▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evkeeza® 150 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 150 mg Evinacumab.
Eine Durchstechflasche mit 2,3 ml Konzentrat enthält 345 mg Evinacumab.
Eine Durchstechflasche mit 8 ml Konzentrat enthält 1 200 mg Evinacumab.

Evinacumab wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*chinese hamster ovary*, CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis hellgelbe sterile Lösung mit einem pH-Wert von 6,0 und einer Osmolalität von ungefähr 500 mmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (*low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Monaten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab soll der Patient bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten.

Die Behandlung mit Evinacumab soll von einem in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt monatlich (alle 4 Wochen) 15 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten.

Wird eine Dosis verpasst, sollte sie so bald wie möglich angewendet werden. Danach sollte Evinacumab monatlich nach dem Datum der letzten Dosis angewendet werden.
Die Infusionsrate kann reduziert werden, oder die Infusion kann unterbrochen oder abgebrochen werden, wenn der Patient irgendwelche Anzeichen von Nebenwirkungen entwickelt, einschließlich infusionsbedingter Symptome.

Evkeeza kann ungeachtet einer Lipoprotein-Apherese angewendet werden.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evkeeza bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Evkeeza wird ausschließlich zur intravenösen Infusion angewendet.

Anwendung
- Wenn die Lösung gekühlt aufbewahrt wurde, diese vor der Verabreichung Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen lassen.
- Evinacumab sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten mittels intravenöser Infusion durch einen intravenösen Zugang mit einem sterilen 0,2-µm bis 5-µm-Inline- oder Add-on-Filter verabreicht werden. Evinacumab nicht als intravenöse Schnellinjektion oder Bolus verabreichen.
- Evinacumab nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreichen.

Die Infusionsrate kann reduziert werden, oder die Infusion kann unterbrochen oder abgebrochen werden, wenn der Patient irgendwelche Anzeichen von Nebenwirkungen entwickelt, einschließlich infusionsbedingter Symptome.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen

Im Zusammenhang mit Evinacumab wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwerer Infusionsreaktionen muss die Behandlung mit Evinacumab abgebrochen und der Patient nach dem Behandlungsstandard behandelt und überwacht werden, bis die Anzeichen oder Symptome abgeklungen sind.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Prolin pro ml. Prolin kann für Patienten mit Hyperprolinämie Typ I oder Typ II schädlich sein.
Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 pro ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wurden keine Wechselwirkungsmechanismen zwischen Evinacumab und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Evinacumab und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Evinacumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von schwangeren Frauen mit Evinacumab vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper die Plazentaschranke überwinden können; Evinacumab kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Evinacumab kann fötale Schädigungen hervorrufen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, und es wird während der Schwangerschaft oder für gebärfähige Frauen, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, ausschließlich dann empfohlen, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evinacumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen absinken; ein Risiko für den gestillten Säugling kann deshalb während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Sofern klinisch erforderlich, könnte Evinacumab anschließend während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine Daten zur Wirkung von Evinacumab auf die menschliche Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf schädliche Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit von Männern und Frauen hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Evkeeza hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Evkeeza können Schwindelgefühl, Fatigue/Ermüdung und Asthenie auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis (13,7 %), grippeähnliche Erkrankung (7,7 %), Schwindelgefühl (6,0 %), Rückenschmerzen (5,1 %) und Übelkeit (5,1 %). Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist Anaphylaxie (0,9 %).

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt das Auftreten von Nebenwirkungen in den klinischen Studien zur Evinacumab-Therapie bei 137 behandelten Patienten (117 erwachsene und jugendliche Patienten mit HoFH und anhaltender Hypercholesterinämie aus zusammengefassten kontrollierten klinischen Studien und 20 Kinder im Alter von > 5 bis 11 Jahren mit HoFH aus Studie R1500-CL-17100). Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse (SOK) und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen
Anaphylaxie wurde bei 1 (0,9 %) mit Evinacumab behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsreaktionen
Infusionsreaktionen (z. B. Juckreiz an der Infusionsstelle) wurden bei 9 (7,7 %) mit Evinacumab behandelten Patienten und bei 2 (3,7 %) mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Kinder und Jugendliche

Das beobachtete Sicherheitsprofil bei 14 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit HoFH, die alle 4 Wochen mit Evinacumab 15 mg/kg intravenös (i. v.) behandelt wurden, stand im Einklang mit dem Sicherheitsprofil erwachsener Patienten mit HoFH.
Die Sicherheit von Evinacumab wurde bei 20 pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 5 bis 11 Jahren untersucht. Das bei diesen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil von Evinacumab entsprach dem Sicherheitsprofil, das bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren beobachtet wurde, mit der zusätzlichen Nebenwirkung der Fatigue/Ermüdung. Über Fatigue/Ermüdung wurde bei 3 Patienten (15 %) berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorien
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinorrhö	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
	Obstipation	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Schmerz in einer Extremität	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue/ Ermüdung*	Sehr häufig
	Grippeähnliche Erkrankung	Häufig
	Asthenie	Häufig
	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Häufig
	Reaktionen an der Infusionsstelle	Häufig

* Siehe folgenden Abschnitt über Kinder und Jugendliche.

Es liegen Daten für 5 Patienten im Alter von ≥ 1 bis 5 Jahren vor, die im Rahmen eines „Compassionate Use"-Programms mit Evinacumab behandelt wurden. Die Behandlungsdauer lag zwischen 12 Wochen und 90 Wochen. Basierend auf den erhaltenen Sicherheitsdaten wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifischen Behandlungen für eine Überdosierung von Evinacumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und es sollten wie erforderlich unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere lipidmodifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX17

Wirkmechanismus

Evinacumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an ANGPTL3 bindet und es hemmt. ANGPTL3 gehört zur Familie der Angiopoetin-ähnlichen Proteine, wird primär in der Leber exprimiert und spielt eine Rolle bei der Regulierung des Lipidmetabolismus, indem es die Lipoproteinlipase (LPL) und die endotheliale Lipase (EL) hemmt.

Durch die Blockierung von ANGPTL3 mit Evinacumab werden die TG- und HDL-C-Werte gesenkt, indem durch die Hemmung von ANGPTL3 LPL- bzw. EL-Aktivität freigesetzt wird. Evinacumab reduziert LDL-C unabhängig vom Vorhandensein des LDL-Rezeptors (LDLR), indem es die Verarbeitung von Lipoprotein sehr geringer Dichte (*very low-density lipoprotein*, VLDL) und die Clearance von VLDL-Remnants vor der Bildung von LDL durch einen EL-abhängigen Mechanismus fördert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)
ELIPSE-HoFH-Studie

Dies war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie unter Beteiligung von 65 Patienten mit HoFH zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab im Vergleich zu Placebo. Die Studie umfasste einen Zeitraum von 24 Wochen der doppelblinden Behandlung und 24 Wochen der offenen Behandlung. Im doppelblinden Behandlungszeitraum wurden 43 Patienten zum Erhalt von Evinacumab 15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen und 22 Patienten zum Erhalt von Placebo randomisiert. Die Patienten hatten andere Lipid-senkende Hintergrundtherapien (z. B. Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitor-Antikörper, Lomitapid und Lipoprotein-Apherese). Die HoFH-Diagnose wurde durch genetische Tests oder das Erfüllen der folgenden klinischen Kriterien gestellt: Vorgeschichte eines nicht behandelten Gesamtcholesterins (*total cholesterol*, TC) > 500 mg/dl (13 mmol/l) zusammen mit Xanthom vor dem Alter von 10 Jahren oder Nachweis eines TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) bei beiden Eltern. Patienten wurden ungeachtet des Mutationsstatus in die Studie aufgenommen. Patienten wurden als die Varianten „null/null" oder „negativ/negativ" tragend definiert, wenn die Varianten zu einer geringen bis zu keiner LDL-R-Restfunktion führten; „null/null"-Varianten waren definiert

als LDL-R-Funktion < 15 % basierend auf In-vitro-Tests und „negativ/negativ"-Varianten waren definiert als das Vorhandensein von vorzeitigen Stoppcodons, Spleißstellenvariationen, Rasterverschiebungen, Insertionen/Deletionen oder Variationen der Kopienanzahl. In dieser Studie hatten 32,3 % (21 von 65) der Patienten „null/null"- Varianten und 18,5 % (12 von 65) der Patienten hatten „negativ/negativ"-Varianten.

Zu Studienbeginn betrug der mittlere LDL-C-Wert 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) und in der Untergruppe der Patienten mit „null/null"-Varianten betrug er 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), während er bei Patienten mit „negativ/negativ"-Varianten 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l) betrug. Zu Studienbeginn wurden 93,8 % der Patienten mit Statinen behandelt, 75,4 % mit Ezetimib, 76,9 % mit PCSK9-Inhibitor-Antikörpern, 21,5 % mit Lomitapid, und 33,8 % erhielten Lipoprotein-Apherese. Das mittlere Alter zu Studienbeginn betrug 42 Jahre (Bereich 12 bis 75), wobei 12,3 % ≥ 65 Jahre alt waren; 53,8 % waren Frauen, 73,8 % Weiße, 15,4 % Asiaten, 3,1 % Schwarze und 7,7 % Sonstige oder nicht berichtet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale LDL-C-Veränderung von Studienbeginn bis Woche 24. In Woche 24 betrug die mittlere Kleinste-Quadrat(KQ)-Behandlungsdifferenz zwischen Evinacumab und Placebo, ausgedrückt in mittlerer prozentualer Veränderung der LDL-C-Werte gegenüber Studienbeginn, –49,0 % (95-%-KI: –65,0 % bis –33,1 %; p < 0,0001). Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Nach dem doppelblinden Behandlungszeitraum erhielten 64 der 65 randomisierten Patienten, die zum offenen Behandlungszeitraum übertraten, Evinacumab. Die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche 48 lag im Bereich von –42,7 % bis –55,8 %. Abbildung 1 zeigt die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts gegenüber Studienbeginn für den doppelblinden Behandlungszeitraum und die beobachtete mittlere prozentuale Veränderung für den offenen Behandlungszeitraum für alle Patienten, die während des doppelblinden Behandlungszeitraums mit Evinacumab oder Placebo behandelt wurden.

Siehe Abbildung

In Woche 24 war die beobachtete Senkung des LDL-C-Werts unter Evinacumab ähnlich über alle vordefinierten Untergruppen hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht, „null/null"- oder „negativ/negativ"-Varianten, begleitender Behandlung mit Lipoprotein-Apherese und begleitender Hintergrundtherapie mit Lipid-senkenden Medikamenten (Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitor- Antikörper und Lomitapid). Die Auswirkungen von Evinacumab auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht ermittelt.

ELIPSE-OLE-Studie

Dies war eine multizentrische, offene Verlängerungsstudie an 116 Patienten mit HoFH. Die nach 24 Wochen vorliegenden Daten von 86 Patienten zeigten eine 43,6%ige Senkung des LDL-C nach einer Evinacumab-Behandlung mit 15 mg/kg intravenös alle 4 Wochen -zusätzlich zu anderen Lipid-senkenden Therapien (z. B. Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitor-Antikörper, Lomitapid und Lipoprotein-Apherese). Die Verringerung des LDL-C-Werts gegenüber dem

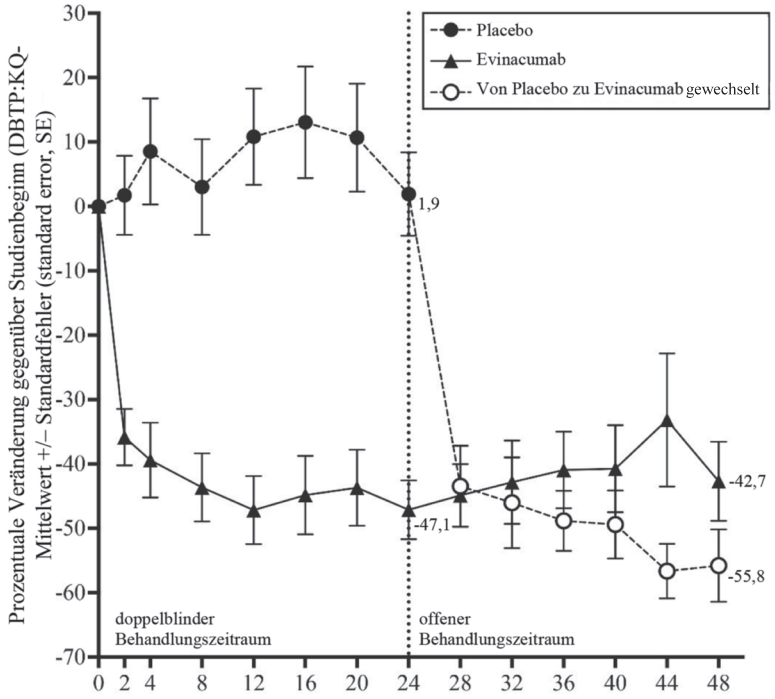
Tabelle 2: Auswirkungen von Evinacumab auf Lipidparameter bei Patienten mit HoFH in der ELIPSE-HoFH-Studie

	Ausgangswert (Mittelwert), mmol/l (N = 65)	Mittlere prozentuale KQ-Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 24		Differenz zu Placebo (95-%-KI)	p-Wert
		Evinacumab (N = 43)	Placebo (N = 22)		
LDL-C (prozentuale Veränderung)	6,6	–47,1 %	+ 1,9 %	–49 % (–65,0 bis –33,1)	< 0,0001
LDL-C (absolute Veränderung) (mmol/l)	6,6	–3,5	-0,1	–3,4 (–4,5 bis –2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	–41,4 %	–4,5 %	–36,9 % (–48,6 bis –25,2)	< 0,0001
Nicht-HDL-C	7,2	–49,7 %	+ 2,0 %	–51,7 % (–64,8 bis –38,5)	< 0,0001
TC	8,3	–47,4 %	+ 1,0 %	–48,4 % (–58,7 bis –38,1)	< 0,0001
TG	1,4	–55,0 %	–4,6 %	–50,4 % (–65,6 bis –35,2)	< 0,0001[a]
HDL-C[b]	1,2	–29,6 %	+ 0,8 %	-	-

[a] nominaler p-Wert, da TG kein hauptsächlicher sekundärer Endpunkt ist

[b] Ergebnisse der mittleren prozentualen Veränderung in Woche 24 werden basierend auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung in der Sicherheitspopulation aufgeführt (Evinacumab, n = 44; Placebo, n = 20); in der Sicherheitspopulation gibt es keine formellen statistischen Tests.

Abbildung 1: Berechnete mittlere prozentuale KQ-Veränderung des LDL-C-Werts im Zeitverlauf von Studienbeginn bis einschließlich Woche 24, und beobachtete mittlere prozentuale Veränderung von Woche 28 bis einschließlich Woche 48 in der ELIPSE-HoFH-Studie



Anzahl Patienten														
Placebo/Evinacumab	*22*	*19*	*20*	*21*	*20*	*20*	*20*	*21*	19	19	18	19	19	16
Evinacumab	43	38	43	42	42	40	43	43	41	42	42	41	39	42

Ausgangswert war nach 48 und 96 Wochen konsistent; die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C-Werts gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 48 Wochen (n = 95) –43,9 % und nach 96 Wochen (n = 63) –37,2 %. Patienten wurden ungeachtet des Mutationsstatus in die Studie aufgenommen, einschließlich Patienten mit „null/null"- oder „negativ/negativ"-Varianten.

Kinder und Jugendliche

ELIPSE-HoFH

In der ELIPSE-HoFH-Studie erhielt 1 jugendlicher Patient Evinacumab 15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen und 1 jugendlicher Patient das Placebo als adjuvante Therapie zu anderen Lipid-senkenden Therapien (Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitor-Antikörper und Lipoprotein-Apherese). Beide jugendlichen Patienten hatten „null/null"-Varianten im LDLR. In Woche 24 betrug die prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts mit Evinacumab –73,3 % und mit Placebo + 60 %.

ELIPSE-OLE

In der ELIPSE-OLE-Studie erhielt 14 jugendliche Patienten alle 4 Wochen Evinacumab 15 mg/kg i. v. als Zusatz zu anderen Lipid-senkenden Therapien (Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitor-Antikörperund Lipoprotein-Apherese). Zwei Patienten traten nach Abschluss der ELIPSE-HoFH-Studie ein und 12 Patienten hatten keine Vorbehandlung mit Evinacumab. Der mittlere Ausgangs-LDL-C-Wert bei diesen jugendlichen Patienten betrug 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Das mittlere Alter betrug 14,4 Jahre (Spanne: 12 bis 17 Jahre), wobei 64,3 % männlich und 35,7 % weiblich waren. Zu Studienbeginn erhielt alle Patienten ein Statin, 71,4 % Ezetimib, 42,9 % einen PCSK9-Inhibitor und 64,3 % erhielt Lipoprotein-Apherese. Vier (28,6 %) Patienten hatten „null/null"-Varianten und 4 (28,6 %) Patienten hatten „negativ/negativ"-Varianten für LDLR-Mutationen. In Woche 24 betrug die prozentuale Veränderung des LDL-C-Werts mit Evinacumab –55,4 % (n = 12).

Studie R1500-CL-17100

Dies war eine multizentrische, dreiteilige, einarmige, offene Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 5 bis 11 Jahren mit HoFH. Die Studie bestand aus drei Teilen: Teil A, Teil B und Teil C. Teil A war eine offene Einzeldosisstudie zur Bewertung der Sicherheit, PK und PD von Evinacumab 15 mg/kg i. v. bei 6 Patienten mit HoFH, gefolgt von einem 16-wöchigen Beobachtungszeitraum zur Bestimmung der Dosis für den Rest der Studie. Teil B war eine einarmige, 24-wöchige, offene Behandlungsphase, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab 15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen bei 14 Patienten mit HoFH untersucht wurde. Teil C war eine Erweiterungsstudie von Teil A und Teil B, in der die Langzeitsicherheit von Evinacumab 15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen bei 20 Patienten mit HoFH untersucht wurde. Sie besteht aus einer 48-wöchigen Behandlungsphase und einer 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase (laufend). Patienten in Teil C wurden direkt aus Teil A oder Teil B aufgenommen.

Die Patienten erhielten eine beliebige Kombination lipidsenkender Therapien, einschließlich maximal verträglicher Statine, Ezetimib, Lomitapid und Lipoprotein-Apherese.

Die Diagnose HoFH wurde durch einen Gentest oder durch das Vorhandensein der folgenden klinischen Kriterien gestellt: unbehandeltes Gesamtcholesterin (*total cholesterol*, TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) und TG < 7,8 mmol/l (< 690 mg/dl) in der Anamnese UND entweder ein tendinöses Xanthom vor dem 10. Lebensjahr oder der Nachweis von TC > 6,47 mmol/l (> 250 mg/dl) bei beiden Elternteilen; LDL-C > 3,36 mmol/l (> 130 mg/dl); Körpergewicht ≥ 15 kg.

Insgesamt lag der mittlere LDL-C-Wert bei den Patienten in Teil A und Teil B bei Studienbeginn bei 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Bei Studienbeginn nahmen 90 % der Patienten Statine und 95 % Ezetimib ein, und 60 % waren unter Lipoprotein-Apherese.

Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn betrug 9,0 Jahre (von ≥ 5 bis < 12 Jahren); 40 % männlich und 60 % weiblich; 70 % Weiße, 5 % Schwarze, 10 % Asiaten, 5 % amerikanisch indigene Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas und 10 % Sonstige. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 37,9 kg und der Body-Mass-Index (BMI) lag bei 18,8 kg/m^2.

In Teil B war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C von Studienbeginn bis Woche 24. In Woche 24 betrug die mittlere prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C-Werts gegenüber dem Ausgangswert –48,3 % (95-%-Konfidenzintervall: –68,8 % bis -27,8 %). Wirksamkeitsergebnisse: siehe Tabelle 3.

Siehe Tabelle 3

In Woche 24 war die Senkung des LDL-C mit Evinacumab bei allen Baseline-Charakteristika ähnlich, einschließlich Alter, Geschlecht, eingeschränkter LDL-R-Aktivität, gleichzeitiger Behandlung mit Lipoprotein-Apherese und gleichzeitiger lipidsenkender Hintergrundmedikation (Statine, Ezetimib und Lomitapid).

Weitere Untersuchungen

Die Wirksamkeit von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 5 Jahren wurde basierend auf integrierten PK/PD-Modellierungen und -Simulationen prognostiziert (siehe Abschnitt 5.2). Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 5 Jahren, die alle 4 Wochen 15 mg/kg Evinacumab erhalten, wird in Woche 24 eine vergleichbare oder höhere prozentuale Veränderung des LDL-C im Vergleich zu Erwachsenen prognostiziert, während bei höheren absoluten LDL-C-Konzentrationen in Woche 24 ein Plateau erreicht wird.

Darüber hinaus liegen Daten für 5 Patienten im Alter von ≥ 1 bis < 5 Jahren mit HoFH vor, die Evinacumab im Rahmen eines „Compassionate Use"-Programms erhielten. Die verschriebene Dosis betrug 15 mg/kg Evinacumab alle 4 Wochen, die gleiche Dosis, die auch bei älteren Kindern und Erwachsenen angewendet wird. Die Verabreichung von Evinacumab führte zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion von LDL-C, die mit der bei Patienten ≥ 5 Jahren in klinischen Studien beobachteten Reduktion in Einklang steht. Der Nutzen umfasste eine Reduktion des LDL-C um 37,1 % in Woche 90 bei einem der Patienten, bei dem die Häufigkeit der Plasmapherese während des Behandlungszeitraums reduziert wurde und Reduktionen um 43,1 % in Woche 72, 66,3 % in Woche 62, 77,3 % in Woche 16 beziehungsweise 75,0 % in Woche 12 bei den anderen Patienten. Xanthome klangen bei dem Patienten, bei dem die Häufigkeit der Plasmapherese reduziert wurde, nach etwa einem Jahr Behandlung mit Evinacumab vollständig ab.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen" zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Evinacumab wird Patienten mit HoFH intravenös verabreicht. Basierend auf populationspharmakokinetischer Modellierung beträgt nach einer Dosis von 15 mg/kg alle 4 Wochen die mittlere ± Standardabweichung (*standard deviation*, SD) C_{max} am Ende der Infusion im Steady-State 681 ± 185 mg/l bei erwachsenen Patienten. Das

Tabelle 3: Lipidparameter bei pädiatrischen Patienten (≥ 5 bis 11 Jahre) mit HoFH unter anderen lipidsenkenden Therapien in Woche 24

	LDL-C	ApoB	Nicht-HDL-C	TC	Lp(a)
Ausgangswert (Mittelwert) (n = 14)	6,8 mmol/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmol/l (282,2 mg/dl)	8,1 mmol/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmol/l
Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95-%-KI)	–48,3 (–68,8 bis –27,8)	–41,3 (–58,9 bis –23,8)	–48,9 (–68,1 bis –29,7)	–49,1 (–64,9 bis –33,2)	–37,3 (–42,2 bis –32,3)

Akkumulationsverhältnis beträgt etwa 2. Die mittlere ± SD Talkonzentration im Steady-State beträgt 230 ± 81,3 mg/l bei erwachsenen Patienten.

Verteilung

Das mittels populationspharmakokinetischer Analyse geschätzte Steady-State-Verteilungsvolumen bei einer typischen Person mit einem Gewicht von 72 kg betrug bei erwachsenen Patienten ungefähr 4,9 L, was darauf hinweist, dass Evinacumab primär im Gefäßsystem verteilt wird.

Biotransformation

Es wurden keine spezifischen Stoffwechselstudien durchgeführt, da Evinacumab ein Protein ist. Da Evinacumab ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper ist, wird erwartet, dass es wie endogenes IgG über katabole Stoffwechselwege zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die Elimination von Evinacumab erfolgt über parallele und nichtlineare Wege. In höheren Konzentrationen wird Evinacumab primär durch einen nicht sättigbaren proteolytischen Weg eliminiert, während bei niedrigeren Konzentrationen die nichtlineare, sättigbare, durch ANGPTL3- Ziele vermittelte Elimination vorherrscht. Die Halbwertszeit der Elimination ist eine Funktion der Evinacumab-Konzentrationen im Serum und ist keine Konstante.

Nach der letzten Steady-State-Dosis von 15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen beträgt die mittlere Zeit, bis die Evinacumab-Konzentrationen unter die untere Nachweisgrenze (78 ng/ml) fallen, etwa 21 Wochen.

Linearität/Nicht-Linearität

Aufgrund der nichtlinearen Clearance wurde bei einer Erhöhung der Dosis auf das 3-Fache (von 5 mg/kg auf 15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen) ein leicht höherer als ein dosisproportionaler Anstieg beobachtet, mit einem 4,3-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakodynamische Wirkung von Evinacumab auf die Senkung des LDL-C-Werts ist indirekt und wird durch die Bindung an ANGPTL3 vermittelt. Die Konzentration des Gesamt-ANGPTL3 steigt nach Verabreichung von Evinacumab gegenüber dem Ausgangswert an, und der Anstieg stagniert mit allmählichem Erreichen der Zielsättigung. Es wird nicht davon ausgegangen, dass nach Sättigung des Ziels weitere Erhöhungen der Evinacumab-Konzentrationen zu einer weiteren Senkung des LDL-C-Werts führen.

Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Daten zu 183 gesunden erwachsenen Teilnehmern und 139 Patienten mit HoFH legt nahe, dass die folgenden Faktoren keine signifikanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Evinacumab haben: Alter (5 bis 75 Jahre), Geschlecht, Körpergewicht (19,7 bis 152 kg), Ethnie. Eine Apherese schien die Pharmakokinetik von Evinacumab nicht wesentlich zu beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Bei 14 Patienten mit HoFH im Alter von 12 bis 17 Jahren, die alle 4 Wochen Evinacumab 15 mg/kg i. v. erhielten, lagen die Talspiegel- und Maximalkonzentrationen im Steady-State im Allgemeinen innerhalb des Bereichs bei erwachsenen Patienten. Die mittlere Steady-State-C_{max} betrug 566 ± 206 mg/l bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HoFH.

Bei den 20 Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, die Evinacumab in einer Dosierung von 15 mg/kg i. v. alle 4 Wochen erhielten, lag die mittlere (SD) Talspiegelkonzentration im Steady State von Evinacumab auf der Grundlage von Populations-PK-Analysen bei 160 ± 57,6 mg/l und die mittlere (SD) Steady-State-C_{max} bei 419 ± 99,4 mg/l.

Die Pharmakokinetik von Evinacumab bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 5 Jahren mit HoFH wurde anhand einer modellbasierten Extrapolationsanalyse prognostiziert. Diese Analyse verwendete eine populationsbasierte PK-Modellierung und Simulationen auf der Grundlage von zuvor bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beobachteten Daten sowie Annahmen über die biologische Entwicklung und die pathophysiologischen Gegebenheiten bei jüngeren Kindern mit HoFH. Die prognostizierten mittleren Steady-State-Talkonzentrationen und mittleren Akkumulationsquotienten bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 5 Jahren waren niedriger, lagen jedoch innerhalb der für Patienten ab 5 Jahren prognostizierten Bereiche. Die prognostizierte mittlere Steady-State-Maximalkonzentration betrug 499 ± 185 mg/L für Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 2 Jahren und 513 ± 179 mg/L für Patienten im Alter von 2 bis unter 5 Jahren.

Nierenfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Evinacumab in wesentlichem Umfang über die Nieren eliminiert wird. Die beobachteten Talkonzentrationen im Steady-State waren vergleichbar zwischen Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung und Patienten mit normaler Nierenfunktion. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Evinacumab in wesentlichem Umfang über die Leber eliminiert wird. Es liegen keine Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörung vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität, einschließlich Studien zu juveniler Toxizität, bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenität und Mutagenität

Es wurden keine Karzinogenitäts- und Mutagenitätsstudien mit Evinacumab durchgeführt. Es wird nicht erwartet, dass monoklonale Antikörper die DNA oder Chromosomen verändern.

Reproduktionstoxikologie

In einer 6-monatigen Studie zur chronischen Toxizität mit geschlechtsreifen Javaneraffen wurden keine Auswirkungen auf die Surrogatmarker der Fertilität in männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen beobachtet. In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde Evinacumab trächtigen Kaninchen von Trächtigkeitstag 7 bis Trächtigkeitstag 19 subkutan alle 3 Tage während der Organogenese angewendet. Eine Toxizität beim Muttertier (vorzeitiger Tod von Neugeborenen, Fötusverlust und/oder Frühgeburt) wurde bei allen Dosierungen beobachtet und fötale Befunde (Fehlbildungen von Gewebe und Skelett) wurden bei allen außer der niedrigsten Dosis (1 mg/kg) beobachtet. Die während der Trächtigkeitsdauer gemessene mittlere systemische Exposition bei Kaninchen lag unter der Konzentration, die bei der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 15 mg/kg alle 4 Wochen gemessen wurde. Da sich das Lipidprofil von Kaninchen signifikant von jenem bei Menschen unterscheidet, insbesondere während der Schwangerschaft/Trächtigkeit, ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ungewiss.

Als Evinacumab bei Ratten subkutan alle 3 Tage ab Trächtigkeitstag 6 bis Trächtigkeitstag 18 während der Organogenese angewendet wurde, wurden keine Auswirkungen auf die embryo-fötale Entwicklung beobachtet. Die gemessene mittlere systemische Exposition während der Trächtigkeitsdauer bei Ratten lag unter der Konzentration, die bei der MRHD von 15 mg/kg alle 4 Wochen gemessen wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Prolin
Arginin-Hydrochlorid
Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
Histidin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

4 Jahre

Nach Verdünnung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden. Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, ist der Anwender verantwortlich für die Einhaltung der Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor dem Gebrauch.

Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verabreicht wird, kann sie vorübergehend aufbewahrt werden: entweder

- unter Kühlung bei 2 °C bis 8 °C höchstens 24 Stunden vom Zeitpunkt der Infusionszubereitung bis zum Ende der Infusion

oder

- bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C höchstens 6 Stunden vom Zeitpunkt der Infusionszubereitung bis zum Ende der Infusion.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren. Nicht schütteln.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,3 ml Konzentrat mit 345 mg Evinacumab in einer 3-ml-Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Glas mit grauem, beschichteten Chlorbutylstopfen und einer Verschlusskappe mit Flip-off-Kappe.
Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

8 ml Konzentrat mit 1 200 mg Evinacumab in einer 20-ml-Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Glas mit grauem, beschichteten Chlorbutylstopfen und einer Verschlusskappe mit Flip-off-Kappe.
Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Lösung

Evkeeza ist nur als Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung erhältlich. Während der Zubereitung und Rekonstitution müssen strenge aseptische Verfahren angewendet werden.

- Vor der Verabreichung das Arzneimittel visuell auf Trübung, Verfärbung oder Partikel überprüfen.
- Die Durchstechflasche entsorgen, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Das basierend auf dem Körpergewicht des Patienten erforderliche Volumen Evinacumab aus der/den Durchstechflasche(n) aufziehen und für die Infusion in einen Beutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) für Infusionszwecke überführen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
  - Bei Patienten mit einem Gewicht ab 45 kg sollte der i. v. Infusionsbeutel ein maximales Volumen von 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) enthalten.
  - Bei Patienten mit einem Gewicht von 26 kg bis 44 kg sollte der i. v. Infusionsbeutel ein maximales Volumen von 150 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) enthalten.
  - Bei Patienten mit einem Gewicht von 3 kg bis 25 kg sollte der i. v. Infusionsbeutel ein maximales Volumen von 5 ml/kg enthalten. Das entsprechende Volumen für Patienten mit einem Gewicht von 3 kg bis 25 kg sollte zwischen 15 ml und 125 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml betragen und mit einer maximalen Infusionsrate von 5 ml/kg/Stunde verabreicht werden.
- Die Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht verwendete Restmengen in der Durchstechflasche entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt