# Alirokumab 300 mg – inhibítor PCSK9 s možnosťou podávania v jednej dávke raz za štyri týždne novým jednorazovým naplneným perom

***Odborná redakcia KARDIO News***

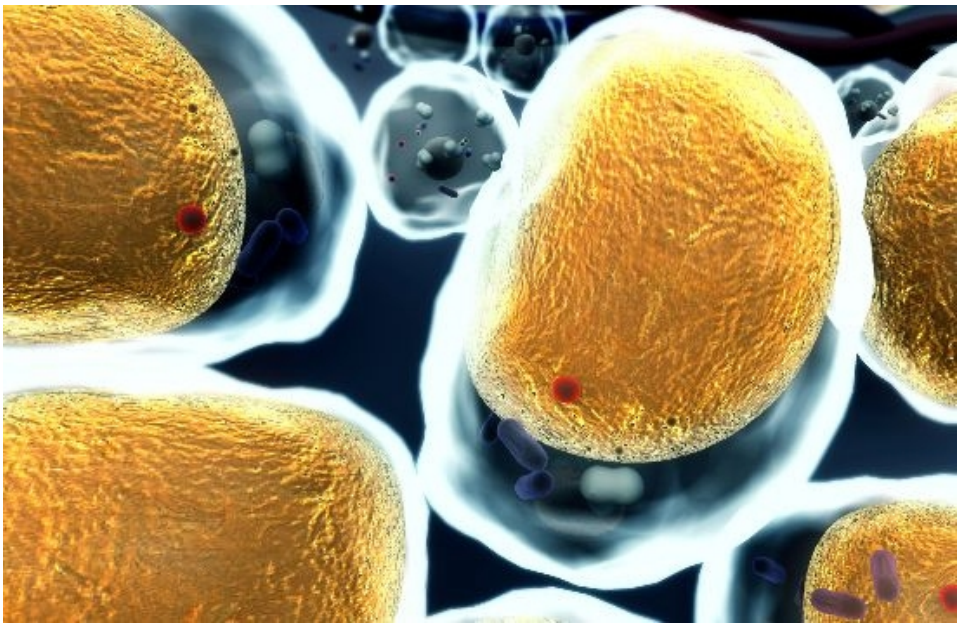
Alirokumab, ľudská monoklonálna protilátka IgG1, ktorá sa viaže s vysokou afinitou a špecificitou na proproteín konvertázu subtilizínu kexínu typ 9 (PCSK9 inhibítor), je na Slovensku dostupný od roku 2016:

**1. pre pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou** ako doplnok k diéte:

- v kombinácii so statínmi alebo so statínmi a inou hypolipidemickou liečbou u pacientov, ktorým sa nedarí dosiahnuť cieľové hladiny LDL-C na maximálnej tolerovanej dávke statínov alebo
- samostatný alebo v kombinácii s inou hypolipidemickou liečbou u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých je statín kontraindikovaný.

**2. pre dospelých pacientov so zisteným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením na zníženie kardiovaskulárneho rizika znížením hladiny LDL-C** ako doplnok na nápravu iných rizikových faktorov:

- v kombinácii s maximálnou tolerovanou dávkou statínu a inou hypolipidemickou liečbou alebo bez nej, alebo
- samotný alebo v kombinácii s inou hypolipidemickou liečbou u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých je liečba statínmi kontraindikovaná.[1]



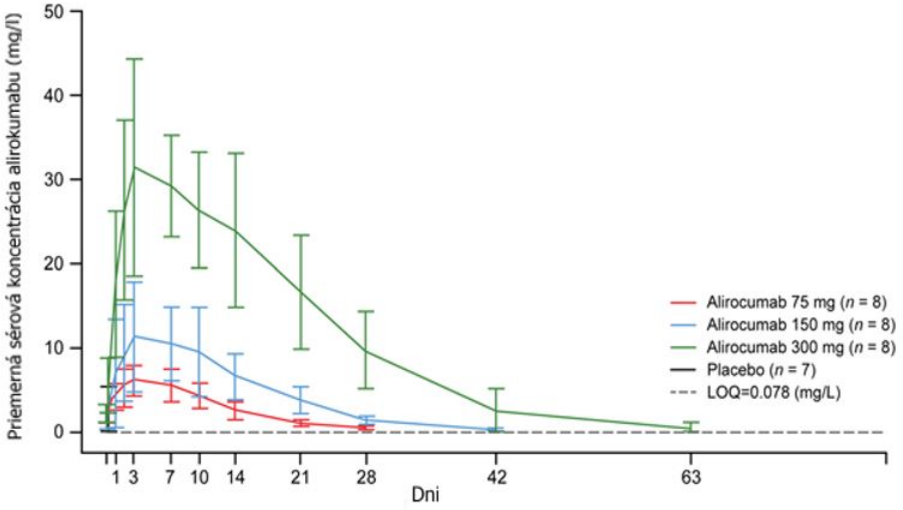
**Alirokumab ako jediný PCSK9 inhibítor bol doteraz dostupný v dvoch počiatočných dávkach – 75 mg a 150 mg s podávaním subkutánne raz za dva týždne. Od februára 2022 môžu pacienti, u ktorých je potrebné zníženie hladiny LDL-C > 60 %, začínať dávkou buď 150 mg raz za dva týždne alebo 300 mg raz za štyri týždne**

Nové podávanie alirokumabu raz za štyri týždne bolo podporené rozsiahlym klinickým programom.

**Farmakokinetická a farmakodynamická dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia fázy 1** hodnotila bezpečnosť, znášanlivosť, farmakokinetiku a farmakodynamiku jednorazových vzostupných dávok alirokumabu 75 mg, 150 mg a 300 mg u 35 zdravých osôb a porovnala tieto výsledky s pozorovaním z programu fázy 3 alirokumabu. Maximálna sérová koncentrácia alirokumabu (medián) sa dosiahla na 3. – 7. deň naprieč vo všetkých troch dávkami. Maximálne priemerné zníženie LDL-C od východiskovej hodnoty bolo dosiahnuté na 8., 15. a 22. deň s alirokumabom 75 (55,3 %), 150 (63,7 %) a 300 mg (73,7 %). Alirokumab znižoval celkový cholesterol, non-HDL cholesterol a apolipoproteín B. Alirokumab 75, 150, and 300 mg bol bezpečný a dobre tolerovaný.[2]

**Štúdia Odyssey CHOICE I** bola randomizovaná dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 u 803 pacientov, do ktorej sa zapojilo 105 výskumných centier z USA, Kanady, Veľkej Británie a ďalších krajín **vrátane Slovenska.** Štúdia hodnotila **účinnosť a bezpečnosť alirokumabu 300 mg podávaného raz za štyri týždne** pomocou 2 x 150 mg autoinjektorových pier (AI) **v porovnaní s placebom** u pacientov s hypercholesterolémiou, u ktorých napriek liečbe maximálne tolerovanou dávkou statínov zostávala hladinaLDL- C > 2,6 mmol/l (pacienti so stredným až vysokým kardiovaskulárnym rizikom), alebo hladina LDLC > 1,8 mmol/l (pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom). Štúdia trvala 48 týždňov, pričom po 12 týždňoch pri nedosiahnutí cieľovej hodnoty LDL-C bola možná úprava liečby alirokumabom na dávku 150 mg každé dva týždne. Štúdia sledovala dva primárne ciele – zmenu LDL-C po 24 týždňoch liečby a priemernú zmenu LDL-C v 21. – 24. týždni liečby, pričom sa osobitne vyhodnocovala podskupina pacientov, ktorá užívala statíny a tí, ktorí boli bez statínov. Bezpečnostný profil sa vyhodnocoval z hlásení nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytli od prvej dávky alirokumabu až po poslednú dávku plus 70 dní. Štúdia sledovala aj hladinu protilátok voči alirokumabu a hladinu voľného PCSK9.

***Graf č. 1:*** *Priemerná sérová koncentrácia alirokumabu v závislosti od času po jednorazovej aplikácii alirokumabu v dávke 75, 150, alebo 300 mg (lineárna závislosť)*




*LOQ – detekčný limit (Angl. "limit of quantification"), SD – štandardná odchýlka (Angl. "standard deviation"). Upravené podľa (2).*

Výsledky štúdie Odyssey CHOICE I – účinnosť alirokumabu 300 mg raz za štyri týždne:

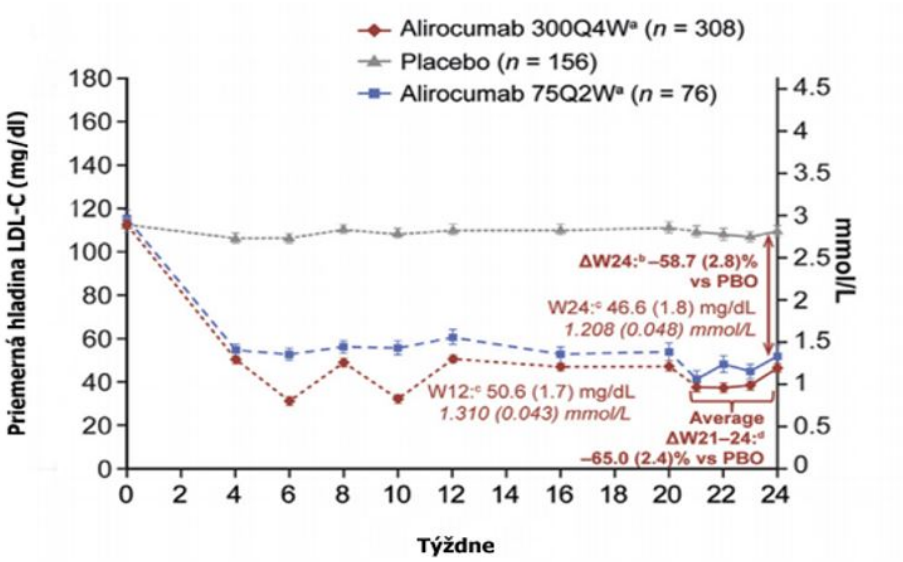
- **zníženie LDL-C s alirokumabom 300 mg raz za štyri týždne bolo pozorované od 4. týždňa liečby a pretrvávalo počas celého obdobia sledovania**
- v podskupine pacientov **bez liečby statínmi došlo pri podávaní** alirokumabu 300 mg raz za štyri

týždne po 24 týždňoch liečby **k poklesu LDL-C o 52,7 %** v porovnaní s placebom (p < 0,0001) a priemerný pokles LDL- C v 21. – 24. týždni bol -56,9 % (p < 0,0001)

- v podskupine pacientov **na maximálne tolerovanej liečbe statínmi** došlo pri podávaní alirokumabu 300 mg raz za štyri týždne po 24 týždňoch liečby **k poklesu LDL-C o 58,8 %** v porovnaní s placebom (p < 0,0001) a priemerný pokles LDL-C v 21–24 týždni bol -65,8 % (p < 0,0001)
- v 48. týždni sledovania dosiahlo svoj vopred definovaný liečebný cieľ 78,2 % pacientov, ktorí súčasne
  s alirokumabom 300 mg raz za 4 týždne užívali statíny a 66,2 % pacientov bez súčasnej liečby statínmi
- alirokumab 300 mg raz za štyri týždne štatisticky významne zlepšil aj ďalšie sekundárne ciele účinnosti vrátane Lp (a), kde došlo k poklesu o -21,3 % v podskupine bez súčasnej liečby statínmi a k poklesu o -19,3 % v skupine na statínoch, p < 0,0001 vs placebo.

Veľmi zaujímavé bolo vyhodnotenie dynamiky hladiny voľnej PCSK9 a hladiny LDL-C, s konzistentným poklesom voľnej PCSK9 pri znížení hladiny LDL-C.
Celkový výskyt nežiaducich účinkov bol medzi jednotlivými ramenami porovnateľný s výnimkou lokálnych reakcií v mieste vpichu, ktoré boli vyššie v ramene s alirokumabom 300 mg. Väčšina týchto reakcií bola mierna (92,3 %), neviedla k prerušeniu liečby a mohla byť zapríčinená skutočnosťou, že alirokumab 300 mg bol v štúdii Odyssey CHOICE I podávaný ako dve injekcie alirokumabu 150 mg.

***Graf č. 2:*** *Priemerná hladina LDL-C v podskupine pacientov liečených alirokumabom pri súčasnej liečbe statínmi*
*v priebehu sledovania od začiatku až do 24. týždňa. Upravené podľa (3).*




**Imunogenicita**

Nízka hladina protilátok voči alirokumabu bola zistená u 0,9 % pacientov v skupine s alirokumabom 300 mg raz za štyri týždne v porovnaní s 1,3 % pacientov v placebo skupine, resp. 1,8 % v skupine s alirokumabom 75 mg raz za dva týždne. Prítomnosť protilátok nebola v korelácii so znížením účinnosti

Štúdia Odyssey CHOICE preukázala významné zníženie hladiny LDL-C s alirokumabom 300 mg raz za štyri týždne, a to u pacientov, ktorí súčasne užívali statíny, ako aj u pacientov bez statínov. Výsledky štúdie

potvrdzujú, že **alirokumab 300 mg raz za štyri týždne môže byť vhodnou voľbou u pacientov so súčasnou liečbou statínmi, ako aj bez nej, ktorí potrebujú zníženie LDL-C.**[3]

Štúdia CHOICE I preukázala, že alirokumab v dávke 300 mg podávanej raz za štyri týždne ako dve samostatné 150 mg injekcie pomocou 1 ml autoinjektora môže viesť k významnému zníženiu LDL-C.

**Na Slovensku je už dostupné jednorazové naplnené pero s objemom 2 ml, ktoré umožňuje podanie 300 mg alirokumabu v jednej dávke za menej ako 20 sekúnd.**

**Štúdia SYDNEY** skúmala použiteľnosť, technické sťažnosti na produkt hlásené pacientmi, bezpečnosť a účinnosť podávania alirokumabu 300 mg pomocou nového naplneného injekčného pera s objemom 2 ml (Sydney) v porovnaní s dvoma samostatnými injekciami alirokumabu 150 mg podávanými raz za štyri týždne štandardným autoinjektorom.[4]

Šlo o 16-týždňovú randomizovanú otvorenú štúdiu, do ktorej sa zapojilo 69 pacientov s hypercholesterolémiou liečených statínmi s pridaním ďalších hypolipidemík alebo bez nich. Pacienti boli na začiatku v týždni 0 rozdelení do dvoch skupín – jedna skupina si pod dozorom aplikovala alirokumab 300 mg v objeme 2 ml jednorazovým naplneným perom Sydney, druhá skupina pacientov si aplikovala 2 × 150 mg alirokumabu štandardným autoinjektorom. Všetci pacienti potom pokračovali v aplikácii alirokumabu 300 mg pomocou jednorazového naplneného pera Sydney v 4., 8.
a 12. týždni. Primárnym cieľom štúdie Sydney bol podiel technických sťažností na výrobok súvisiacich s injekciami v 4., 8. a 12. týždni, ktoré si pacienti aplikovali samostatne, bez dozoru.

**Výsledky štúdie Sydney:**

- alirokumab 300 mg podávaný ako jediná injekcia s objemom 2 ml jednorazovým naplneným perom Sydney
  s aplikáciou raz za štyri týždne poskytol podstatné zníženie LDL-C bez technických problémov s perom
- zníženie LDL-C od východiskového stavu v 4. týždni bolo -66,2 % v prípade jednej aplikácie alirokumabu 300 mg
  a -51,2 % v prípade aplikácie alirokumabu 2 x 150 mg
- počas injekcií bez dozoru bol hlásený jeden prípad technickej sťažnosti na výrobok (0,5 %; 1 zo 196; 95 % CI: 0,0 % až 3,2 %); čo bolo klasifikované ako spôsobené pacientom, nie perom; počas aplikácií s dozorom sa nevyskytla žiadna technická sťažnosť na výrobok
- podanie alirokumabu jedným injekčným perom s dávkou 300 mg raz za štyri týždne bolo dobre tolerované
  a v porovnaní s podávaním 2 x 150 mg štandardným autoinjektorom neboli zistené žiadne nové nežiaduce účinky
- najčastejšie vedľajšie účinky boli infekcie horných dýchacích ciest (3 s jednorazovým injekčným perom s dávkou alirokumabu 300 mg v 2 ml; 0 so štandardným autoinjektorom).

**Záver**

Autori štúdie skonštatovali, že s novým perom na jednorazové injekcie alirokumabu 300 mg s objemom 2 ml (SYDNEY) v porovnaní so štandardným autoinjektorom na podávanie alirokumabu 150 mg s objemom 1 ml sa nevyskytli žiadne technické problémy ani nové nežiaduce účinky. Vyskytlo sa jedno hlásenie technickej sťažnosti na zariadenie pri podávaní bez dozoru, ktoré bolo vyhodnotené ako spôsobené pacientom, nie zariadením. Zníženie LDL-C až o – 66,2 % zostalo zachované až do konca sledovania, t. j. do 16. týždňa. Väčšina pacientov vyhodnotila obidve perá, štandardný autoinjektor na aplikáciu alirokumabu 150 mg aj nové naplnené pero Sydney na aplikáciu alirokumabu 300 mg ako veľmi jednoduché. Priemerné skóre hodnotenia merané pomocou prieskumu spokojnosti pacientov na stupnici od 1 (veľmi nespokojní) do 10 (veľmi spokojní) bolo pre obidve perá vyššie ako 9,7.[4]

*Literatúra*


1. *SPC lieku Praluent (online). ŠÚKL [cit. 2_3_2022]. Dostupné z: www.sukl.sk*
2. *Li H, Wei Y, Yang Z et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Alirocumab in Healthy Chinese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study. Am J Cardiovasc Drugs 2020; 20(5): 489–503. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1007/s40256-020-00394-1*
3. *Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. Atherosclerosis 2016; 254: 254–262. Dostupné z DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.043.*
4. *Frias JP, Koren MJ, Loizeau V et al. The SYDNEY Device Study: A Multicenter, Randomized, Openlabel Usability Study of a 2-mL Alirocumab Autoinjector Device. Clin Ther 2020; 42(1): 94–107.*