

# Lipid-Lowering Efficiency and Safety of Alirocumab 300 mg using a 2-ml Autoinjector Device in Real-World Practice: The MARS Study

Klaus G. Parhofer, Peter Bramlage, Constanze Gries, Cornelia Harder, Christiane Look, W. Dieter Paar, Ursula Rauch-Kröhnert

## Hintergrund/Ziel

- Der PCSK9-Antikörper Alirocumab (PRALUENT®) wird zur LDL-C-Reduktion bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten eingesetzt, die die von der ESC/EAS-Leitlinie<sup>2</sup> empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.
- Der 2-ml Autoinjektor mit der Monatsdosis von 300 mg Alirocumab wurde entwickelt, um die Anwendungshäufigkeit auf eine Injektion pro Monat zu reduzieren.
- Das Ziel der nicht-interventionellen Studie MARS<sup>a</sup> (NCT05129241) war es, die Wirksamkeit, Therapiezufriedenheit und Sicherheit von Alirocumab 300 mg im 2-ml Autoinjektor unter klinischen Alltagsbedingungen in Deutschland zu untersuchen.

## Studiendesign

### • Studie

- Offene, prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Kohortenstudie an 50 Studienzentren in Deutschland (Durchführung: 2021 bis 2023).
- 12 Wochen Beobachtungszeitraum mit Datenerhebungen zu Studien-/Therapiebeginn (Baseline) sowie nach circa 4, 8 und 12 Wochen.

### • Patienten

- 165 eingeschlossene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung sowie mit regelmäßigen zusätzlichen Risikofaktoren und/oder Patienten mit nachgewiesener heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (FH).
- Die primären Endpunkte wurden bei 146 Patienten (full analysis set, FAS) ausgewertet, der sekundäre Endpunkt bei 163 Studienteilnehmenden (safety analysis set, SAS).
- 110 (75,3%) Patienten (FAS) waren **nicht** mit einem PCSK9-Inhibitor<sup>b</sup> vorbehandelt (therapienaiv), wobei die Baseline-Charakteristika bei terapienaiven und vorbehandelten Patienten ähnlich waren. 75,3% der terapienaiven und 54,5% der vorbehandelten Studienteilnehmenden hatten vorher andere lipidsenkende Therapien (LLT) als PCSK9-Inhibitoren erhalten.
- Bei 78,5% der Patienten wurde eine koronare Herzkrankheit (KHK), bei 25,6% ein akutes Koronarsyndrom (ACS) sowie bei 25,2% eine KHK und zugleich ein ACS dokumentiert. 11,6% hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). 22,2% der Studienteilnehmenden waren an Typ-2-Diabetes erkrankt (24,1% der terapienaiven vs. 16,7% der vorbehandelten Patienten) und 61,4% waren Statin-intolerant (57,8% der terapienaiven vs. 72,2% der vorbehandelten Patienten). Eine FH-Diagnose lag bei 31,1% der Patienten vor (46,9% der vorbehandelten vs. 26,0% der terapienaiven Patienten).

### • Dosierungsschema

- Therapiebeginn mit Alirocumab 300 mg in einem 2-ml Autoinjektor in Woche 0.
- Abhängig von den Charakteristika der Patienten konnte die Alirocumab-Dosierung individuell angepasst werden.

### • Endpunkte

- **Primäre Endpunkte** waren die Wirksamkeit (absolute und relative LDL-C-Reduktion in Woche 12 gegenüber Baseline) sowie die Therapiezufriedenheit, Adhärenz und Persistenz der Patienten nach 12 Wochen Behandlung gemäß Injection Treatment Acceptance Questionnaire (ITAQ).
- **Sekundärer Endpunkt** war die Verträglichkeit von Alirocumab 300 mg im 2-ml Autoinjektor während der 12-wöchigen Behandlung, evaluiert anhand der Anzahl und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und produkttechnischer Beschwerden.

# Ergebnisse

- Primärer Endpunkt LDL-C-Reduktion:** Nach 12 Behandlungswochen sank der mediane LDL-C-Wert in der PCSK9i-therapienaiven Gruppe von 116,0 mg/dl (3 mmol/l) um 52,0%, während der LDL-C-Ausgangswert bei den PCSK9i-vorbehandelten<sup>b</sup> Patienten von 76,5 mg/dl (2,0 mmol/l) und einer medianen Änderung von 1,6% annähernd konstant blieb (Abb. 1 und Tab. 1).

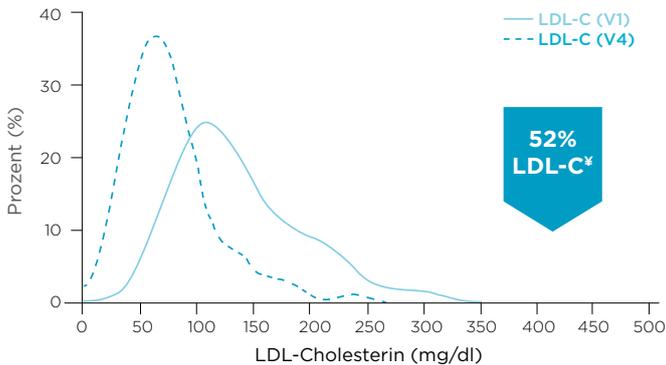


Abbildung 1: Verteilung der LDL-C-Werte zu Studienbeginn und nach 12 Wochen bei PCSK9i-therapienaiven Patienten (FAS)

LDL-C-Wert	PCSK9i-therapienaiv (N = 110)	PCSK9i-vorbehandelt <sup>b</sup> (N = 36)	Total (N = 146)
Medianer LDL-C-Wert (mg/dl) V1	116	76,5	110
Medianer LDL-C-Wert (mg/dl) V4	63	79	67,3

Tab. 1: Medianer LDL-C-Wert nach 12 Wochen Therapiedauer (V4) im Vergleich zu Baseline (V1), N=146

- Primäre Endpunkte Therapiezufriedenheit, Adhärenz und Persistenz:** 141 von 146 Patienten beantworteten mindestens eine ITAQ-Frage. Die Therapie mit Alirocumab 300 mg im 2-ml Autorinjektor wurde von PCSK9i-therapienaiven und vorbehandelten<sup>b</sup> Patienten ähnlich als wirksam, sicher und einfach zu handhaben bewertet. Die meisten waren zufrieden oder sehr zufrieden und würden die Selbstinjektion mit dem 2-ml Autoinjektor wahrscheinlich oder sicher fortsetzen (Tab. 2). Dabei berichteten 11 Patienten von Reaktionen an der Einstichstelle.

Antworten der Patienten	Anteil Patienten
Therapie ist wirksam oder sehr wirksam	75,7%
Therapie ist sicher oder sehr sicher	91,6%
Handhabung des Autorinjektor ist einfach oder sehr einfach	94,9%
Ich bin mit der Therapie zufrieden oder sehr zufrieden	97,2%
Ich werde die Selbstinjektion wahrscheinlich oder sicher fortsetzen	97,1%

Tab. 2: Therapiezufriedenheit, Adhärenz und Persistenz (ITAQ); N = 141

- Sekundärer Endpunkt Verträglichkeit:** Bei 13 von 163 Patienten wurden insgesamt 23 UE dokumentiert, die bei PCSK9i-therapienaiven und vorbehandelten<sup>b</sup> Patienten ähnlich häufig auftraten. 3 Studienteilnehmende hatten mindestens ein schwerwiegendes UE (kein kausaler Zusammenhang mit Alirocumab), wovon 2 Patienten die Studie aufgrund dessen beendeten. Nicht-schwerwiegende Wirkstoff-assoziierte UE traten bei 5 Patienten auf.

## Zusammenfassung

- Die nicht-interventionelle Studie MARS bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab 300 mg im 2-ml Autoinjektor in der klinischen Routine in Deutschland.
- Die Patienten waren mit dem 2-ml Autoinjektor sehr zufrieden und bewerteten ihn als wirksam, sicher und benutzerfreundlich. Der 2-ml Autoinjektor ermöglicht es den Patienten, die Monatsdosis von 300 mg Alirocumab in einer einzigen Injektion komfortabel und sicher zu verabreichen.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der männlichen, weiblichen und diversen Sprachformen verzichtet.

<sup>a</sup> MARS: Monthly Application of 300 mg AliRocumab (PRALUENT<sup>®</sup>) using the 2-ml SYDNEY Device; <sup>b</sup> mit PCSK9i-Inhibitor (Alirocumab, Evolocumab oder Inclisiran); <sup>¥</sup> Mediane, relative LDL-C Senkung nach 12 Behandlungswochen bei therapienaiven Patienten.

**ACS** = akutes Koronarsyndrom; **ESC/EAS** = European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; **FH** = familiäre Hypercholesterinämie; **ITAQ** = Injection Treatment Acceptance Questionnaire; **KHK** = koronare Herzkrankheit; **KI** = Konfidenzintervall; **LDL-C** = Lipoprotein-Cholesterin niederer Dichte; **LLT** = lipidsenkende Therapie; **pAVK** = periphere arterielle Verschlusskrankheit; **PCSK9** = Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; **PCSK9i** = Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitor; **UE** = unerwünschtes Ereignis.

1. Fachinformation Praluent<sup>®</sup>, Stand 11/2024; 2. Mach F *et al. Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.

**Praluent<sup>®</sup> 75 mg** Injektionslösung im Fertigpen • **Praluent<sup>®</sup> 150 mg** Injektionslösung im Fertigpen • **Praluent<sup>®</sup> 75 mg** Injektionslösung in einer Fertigspritze • **Praluent<sup>®</sup> 150 mg** Injektionslösung in einer Fertigspritze • **Praluent<sup>®</sup> 300 mg** Injektionslösung im Fertigpen

**Wirkstoff:** Alirocumab. **Zusammens.**: Arzneil. wirks. Bestandt.: Fertigpen/-spritze mit 75/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung; Fertigpen mit 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. **Sonst. Bestandt.:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, H<sub>2</sub>O f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** Primäre Hypercholesterinämie u. gemischte Dyslipidämie: Begleitend zu einer Diät b. Erw. mit primärer Hypercholesterinämie o. gemischter Dyslipidämie u. b. Kindern u. Jugendl. im Alter von 8 J. u. älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Komb. m. Statin od. Statin u. ander. lipidsenk. Therapien b. Pat., die m. Statinther. LDL-C-Zielwerte nicht erreich. od. als Monotherapie. od. in Komb. m. lipidsenk. Therapien b. Pat mit Statin-Unverträgl. od. bei Statin-Kontraindik. **Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:** Bei Erw. mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrank. zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofakt.: in Komb. m. einer max. verträgl. Statin-Therapie mit od. ohne ander. lipidsenk. Therapieprinzipien od. als Monotherapie. od. in Komb. mit ander. lipidsenk. Therapieprinzipien bei Pat. mit einer Statin-Unverträgl. od. wenn Statine kontraindiziert sind. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Wirkstoff od. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** Immunsyst.: Selten: Überempf. Hypersensibilitätsvaskulitis. **Atemw./Brust/Mediast.:** Häufig: klin. Zeichen u. Sympt. i. Bereich d. oberen Atemwege. **Haut/Unterhautgew.:** Häufig: Pruritus; selten: Urtikaria, nummul. Ekzem; nicht bek.: Angioödem. **Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort:** Häufig: Reakt. a. d. Injektionsstelle; nicht bek.: grippeartige Erkr. **Verschreibungspflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: **Sanofi Winthrop Industrie**, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich. Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, D-65926 Frankfurt am Main.

Stand: November 2024