

**Rapport og sluttmelding** Skjema for løpende rapport eller sluttmelding til de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

2012/2281-30

Dokument-id: 1119620 Dokument mottatt 18.12.2018

## Fase 3 studie for å evaluere effekten av SAR236553 hos pasienter som nylig har opplevd akutt koronarsyndrom (2012/2281)

---

### 1. Generelle opplysninger

#### a. Prosjektleder

CRIStin Person ID	15979
Navn:	Sigrun Halvorsen
Akademisk grad:	Professor
Klinisk kompetanse:	Spesialist i indremedisin og hjertesykdommer
Stilling:	Professor II
Arbeidssted:	Oslo Universitetssykehus og Universitetet i Oslo
Arbeidsadresse:	Hjertemedisinsk avdeling/Institutt for Klinisk Medisin
Postnummer:	0318
Sted:	Oslo
Telefon:	22119101
E-post adresse:	sigrun.h@online.no

#### b. Prosjekt

Hvilket prosjekt gjelder sluttmeldingen/rapporten?	Fase 3 studie for å evaluere effekten av SAR236553 hos pasienter som nylig har opplevd akutt koronarsyndrom (2012/2281)
--	---

EudraCT-nummer 2011-005698-21

## 2. Sluttmelding/rapport og etisk vurdering

### Sluttmelding

---

*Kortfattet, allment forståelig framstilling av prosjektets konklusjoner. Dette gjelder både positive og negative funn.*

Hovedformålet med studien var å vise at alirocumab var bedre enn placebo når det gjelder oppståtte MACE (major acute cardiovascular events) definert som hjerterelatert død, ikke-fatale hjerteinfarkt, fatale og ikke-fatale iskemiske slag og ustabil angina som krever sykehusinnleggelse. Analysene fra studien viste at ved å bruke alirocumab sammen med optimal statindose reduserte man risiko for MACE signifikant (med 15%) sammenlignet med bruk av optimal statindose alene. Risikoreduksjonen med alirocumab mot placebo ble observert fra ca. ett år etter randomisering, hvor de to kurvene skilte seg og utviklet seg i hver sin retning frem til studieslutt.

Individuelle komponenter av de sammensatte endepunktene i studien viste signifikante reduksjoner på henholdsvis 14% for risiko for ikke-fatale hjerteinfarkt, 27% for iskemiske slag, og 39% for ustabil angina som krever sykehusinnleggelse.

For sekundært endepunkt viste alirocumab signifikant reduksjon i risiko for kardiovaskulær hjertesykdom (hjerterelatert død, ikke-fatale hjerteinfarkt, ustabil angina som krever sykehusinnleggelse og iskemisk-drevet koronar revaskuleringsprosedyre) med 12%, alvorlig kardiovaskulær hjertesykdom (hjerterelatert død og ikke-fatale hjerteinfarkt) med 12%, kardiovaskulær hendelse (ikke-fatal hjerterelatert hendelse, hjerterelatert død og ikke-fatale iskemiske slag) med 13%, sammensatt død av alle årsaker, ikke-fatale hjermeinfarkt og ikke-fatale iskemisk slag med 14% mot placebo.

Relativ risikoreduksjon for MACE som ble oppnådd ved bruk av alirocumab var konsistent (eller høyere) hos pasienter med høyest risiko for kardiovaskulære hendelser, sammenlignet med placebo, i henhold til risikovurderinger som TIMI og REACH, samt prognostiske faktorer for MACE som LDL-C ved oppstart 100 mg/dL, diabetes, BMI 30, Lp(a) 50 mg/dL, og tid fra akutt koronart syndrom < 24 uker). Relativ risikoreduksjon på 15% med alirocumab førte til en høyere absolutt risikoreduksjon og større fordeler for pasienter med høyere kardiovaskulær risiko som beskrevet over, ved oppstart.

Som i tidligere alirocumab-studier viste alirocumab signifikant reduksjon av LDL-C, apolipoprotein B, non-HDL-C, fastende triglyserider og Lipoprotein A, samt økte HDL-C signifikant.

Den eneste medisinske hendelsen som ble hyppigere rapportert i alirocumab-gruppen enn i placebo-gruppen var lokal reaksjon på injeksjonssted. Flertallet av disse viste seg å være milde i alvorlighetsgrad, av kort varighet, og de fleste episodene var enkelthendelser. Det var ikke vist noen forskjeller i forekomst av generelle allergiske reaksjoner, nevrologiske hendelser, nevrokognitive hendelser, leverskader, diabetes mellitus, inklusive komplikasjoner hos pasienter med allerede diagnostisert diabetes, grå stær, eller hemolytisk anemi.

Det er observert antistoffer mot alirocumab i studien hos 5,5% av de som fikk alirocumab, men dette har ikke noen påvirkning på sikkerhet og effekt.

Konklusjonen av studien er at hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom som nylig har hatt akutt hjertehendelse, og som fikk alirocumab sammen med maksimalt tolerert statinsdose, ble risikoen for MACE redusert signifikant, sammenlignet med pasienter som fikk maksimalt tolerert statinsdose alene. Studien viste også at langtidsbehandling med alirocumab hver andre uke var godt tolerert og sikker.

---

*Kortfattet redegjørelse for gjennomføringen av prosjektet i forhold til opprinnelig søknad og plan for gjennomføring.*

Totalt 18 924 pasienter ble randomisert til alirocumab eller placebo i studien (9462 pasienter i hver gruppe), hvorav 97 i Norge. 18 894 pasienter i alirocumab-gruppen ble i snitt behandlet i 30,9 måneder, mot 31,8 måneder for placebo-gruppen. Dette tilsvarer henholdsvis 23 061,8 og 24 234,4 pasient-år. Totalt 6444 pasienter fikk studiemedisin i 3 år. Medregnet pasienter i oppfølgingsfasen har man data fra mer enn 53 000 pasient-år.

Pasientgruppene var jevnt fordelt med hensyn på demografi og tilstand ved oppstart i studien. Den akutte hjertehendelsen som ble brukt som inklusjonskriterium i studien var karakterisert ved forhøyede hjerte-biomarkører hos 83,2% av pasientene (STEMI: 34,6%, NSTEMI: 48,6%), og median-tid fra den akutte hjertehendelsen til randomisering var 2,6 måneder. 89% av pasientene stod på høydose statiner. Gjennomsnittelig LDL-C var 2,394 mmol/L ved oppstart i studien.

Siste pasient gjennomførte siste besøk i studien 4. desember 2017 i Norge, og globalt var siste pasient på besøk 23. januar 2018. Da hadde målet for studien, 1613 endepunkter, inntruffet. Studien ble gjennomført i henhold til plan.

---

### 3. Vedlegg

#	Type	Filnavn	Lagt inn dato
1.	Sluttmelding / publikasjon	efc11570-synopsis.pdf	06.12.18

### 4. Ansvarserklæring

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført

---

I henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

---

I samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

---

I samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK

---