

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Praluent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy jednorazowy wstrzykiwacz zawiera 75 mg alirokumabu w 1 ml roztworu.

Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda jednorazowa ampułko-strzykawka zawiera 75 mg alirokumabu w 1 ml roztworu.

Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy jednorazowy wstrzykiwacz zawiera 150 mg alirokumabu w 1 ml roztworu.

Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda jednorazowa ampułko-strzykawka zawiera 150 mg alirokumabu w 1 ml roztworu.

Praluent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy jednorazowy wstrzykiwacz zawiera 300 mg alirokumabu w 2 ml roztworu.

Alirokumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przejrzysty roztwór, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.

pH: 5,7 – 6,3

Osmolalność:

Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań

293 - 439 mOsm/kg

Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań

383 - 434 mOsm/kg

Praluent 300 mg roztwór do wstrzykiwań

383 – 434 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Wyniki badań dotyczące wpływu na LDL-C, zdarzenia sercowo-naczyniowe i informacje o populacjach badanych, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania alirokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Dawka początkowa alirokumabu to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie.

U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie, lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), podawanych podskórnie.

Dawkę alirokumabu można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie. Stężenia lipidów można zbadać po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas można odpowiednio skorygować (zwiększyć lub zmniejszyć) dawkę produktu leczniczego. Jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C u pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie.

W razie pominięcia dawki pacjent powinien wykonać wstrzyknięcie, gdy tylko będzie to możliwe, a następnie wznowić leczenie zgodnie z ustalonym pierwotnie schematem dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w zależności od masy ciała.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Praluent u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania. Alirokumab nie był badany u dzieci poniżej 8 roku życia.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Alirokumab wstrzykuje się podskórnie w udo, brzuch lub ramię.

Każdy wstrzykiwacz i każda ampulko-strzykawka są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Dawkę 300 mg należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg, wykonanych kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia.

Zaleca się każdorazową zmianę miejsca wstrzyknięcia.

Alirokumabu nie należy wstrzykiwać w okolice zajęte przez aktywne choroby lub urazy skóry, takie jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenia lub zakażenia skórne.

Alirokumabu nie należy wstrzykiwać w to samo miejsce razem z innymi produktami leczniczymi do wstrzykiwań.

Po przeszkoleniu z prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjent może wstrzykiwać alirokumab samodzielnie lub alirokumab może być podawany przez opiekuna.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Roztwór przed użyciem należy odłożyć, aby ogrzał się do temperatury pokojowej (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych opisywano występowanie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym świądu, a także rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk pienneżkowaty, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń. Podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać stosowanie alirokumabu i rozpocząć właściwe leczenie objawowe (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych wzięła udział jedynie ograniczona liczba pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako wskaźnik eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 5.2). Alirokumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2). Alirokumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ alirokumabu na inne produkty lecznicze

Ponieważ alirokumab jest biologicznym produktem leczniczym, nie powinien wywierać wpływu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych i na enzymy cytochromu P450.

Wpływ innych produktów leczniczych na alirokumab

Statyny i inne leki modyfikujące stężenia lipidów powodują zwiększanie produkcji PCSK9, białka stanowiącego punkt uchwytu alirokumabu. Prowadzi to do zwiększenia klirensu alirokumabu w wyniku związania się go z punktem uchwytu i zmniejszenia narażenia na alirokumab.

W porównaniu z alirokumabem stosowanym w monoterapii narażenie na alirokumab jest mniejsze o około 40%, 15% i 35%, w przypadku jednoczesnego stosowania odpowiednio ze statynami, ezetymibem i fenofibratem. Jakkolwiek gdy alirokumab jest podawany co dwa tygodnie, zmniejszenie stężenia LDL-C utrzymuje się w okresie przerwy między kolejnymi dawkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Praluent u kobiet w ciąży. Alirokumab jest rekombinowanym przeciwciałem klasy IgG1, w związku z czym przypuszcza się, że przenika przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu. Toksyczność u matek odnotowano u szczurów, ale nie u małp po podaniu dawek przekraczających dawki stosowane u ludzi, a u potomstwa małp obserwowano słabszą wtórną odpowiedź immunologiczną na prowokację antygenową (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Praluent w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia alirokumabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alirokumab przenika do mleka ludzkiego. Ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika do mleka ludzkiego, zwłaszcza do siary; nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Praluent u kobiet karmiących piersią w tym okresie. Podczas pozostałego okresu karmienia piersią spodziewane narażenie na alirokumab powinno być niewielkie. Ponieważ nie jest znany wpływ alirokumabu na niemowlę karmione piersią, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Praluent w tym okresie.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzano niekorzystnego wpływu produktu leczniczego na zastępcze markery płodności (patrz punkt 5.3). Nie ma danych dotyczących niekorzystnego wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Praluent nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi przy stosowaniu zalecanych dawek, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (6,1%), objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (2,0%) oraz świąd (1,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących alirokumab były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Profil bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa opisanym w kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy.

Nie obserwowano różnicy dotyczącej profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema dawkami (75 mg i 150 mg) stosowanymi w badaniach 3 fazy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane były opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem w analizie zbiorczej kontrolowanych badań klinicznych i (lub) podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu (patrz Tabela 1).

Częstości dla wszystkich działań niepożądanych zidentyfikowanych na podstawie badań klinicznych, obliczono w oparciu o ich występowanie w połączonych danych z badań klinicznych fazy 3. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu nie może zostać ustalona, ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tym częstość tych działań niepożądanych jest kwalifikowana jako "nieznana".

Tabela 1 – Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość, alergiczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	pokrzywka, wyprysk piennek	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia**		choroba grypopodobna

* w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie

** w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość były opisywane u 6,1% pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z 4,1% w grupie kontrolnej (otrzymującej wstrzyknięcia placebo). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała charakter przemijający i łagodne nasilenie. Częstość przerywania leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia była porównywalna pomiędzy dwiema grupami (0,2% w grupie otrzymującej alirokumab w porównaniu z 0,3% w grupie kontrolnej). W badaniu oceniającym wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (ODYSSEY OUTCOMES) reakcje w miejscu wstrzyknięcia również występowały częściej u pacjentów leczonych alirokumabem niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,8% alirokumab wobec 2,1% placebo).

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były opisywane częściej w grupie otrzymującej alirokumab (8,1% pacjentów) niż w grupie kontrolnej (7,0% pacjentów), głównie ze względu na różnicę w częstości występowania świądu. Obserwowane przypadki świądu miały na ogół charakter łagodny i przemijający. Dodatkowo w kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano występowanie rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk piennek, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń (patrz punkt 4.4). W badaniu oceniającym wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (ODYSSEY OUTCOMES) ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były podobne u pacjentów leczonych alirokumabem i tych otrzymujących placebo (7,9% alirokumab wobec 7,8% placebo). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania świądu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż nie obserwowano wpływu alirokumabu na bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, dane dotyczące tej grupy wiekowej są ograniczone.

W kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy, dotyczących hipercholesterolemii pierwotnej i dyslipidemii mieszanej, 1158 (34,7%) pacjentów otrzymujących alirokumab było w wieku ≥ 65 lat, a 241 (7,2%) pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. W kontrolowanym badaniu oceniającym wpływ na

występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, 2505 (26,5%) pacjentów otrzymujących alirokumab było w wieku ≥ 65 lat, a 493 (5,2%) pacjentów otrzymujących alirokumab było w wieku ≥ 75 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności wraz ze wzrastającym wiekiem.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu alirokumabu u dzieci i młodzieży jest ograniczone do 18 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolaemia*, HoFH). Nie zaobserwowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa dla dorosłych.

Badanie schematu dawkowania co 4 tygodnie

Profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych w ramach schematu dawkowania 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie) był podobny do profilu bezpieczeństwa opisanego w programie badań klinicznych z zastosowaniem schematu dawkowania co 2 tygodnie, z wyjątkiem wyższego wskaźnika występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano z częstością 16,6% w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg co 4 tygodnie i 7,9% w grupie placebo. Pacjenci w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie otrzymywali naprzemiennie wstrzyknięcia z placebo w celu utrzymania zaślepienia w zakresie częstości wstrzyknięć. Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *Injection Site Reactions*, ISRs) wynosiła 11,8%, z wyłączeniem ISRs, które wystąpiły po wstrzyknięciach placebo. Częstość przerwania terapii z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosła 0,7% w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg co 4 tygodnie i 0% w grupie placebo.

Wartości stężenia LDL-C < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l)

Nie było możliwe skorygowanie podstawowego leczenia hipolipemizującego we wszystkich badaniach klinicznych w oparciu o projekt badania. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartości LDL-C < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l), zależał zarówno od wyjściowego stężenia LDL-C jak i od dawki alirokumabu.

W analizie zbiorczej kontrolowanych badań z zastosowaniem dawki początkowej 75 mg co 2 tygodnie (Q2W), w których dawkę zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie w przypadku, gdy LDL-C pacjenta nie wynosiło < 70 mg/dl lub < 100 mg/dl (1,81 mmol/l lub 2,59 mmol/l), 29,3% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C < 100 mg/dl i 5,0% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 100 mg/dl leczonych alirokumabem miało dwie kolejne wartości stężenia LDL-C < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l). W badaniu ODYSSEY OUTCOMES, w którym początkowa dawka alirokumabu wynosiła 75 mg co 2 tygodnie, a następnie dawkę zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie w przypadku, gdy LDL-C pacjenta nie wynosiło < 50 mg/dl (1,29 mmol/l), 54,8% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C < 100 mg/dl i 24,2% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 100 mg/dl leczonych alirokumabem miało dwie kolejne wartości stężenia LDL-C < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l).

Chociaż w badaniach nad alirokumabem nie zidentyfikowano niepożądanych następstw bardzo niskiego stężenia LDL-C, długoterminowe skutki bardzo niskich stężeń LDL-C nie są znane. Zarówno w opublikowanych badaniach genetycznych, jak i badaniach klinicznych i obserwacyjnych oceniających terapie zmniejszające stężenie lipidów, zwiększone ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy było związane z niższymi stężeniami LDL-C.

Immunogenność/przeciwciała przeciwlękowe (ang. *Anti-drug-antibodies*, ADA)

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES, u 5,5% pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg i (lub) 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie (Q2W) wykryto przeciwciała przeciwlękowe (ADA) po rozpoczęciu leczenia w porównaniu z 1,6% pacjentów otrzymujących placebo, u większości z tych pacjentów była to reakcja przemijająca. Trwałe ADA reakcje zaobserwowano u 0,7% pacjentów leczonych alirokumabem oraz 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Wytwarzanie przeciwciał

neutralizujących (ang. neutralising antibody, NAb) zaobserwowano u 0,5% pacjentów leczonych alirokumabem i u <0,1% pacjentów otrzymujących placebo.

Przeciwciała przeciwekowe, w tym NAb, miały niskie miano co nie wydaje się mieć znaczącego klinicznie wpływu na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania alirokumabu, z wyjątkiem większej częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów z wykrytymi ADA w trakcie leczenia, w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono ADA (7,5% wobec 3,6%). Długoterminowe skutki kontynuowania leczenia alirokumabem w obecności ADA są nieznane.

W analizie zbiorczej dziesięciu badań kontrolowanych placebo i z aktywną grupą kontrolną, dotyczących pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75 mg i (lub) 150 mg Q2W jak i w oddzielnym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75 mg Q2W lub 300 mg co 4 tygodnie (w tym niektórzy pacjenci z dostosowaniem dawki do 150 mg Q2W), częstość wykrywania obecności ADA i NAb była podobna do wyników badania ODYSSEY OUTCOMES opisanych powyżej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie w przypadku przedawkowania alirokumabu. W razie przedawkowania, pacjenta należy leczyć objawowo i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX14.

Mechanizm działania

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.

Receptory LDLR wiążą również bogate w triglicerydy lipoproteiny resztkowe VLDL i lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL). W konsekwencji leczenie alirokumabem może prowadzić do zmniejszenia stężenia tych resztkowych lipoprotein, co wykazano na podstawie zmniejszania przez alirokumab stężenia apolipoproteiny B (Apo B), cholesterolu frakcji lipoprotein nie-dużej gęstości (nie-HDL-C) i triglicerydów (TG). Alirokumab prowadzi również do zmniejszenia stężenia

lipoproteiny (a) [Lp(a)], która jest formą LDL związaną z apolipoproteiną (a). Wykazano jednak, że receptory LDLR wykazują małe powinowactwo do Lp(a), w związku z czym dokładny mechanizm zmniejszania stężenia Lp(a) przez alirokumab nie został w pełni wyjaśniony.

W badaniach genetycznych z udziałem ludzi zidentyfikowano odmiany PCSK9 powstałe w wyniku mutacji powodujących albo osłabienie (ang. loss of function), albo nasilenie intensywności jego działania (ang. gain of function). Osoby z mutacją typu osłabienie intensywności w pojedynczym allelu genu PCSK9 mają mniejsze wartości stężenia LDL-C, co jest powiązane z istotnie mniejszą częstością występowania zdarzeń choroby wieńcowej. Opisano jedynie kilka osób z mutacjami typu osłabienie intensywności PCSK9 w obu allelach, u których stwierdzono bardzo małe wartości stężenia LDL-C, ze stężeniem HDL-C i TG w granicach normy. Z drugiej strony, mutacje typu nasilenie intensywności genu PCSK9 zidentyfikowano u pacjentów ze zwiększonymi wartościami stężenia LDL-C i z rozpoznaniem klinicznym rodzinnej hipercholesterolemii.

W wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo 14-tygodniowym badaniu, 13 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia, heFH) spowodowaną mutacjami typu nasilenie intensywności genu PCSK9 przydzielono losowo do grupy otrzymującej alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej placebo. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło 151,5 mg/dl (3,90 mmol/l). Po 2 tygodniach średnie zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiło 62,5% w grupie pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z 8,8% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Po 8 tygodniach średnie zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego, u wszystkich pacjentów leczonych alirokumabem wynosiło 72,4%.

Działania farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* alirokumab nie indukował zależnej od regionu Fc aktywności funkcji efektorowych (zależnej od przeciwciał toksyczności komórkowej i cytotoksyczności zależnej od dopełniacza) w warunkach obecności lub braku PCSK9. Nie obserwowano także powstawania rozpuszczalnych kompleksów immunologicznych zdolnych do wiązania białek dopełniacza po związaniu się alirokumabu z PCSK9.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w hipercholesterolemii pierwotnej i dyslipidemii mieszanej

Podsumowanie programu badań klinicznych fazy 3 – schemat dawkowania 75 mg i (lub) 150 mg co 2 tygodnie

Skuteczność stosowania alirokumabu oceniano w dziesięciu badaniach fazy 3 (pięciu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i pięciu z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib), z udziałem 5296 przydzielonych losowo pacjentów z hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, w tym 3188 pacjentów przydzielonych losowo do grup leczonych alirokumabem. W badaniach fazy 3, 31% pacjentów miało cukrzycę typu 2, a 64% pacjentów miało chorobę wieńcową w wywiadzie. Trzy z dziesięciu badań przeprowadzono z udziałem pacjentów wyłącznie z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią. Większość pacjentów w programie badań fazy 3 przyjmowało podstawowe leki modyfikujące stężenia lipidów, tj. statynę w maksymalnej tolerowanej dawce w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenia lipidów lub bez takich leków oraz należało do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dwa badania przeprowadzono z udziałem pacjentów, którzy nie byli równocześnie leczeni statyną, w tym jedno z udziałem pacjentów z udokumentowaną nietolerancją statyn.

Dwa badania (*LONG TERM* i *HIGH FH*), łącznie z udziałem 2416 pacjentów, przeprowadzono z wyłącznym zastosowaniem dawki 150 mg co 2 tygodnie. Osiem badań przeprowadzono z zastosowaniem dawki 75 mg co 2 tygodnie, którą zwiększano po 12 tygodniach według ustalonych

kryteriów do 150 mg co 2 tygodnie u pacjentów, u których po 8 tygodniach nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C określonego wcześniej na podstawie ich poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności we wszystkich badaniach fazy 3 było średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego, w porównaniu z placebo lub ezetymibem. We wszystkich badaniach osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy. Generalnie podawanie alirokumabu prowadziło również do istotnego statystycznie większego procentowego zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu nie-dużej gęstości lipoprotein (nie-HDL-C), apolipoproteiny B (Apo B) i lipoproteiny (a) [Lp(a)], w porównaniu z placebo/ezetymibem. Nie zależało to od tego, czy pacjenci byli równocześnie leczeni statyną, czy nie. Alirokumab prowadził również do zmniejszenia stężenia triglicerydów (TG) i zwiększenia stężenia cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C) i apolipoproteiny A-1 (Apo A-1) w porównaniu z placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2 poniżej. Zmniejszenie stężenia LDL-C obserwowano u pacjentów w różnym wieku, różnej płci, z różnym wskaźnikiem masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI), różnych ras, z różnymi wartościami wyjściowego stężenia LDL-C, u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i nierodzinną hipercholesterolemią, u pacjentów z dyslipidemią mieszaną i u pacjentów z cukrzycą. Chociaż podobną skuteczność obserwowano u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, dane dotyczące tej grupy wiekowej są ograniczone. Zmniejszenie stężenia LDL-C było podobne, bez względu na rodzaj i dawki równocześnie stosowanych statyn. Po 12 i 24 tygodniach w grupie otrzymującej alirokumab stężenie LDL-C <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) uzyskano u istotnie większego odsetka pacjentów niż w grupach otrzymujących placebo lub ezetymib. W badaniach, w których zastosowano schemat dawkowania ze zwiększaniem dawki według ustalonych kryteriów, u większości pacjentów osiągnięto zdefiniowane wcześniej (odpowiednio do poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego) docelowe stężenie LDL-C po podaniu dawki 75 mg co 2 tygodnie. U większości tych pacjentów stosowano tę dawkę w leczeniu podtrzymującym. Działanie hipolipemizujące alirokumabu obserwowano w ciągu 15 dni od podania pierwszej dawki, z osiągnięciem maksymalnej skuteczności po około 4 tygodniach. W trakcie długotrwałego leczenia działanie alirokumabu utrzymywało się przez cały czas trwania badań (aż do 2 lat). Po odstawieniu alirokumabu nie obserwowano zwiększenia stężenia LDL-C („efekt z odbicia”), a wartości tego stężenia stopniowo powróciły do wartości wyjściowych.

We wcześniej określonych analizach przed ewentualnym zwiększeniem dawki po 12 tygodniach w 8 badaniach, w których leczenie rozpoczęto od dawki 75 mg podawanej co 2 tygodnie, uzyskano średnie zmniejszenie stężenia LDL-C w zakresie od 44,5% do 49,2%. W dwóch badaniach, w których dawka początkowa i podtrzymująca wynosiła 150 mg co 2 tygodnie, uzyskano średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 62,6% po 12 tygodniach. W analizach zbiorczych badań klinicznych fazy 3 dopuszczających zwiększanie dawki, w podgrupie pacjentów otrzymujących statynę jako leczenie podstawowe zwiększenie po 12 tygodniach dawki z 75 mg co 2 tygodnie do 150 mg co 2 tygodnie, skutkowało uzyskaniem dodatkowego średniego zmniejszenia stężenia LDL-C o 14%. U pacjentów, u których nie stosowano statyny jako leczenia podstawowego, zwiększenie dawki alirokumabu doprowadziło do dodatkowego średniego zmniejszenia stężenia LDL-C o 3%, przy czym za efekt ten odpowiadało w większości około 25% pacjentów, u których po zwiększeniu dawki uzyskano dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 10%. Pacjenci, u których zwiększono dawkę do 150 mg co 2 tygodnie, mieli większe wyjściowe stężenie LDL-C.

Ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. cardiovascular, CV)

We wcześniej ustalonych analizach zbiorczych badań klinicznych fazy 3, pojawiające się w trakcie leczenia potwierdzone zdarzenia CV, na które składały się zgon z powodu choroby wieńcowej (ang. coronary heart disease, CHD), zawał serca, udar niedokrwieny, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca i rewaskularyzacja, odnotowano u 110 (3,5%) pacjentów w grupie otrzymującej alirokumab i 53 (3,0%) pacjentów w grupie kontrolnej (otrzymującej placebo lub aktywny lek porównawczy), HR=1,08 (95% CI: 0,78 do 1,50). Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse

cardiovascular events, "MACE-plus", tj.: zgon z powodu CHD, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny mózgu i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji) odnotowano u 52 z 3182 (1,6%) pacjentów w grupie otrzymującej alirokumab i u 33 z 1792 (1,8%) pacjentów w grupie kontrolnej (otrzymującej placebo lub aktywny lek porównawczy); HR=0,81 (95% CI: 0,52 do 1,25).

We wcześniej określonych analizach badania LONG TERM zdarzenia sercowo-naczyniowe pojawiające się w trakcie leczenia wystąpiły u 72 z 1550 (4,6%) pacjentów w grupie otrzymującej alirokumab i u 40 z 788 (5,1%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Potwierdzone MACE-plus opisywano u 27 z 1550 (1,7%) pacjentów w grupie otrzymującej alirokumab i u 26 z 788 (3,3%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Współczynniki ryzyka obliczono *post hoc*; w przypadku wszystkich zdarzeń CV, HR=0,91 (95% CI: 0,62 do 1,34); w przypadku MACE-plus, HR=0,52 (95% CI: 0,31 do 0,90).

Umieralność ogólna

Wskaźnik umieralności ogólnej w badaniach fazy 3 wynosił 0,6% (zmarło 20 z 3182 pacjentów) w grupie otrzymującej alirokumab i 0,9% (17 z 1792 pacjentów) w grupie kontrolnej. Podstawową przyczyną zgonu u większości tych pacjentów były zdarzenia CV.

Leczenie skojarzone ze statyną

Kontrolowane placebo badania fazy 3 (ze statyną jako leczeniem podstawowym) u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną lub dyslipidemią mieszaną

Badanie LONG TERM

Do tego wielośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, 18-miesięcznego badania włączono 2310 pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną i z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, stosujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny z innymi lekami modyfikującymi stężenia lipidów lub bez takich leków. Pacjenci ci otrzymywali albo alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie, albo placebo w uzupełnieniu do dotychczasowego leczenia modyfikującego stężenia lipidów. W badaniu LONG TERM wzięło udział 17,7% pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, 34,6% pacjentów z cukrzycą typu 2 i 68,6% pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Po 24 tygodniach, średnia różnica w porównaniu z placebo pod względem procentowej zmiany stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -61,9% (95% CI: -64,3%, -59,4%; $p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Po 12 tygodniach, u 82,1% pacjentów w grupie otrzymującej alirokumab uzyskano stężenie LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) w porównaniu z 7,2% pacjentów w grupie placebo. Różnica w porównaniu z placebo była istotna statystycznie po 24 tygodniach w odniesieniu do wszystkich lipidów/lipoprotein.

Badanie COMBO I

Do wielośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, 52-tygodniowego badania włączono 311 pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których nie osiągnięto ustalonego wcześniej docelowego stężenia LDL-C podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenia lipidów lub bez takich leków. Pacjenci otrzymywali albo alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie, albo placebo w uzupełnieniu do dotychczasowego leczenia modyfikującego stężenia lipidów. Po 12 tygodniach, dawkę alirokumabu zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie u pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Po 24 tygodniach, średnia różnica w porównaniu z placebo pod względem procentowej zmiany stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -45,9% (95% CI: -52,5%, -39,3%; $p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Po 12 tygodniach (przed zwiększeniem dawki) u 76,0% pacjentów w grupie otrzymującej alirokumab uzyskano stężenie LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) w porównaniu z 11,3% pacjentów w grupie placebo. Dawkę zwiększono do 150 mg co 2 tygodnie u 32 (16,8%) pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż 12 tygodni. W podgrupie pacjentów, u których po 12 tygodniach zwiększono dawkę,

uzyskano dodatkowe średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 22,8% po 24 tygodniach leczenia. Różnica w porównaniu z placebo była istotna statystycznie po 24 tygodniach w odniesieniu do wszystkich lipidów/lipoprotein, z wyjątkiem TG i Apo A-1.

Kontrolowane placebo badania fazy 3 (ze statyną jako leczeniem podstawowym) u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Badania FH I oraz FH II

Do dwóch wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, 18-miesięcznych badań włączono 732 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczonych maksymalną tolerowaną dawką statyny z innymi lekami modyfikującymi stężenia lipidów lub bez takich leków. Pacjenci otrzymywali albo alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie, albo placebo w uzupełnieniu do dotychczasowego leczenia modyfikującego stężenia lipidów. Po 12 tygodniach dawkę alirokumabu zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie u pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Po 24 tygodniach, średnia różnica w porównaniu z placebo pod względem procentowej zmiany stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -55,8% (95% CI: -60,0%, -51,6%; $p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Po 12 tygodniach (przed zwiększeniem dawki) u 50,2% pacjentów uzyskano stężenie LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) w porównaniu z 0,6% pacjentów w grupie placebo. W podgrupie pacjentów, u których po 12 tygodniach zwiększono dawkę, uzyskano dodatkowe średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 15,7% po 24 tygodniach leczenia. Różnica w porównaniu z placebo była istotna statystycznie po 24 tygodniach w odniesieniu do wszystkich lipidów/lipoprotein.

Badanie HIGH FH

Do trzeciego wieloośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo 18-miesięcznego badania włączono 106 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny z innymi lekami modyfikującymi stężenia lipidów lub bez takich leków. U tych pacjentów wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,14$ mmol/l). Pacjenci otrzymywali albo alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie, albo placebo w uzupełnieniu do dotychczasowego leczenia modyfikującego stężenia lipidów. Po 24 tygodniach średnia różnica w porównaniu z placebo pod względem procentowej zmiany stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -39,1% (95% CI: -51,1%, -27,1%; $p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Średnie zmiany stężenia wszystkich innych lipidów/lipoprotein były podobne do stwierdzonych w badaniach FH I i FH II, nie uzyskano jednak istotności statystycznej w przypadku TG, HDL-C i Apo A-1.

Badanie fazy 3 z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib (i ze statyną jako leczeniem podstawowym) u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną lub dyslipidemią mieszaną

Badanie COMBO II

Do wieloośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib, trwającego 2 lata badania włączono 707 pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których nie osiągnięto ustalonego wcześniej docelowego stężenia LDL-C podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny. Pacjenci otrzymywali albo alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie, albo ezetymib w dawce 10 mg raz na dobę w uzupełnieniu do dotychczasowego leczenia statynami. Po 12 tygodniach dawkę alirokumabu zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie u pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Po 24 tygodniach średnia różnica w porównaniu z ezetymibem pod względem procentowej zmiany stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -29,8% (95% CI: -34,4%, -25,3%; $p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Po 12 tygodniach (przed zwiększeniem dawki) u 77,2% pacjentów uzyskano stężenie LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) w porównaniu z 46,2% pacjentów w grupie otrzymującej ezetymib. W podgrupie pacjentów, u których po 12 tygodniach zwiększono dawkę, uzyskano dodatkowe średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 10,5% po 24 tygodniach leczenia.

Różnica w porównaniu z ezetymibem była istotna statystycznie po 24 tygodniach, w odniesieniu do wszystkich lipidów/lipoprotein, z wyjątkiem TG i Apo A-1.

Monoterapia lub jako terapia dodana do produktów leczniczych modyfikujących stężenia lipidów innych niż statyny

Badania fazy 3 z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (bez statyny jako leczenia podstawowego)

Badanie ALTERNATIVE

Do wielośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, 24-tygodniowego badania z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib, włączono 248 pacjentów z udokumentowaną nietolerancją statyn z powodu objawów ze strony mięśni szkieletowych. Pacjenci otrzymywali albo alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie, albo ezetymib w dawce 10 mg raz na dobę, albo atorwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę (jako ramię ponownej prowokacji statyną). Po 12 tygodniach dawkę alirokumabu zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie u pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l) lub ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l), w zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego. Po 24 tygodniach średnia różnica w porównaniu z ezetymibem pod względem procentowej zmiany stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -30,4% (95% CI: -36,6%, -24,2%; $p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Po 12 tygodniach (przed zwiększeniem dawki) u 34,9% pacjentów uzyskano stężenie LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) w porównaniu z 0% pacjentów w grupie otrzymującej ezetymib. W podgrupie pacjentów, u których po 12 tygodniach zwiększono dawkę, uzyskano dodatkowe średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 3,6% po 24 tygodniach leczenia. Różnica wobec ezetymibu była istotna statystycznie po 24 tygodniach w odniesieniu do LDL-C, cholesterolu całkowitego, nie-HDL-C, Apo B i Lp(a).

W tym badaniu oceniano pacjentów, którzy nie tolerowali co najmniej dwóch statyn (co najmniej jednej w najmniejszej zarejestrowanej dawce). U tych pacjentów zdarzenia niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego występowały z mniejszą częstością w grupie otrzymującej alirokumab (32,5%) niż w grupie otrzymującej atorwastatynę (46,0%) (HR=0,61 [95% CI: 0,38 do 0,99]), a także mniejszy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej alirokumab (15,9%) przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego, niż w grupie otrzymującej atorwastatynę (22,2%). W pięciu kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentów otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny ($n=3752$), częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego wynosiła 0,4% w grupie otrzymującej alirokumab i 0,5% w grupie placebo.

Badanie MONO

Do wielośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, trwającego 24 tygodnie badania z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib, włączono 103 pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pacjenci ci nie stosowali wcześniej statyn ani innych leków modyfikujących stężenia lipidów, a ich wyjściowe stężenie LDL-C było w zakresie od 100 mg/dl (2,59 mmol/l) do 190 mg/dl (4,91 mmol/l). W badaniu pacjenci otrzymywali albo alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie, albo ezetymib w dawce 10 mg raz na dobę. Po 12 tygodniach dawkę alirokumabu zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie u pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Po 24 tygodniach średnia różnica w porównaniu z ezetymibem, pod względem procentowej zmiany stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -31,6% (95% CI: -40,2%, -23,0%; $p < 0,0001$). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 2. Po 12 tygodniach (przed zwiększeniem dawki) u 57,7% pacjentów uzyskano stężenie LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) w porównaniu z 0% pacjentów w grupie otrzymującej ezetymib. Dawkę zwiększono do 150 mg co 2 tygodnie u 14 (30,4%) pacjentów leczonych przez okres dłuższy niż 12 tygodni. W podgrupie pacjentów, u których po 12 tygodniach zwiększono dawkę, uzyskano dodatkowe średnie zmniejszenie stężenia

LDL-C o 1,4% po 24 tygodniach leczenia. Różnica wobec ezetymibu była istotna statystycznie po 24 tygodniach w odniesieniu do LDL-C, cholesterolu całkowitego, nie-HDL-C i Apo B.

Tabela 2: Średnia procentowa zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w zakresie stężenia LDL-C i innych lipidów/lipoprotein w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib – schemat dawkowania 75 mg i (lub) 150 mg co 2 tygodnie

Średnia procentowa zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem statyny jako leczenie podstawowe								
	LONG TERM (N=2310)		FHI i FHII (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab
Liczba pacjentów	780	1530	244	488	35	71	106	205
Średnie wyjściowe stężenie LDL-C w mg/dl (mmol/l)	122,0 (3,16)	122,8 (3,18)	140,9 (3,65)	141,3 (3,66)	201,0 (5,21)	196,3 (5,10)	104,6 (2,71)	100,3 (2,60)
Tydzień 12								
LDL-C (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
LDL-C (w trakcie leczenia) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6
Tydzień 24								
LDL-C (ITT) ^a	0,8	-61,0 ^c	7,1	-48,8 ^d	-6,6	-45,7 ^e	-2,3	-48,2 ^f
LDL-C (w trakcie leczenia) ^b	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
Nie-HDL-C	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
Cholesterol całkowity	-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-C	-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
Średnia procentowa zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą ezetymib								
	Ze stosowaniem statyny jako leczenie podstawowe			Bez stosowania statyny jako leczenie podstawowe				
	COMBO II (N=707)			ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)		
	Ezetymib	Alirokumab		Ezetymib	Alirokumab	Ezetymib	Alirokumab	
Liczba pacjentów	240	467		122	126	51	52	
Średnie wyjściowe stężenie LDL-C w mg/dl (mmol/l)	104,5 (2,71)	108,3 (2,81)		194,2 (5,03)	191,1 (5,0)	138,3 (3,58)	141,1 (3,65)	

Tydzień 12						
LDL-C (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
LDL-C (w trakcie leczenia) ^b	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2
Tydzień 24						
LDL-C (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ
LDL-C (w trakcie leczenia) ^b	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1
Nie-HDL-C	-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
Cholesterol całkowity	-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-C	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 Analiza ITT – populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat), obejmuje wszystkie dane dotyczące lipidów w całym okresie badania, bez względu na stopień przestrzegania zaleceń dotyczących badanego leczenia.

^b Analiza w trakcie leczenia (ang. on-treatment analysis) – analiza ograniczona do okresu, w którym pacjenci rzeczywiście byli poddawani leczeniu.

Procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C po 24 tygodniach odpowiada średniej bezwzględnej zmianie o:

^c -74,2 mg/dl (-1,92 mmol/l); ^d -71,1 mg/dl (-1,84 mmol/ml); ^e -90,8 mg/dl (-2,35 mmol/l); ^f -50,3 mg/dl (1,30 mmol/l); ^g -55,4 mg/dl (1,44 mmol/l); ^h -84,2 mg/dl (-2,18 mmol/l); ⁱ -66,9 mg/dl (-1,73 mmol/l).

Schemat dawkowania co 4 tygodnie

Badanie CHOICE I

Do wielośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, 48-tygodniowego badania włączono 540 pacjentów stosujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny, z lub bez innych leków modyfikujących stężenie lipidów (308 w grupie z alirokumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie, 76 w grupie z alirokumabem w dawce 75 mg co 2 tygodnie i 156 w grupie placebo), a także 252 pacjentów nieleczonych statyną (144 w grupie z alirokumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie, 37 w grupie z alirokumabem w dawce 75 mg co 2 tygodnie i 71 w grupie placebo). Pacjenci otrzymywali albo alirokumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie albo alirokumab w dawce 75 mg co 2 tygodnie albo placebo jako uzupełnienie stosowanego leczenia modyfikującego stężenie lipidów (statyny, leczenie nieobejmujące statyn lub wyłącznie odpowiednia dieta). Pacjenci z grupy leczonej alirokumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie otrzymywali naprzemiennie wstrzyknięcia z placebo w celu utrzymania zaślepienia w zakresie częstości wstrzyknięć. Ogółem, 71,6% pacjentów zaliczono do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nieosiągających docelowego stężenia cholesterolu LDL-C. W grupach z alirokumabem, dawkę dostosowano do poziomu 150 mg co 2 tygodnie, w 12. tygodniu leczenia, u pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL-C ≥ 70 mg/dl lub ≥ 100 mg/dl w zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, albo u pacjentów, u których nie stwierdzono przynajmniej 30% obniżenia stężenia cholesterolu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych.

W kohorcie pacjentów otrzymujących leczenie podstawowe statynami średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL-C wynosiło 112,7 mg/dl. W 12. tygodniu, średnia procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych, w grupie otrzymującej alirokumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (analiza ITT) wyniosła -55,3% w porównaniu z +1,1% w grupie otrzymującej placebo. W 12. tygodniu (przed dostosowaniem dawki) 77,3% pacjentów otrzymujących

alirokumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie osiągnęło stężenie cholesterolu LDL-C <70 mg/dl w porównaniu z 9,3% w grupie placebo. W 24. tygodniu średnia procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych w grupie z alirokumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie/150 mg co 2 tygodnie (analiza ITT) wyniosła -58,8% w porównaniu z -0,1% w przypadku placebo. W 24. tygodniu średnia różnica dotycząca zmiany procentowej stężenia cholesterolu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych między grupą przyjmującą 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie/150 mg co 2 tygodnie, a grupą otrzymującą placebo wyniosła -58,7% (CI 97,5%: -65,0%, -52,4%; wartość p: < 0,0001). U pacjentów leczonych przez ponad 12 tygodni dawkę dostosowano do 150 mg co 2 tygodnie u 56 (19,3%) z 290 pacjentów przyjmujących 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie. W podgrupie pacjentów, u których w 12. tygodniu dostosowano dawkę do 150 mg co 2 tygodnie, w 24. tygodniu zaobserwowano dodatkową redukcję stężenia cholesterolu LDL-C o 25,4%.

W kohorcie pacjentów nieleczonych jednocześnie statynami średnie wyjściowe stężenie cholesterolu LDL-C wynosiło 142,1 mg/dl. W 12. tygodniu średnia procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych w grupie przyjmującej 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie (analiza ITT) wyniosła -58,4% w porównaniu z +0,3% w grupie placebo. W 12. tygodniu (przed dostosowaniem dawki) 65,2% pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie osiągnęło stężenie cholesterolu LDL-C <70 mg/dl, w porównaniu z 2,8% w grupie placebo. W 24. tygodniu średnia procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych w grupie z alirokumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie/150 mg co 2 tygodnie (analiza ITT) wyniosła -52,7% w porównaniu z -0,3% w grupie placebo. W 24. tygodniu średnia różnica procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych między grupą z alirokumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie/150 mg co 2 tygodnie a grupą z placebo wyniosła -52,4% (97,5% CI: -59,8%, -45,0%; p: < 0,0001). U pacjentów leczonych przez ponad 12 tygodni dostosowano dawkę do 150 mg co 2 tygodnie u 19 (14,7%) ze 129 pacjentów z grupy z alirokumabem 300 mg co 4 tygodnie. W podgrupie pacjentów, u których w 12. tygodniu dostosowano dawkę do 150 mg co 2 tygodnie, w 24. tygodniu zaobserwowano dodatkową średnią redukcję stężenia cholesterolu LDL-C o 7,3%.

W obu kohortach różnica w porównaniu z placebo była istotna statystycznie w 24. tygodniu pod względem wszystkich parametrów lipidowych z wyjątkiem apoA-1 w podgrupie pacjentów otrzymujących podstawowe leczenie statynami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Badanie ODYSSEY OUTCOMES

Wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie z udziałem 18924 dorosłych pacjentów (9462 otrzymujących alirokumab; 9462 otrzymujących placebo), trwające 5 lat. Pacjenci w okresie 4 do 52 tygodni przed randomizacją doświadczyli ostrego zespołu wieńcowego (ang. acute coronary syndrome, ACS) i byli poddani leczeniu modyfikującemu stężenie lipidów (ang. lipid-modifying-therapy, LMT) w ramach schematu, który polegał na przyjmowaniu intensywnych statyn (definiowanych jako atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg lub rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg) lub zastosowaniu maksymalnie tolerowanych dawek tych statyn, z innymi LMT lub bez nich. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej alirokumab w dawce 75 mg raz na dwa tygodnie (Q2W) lub placebo Q2W. W 2. miesiącu, jeśli dodatkowe obniżenie stężenia LDL-C było wymagane w oparciu o wcześniej określone kryteria dla LDL-C (LDL-C \geq 50 mg/dl lub 1,29 mmol/l), dawka alirokumabu była dostosowywana do 150 mg Q2W. W przypadku pacjentów, u których dostosowano dawkę do 150 mg Q2W i którzy mieli dwie kolejne wartości stężenia LDL-C poniżej 25 mg/dl (0,65 mmol/l), zastosowano zmniejszenie dawki z 150 mg Q2W na 75 mg Q2W. Pacjenci otrzymujący dawkę 75 mg Q2W, którzy mieli dwie kolejne wartości stężenia LDL-C poniżej 15 mg/dl (0,39 mmol/l) zaczęli przyjmować placebo w formie zaślepionej. Około 2615 (27,7%) z 9451 pacjentów leczonych alirokumabem wymagało dostosowania dawki do 150 mg Q2W. Spośród tych 2615 pacjentów, u 805 (30,8%) zastosowano zmniejszenie

dawki do 75 mg Q2W. Ogółem, 730 (7,7%) z 9451 pacjentów zaczęło przyjmować placebo. 99,5% pacjentów było obserwowanych pod kątem przeżycia aż do końca trwania badania. Mediana czasu obserwacji wynosiła 33 miesiące.

Wykaz zdarzeń ACS obejmował zawał mięśnia sercowego u 83,2% pacjentów (zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST 34,6% ang. ST-elevation myocardial infarction, STEMI, zawał serca bez uniesienia odcinka ST 48,6% ang. non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) i epizod niestabilnej dławicy piersiowej u 16,8% pacjentów. Większość pacjentów (88,8%) było poddanych leczeniu wysokimi dawkami statyn, z innymi LMT lub bez nich podczas randomizacji. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło 92,4 mg/dl (2,39 mmol/l).

Alirokumab znacząco zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego – czas do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events, MACE-plus), w tym zgonu w powodu choroby wieńcowej (ang. coronary heart disease, CHD), niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI), zakończony zgonem lub niezakończony zgonem udaru niedokrwiennego mózgu lub też niestabilnej dławicy piersiowej (ang. unstable angina, UA) wymagającej hospitalizacji (HR 0,85, 95% CI: 0,78, 0,93; wartość $p=0,0003$). Alirokumab znacząco zmniejszył także następujące złożone punkty końcowe: ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą wieńcową (CHD), ciężkich zdarzeń związanych z chorobą wieńcową (CHD), zdarzeń sercowo-naczyniowych i złożonych ze zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego (MI) niezakończony zgonem i udaru niedokrwiennego mózgu niezakończony zgonem. Zaobserwowano również zmniejszenie śmiertelności z dowolnej przyczyny, z wyłączeniem „nominalną” istotnością statystyczną w ramach testowania hierarchicznego (HR 0,85, 95% CI: 0,73, 0,98). Wyniki przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Skuteczność alirokumabu w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń		Współczynnik ryzyka (95% CI) p-wartość
	Alirokumab N=9462 n (%)	Placebo N=9462 n (%)	
Pierwszorzędowy punkt końcowy (MACE-plus^a)	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	0,85 (0,78, 0,93) 0,0003
Zgon w wyniku CHD	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,38
MI niezakończony zgonem	626 (6,6%)	722 (7,6%)	0,86 (0,77, 0,96) 0,006 ^f
Udar niedokrwienny mózgu	111 (1,2%)	152 (1,6%)	0,73 (0,57, 0,93) 0,01 ^f
Niestabilna dławica piersiowa ^b	37 (0,4%)	60 (0,6%)	0,61 (0,41, 0,92) 0,02 ^f
Drugorzędowe punkty końcowe			
Zdarzenia związane z CHD ^c	1199 (12,7%)	1349 (14,3%)	0,88 (0,81, 0,95) 0,0013
Ciężkie zdarzenia związane z CHD ^d	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,80, 0,96) 0,0060
Zdarzenia sercowo-naczyniowe ^e	1301 (13,7%)	1474 (15,6%)	0,87 (0,81, 0,94) 0,0003
Zgon z dowolnej przyczyny, MI niezakończony zgonem, udar niedokrwienny mózgu niezakończony zgonem	973 (10,3%)	1126 (11,9%)	0,86 (0,79, 0,93) 0,0003
Zgon w wyniku CHD	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,3824
Zgon CV	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74, 1,05) 0,1528
Zgon z dowolnej przyczyny	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73, 0,98) 0,0261 ^f

^a "MACE-plus", zdefiniowane jako zgon w wyniku choroby wieńcowej (CHD), niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (MI), zakończony i niezakończony zgonem udar niedokrwienny mózgu i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji (UA)

^b Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji

^c Zdarzenia związane z CHD definiowane jako: ciężkie zdarzenia związane z CHD^d, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, procedura rewaskularyzacji wieńcowej w wyniku niedokrwienia

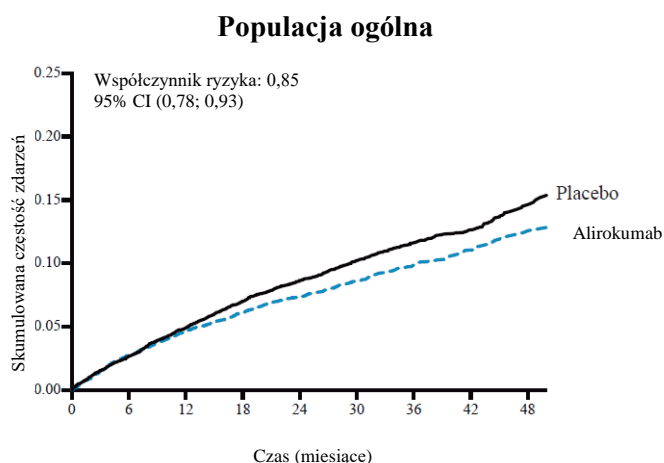
^d Ciężkie zdarzenia związane z CHD definiowane jako: zgon w wyniku CHD, MI niezakończony zgonem

^e Zdarzenia sercowo-naczyniowe definiowane jako: zgon w wyniku CV, jakiegokolwiek niezakończony zgonem zdarzenie związane z CHD i niezakończony zgonem udar niedokrwienny mózgu

^f Nominalna istotność statystyczna

Krzywe Kaplana-Meiera skumulowanej częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego dla ogólnej populacji pacjentów w czasie, przedstawiono na Rycinie 1.

Rycina 1. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy - skumulowana częstość w ciągu 4 lat badania ODYSSEY OUTCOMES



Dzieci i młodzież

Przeprowadzono 48-tygodniowe badanie otwarte w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alirokumabu w dawce 75 mg Q2W (jeżeli masa ciała <50 kg, ang. body weight, BW) lub 150 mg Q2W (jeżeli BW ≥50 kg) u 18 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (od 8 do 17 lat) z HoFH stosujących leczenie podstawowe. Pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 75 mg lub 150 mg Q2W bez dostosowania dawki do 12 tygodnia.

Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło 9,6 mmol/l (373 mg/dl). Po 12 tygodniach średnia procentowa zmiana stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -4,1% (95% CI: -23,1% do 14,9%) w populacji ITT (N=18) i wiązała się z dużą zmiennością odpowiedzi w odniesieniu do zmniejszenia stężenia LDL-C. Pacjenci osiągający ≥15% zmniejszenie stężenia w stosunku do wartości wyjściowej w tygodniach 12, 24 i 48 stanowili odpowiednio 50%, 50% i 39% (patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Praluent w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Praluent we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dyslipidemii mieszanej (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po podskórnym podaniu od 50 do 300 mg alirokumabu mediana czasu potrzebnego do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) wynosiła 3 do 7 dni. Właściwości farmakokinetyczne alirokumabu po jednorazowym podaniu podskórnym dawki 75 mg w brzuch, ramię lub udo były podobne. Jak ustalono w populacyjnej analizie farmakokinetycznej, całkowita biodostępność alirokumabu po podaniu podskórnym wynosiła około 85%. Miesięczna ekspozycja przy dawce 300 mg co 4 tygodnie była podobna jak w przypadku dawki 150 mg co 2 tygodnie. Wahania między wartościami C_{max} a C_{min} były wyższe w przypadku schematu dawkowania leku co 4 tygodnie. Stan stacjonarny był osiągany po podaniu 2 lub 3 dawek, przy wskaźniku kumulacji wynoszącym do maksymalnie około 2.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji wynosiła od około 0,04 do 0,05 l/kg, co świadczy o tym, że alirokumab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie krążenia.

Metabolizm

Nie przeprowadzono badań poświęconych wyłącznie ocenie metabolizmu, ponieważ alirokumab jest białkiem. Alirokumab powinien ulegać rozkładowi na małe białka i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja

W przypadku alirokumabu obserwowano dwie fazy eliminacji. Gdy alirokumab występuje w niewielkim stężeniu, eliminacja zachodzi przede wszystkim w mechanizmie ulegającego wysyceniu wiązania się z punktem uchwytu (PCSK9). Natomiast, gdy alirokumab występuje w większym stężeniu, eliminacja zachodzi głównie za pośrednictwem nieulegającego wysyceniu szlaku proteolitycznego.

Jak ustalono w populacyjnej analizie farmakokinetycznej, mediana okresu półtrwania alirokumabu w stanie stacjonarnym wynosiła od 17 do 20 dni u pacjentów otrzymujących alirokumab podskórnym w monoterapii 75 mg co 2 tygodnie albo 150 mg co 2 tygodnie. W przypadku podawania alirokumabu równocześnie ze statyną mediana okresu półtrwania wynosiła 12 dni.

Liniowość i (lub) nieliniowość

Obserwowano zwiększanie stężenia w nieco większym stopniu niż proporcjonalne do dawki – po dwukrotnym zwiększeniu dawki alirokumabu z 75 mg do 150 mg co 2 tygodnie jego całkowite stężenie zwiększało się od 2,1- do 2,7-krotnie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Według analizy farmakokinetyki populacyjnej wiek nieznacznie wpływał na narażenie na alirokumab w stanie stacjonarnym i nie wpływało to na skuteczność czy bezpieczeństwo stosowania.

Płeć

Według populacyjnych analiz farmakokinetycznych, płeć nie ma wpływu na farmakokinetykę alirokumabu.

Rasa

Według przeprowadzonych populacyjnych analiz farmakokinetycznych rasa nie ma wpływu na farmakokinetykę alirokumabu.

Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki od 100 do 300 mg alirokumabu nie stwierdzono istotnej różnicy w narażeniu na alirokumab pomiędzy zdrowymi ochotnikami pochodzącymi z Japonii a zdrowymi ochotnikami rasy białej.

Masa ciała

W ostatecznym populacyjnym modelu farmakokinetycznym masę ciała uznano za jedyną istotną współzmienną mającą wpływ na farmakokinetykę alirokumabu. Narażenie na alirokumab (AUC_{0-14d}) w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawek 75 i 150 mg co 2 tygodnie było zmniejszone odpowiednio o 29% i 36% u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała od 50 do 100 kg. Nie przekładało się to jednak na istotną klinicznie różnicę zmniejszenia stężenia LDL-C.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu fazy 1 po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg parametry farmakokinetyczne alirokumabu u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby były podobne do tych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ nie stwierdzono, aby przeciwciała monoklonalne były eliminowane drogą nerkową, czynność nerek nie powinna mieć wpływu na farmakokinetykę alirokumabu. W populacyjnych analizach farmakokinetycznych wykazano, że narażenie na alirokumab (AUC_{0-14d}) w stanie stacjonarnym podczas stosowania dawki zarówno 75 i 150 mg co 2 tygodnie było zwiększone o 22 do 35% oraz 49 do 50% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. U osób z różnych kategorii wydolności nerek występowały odmienne wartości masy ciała i wieku, te dwie współzmiennie mające wpływ na narażenie na alirokumab najprawdopodobniej odpowiadały za zaobserwowane różnice w farmakokinetyce. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów całkowite narażenie na alirokumab było w przybliżeniu dwukrotnie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące farmakokinetyki są ograniczone do 18 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 8 do 17 lat) z HoFH. W stanie stacjonarnym średnie C_{min} alirokumabu osiągnięto w 12 tygodniu lub wcześniej w grupach otrzymujących dawkę 75 mg Q2W oraz 150 mg Q2W. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem alirokumabu u dzieci poniżej 8 roku życia (patrz punkt 5.1).

Zależności pomiędzy farmakokinetyką a farmakodynamiką

Działanie farmakodynamiczne alirokumabu polegające na zmniejszaniu stężenia LDL-C jest pośrednie i zależne od wiązania się z PCSK9. Zależną od stężenia alirokumabu redukcję stężenia wolnego PCSK9 i LDL-C obserwuje się do uzyskania docelowego nasycenia. Po wysyceniu wiązania się alirokumabu z PCSK9 dalsze zwiększanie stężenia alirokumabu nie prowadzi do dalszej redukcji stężenia LDL-C. Obserwuje się jednak wydłużenie czasu trwania działania zmniejszającego stężenie LDL-C.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i małp wskazywały na to, że alirokumab, podobnie jak inne przeciwciała klasy IgG, przenika przez barierę łożyskową.

U małp nie stwierdzono niekorzystnego wpływu alirokumabu na zastępcze markery płodności (np. cykliczność rujową, objętość jąder, objętość ejakulatu, ruchliwość plemników czy całkowitą

liczbę plemników w ejakulacie) i w żadnym z badań toksykologicznych na szczurach i małpach nie obserwowano zaburzeń anatomicznych lub nieprawidłowych wyników badań histopatologicznych tkanek rozrodczych związanych z zastosowaniem alirokumabu.

Nie obserwowano niekorzystnego wpływu produktu leczniczego na wzrost lub rozwój płodów u szczurów czy małp. Nie stwierdzono objawów toksyczności u matek w badaniach z ciężarnymi małpami, u których narażenie było 81 razy większe niż narażenie u człowieka po podaniu dawki 150 mg co 2 tygodnie. Odnotowano jednak toksyczność u matek w przypadku ciężarnych samic szczura, gdy narażenie szacowano na 5,3 razy większe niż całkowite narażenie po podaniu dawki 150 mg co 2 tygodnie (na podstawie pomiarów narażenia mierzonego u nieciężarnych szczurów podczas 5-tygodniowego badania toksykologicznego).

U potomstwa małp, które otrzymywały duże dawki alirokumabu co tydzień w całym okresie ciąży, stwierdzano słabszą wtórną odpowiedź immunologiczną na prowokację antygenową niż u potomstwa zwierząt kontrolnych. U potomstwa nie wystąpiły żadne inne oznaki zaburzeń immunologicznych związanych z zastosowaniem alirokumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Sacharoza
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

3 lata.

Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

3 lata.

Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2 lata.

Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2 lata.

Praluent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Praluent może być przechowywany poza lodówką (w temperaturze poniżej 25°C), jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 30 dni, bez dostępu światła. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy musi zostać zużyty w ciągu 30 dni lub należy go usunąć.

Wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml lub 2 ml roztworu w strzykawce z przezroczystego silikonowanego szkła typu 1, z zamontowaną igłą ze stali nierdzewnej, z miękką osłonką igły z kauczuku styrenowo-butadienowego i z korkiem tłoka z kauczuku bromobutyloвого powlekanego etylenem/tetrafluoroetylenem.

75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz z niebieską nasadką i jasnozielonym przyciskiem aktywacji.

Wielkości opakowań:

1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy.

Lub

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz z niebieską nasadką bez przycisku aktywacji.

Wielkości opakowań:

1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy bez przycisku aktywacji.

150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz z niebieską nasadką i ciemnoszarym przyciskiem aktywacji.

Wielkości opakowań:

1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy.

Lub

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz z niebieską nasadką bez przycisku aktywacji.

Wielkości opakowań:

1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy bez przycisku aktywacji.

300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz z niebieską nasadką bez przycisku aktywacji.

Wielkości opakowań:

1 lub 3 wstrzykiwacze bez przycisku aktywacji.

75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka z jasnozielonym tłokiem z polipropylenu.

Wielkości opakowań:

1, 2 lub 6 ampułko-strzykawk.

150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka z ciemnoszarym tłokiem z polipropylenu.

Wielkości opakowań:

1, 2 lub 6 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po użyciu należy umieścić wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę w pojemniku odpornym na przekłucie. Nie używać pojemnika ponownie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Paris
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1031/001
EU/1/15/1031/002
EU/1/15/1031/003
EU/1/15/1031/004
EU/1/15/1031/005
EU/1/15/1031/006
EU/1/15/1031/007
EU/1/15/1031/008
EU/1/15/1031/009
EU/1/15/1031/010
EU/1/15/1031/011
EU/1/15/1031/012
EU/1/15/1031/013
EU/1/15/1031/014
EU/1/15/1031/015

EU/1/15/1031/016
EU/1/15/1031/017
EU/1/15/1031/018

EU/1/15/1031/019
EU/1/15/1031/020

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 września 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.