk score ≥10%
Exklusionskriterier	Homozygot familjär hyperkolesterolemi. LDL-aferes	LDL-aferes	Lipidsänkande behandling senaste 3 månaderna
Primär utfallsvariabel	Procentuell förändring från <i>baseline</i> -LDL	Procentuell förändring från <i>baseline</i> -LDL	Procentuell förändring från <i>baseline</i> -LDL
Uppföljningstid	12 v	12 v	12 v
Jämförelsearmar	placebo	placebo	placebo ezetimib
Dos	140 mg alt 420 mg	420 mg	140 mg alt 420 mg

Tabell 1b. Studieupplägg av evolocumab i fas III kliniska prövningar

	DESCARTES	Gauss-2	LAPLACE-2
Antal patienter	905	307	2067
Inklusionskriterier	18-75 år LDL>1,94 mmol/L	18-80 år Lipidrubbnig och intolerans mot ≥2 statiner	18-80 år Lipidrubbnig
Exklusionskriterier	Allvarlig, nyligen genomgången eller okontrollerad hjärt- kärlsjukdom, sköldkörtelbesvär eller leversjukdom.	Allvarlig, nyligen genomgången eller okontrollerad hjärt- kärlsjukdom eller sköldkörtelbesvär.	Allvarlig, nyligen genomgången eller okontrollerad hjärt- kärlsjukdom eller sköldkörtelbesvär.
Primär utfallsvariabel	Procentuell förändring från <i>baseline</i> -LDL	Procentuell förändring från <i>baseline</i> -LDL	Procentuell förändring från <i>baseline</i> -LDL
Uppföljningstid	52 v	12 v	12 v
Jämförelsearmar	evolocumab eller placebo som tillägg till (a) kost (b) kost + lågdos atorvastatin (c) kost + högdos atorvastatin (d) kost + ezetimib och högdos atorvastatin	ezetimib	evolocumab, ezetimib eller placebo i kombination med (a) simvastatin 40 mg (b) högdos atorvastatin (c) lågdos atorvastatin (d) högdos rosuvastatin (e) lågdos rosuvastatin
Dos	420 mg	140 mg alt 420 mg	140 mg alt 420 mg

Tabell 2. Resultat från DESCARTES-studien [17]

	Diet	Diet+ atorvastatin 10 mg	Diet + atorvastatin 80 mg	Diet + atorvastatin 80 mg + ezetimib 10 mg
<i>Baseline</i> LDL-kolesterol (mmol/l)	2,9	2,6	2,5	3,0
Utfall efter 52 veckors behandling med evolocumab				
LDL-kolesterol minskning [procent av <i>baseline</i>]	54	45	50	64
LDL-kolesterol jämfört med placebo [procent]	- 56	- 62	- 57	- 48

Evolocumab doserades 420 mg subkutant en gång per månad.

Tabell 3. Resultat från Rutherford-2, Tesla Part B, Mendel-2 och Gauss-2 studierna

	Minskning i LDL-kolesterol från <i>baseline</i>		Minskning i LDL-kolesterol från <i>baseline</i> jämfört med placebo		Minskning i LDL-kolesterol från <i>baseline</i> jämfört med ezetimib	
	140 mg	420 mg	140 mg	420 mg	140 mg	420 mg
evolocumabdos	140 mg	420 mg	140 mg	420 mg	140 mg	420 mg
RUTHERFORD-2	61 (58-65)	56 (51-60)	59 (53-65)	61 (54-69)	-	-
TESLA Part B	-	23 (15-31)	-	31 (44-18)	-	-
MENDEL-2	57 (55-60)	56 (54-58)	57 (53-61)	55 (51-58)	39 (35-43)	38 (34-41)
GAUSS-2	56 (52-60)	53 (50-56)	-	-	38 (32-44)	38 (33-42)

Data anges som procent med (95% konfidensintervall).

Evolocumab doserades 140 mg subkutant varannan vecka alternativt 420 mg subkutant en gång per månad.

Tabell 4. Allvarliga biverkningar (serious adverse events) samt studieavbrott i de mest omfattande fas III-studierna

	Serious adverse events n (%)	Avbrott totalt n	Avbrott pga biverkningar n (%)
RUTHERFORD-2 evolocumab (n=220)	7	3	0
placebo (n=109)	5	3	0
DESCARTES evolocumab (n=599)	33 (5,5)	73	13 (2,2)
placebo (n=302)	13 (4,3)	28	3 (1)
LAPLACE-2 evolocumab (n=1117)	23 (2,1)		21 (1,9)
ezetimib (n=221)	2 (0,9)		4 (1,8)
placebo (n=558)	13 (2,3)		12 (2,2)

Rutherford-2 inkluderade patienter med familjär hyperkolesterolemi.

DESCARTES hade längst uppföljningstid och LAPLACE-2 flest patienter.