

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia contiene 420 mg di evolocumab in 3,5 mL di soluzione (120 mg/mL)

Repatha è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).
Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) in penna preriempita (SureClick).
Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) (mini-dosatore automatico).

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla e pressoché priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

Repatha è indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiarità eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di C-LDL target con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Repatha è indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata

Repatha è indicato negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (infarto del miocardio, ictus o arteriopatia periferica) per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Per i risultati dello studio relativi agli effetti sul C-LDL, eventi cardiovascolari e popolazioni studiate, vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con evolocumab si devono escludere cause secondarie di iperlipidemia o dislipidemia mista (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

Posologia

Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista negli adulti

La dose raccomandata di evolocumab è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese; le due dosi sono clinicamente equivalenti.

Ipercolesterolemia familiare omozigote in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni

La dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane di trattamento e in assenza di una risposta clinicamente rilevante, è possibile aumentare la frequenza della somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane. I pazienti sottoposti ad aferesi possono iniziare il trattamento con 420 mg ogni 2 settimane, facendolo coincidere con lo schema dell'aferesi.

Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata negli adulti

La dose raccomandata di evolocumab è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese; le due dosi sono clinicamente equivalenti.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica lieve; per i pazienti con compromissione epatica moderata e grave, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Repatha nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione per l'ipercolesterolemia primaria e per la dislipidemia mista. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di Repatha nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite nell'indicazione per l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Evolocumab deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea da praticare nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Si deve effettuare una rotazione dei siti di iniezione e le iniezioni non devono essere eseguite in corrispondenza di aree in cui la cute è sensibile, presenta ecchimosi, rossori o indurimenti.

Evolocumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

La dose da 140 mg deve essere somministrata utilizzando una singola siringa preriempita.
La dose da 420 mg deve essere somministrata utilizzando tre siringhe preriempite, iniettate consecutivamente nell'arco di 30 minuti.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

La dose da 140 mg deve essere somministrata utilizzando una singola penna preriempita.
La dose da 420 mg deve essere somministrata utilizzando tre penne preriempite, iniettate consecutivamente nell'arco di 30 minuti.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

La dose da 420 mg deve essere somministrata utilizzando una singola cartuccia con il mini-dosatore automatico.

Repatha è destinato all'autosomministrazione da parte del paziente dopo un adeguato addestramento. La somministrazione di evolocumab può anche essere eseguita da un soggetto addestrato alla somministrazione del prodotto.

Utilizzo esclusivamente monouso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Compromissione epatica

Una riduzione dell'esposizione totale ad evolocumab, che può portare ad una diminuzione dell'effetto sulla riduzione del C-LDL, è stata osservata in pazienti con compromissione epatica moderata. Pertanto un attento monitoraggio deve essere garantito in questi pazienti.

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.2). Evolocumab deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica grave.

Gomma naturale secca

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita in vetro contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche severe.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche severe.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione.

Nell'ambito degli studi clinici è stata studiata l'interazione farmacocinetica tra statine ed evolocumab. Nei pazienti in trattamento concomitante con statine è stato osservato un aumento di circa il 20% della clearance di evolocumab, in parte mediato dall'aumento della concentrazione della Proproteina Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9 (PCSK9) indotto dalle statine, senza un impatto negativo dell'effetto farmacodinamico di evolocumab sui lipidi. Non sono necessari aggiustamenti della dose delle statine quando utilizzate in associazione a evolocumab.

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra evolocumab e medicinali ipolipemizzanti diversi dalle statine e da ezetimibe.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Repatha in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Repatha non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con evolocumab.

Allattamento

Non è noto se evolocumab sia escreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Repatha tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di evolocumab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità a livelli di esposizione basati sull'area sotto la curva (AUC) molto più elevati rispetto a quelli dei pazienti trattati con evolocumab 420 mg una volta al mese (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Repatha non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente alle dosi raccomandate sono nasofaringite (7,4%), infezione delle vie respiratorie superiori (4,6%), dolore dorsale (4,4%), artralgia (3,9%), influenza (3,2%) e reazioni in sede di iniezione (2,2%). Il profilo di sicurezza nella popolazione affetta da ipercolesterolemia familiare omozigote è risultato in linea con quello dimostrato nella popolazione affetta da ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi registrativi controllati e nelle segnalazioni spontanee sono mostrate nella tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Comune
	Nasofaringite	Comune
	Infezioni delle vie respiratorie superiori	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Comune
	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione ¹	Comune
	Malattia simil-influenzale	Non comune

¹ Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni più frequenti in sede di iniezione sono state lividi in corrispondenza del sito di iniezione, eritema, emorragia, dolore in corrispondenza del sito di iniezione e tumefazione.

Popolazione pediatrica

L'esperienza relativa all'uso di evolocumab nei pazienti pediatrici è limitata. Negli studi clinici sono stati inclusi 14 pazienti di età compresa tra i 12 e i < 18 anni affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza tra gli adolescenti e gli adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote.

La sicurezza e l'efficacia di evolocumab nei pazienti pediatrici con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista non sono state stabilite.

Popolazione anziana

Dei 18.546 pazienti trattati con evolocumab in studi clinici in doppio cieco 7.656 (41,3%) erano di età ≥ 65 anni, mentre 1.500 (8,1%) erano di età ≥ 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti e pazienti più giovani.

Immunogenicità

Negli studi clinici, lo 0,3% dei pazienti (48 su 17.992 pazienti) trattati con almeno una dose di evolocumab è risultato positivo allo sviluppo di anticorpi leganti. I pazienti che mostravano positività sierica per gli anticorpi leganti sono stati sottoposti ad ulteriore valutazione per rilevare l'eventuale presenza di anticorpi neutralizzanti e nessun paziente è risultato positivo. La presenza di anticorpi leganti anti-evolocumab non ha avuto effetti sul profilo farmacocinetico, sulla risposta clinica o sulla sicurezza di evolocumab.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti indesiderati a esposizioni fino a 300 volte più elevate rispetto a quelle utilizzate nei pazienti trattati con 420 mg di evolocumab una volta al mese.

Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio con evolocumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a un trattamento sintomatico e si dovrà ricorrere a misure di supporto secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX13

Meccanismo d'azione

Evolocumab si lega selettivamente al PCSK9 e impedisce il legame del PCSK9 circolante con il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) sulla superficie degli epatociti, evitando così la degradazione del LDLR mediata dal PCSK9. L'aumento dei livelli epatici di LDLR determina riduzioni del colesterolo LDL (C-LDL) sierico.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, evolocumab ha determinato una riduzione di PCSK9 non legato, C-LDL, colesterolo totale (CT), ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 nei pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista.

Una singola somministrazione sottocutanea di 140 mg o 420 mg di evolocumab ha determinato la soppressione massima di PCSK9 non legato in circolo entro 4 ore, seguita da una riduzione del C-LDL con raggiungimento di un nadir medio nella risposta entro 14 e 21 giorni, rispettivamente. Le variazioni di PCSK9 non legato e di lipoproteine sieriche sono risultate reversibili al termine del

trattamento con evolocumab. Durante il washout da evolocumab non sono stati osservati aumenti di PCSK9 non legato o di C-LDL superiori al basale, suggerendo che durante il trattamento non si verificano meccanismi compensatori per aumentare la produzione di PCSK9 e di C-LDL.

I regimi con somministrazione sottocutanea di 140 mg ogni 2 settimane e 420 mg una volta al mese sono risultati equivalenti in termini di abbassamento medio del C-LDL (media delle settimane 10 e 12) determinando riduzioni dal basale comprese tra -72% e -57% in confronto al placebo. Il trattamento con evolocumab ha portato a una riduzione simile del C-LDL sia in monoterapia, sia in associazione con altre terapie ipolipemizzanti.

Efficacia clinica nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista

Il trattamento con evolocumab ha determinato, già dopo la prima settimana, una riduzione del C-LDL compresa tra il 55% e il 75% circa, che è stata mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. La risposta massima è stata ottenuta in generale entro 1-2 settimane dalla somministrazione del medicinale alla dose di 140 mg ogni 2 settimane e di 420 mg una volta al mese. Evolocumab è risultato efficace in tutti i sottogruppi rispetto al placebo e a ezetimibe, senza mostrare differenze osservabili tra i sottogruppi stessi, suddivisi in base a età, razza, sesso, regione, indice di massa corporea, rischio secondo il National Cholesterol Education Program, attuale stato di fumatore, fattori di rischio per la coronaropatia al basale, anamnesi familiare di coronaropatia prematura, condizione riguardante la tolleranza al glucosio (ovvero diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica o nessuna di queste condizioni), ipertensione, dose e intensità del trattamento con statine, PCSK9 non legato al basale, C-LDL e TG al basale.

Nel 80-85% di tutti i pazienti con iperlipidemia primaria trattati con una delle due dosi, evolocumab ha dimostrato una riduzione $\geq 50\%$ del C-LDL alla media delle settimane 10 e 12. Fino al 99% dei pazienti trattati con una delle due dosi di evolocumab ha raggiunto livelli di C-LDL $< 2,6$ mmol/L e fino al 95% livelli di C-LDL $< 1,8$ mmol/L alla media delle settimane 10 e 12.

Utilizzo in associazione a una statina e a una statina con altre terapie ipolipemizzanti

LAPLACE-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco della durata di 12 settimane, condotto su 1.896 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista che sono stati randomizzati a ricevere evolocumab in associazione a statine (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Evolocumab è stato confrontato con placebo nei gruppi rosuvastatina e simvastatina, e con placebo ed ezetimibe nel gruppo atorvastatina.

Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo per i gruppi rosuvastatina e simvastatina e rispetto al placebo e a ezetimibe per il gruppo atorvastatina ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento del C-HDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo per i gruppi rosuvastatina e simvastatina ($p < 0,05$); ha inoltre determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) rispetto al placebo e a ezetimibe per il gruppo atorvastatina ($p < 0,001$) (vedere tabelle 2 e 3).

RUTHERFORD-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 12 settimane, condotto su 329 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in trattamento con terapie ipolipemizzanti. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo ($p < 0,05$) (vedere tabella 2).

Tabella 2: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo in pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla media delle settimane 10 e 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (gruppi rosuvastatina, simvastatina e atorvastatina combinati)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Legenda: Q2W = una volta ogni 2 settimane, QM = una volta al mese, HMD = ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista, HeFH = ipercolesterolemia familiare eterozigote, ^a p < 0,05 vs. placebo, ^b p < 0,001 vs. placebo.

Pazienti intolleranti alle statine

GAUSS-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso ezetimibe della durata di 12 settimane, condotto su 307 pazienti intolleranti alle statine o intolleranti a una dose efficace di statine. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL rispetto a ezetimibe (p < 0,001). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto a ezetimibe (p < 0,001) (vedere tabella 3).

Trattamento senza statine

MENDEL-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo ed ezetimibe della durata di 12 settimane, condotto su 614 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista trattati con Repatha. Il farmaco ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo e a ezetimibe (p < 0,001). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo e a ezetimibe (p < 0,001) (vedere tabella 3).

Tabella 3: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto a ezetimibe in pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla media delle settimane 10 e 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (gruppi atorvastatina combinati)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (intolleranti alle statine)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (trattamento senza statine)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legenda: Q2W = una volta ogni 2 settimane, QM = una volta al mese, HMD = ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista; ^a p < 0,05 vs. ezetimibe, ^b p < 0,001 vs. ezetimibe, ^c p nominale < 0,001 vs. ezetimibe.

Efficacia a lungo termine nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista

DESCARTES è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane, condotto su 901 pazienti con iperlipidemia trattati con la sola dieta, con atorvastatina o con atorvastatina in associazione a ezetimibe. Repatha 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 52 rispetto al placebo (p < 0,001). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti nell'arco di 1 anno, come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 alla settimana 52. La riduzione del C-LDL dal basale alla settimana 52 rispetto al placebo è risultata comparabile nei gruppi trattati con le diverse terapie ipolipemizzanti di fondo ottimizzate per il C-LDL e il rischio cardiovascolare.

Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 alla settimana 52 rispetto al placebo (p < 0,001) (vedere tabella 4).

Tabella 4: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo in pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla settimana 52 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Legenda: QM = una volta al mese; ^a p nominale < 0,001 vs. placebo, ^b p < 0,001 vs. placebo.

OSLER e OSLER-2 sono due studi di estensione in aperto, randomizzati, controllati, condotti con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Repatha in pazienti che hanno completato il trattamento in uno studio principale. In ciascuno studio di estensione, i pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere Repatha più la terapia standard (gruppo evolocumab) o la sola terapia standard (gruppo di controllo) per il primo anno di studio. Al termine del primo anno (settimana 52 nell'OSLER e settimana 48 nell'OSLER-2), i pazienti hanno iniziato il periodo di trattamento con Repatha in cui tutti i pazienti hanno ricevuto Repatha in aperto per altri 4 anni (OSLER) o per altri 2 anni (OSLER-2).

Nello studio OSLER sono stati arruolati 1.324 pazienti in totale. Repatha 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 12 e alla settimana 52 rispetto al controllo (p nominale < 0,001). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti per 272 settimane, come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 nello studio principale alla settimana 260 nell'estensione in aperto. Nello studio OSLER-2 sono stati arruolati 3.681 pazienti in totale. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 12 e alla settimana 48 rispetto al controllo (p nominale < 0,001). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 alla settimana 104 nell'estensione in aperto. Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 dal basale alla settimana 52 nell'OSLER e alla settimana 48 nell'OSLER-2 rispetto al controllo (p nominale < 0,001). Il C-LDL e altri parametri lipidici sono tornati ai valori basali entro 12 settimane dopo la sospensione del trattamento con Repatha all'inizio dell'OSLER o dell'OSLER-2, senza evidenze di effetto rebound.

TAUSSIG è uno studio di estensione in aperto, multicentrico, della durata di 5 anni, con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Repatha in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) severa, compresa l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Nello studio TAUSSIG sono stati arruolati 194 pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH) e 106 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Tutti i pazienti nello studio sono stati inizialmente trattati con Repatha 420 mg una volta al mese, ad eccezione dei pazienti trattati con lipoferesi al momento dell'arruolamento che hanno iniziato il trattamento con Repatha 420 mg ogni 2 settimane. Nei pazienti non sottoposti ad aferesi era possibile aumentare la frequenza di somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane in base alla risposta determinata dal C-LDL e ai livelli di PCSK9. L'impiego a lungo termine di Repatha ha dimostrato un effetto del trattamento mantenuto nel tempo, come dimostrato dalla riduzione del C-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH) (vedere tabella 5).

Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto prolungato della somministrazione a lungo termine di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH).

Tabella 5: Effetto di evolocumab sul C-LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH). Variazione percentuale media dal basale alla settimana 216 dell'OLE (e IC 95% associati)

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

Legenda: OLE = estensione in aperto, N (n) = numero di pazienti valutabili (N) e pazienti con valori C-LDL osservati a una visita programmata specifica (n) nel gruppo con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH) nell'analisi finale.

La sicurezza a lungo termine del mantenimento prolungato di livelli molto bassi di C-LDL (ovvero < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) non è ancora stata dimostrata. I dati disponibili dimostrano che

non esistono differenze clinicamente rilevanti tra il profilo di sicurezza dei pazienti con livelli di C-LDL < 0,65 mmol/L e quello dei pazienti con livelli di C-LDL più elevati, vedere paragrafo 4.8.

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

TESLA è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 12 settimane, condotto su 49 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote di età compresa tra 12 e 65 anni. Repatha 420 mg una volta al mese, in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti (ad es. statine, sequestranti degli acidi biliari), ha ridotto in modo significativo i livelli di C-LDL e ApoB alla settimana 12 rispetto al placebo ($p < 0,001$) (vedere tabella 6). Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto del trattamento della somministrazione di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Tabella 6: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote - variazione percentuale media dal basale alla settimana 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Legenda: HoFH = ipercolesterolemia familiare omozigote, QM = una volta al mese; ^a p nominale < 0,001 vs. placebo, ^b p < 0,001 vs. placebo.

Efficacia a lungo termine nell'ipercolesterolemia familiare omozigote

Nello studio TAUSSIG, l'utilizzo a lungo termine di Repatha ha dimostrato un effetto del trattamento mantenuto nel tempo, come dimostrato da una riduzione del C-LDL del 20 – 30% circa nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote non sottoposti ad aferesi e del 10 – 30% nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote sottoposti ad aferesi (vedere tabella 7). Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto prolungato della somministrazione a lungo termine di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Le riduzioni del C-LDL e le variazioni degli altri parametri lipidici in 14 pazienti adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) con ipercolesterolemia familiare omozigote sono comparabili a quelle osservate nella popolazione globale dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Tabella 7: Effetto di evolocumab sul C-LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote - variazione percentuale media dal basale alla settimana 216 dell'OLE (e IC 95% associati)

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

Legenda: OLE = estensione in aperto; N (n) = numero di pazienti valutabili (N) e pazienti con valori LDL osservati a una visita programmata specifica (n) nel gruppo con HoFH nell'analisi finale.

Effetti sul carico della malattia aterosclerotica

Gli effetti di Repatha 420 mg una volta al mese sul carico della malattia aterosclerotica, misurato tramite ecografia intravascolare (IVUS), sono stati valutati in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo della durata di 78 settimane condotto su 968 pazienti affetti da malattia coronarica trattati con terapia statinica di base ottimizzata. Repatha ha ridotto sia il volume percentuale dell'ateroma (PAV; 1,01% [IC 95%, 0,64 - 1,38], $p < 0,0001$) sia il volume totale dell'ateroma (TAV; 4,89 mm³ [IC 95%, 2,53 - 7,25], $p < 0,0001$) rispetto al placebo. La regressione aterosclerotica è stata osservata nel 64,3% (IC 95%, 59,6 - 68,7) e nel 47,3% (IC 95%, 42,6 - 52,0) dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente Repatha o placebo quando misurata tramite PAV. Quando misurata tramite TAV, la regressione aterosclerotica è stata osservata nel 61,5% (IC 95%, 56,7 - 66,0) e nel 48,9% (IC 95%, 44,2 - 53,7) dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente Repatha o placebo. Lo studio non ha valutato la correlazione tra regressione della malattia aterosclerotica ed eventi cardiovascolari.

Riduzione del rischio cardiovascolare negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata

Lo studio di Outcome con Repatha (FOURIER) era uno studio randomizzato, event driven, in doppio cieco su 27.564 soggetti, di età compresa tra 40 e 86 anni (età media 62,5 anni) con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata; l'81% aveva avuto un precedente infarto del miocardio, il 19% aveva avuto un ictus e il 13% aveva un'arteriopatia periferica. Oltre il 99% dei pazienti era in terapia con statine ad intensità da moderata ad alta e con almeno un altro trattamento cardiovascolare come farmaci anti-aggreganti, beta bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o bloccanti del recettore dell'angiotensina; il C-LDL mediano (Q1, Q3) al basale era 2,4 mmol/L (2,1 - 2,8). Il rischio cardiovascolare assoluto era bilanciato tra i gruppi di trattamento e, in aggiunta all'evento indice, tutti i pazienti presentavano almeno 1 fattore di rischio cardiovascolare maggiore o 2 fattori di rischio cardiovascolare minori; l'80% aveva ipertensione, il 36% aveva diabete mellito e il 28% era un fumatore abituale. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 con Repatha (140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese) o con placebo; la durata media del periodo di follow-up dei pazienti è stata di 26 mesi.

Una riduzione sostanziale di C-LDL è stata osservata durante lo studio, con valori mediani raggiunti di C-LDL tra 0,8 e 0,9 mmol/L ad ogni valutazione; il 25% dei pazienti ha raggiunto una concentrazione di C-LDL inferiore a 0,5 mmol/L. Nonostante i livelli molto bassi di C-LDL raggiunti, non sono stati osservati nuovi problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8); le frequenze di diabete di nuova

insorgenza ed eventi cognitivi erano comparabili nei pazienti che avevano raggiunto livelli di C-LDL < 0,65 mmol/L e in quelli con un valore di C-LDL superiore.

Repatha ha ridotto significativamente il rischio di eventi cardiovascolari definiti come endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per angina instabile (vedere tabella 8); le curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario e per l'endpoint secondario composito si sono separate approssimativamente a 5 mesi (vedere figura 1 per la curva Kaplan-Meier a tre anni dei MACE). Il rischio relativo dei MACE compositi (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus) è stato ridotto significativamente del 20%. L'effetto del trattamento è risultato consistente in tutti i sottogruppi (inclusa età, tipo di malattia, C-LDL al basale, intensità delle statine, uso di ezetimibe e diabete) ed è stato guidato da una riduzione del rischio di infarto del miocardio, ictus e rivascolarizzazione coronarica; non è stata riscontrata una differenza significativa nella mortalità cardiovascolare o per tutte le cause; tuttavia, lo studio non è stato disegnato per individuare tale differenza.

Tabella 8: Effetto di evolocumab sugli eventi cardiovascolari maggiori

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (N = 13.784) n (%)	Hazard ratio^a (IC 95%)	p-value^b
MACE+ (endpoint composito di MACE, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per angina instabile)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79 – 0,92)	< 0,0001
MACE (endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73 – 0,88)	< 0,0001
Mortalità cardiovascolare	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88 – 1,25)	0,62
Mortalità per tutte le cause	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91 – 1,19)	0,54
Infarto del miocardio (fatale/non fatale)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65 – 0,82)	< 0,0001 ^c
Ictus (fatale/non fatale) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66 – 0,95)	0,0101 ^c
Rivascolarizzazione coronarica	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71 – 0,86)	< 0,0001 ^c
Ospedalizzazione per angina instabile ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82 – 1,18)	0,89

^a Basato su modello Cox stratificato tramite fattori di stratificazione alla randomizzazione raccolti tramite il sistema di risposta vocale interattiva (IVRS).

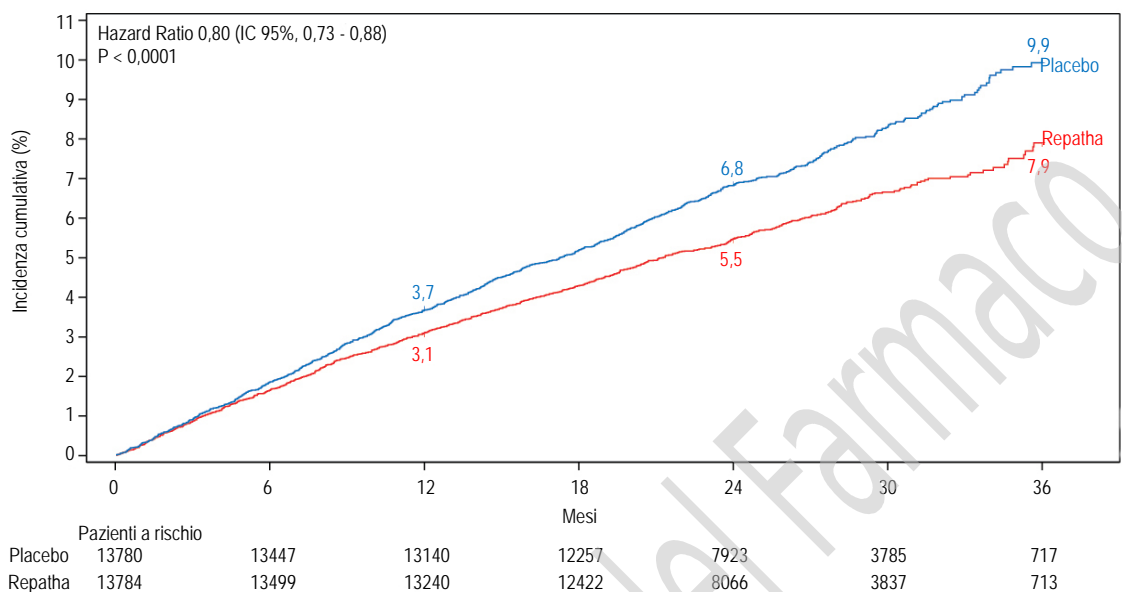
^b Log-rank test a 2 code stratificato in base ai fattori di stratificazione alla randomizzazione raccolti tramite IVRS.

^c Significatività nominale.

^d L'effetto del trattamento sull'ictus è stato guidato da una riduzione del rischio di ictus ischemico; non è stato riscontrato un effetto sull'ictus emorragico o sull'ictus non determinato.

^e La valutazione del tempo all'ospedalizzazione per angina instabile era *ad-hoc*.

Figura 1: Tempo ad un evento MACE (composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus); Kaplan-Meier a 3 anni



Effetti sul C-LDL durante la fase acuta di sindromi coronariche acute (SCA)

EVOPACS è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, condotto in un unico Paese su 308 pazienti con SCA per i quali è stato iniziato il trattamento con evolocumab in ospedale entro 24-72 ore dalla manifestazione dell'evento.

Nei pazienti che non assumevano statine oppure in trattamento con statine diverse da atorvastatina 40 mg prima dello screening, tale trattamento è stato interrotto ed è stato iniziato il trattamento con atorvastatina 40 mg una volta al giorno. La randomizzazione è stata stratificata per centro dello studio e per la presenza di un trattamento stabile con statine nel periodo ≥ 4 settimane prima dell'arruolamento. La maggior parte dei soggetti (241 [78%]) non era stata sottoposta a trattamento stabile con statine nel periodo ≥ 4 settimane prima dello screening e la maggior parte (235 [76%]) non assumeva statine al basale. Entro la settimana 4, 281 (97%) soggetti assumevano statine ad alta intensità. Evolocumab 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 8 rispetto al placebo ($p < 0,001$). La riduzione media (DS) nel C-LDL calcolato dal basale alla settimana 8 era del 77,1% (15,8%) nel gruppo evolocumab e del 35,4% (26,6%) nel gruppo placebo con una differenza media approssimata ai minimi quadrati (LS) (IC 95%) del 40,7% (36,2%, 45,2%). I valori di C-LDL al basale erano pari a 3,61 mmol/L (139,5 mg/dL) nel gruppo evolocumab e a 3,42 mmol/L (132,2 mg/dL) nel gruppo placebo. Le riduzioni di C-LDL in questo studio erano coerenti con quanto osservato negli studi precedenti dove evolocumab è stato associato a una terapia stabile ipolipemizzante, come dimostrato dai livelli di C-LDL durante il trattamento alla settimana 8 in questo studio (in linea con l'effetto allo steady-state della statina ad alta intensità in entrambi i bracci di trattamento) pari a 0,79 mmol/L (30,5 mg/dL) e 2,06 mmol/L (79,7 mg/dL) nei gruppi evolocumab più atorvastatina e placebo più atorvastatina, rispettivamente.

Gli effetti di evolocumab in questa popolazione di pazienti sono risultati coerenti con quelli osservati negli studi precedenti nel programma di sviluppo clinico di evolocumab e non è stato riscontrato alcun nuovo problema relativo alla sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Repatha in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della dislipidemia mista (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Repatha in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del colesterolo elevato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

I dati relativi all'uso di Repatha nella popolazione pediatrica sono limitati. Negli studi clinici sono stati inclusi 14 pazienti adolescenti di età compresa tra i 12 e i 18 anni affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra gli adolescenti e gli adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione di una singola dose sottocutanea da 140 mg o 420 mg di evolocumab ad adulti sani, le concentrazioni sieriche massime mediane sono state raggiunte in 3 - 4 giorni. La somministrazione di una singola dose sottocutanea da 140 mg ha determinato una C_{max} media (DS) pari a 13,0 (10,4) $\mu\text{g/mL}$ e un' AUC_{last} media (DS) pari a 96,5 (78,7) $\text{giorno}\cdot\mu\text{g/mL}$. La somministrazione di una singola dose sottocutanea da 420 mg ha determinato una C_{max} media (DS) pari a 46,0 (17,2) $\mu\text{g/mL}$ e un' AUC_{last} media (DS) pari a 842 (333) $\text{giorno}\cdot\mu\text{g/mL}$. Tre dosi sottocutanee da 140 mg sono risultate bioequivalenti rispetto ad una singola dose sottocutanea da 420 mg. Da modelli farmacocinetici è stato determinato che la biodisponibilità assoluta dopo somministrazione s.c. è pari al 72%.

È stato stimato che, dopo una singola dose endovenosa da 420 mg di evolocumab, il volume di distribuzione medio (DS) allo steady-state è pari a 3,3 (0,5) L, suggerendo una limitata distribuzione tissutale di evolocumab.

Biotrasformazione

Evolocumab è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato tramite meccanismi del metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della clearance delle immunoglobuline, con conseguente degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

Evolocumab ha un'emivita effettiva stimata compresa tra 11 e 17 giorni.

Nei pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista in trattamento con una statina ad alta dose, l'esposizione sistemica a evolocumab è stata lievemente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti in trattamento con una statina a dose da bassa a moderata (rapporto AUC_{last} 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). Un aumento della clearance del 20% circa è in parte mediato dall'aumento della concentrazione del PCSK9 provocato dalle statine; ciò non ha avuto alcun impatto negativo sull'effetto farmacodinamico di evolocumab sui lipidi. Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato l'assenza di differenze evidenti nelle concentrazioni sieriche di evolocumab nei pazienti con ipercolesterolemia (ipercolesterolemia non familiare o familiare) in trattamento concomitante con statine.

Linearità/non linearità

Dopo una singola dose endovenosa da 420 mg, è stata stimata una clearance sistemica media (DS) di 12 (2) mL/ora. Negli studi clinici in cui sono state effettuate somministrazioni sottocutanee ripetute nell'arco di 12 settimane, con regimi posologici pari o superiori a 140 mg, sono stati osservati aumenti dell'esposizione proporzionali alla dose. È stato osservato un accumulo di circa 2-3 volte nelle concentrazioni sieriche minime (C_{\min} [DS] 7,21 [6,6]) in seguito alla somministrazione di dosi da 140 mg ogni 2 settimane o di dosi da 420 mg una volta al mese (C_{\min} [DS] 11,2 [10,8]), e lo steady-state è stato raggiunto entro 12 settimane di trattamento.

Non sono state osservate variazioni tempo-dipendenti delle concentrazioni sieriche nell'arco di un periodo di 124 settimane.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Dati integrati dagli studi clinici su evolocumab non hanno rilevato la presenza di differenze nella farmacocinetica di evolocumab tra i pazienti con compromissione renale di entità lieve o moderata e quelli che non presentavano alcuna alterazione della funzionalità renale.

In uno studio clinico su 18 pazienti con funzionalità renale normale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≥ 90 mL/min/1,73 m², n = 6), con compromissione renale grave (eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m², n = 6) o con nefropatia in stadio terminale (ESRD) in emodialisi (n = 6), l'esposizione a evolocumab non legato, valutata con la C_{\max} dopo una singola dose sottocutanea di 140 mg, risultava ridotta del 30% in pazienti con compromissione renale grave e del 45% in pazienti con ESRD in emodialisi. L'esposizione, valutata mediante l' AUC_{last} , risultava ridotta di circa il 24% in pazienti con compromissione renale grave e di circa il 45% in pazienti con ESRD in emodialisi. Il meccanismo esatto delle differenze farmacocinetiche non è noto; tuttavia, le differenze nel peso corporeo non potevano spiegare tali differenze. Nell'interpretazione dei risultati, devono essere presi in considerazione alcuni fattori che includono una dimensione piccola del campione e una grande variabilità inter-individuale. La farmacodinamica e la sicurezza di evolocumab in pazienti con compromissione renale grave e ESRD sono risultate simili a quelle dei pazienti con funzionalità renale normale e non sono state osservate differenze clinicamente significative nella riduzione del C-LDL. Pertanto, in pazienti con compromissione renale grave o ESRD in emodialisi non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A). Sono state studiate dosi sottocutanee singole di evolocumab da 140 mg in 8 pazienti con compromissione epatica lieve, in 8 pazienti con compromissione epatica moderata e in 8 soggetti sani. Benché l'esposizione a evolocumab sia risultata del 40-50% circa inferiore a quella osservata nei soggetti sani, i livelli di PCSK9 al basale nonché il grado e l'andamento della sua neutralizzazione nel corso del tempo nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono risultati simili a quanto rilevato nei volontari sani. Questo ha determinato una riduzione assoluta del C-LDL di entità e con un andamento nel tempo simili. Non sono stati condotti studi su evolocumab nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.4).

Peso corporeo

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, il peso corporeo è risultato una covariata significativa che influenza le concentrazioni minime di evolocumab anche se non ha alcun impatto sulla riduzione del colesterolo LDL. Dopo somministrazione ripetuta sottocutanea di 140 mg ogni 2 settimane le concentrazioni minime alla settimana 12 sono state, in pazienti di 69 e 93 kg, rispettivamente del 147% superiori e del 70% inferiori rispetto alla concentrazione di un soggetto tipo con peso di 81 kg. Minore impatto del peso corporeo è stato osservato con la somministrazione ripetuta sottocute di evolocumab alla dose mensile di 420 mg.

Altre popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non sono necessari aggiustamenti della dose in base all'età, alla razza o al sesso. È stata osservata un'influenza del peso corporeo sulla farmacocinetica di evolocumab, che non ha tuttavia determinato effetti osservabili sulla riduzione dei livelli di C-LDL. Non sono pertanto necessari aggiustamenti della dose in base al peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei criceti, evolocumab non è risultato cancerogeno a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati alla dose di 420 mg una volta al mese. Non sono state eseguite valutazioni sulla potenziale mutagenicità di evolocumab.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in esemplari di criceto e di scimmie cynomolgus a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese.

Nella scimmia cynomolgus non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrionico o postnatale (fino a 6 mesi di vita) a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese.

Ad esclusione di una riduzione della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T osservata nella scimmia cynomolgus immunizzata con emocianina della Megathura crenulata (KLH, Keyhole Limpet Haemocyanin) (KLH) dopo 3 mesi di trattamento con evolocumab, non sono stati osservati effetti indesiderati nel criceto (fino a 3 mesi) e nella scimmia cynomolgus (fino a 6 mesi) con esposizioni molto più elevate rispetto a quelle di pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese. In questi studi è stato osservato l'effetto farmacologico desiderato, ossia la riduzione dei livelli sierici del C-LDL e del colesterolo totale, che è risultato reversibile al termine del trattamento.

In seguito all'utilizzo in associazione a rosuvastatina per 3 mesi nella scimmia cynomolgus, non sono stati osservati effetti indesiderati a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati alla dose di 420 mg di evolocumab una volta al mese. Le riduzioni dei livelli sierici di C-LDL e colesterolo totale sono state più accentuate di quelle osservate in precedenza con evolocumab in monoterapia e sono risultate reversibili al termine del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Prolina
Acido acetico glaciale
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

3 anni.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

3 anni.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

2 anni.

Una volta tolto dal frigorifero, Repatha può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) nella confezione originale e deve essere utilizzato entro 1 mese.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una soluzione da 1 mL in una siringa preriempita monouso di vetro tipo I con ago 27 gauge in acciaio inossidabile.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice, vedere paragrafo 4.4).

Confezione da una siringa preriempita.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Una soluzione da 1 mL in una penna preriempita monouso contenente una siringa di vetro tipo I con ago 27 gauge in acciaio inossidabile.

Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice, vedere paragrafo 4.4).

Confezione da una, due, tre penne preriempite o confezioni multiple contenenti 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

Una soluzione da 3,5 mL in cartuccia monouso costituita da polimero olefinico ciclico con setto in elastomero e pistone a contatto con il prodotto e un cappuccio in resina. La cartuccia preriempita è assemblata tramite un componente del dispositivo a vite telescopica. La cartuccia è confezionata unitamente al dispositivo di somministrazione. Il canale di passaggio del fluido all'interno del dispositivo di somministrazione è costituito da acciaio inossidabile e cloruro di polivinile non-DEHP,

con un ago 29 gauge in acciaio inossidabile. Il dispositivo di somministrazione contiene batterie all'ossido di argento e zinco e include un cerotto adesivo costituito da un nastro in poliestere con adesivo acrilico. Il dispositivo di somministrazione è disegnato per essere utilizzato esclusivamente con la cartuccia preriempita da 3,5 mL fornita.

Confezione singola da una cartuccia/mini-dosatore automatico o confezione multipla da tre (3x1) cartucce/mini-dosatori automatici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata. La soluzione non deve essere iniettata se contiene particelle o se è torbida o di colore alterato. Per evitare problemi in corrispondenza del sito di iniezione, prima di praticare l'iniezione si deve lasciare che il prodotto raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C). Si deve iniettare l'intero contenuto.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/15/1016/001 - 1 siringa preriempita

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/15/1016/002 - 1 penna preriempita

EU/1/15/1016/003 - 2 penne preriempite

EU/1/15/1016/004 - 3 penne preriempite

EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) penne preriempite (confezione multipla)

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

EU/1/15/1016/006 - 1 cartuccia confezionata unitamente al mini-dosatore automatico

EU/1/15/1016/007 - 3 (3x1) cartucce confezionate unitamente ai mini-dosatori automatici (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2015

Data del rinnovo più recente: 14 Aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Amgen Manufacturing Limited
Road 31 km 24.6
Juncos
Porto Rico, 00777
USA

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich,
Rhode Island 02817
USA

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo benefico/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco