



Evinakumab vid homozygot familjär hyperkolesterolemi

Tidig bedömningsrapport 2021-04-22

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Evinakumab, alt REGN-1500.
Nyhetsbeskrivning	Ny verkningsmekanism: Human monoklonal antikropp som sänker LDL kolesterol genom blockering av "angiopoietin-like 3 protein" (ANGPTL3) [1].
Klassificering	ATC-kod: C10AX17[2] Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Indikation, förväntad	Familjär homozygot hyperkolesterolemi.
Verkningsmekanism	Evinakumab är en antikropp mot ANGPTL3. Genom att hämma detta protein som uttrycks i levern, minskar plasmanivåer av triglycerider, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol [1].
Dosering, förväntad	15 mg/kg kroppsvikt var 4:e vecka.
Administreringsätt	Intravenös infusion.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-10 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-04 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var? USA
Berörd vårdverksamhet	Kardiologer, endokrinologer, internmedicinare, allmänmedicinare.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. Andra läkemedel med indikation för behandling av homozygot familjär hyperlipidemi, ungefärlig kostnad (januari 2021): Repatha SEK 17 000 – 34 000/3 månader Lojuxta ca SEK 500 000 – 2 000 000/3 månader (ej subventionerat)
Annan påverkan	Bedöms kunna hanteras inom befintlig vårdstruktur. Eventuellt får det skapas tillgång till infusionsbehandling.
Sjukdomen	
Förekomst	Familjär hyperkolesterolemi är en genetisk hjärt-kärlsjukdom med autosomalt dominant ärftlighetsmönster. Förekomsten i den allmänna befolkningen är osäker och troligen underdiagnostiserat men bedöms vara ca 0,3–0,5 procent [3]. Andelen med homozygot hyperkolesterolemi uppskattas i Storbritannien till cirka en per miljon [4].
Sjukdomens svårighetsgrad	Familjär hyperkolesterolemi kan leda till stroke och hjärtinfarkt i betydligt lägre åldrar jämfört med normalbefolkningen. Cirka 50 procent av männen med sjukdomen får hjärtinfarkt före 50 års ålder och hälften av kvinnorna före 60 års ålder [3]. Den homozygota formen karakteriseras



	av extremt tidig kardiovaskulär sjukdom med hjärtinfarkt även före 10-års ålder. Särskilt svårt drabbade är de individer med dubbelt receptor-negativa mutationer. Individer med mutationer på gener för APOB eller PCSK9 har en något mildare fenotyp [5].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒</p> <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <p>-Livsstilsbehandling: rökstopp, dietist och kostinformation, träningsprogram</p> <p>-Läkemedelsbehandling: statinbehandling med tillägg ezetimib, aferes [6] och PCSK9-hämmare [5].</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, 2018 [3] https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-6-28.pdf</p> <p>Avancerade lipidrubbingar – utredning och behandlingsrekommendation, senast ändrad 2020-11-11 [6] https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/avanceradelipidrubbingarutredningochbehandlingsrekommendation.5.78ae827d1605526e94b8fd3e.html#h-Hyperkolesterolemi</p>

Vetenskaplig dokumentation	
	ELIPSE HoFH NCT03399786 [7, 8].
Typ av studie	Fas III, dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad (2:1), multicenter
Status	Avslutad
Antal patienter	Total n=65 (30 män, 35 kvinnor)
Patientpopulation Inklusion, urval	<p>Homozygot familjär hyperkolesterolemi med</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDL 70 mg/dl (1,8 mmol/L) eller högre - 12 år och äldre <p>Stabil lipidsänkande behandling i den högsta doseringen utan oacceptabla biverkningar</p>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> - Okontrollerad endokrin sjukdom med påverkan på lipider eller lipoproteiner - Nyupptäckt diabetes mellitus (3 mån före randomisering) eller dåligt kontrollerad diabetes (HbA1c >9%) - Tidigare hjärtinfarkt, instabil angina som lett till sjukhusvård, avancerad kranskärlssjukdom
Interventions-behandling	evinakumab i.v. infusion var 4:e vecka 15 mg/kg kroppsvikt (n=43)
Jämförelsearm	placebo i.v. (n=22)
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Det föreligger en statistisk signifikant skillnad i reduktion av LDL-nivåer mellan aktiv behandling och placebo vid vecka 24.</p> <p>LDL jämfört med baseline</p> <p>evinakumab 5mg/kg : - 47,1 % placebo: + 1,9 %</p> <p>Procentuell förändring i LDL-nivå mellan evinakumab och placebo vecka 24:</p>



	49,0 procentenheter (95% KI, -65 till -33,1; p<0,001)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Evinakumabgruppen hade signifikant lägre nivåer av Apo B, non-HDL kolesterol och totalkolesterol från baseline till vecka 24 jämfört med placebo (p<0,001 för samtliga jämförelser). Andel med ≥ 50% reduktion i LDL kolesterol (jämfört med baseline) i.v. evinacumab (var 4:e vecka) 5 mg/kg 56% Placebo: 5%
Säkerhet	Allvarlig biverkan (SAE) i.v evinacumab 5 % (2/44) (en urosepsis och ett suicidförsök) Placebo: 0 Inga biverkningar resulterade i studieavbrott.

LDL: low-density lipoprotein; s.c: subkutan; i.v: intravenös; SAE: allvarlig biverkning (serious adverse event); v:vecka; vv: varannan vecka

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Än så länge har det bara visats att lipidnivåerna påverkas. Huruvida evinacumab påverkar sjukdomsprogress är inte klart. Förekomsten av anti-drug antibodies (ADA) analyserades i fas III-studien, men några ADA kunde inte påvisas.
---	--

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Endast ett preparat som påverkar samma mekanism som evinacumab identifierades (hämning av ANGPTL3): Vupanorsen sodium – fas II-studie på indikationen dyslipidemi, hyperlipidemi, hyperlipoproteinemias [11]. På indikationen homozygot hyperkolesterolemi är flera preparat i pipeline [12] : <u>Fas III</u> Inklisiran: RNA interference (RNAi) terapi som riktar sig mot proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). LIB-003: rekombinant fusion protein Resmetirom: oral, småmolekyl, levermålriktad tyroidhormon receptor betaagonist. Seladelpar: PPAR-delta agonist (utvecklades initialt mot blandad dyslipidemi men nu behandling av NASH, primär biliär kolangit och primär sklerosrande kolangit). Tafolecimab: PCSK-9 rekombinant human monoklonal antikropp. <u>Fas II</u> CER-001: syntetiskt rekombinant funktionellt HDL-komplex av apolipoprotein A1 och fosfolipider Ebronukimab: antikropp mot PCSK9
---	--



	Gemcabene: peroxisom proliferation-aktiverad receptor (PPARα) agonist, oral kolesterolbiosynteshämmare och IL-6-modulator JS-002: monoklonal antikropp, PCSK9-hämmare.
Andra indikationer för läkemedlet	Heterozygot familjär hyperkolesterolemi [9, 10]. Pediatriska patienter (5-11 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi [13]. Patienter med svår hypertriglyceridemi och risk för pankreatit [14].

Författare

Ishita Huq
ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Jävsdeklaration har lämnats.

Referenser

1. Gaudet, D., et al., *ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia*. N Engl J Med, 2017. **377**(3): p. 296-297.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2020-12-21]; Available from: https://www.whocc.no/atc/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/atc_codes/?order_by=1.
3. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård- stöd för styrning och ledning*. 2018; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-6-28.pdf>.
4. France, M., et al., *HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom*. Atherosclerosis, 2016. **255**: p. 128-139.
5. Raal, F.J., G.K. Hovingh, and A.L. Catapano, *Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies*. Atherosclerosis, 2018. **277**: p. 483-492.
6. Janusinfo Region Stockholm. *Avancerade lipidrubbningar – utredning och behandlings-rekommendation*. 2020; Available from: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/avanceradelipidrubbningarutredningochbehandlingsrekommendation.5.78ae827d1605526e94b8fd3e.html#h-Hyperkolesterolemi>.
7. Clinicaltrials.gov. *NCT03399786 Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia*. 2020 [cited 2020-12-02]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399786?term=evinacumab&draw=2&rank=4>.



8. Raal, F.J., et al., *Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia*. N Engl J Med, 2020. **383**(8): p. 711-720.
9. Rosenson, R.S., et al., *Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia*. N Engl J Med, 2020.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03175367 Study of Evinacumab (REGN1500) in Participants With Persistent Hypercholesterolemia*. 2020 [cited 2020-012-02]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03175367?term=evinacumab&draw=2&rank=6>.
11. Clinicaltrial.gov. *NCT04516291. A Dose-Ranging Study With Vupanorsen (TRANSLATE-TIMI 70)*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516291?term=Vupanorsen&draw=2&rank=2>.
12. Citeline, *Evinacumab Pharmaprojects 2020-12-10 Pipeline*.
13. Clinicaltrials.gov. *NCT04233918 Evaluate the Efficacy and Safety of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia*. 2020; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233918?term=NCT04233918&draw=2&rank=1>.
14. Clinicaltrial.gov. *NCT03452228 Safety and Efficacy Following Repeat-Dose of Evinacumab (Anti-ANGPTL3) in Patients With Severe Hypertriglyceridemia (sHTG) at Risk for Acute Pancreatitis*. 2020 2020-12-21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452228?term=NCT03452228&draw=2&rank=1>.

Om rapporten

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

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

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