

Účinnost a bezpečnost inhibitoru proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 alirocumabu u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem: studie ODYSSEY COMBO I

Michal Vrablík

Přestože enzym proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9 (PCSK9) byl objeven teprve před 13 lety, postoupily monoklonální protilátky blokující jeho funkci do posledních fází klinického výzkumu [1]. Zablokováním funkce této proteázy dochází k prodloužení životnosti LDL receptoru, který může recyklovat na plazmatické membráně déle. Tento mechanismus je zodpovědný za výsledný efekt blokády PCSK9, jímž je dramatický pokles koncentrací LDL cholesterolu v séru [2]. S ohledem na fakt, že LDL cholesterol představuje hlavní rizikový faktor aterosklerotických cévních změn i primární terapeutický cíl při léčbě dyslipidemie, předpokládáme, že takto zprostředkované snížení LDL cholesterolu vyústí v pokles rizika kardiovaskulárních příhod. Parenterálně podávané monoklonální protilátky proti PCSK9 (často také označované jako PCSK9 inhibitory) testuje řada komplexních klinických programů několika výrobců, které neuvěřitelně sbírají informace o vlivu těchto nových terapií u různých patientských populací [2].

Některé z uvedených studií již byly prezentovány a publikovány, a máme tak představu o účinnosti i základní orientaci v bezpečnosti a toleranci těchto nových léčebných postupů. Pozoruhodné jsou hlavní společné vlastnosti inhibitorů PCSK9: vysoká účinnost při snižování koncentrací LDL cholesterolu, příznivé ovlivnění aterogenního lipoproteinu (a) [Lp(a)], uniformita účinku napříč testovanými populacemi a dobrá tolerance i přes nutnost parenterálního podávání. To na druhé straně zaručuje velmi dobrou adherenci k léčbě [3]. V nedávné době byly publikovány výsledky dalšího klinického testu sledujícího účinnost a bezpečnost monoklonální anti-PCSK9 protilátky alirocumabu (SANOFI/REGENERON) u nemocných s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem nedosahujících cílových hodnot LDL cholesterolu při maximální tolerované hypolipidemické léčbě [4]. Studie probíhala v rámci programu ODYSSEY, který celkově zahrnuje několik desítek tisíc sledovaných v nejrůznějších patientských populacích. Podívejme se nyní na výsledky studie ODYSSEY COMBO I podrobněji.

Plán studie a zařazení pacienti

Studie ODYSSEY COMBO I si kladla za cíl posoudit možnosti dalšího ovlivnění lipidogramu přidáním alirocumabu k léčbě velmi vysoce rizikovým nemocným, kteří při maximální možné anebo tolerované hypolipi-

demické léčbě nedosahovali cílových hodnot LDL cholesterolu. Zařazení byli pacienti v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění nebo velmi vysoce rizikovní pacienti v důsledku kumulace rizikových faktorů (diabetes mellitus 2. typu nebo chronické onemocnění ledvin s dalšími rizikovými faktory). Charakteristika studijní populace odpovídala těmto vstupním kritériím. Průměrný věk nemocných byl 63 let, téměř dvě třetiny zařazených byly mužského pohlaví, v převážné většině bělošské rasy (80 %). Necelé tři čtvrtiny z nich byly v sekundární prevenci, přibližně 40 % mělo diabetes. Prakticky všichni zařazení užívali statin, více než 60 % bylo léčeno intenzivní statinovou terapií (atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg, simvastatin 80 mg). Přibližně 40 % sledovaných užívalo ještě další hypolipidemickou farmakoterapii, přičemž asi v 10 % případů se jednalo o ezetimib.

Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 2 k podávání placebo nebo alirocumabu v dávce 75 mg/14 dnů ve formě subkutánní injekce s objemem 1 ml. V případě, že v osmém týdnu nebylo dosaženo cílové hodnoty LDL cholesterolu, byla dávka léčiva zdvojnásobena při návštěvě ve 12. týdnu (150 mg/14 dnů).

Primární sledovaný ukazatel představovalo procentuální snížení LDL cholesterolu ve srovnání se vstupní hodnotou ve 24. týdnu studie. Sekundárními sledovanými ukazateli byly vyhodnocení vlivu léčby v dalších specifikovaných časových úsecích, změny dalších lipidových ukazatelů a také % nemocných dosahujících cílové hodnoty LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 24. týdnu studie.

Kromě běžných klinických kontrol a hodnocení účinnosti a bezpečnosti sledováním laboratorních parametrů ve 4., 8., 12., 16., 24., 36. a 52. týdnu testovali investigátoři během studie přítomnost anti-alirocumabových protilátek v předem stanovených intervalech.

Výsledky

V rámci náboru pacientů do studie investigátoři v 76 participujících centrech v USA vyšetřili celkem 640 nemocných, z nichž 316 splnilo vstupní kritéria pro zařazení do studie a bylo randomizováno v poměru 2 : 1 k léčbě alirocumabem nebo placebem. Celou studii dokončilo 167 účastníků randomizovaných k léčbě alirocumabem a 80 účastníků užívajících placebo. Do intention-to-treat (ITT) analýzy bylo zařazeno 205 pacientů z alirocumabo-

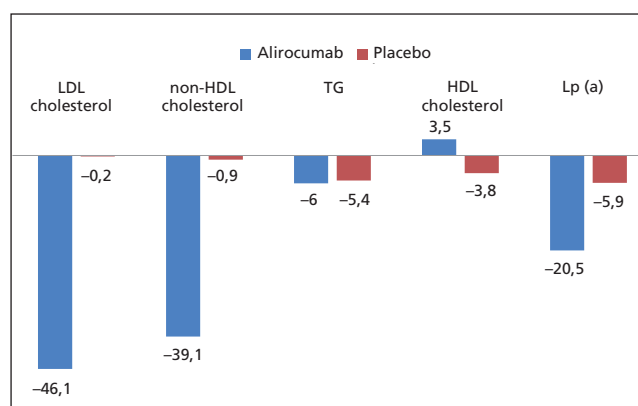


vé a 106 z placebové větve studie. Adherence ke studijní medikaci během celých 52 týdnů studie byla téměř 100 % v obou léčebných větvích. U 32 pacientů (16,8 %) léčebných aliocumabem došlo k titraci dávky ve 12. týdnu studie podle protokolu pro nedosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu v osmém týdnu studie.

Hlavní výsledky u pacientů zařazených do ITT analýzy ve 24. týdnu studie přehledně uvádí obrázek 1.

Zhodnocení primárního sledovaného ukazatele studie ukázalo dramatický pokles LDL cholesterolu o téměř 50 % u pacientů léčených aliocumabem, zatímco v placebové větvi nebyla zaznamenána podstatná změna proti výchozím hodnotám. Ruku v ruce s poklesem LDL cholesterolu se snížily koncentrace non-HDL cholesterolu, apolipoproteinu B, koncentrace HDL cholesterolu zůstaly na úrovni před zahájením sledování. S ohledem na pokles koncentrací posledně jmenovaného parametru v placebové větvi měli pacienti léčení aliocumabem na konci sledování statisticky významně vyšší koncentrace ve srovnání s placebem. Spolu s ostatními ukazateli lipidogramu klesal při terapii aliocumabem aterogenní lipoprotein (a), což je zvláště významné, vezmeme-li v úvahu jeho praktickou neovlivnitelnost ostatními hypolipidemickými terapiemi. Při analýze poklesu koncentrací aterogenních lipidů u podskupiny nemocných, u nichž bylo nutno titrovat dávku aliocumabu ve 12. týdnu studie na 150 mg/14 dnů, bylo zjištěno, že pokles koncentrací byl srovnatelný s ostatními hodnocenými, u kterých titrace nebyla nutná. Nejdůležitějším prediktorem nutnosti titrace (podle očekávání) zůstaly koncentrace LDL cholesterolu před léčbou.

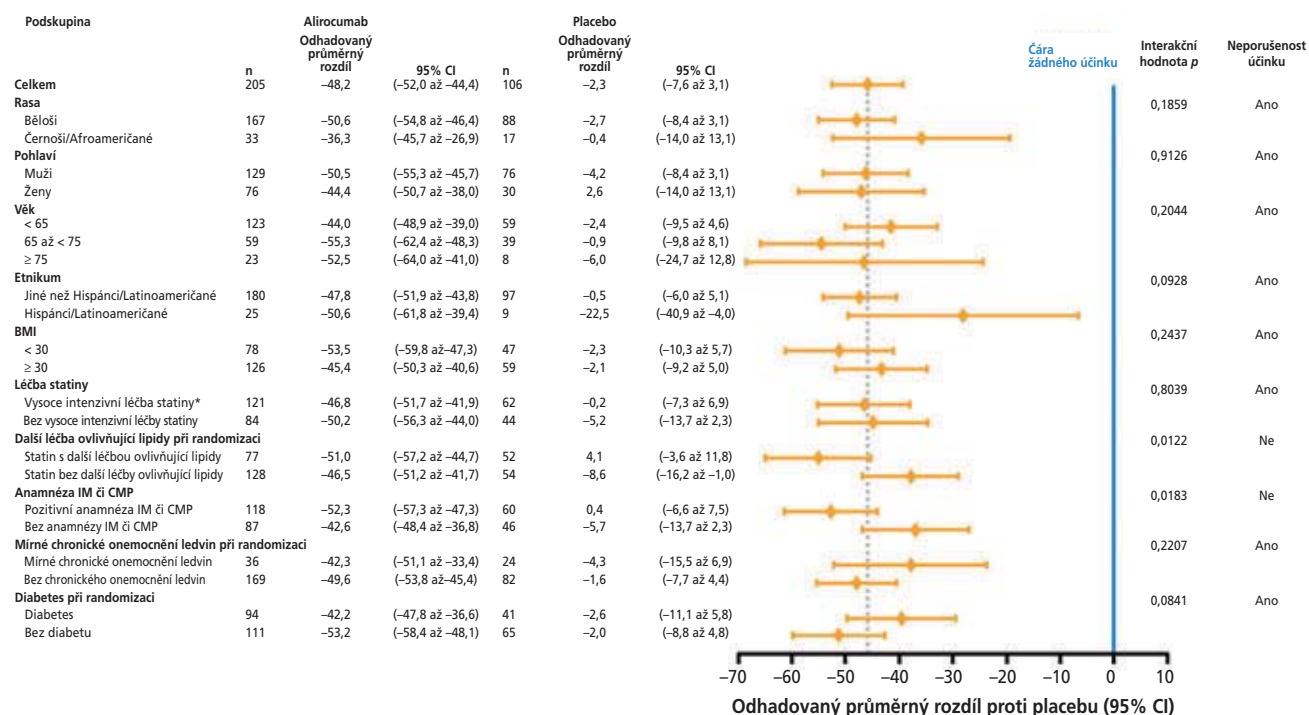
Cílové hodnoty LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l ve 24. týdnu trvání studie dosáhlo 75 % účastníků léčených ali-



Obr. 1 – Procentuální změna hlavních lipidových parametrů ve srovnání s hodnotami před vstupem do studie. LP(a) – lipoproteiny (a); TG – triglyceridy.

rocumabem (vs. 9 % v placebové větvi) při analýze souboru intention-to-treat a 77,5 % vs. 8 % při zhodnocení souboru on-treatment.

Analýza podskupin (ob. 2) naznačila pouze tři rozdíly, jinak byl účinek podávané terapie zcela homogenní mezi pohlavími, věkovými skupinami, kategoriemi hmotnosti či při stratifikaci podle přítomnosti diabetu nebo diabetu 2. typu. První skupinu s rozdílnými výsledky reprezentovali pacienti hispánského etnika s náznakem menší účinnosti aliocumabu. Rozdíl nedosáhl statistické významnosti, protože hispánské etnikum bylo ve studii zastoupeno minimálně. Terapie aliocumabem se také jevila méně účinná u pacientů, kteří kromě statinů užívali další hypolipi-



Obr. 2 – Analýza podskupin ve studii ODYSSEY COMBO I [4].

* Vysoce intenzivní léčba statiny: atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg denně.

demikem, a také u těch, kteří neměli anamnézu infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Tyto skupinové rozdíly je obtížné hodnotit s ohledem na nedostatečné velikosti hodnocených podskupin a jistě bude zajímavé se podívat na výsledky větších, zatím neuzavřených projektů v těchto parametrech.

Zhodnocení širokého spektra sledovaných nežádoucích účinků neukázalo žádný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků léčby mezi placebem a aktivní terapií kromě vyššího výskytu lokálních reakcí v místě aplikace léčiva (5,3 % v aktivně léčené skupině a 2,3 % v placebové). Ostatní nežádoucí účinky byly nečetné a nevedly k přerušení terapie. Celkem u 39 pacientů léčených alirocumabem klesla koncentrace LDL cholesterolu na < 0,6 mmol/l, u 9 z nich dokonce na < 0,4 mmol/l. I v této skupině nemocných se výskyt nežádoucích účinků nelišil od zbytku sledované populace a byl srovnatelný s placebem.

Velmi důležitý aspekt studie představovalo hodnocení titrů anti-alirocumabových protilátek. Již na začátku studie analýza prokázala séropozitivitu u pěti pacientů. Během studie se pak protilátky vyskytly u 13 osob léčených alirocumabem (6,6 % z aktivně léčené skupiny). U sedmi z nich v dalším průběhu sledování protilátky vymizely přes pokračující terapii. U čtyř pacientů byly detekovány protilátky s alirocumab neutralizačním potenciálem, ale u žádného séropozitivního nemocného nebyl pozorován vliv na LDL cholesterol snižující účinek alirocumabu.

Co nám studie ODYSSEY COMBO I přinesla?

Určitě další střípek do mozaiky rychle přibývajících údajů o vlastnostech monoklonálních protilátek proti PCSK9. Studie zahrnuje nemocné, u nichž hledáme další možnosti snížení jejich rizika spojeného s dyslipidemií, protože současnými možnostmi u nich nejsme schopni dosahovat přísných cílových hodnot. Jde v podstatě o „mnohem běžnější“ analogii nemocných s familiární hypercholesterolemií, kteří byli ve studiích s inhibitory PCSK9 testováni jako první (a úspěšně), neboť i u nich současné možnosti nestačí a koncentrace LDL cholesterolu zůstávají příliš vzdáleny cílům i přes maximální hypolipidemickou terapii. Přínos studie ODYSSEY COMBO I spočívá v demonstraci konzistentního účinku terapie alirocumabem u nemocných s rozdílnými příčinami velmi vysokého rizika (sekundární prevence nebo kumulace rizik), léčených různými režimy včetně kombinace hypolipidemik. Není zcela zřejmé, proč byl ve studii pozorován relativně nižší účinek terapie právě u posledně jmenovaných, ale připomeňme si, že i u nich se průměrný efekt snížení LDL cholesterolu pohyboval na úrovni 40 % nad rámec dosažený kombinací hypolipidemik podávaných před začátkem (i během celé) studie.

Z hlediska vlivu nových terapií na průběh aterosklerózy lze vliv alirocumabu na koncentraci Lp(a) považovat za srovnatelně významný jako samotný pokles LDL cholesterolu. Vzhledem k neoddělitelnosti obou účinků u inhibitorů PCSK9 budeme moci pouze spekulovat o tom, jaký podíl na případném snížení rizika výskytu

KV příhod redukce Lp(a) bude mít. Ale jistě tento účinek považujeme za příznivý a pro skupinu inhibitorů PCSK9 unikátní – žádná jiná hypolipidemická intervence neovlivňuje koncentrace tohoto lipoproteinu tak významně.

Celkový pohled dotváří počet nemocných, kteří na konci sledování dosáhli cílové hodnoty LDL cholesterolu. I v analýze intention-to-treat (zahrnující celou skupinu pacientů včetně těch, kteří z nějakého důvodu léčbu přerušili nebo vůbec nezačali užívat) to bylo úctyhodných 75 % pacientů. Zvláště významný se tento výsledek jeví, připomeneme-li, že sledovaní nedosahovali cílového LDL cholesterolu i přes maximální tolerovanou hypolipidemickou léčbu a byly povoleny jakékoli kombinační hypolipidemické režimy (v případě, že nedošlo ke změně dávkování zavedené léčby čtyři až šest týdnů před vstupem do studie). Za tímto výsledkem hledáme nejenom jednoznačně prokázanou (i komentovanou studií ODYSSEYCOMBO I) účinnost, ale také téměř „neskutečnou“ adherenci pacientů, která dosahovala prakticky 100 %. Potvrzuje se tak zkušenost především z diabetologie, která subkutánní lékové formy používá delší dobu, že parenterální aplikace není obecně překážkou, a dokonce může být pacienty preferována, zvláště je-li možné léčivo podávat v dlouhém intervalu jednou za 14 dnů jako v komentované studii.

Další přínos představují údaje do databáze nežádoucích účinků léčby. Ani studie ODYSSEY COMBO I ji naštěstí nijak významně neobohatila – výskyt nežádoucích reakcí byl nízký a většinou se nelišil mezi placebovou a aktivně léčenou skupinou. Všimněme si důležité, byť malé podskupiny 39 pacientů, jež alirocumab dovedl ke snížení koncentrací LDL cholesterolu hluboko < 1 mmol/l. Ani u nich se velmi příznivý bezpečnostní profil alirocumabu nezměnil a nebyly zjištěny jiné/nové/nečekané/častější nežádoucí účinky. V souladu s publikovanými kasuistikami nemocných s chybějící PCSK9 v důsledku genetických odchylek lze spekulovat, že inhibice PCSK9 vede k velmi nízkým koncentracím LDL cholesterolu bezpečným způsobem [5]. Samozřejmě budeme nadále bedlivě sledovat postupně přibývajících informací o těchto dosud extrémně raritních nemocných a vyhodnocovat naplnění pravidla, čím nižší koncentrace LDL cholesterolu, tím lépe v praxi.

Závěr

Výsledky studie ODYSSEY COMBO I se zařadily mezi probíhající i uzavřené projekty sledující podávání inhibitorů PCSK9, které vzbuzují optimismus. Pacienti léčbu dobře tolerují, výskyt nežádoucích účinků se většinou pohybuje na úrovni srovnatelných s placebem, hypolipidemický účinek je pronikavý i ve skupinách nejobtížněji ovlivnitelných pacientů, adherence je nadstandardně vysoká stejně jako procento dosažení cílových hodnot. Naplní-li se očekávání a budou-li výsledky dlouhodobých morbiditně-mortalitních studií v souladu s těmi dosud publikovanými, otevře se další nová možnost léčby a prevence aterosklerotických cévních komplikací. Jako vždy musíme mírnit optimismus a vyčkávat výsledků klinických hodnocení, zejména dlouho-



dobá tolerance a účinnost těchto nových léčiv zůstane v centru naší pozornosti.

*Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.,
Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,
e-mail: vrablikm@seznam.cz*

Podpořeno částečně grantem IGA MZ ČR NT-14186.

Literatura

- [1] M. Abifadel, M. Varret, J.P. Rabes, et al., Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia, *Nature Genetics* 34 (2003) 154e6.
- [2] R.T. Dadu, C.M. Ballantyne, Lipid lowering with PCSK9 inhibitors, *Nature Reviews. Cardiology* 11 (2014) 563–575.
- [3] M. Abifadel, S. Elbitar, P. El Khoury, et al., Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs, *Current Atherosclerosis Reports* 16 (2014) 439–462.
- [4] D.J. Kereiakes, J.G. Robinson, C.P. Cannon, et al., Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study, *American Heart Journal* 169 (2015) 906–915.e13.
- [5] Z. Zhao, Y. Tuakli-Wosornu, T.A. Lagace, et al., Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote, *American Journal of Human Genetics* 79 (2006) 514e23.