Dlhodobá bezpečnosť liečby alirokumabom – ďalšie poznatky zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES

Long-term safety of alirocumab – further insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial

MUDr. Roman Margóczy

II. klinika kardiológie a angiológie LF SZU a Oddelenie funkčnej diagnostiky SÚSCCH, Banská Bystrica

Abstrakt

Hypercholesterolémia je jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení, najmä koronárnej choroby srdca. Najefektívnejšou skupinou liekov na prevenciu kardiovaskulárnych príhod a redukciu koncentrácie LDL-cholesterolu sú statíny. Nedávno publikované údaje z reálnej klinickej praxe[1] uvádzajú, že 42,9 – 67,0 % pacientov pred iniciáciou liečby inhibítormi PCSK9 statíny netoleruje. Inhibítory PCSK9 sa teda stávajú dôležitou súčasťou dlhodobej liečby na zníženie koncentrácie lipidov v krvi, otázkou ostáva dlhodobá bezpečnosť.

Kľúčové slová: alirokumab – dlhodobá bezpečnosť

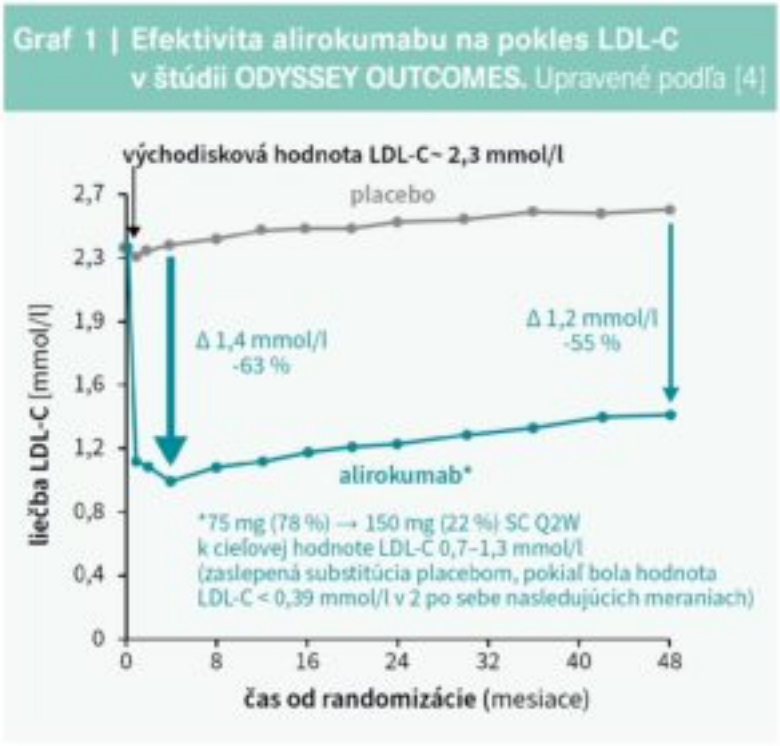
Abstract

Hypercholesterolemia is one of the major risk factor for atherosclerotic coronary heart disease, especially coronary heart disease. Most effective class of medications for prevention of cardiovascular events and LDL-C reduction are the statins. Recently published real-world studies[1] indicate that 42.9 – 67.0 % of patients are statin intolerant before receiving PCSK9 inhibitor therapy. PCSK9 inhibitor therapy becomes an important part of long-term lipid lowering therapy, long-term safety remains unclear.

Key words: alirocumab – long-term safety

Úvod

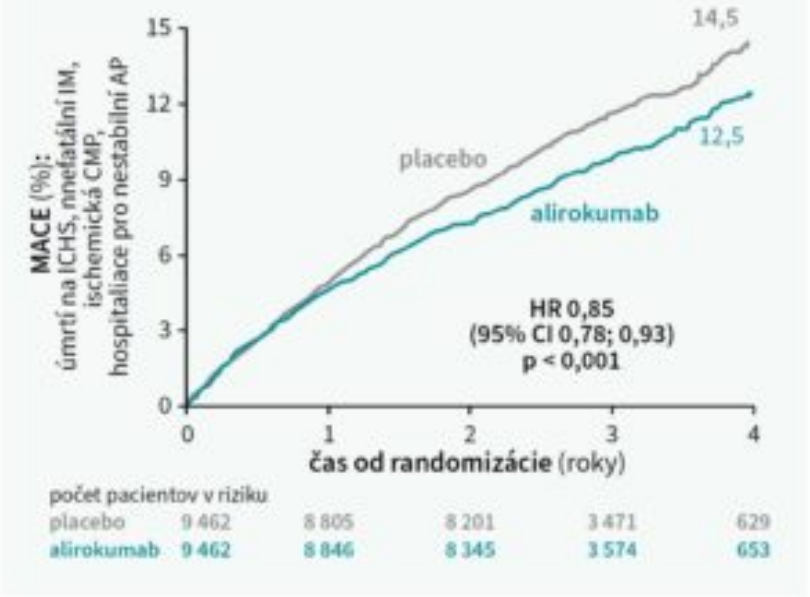
Podľa najnovších Odporúčaní ESC/EAS pre manažment dyslipidémií z roku 2019[2] sú odporúčané cieľové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) u pacientov s nízkym kardiovaskulárnym (KV) rizikom < 3,0 mmol/l, u pacientov so stredným KV-rizikom < 2,6 mmol/l. U vysokorizikových pacientov je odporúčané dosiahnutie hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l, u pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom < 1,4 mmol/l a u pacientov s opakovanou KV-príhodou do 2 rokov sa odporúča zníženie LDL-C až < 1,0 mmol/l.
U posledných 3 skupín sa súčasne odporúča ≥ 50 % redukcia východiskovej hodnoty LDL-C. Na dosiahnutie týchto síce prísnych, ale nevyhnutných cieľov je okrem statínov, zlatého štandardu liečby hypercholesterolémie spolu s ezetimibom, potrebné využiť všetky dostupné liečebné modality, vrátane PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9) inhibítorov (PCSK9i).



Štúdie FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES

Klinickú účinnosť PCSK9i, evolokumabu a alirokumabu, preukazujú dve veľké prospektívne multicentrické, randomizované, placebom kontrolované štúdie – FOURIER,[3] resp. ODYSSEY OUTCOMES.[4] Prvá z nich skúmala účinok evolokumabu u pacientov s klinicky významnou aterosklerózou, v štúdii ODYSSEY OUTCOMES bol posudzovaný účinok alirokumabu u pacientov po akútnom koronárnom syndróme. V obidvoch štúdiách bolo potvrdené významné a porovnateľné zníženie rizika KV-príhod v porovnaní s placebom (HR 0,85; $p < 0,001$), navyše liečba alirokumabom bola spojená aj s nižšou celkovou mortalitou (HR 0,85; $p = 0,03$). Alirokumab preukázal svoju efektivitu pri znižovaní koncentrácie LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol) z priemernej hodnoty 2,3 mmol/l na 1,0 mmol/l po 4 mesiacoch liečby (***graf 1***). Tento pokles bol sprevádzaný významnou, 15 % redukciou rizika závažných KV-príhod – MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), medzi ktoré radíme kardiovaskulárnu smrť, nefatálny infarkt myokardu, ischemickú cievnu mozgovú príhodu, fatálnu či nefatálnu, a nestabilnú anginu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu (***graf 2***). Zároveň počas 5-ročného sledovania bol zaznamenaný pokles úmrtnosti na akútny koronárny syndróm v ramene s aktívnou liečbou alirokumabom v porovnaní s placebovou skupinou (***graf 3***).

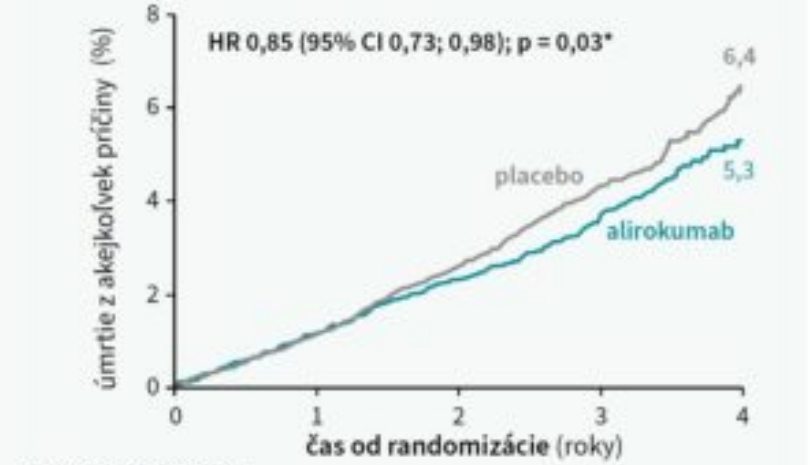
Graf 2 | Výskyt MACE v štúdii ODYSSEY OUTCOMES. Upravené podľa [4]



počet pacientov v riziku

placebo	9 462	8 805	8 201	3 471	629
alirokumab	9 462	8 846	8 345	3 574	653

Graf 3 | Celková mortalita v štúdii ODYSSEY OUTCOMES. Upravené podľa [4]



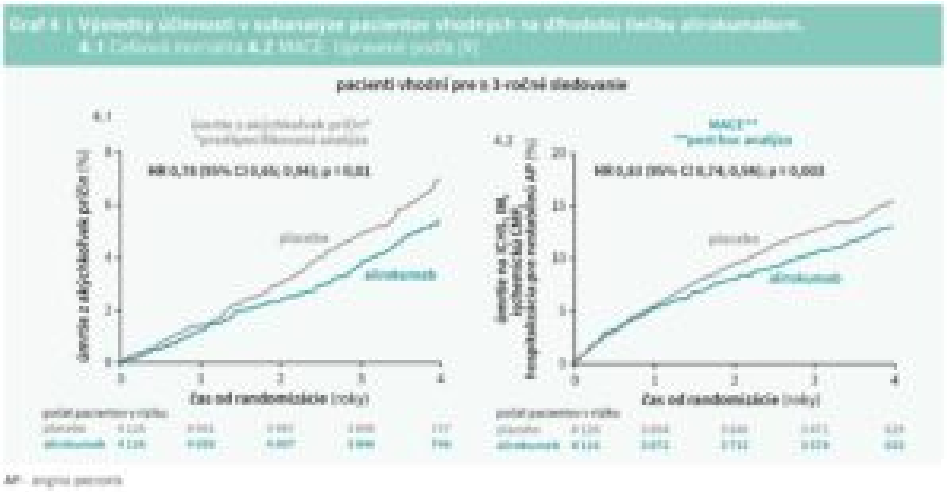
počet pacientov v riziku

placebo	9 462	9 219	8 888	3 898	737
alirokumab	9 462	9 217	8 919	3 946	746

*nominálna P-hodnota podľa hierarchickej pozície všetkých príčin úmrtia medzi sekundárnymi cieľmi

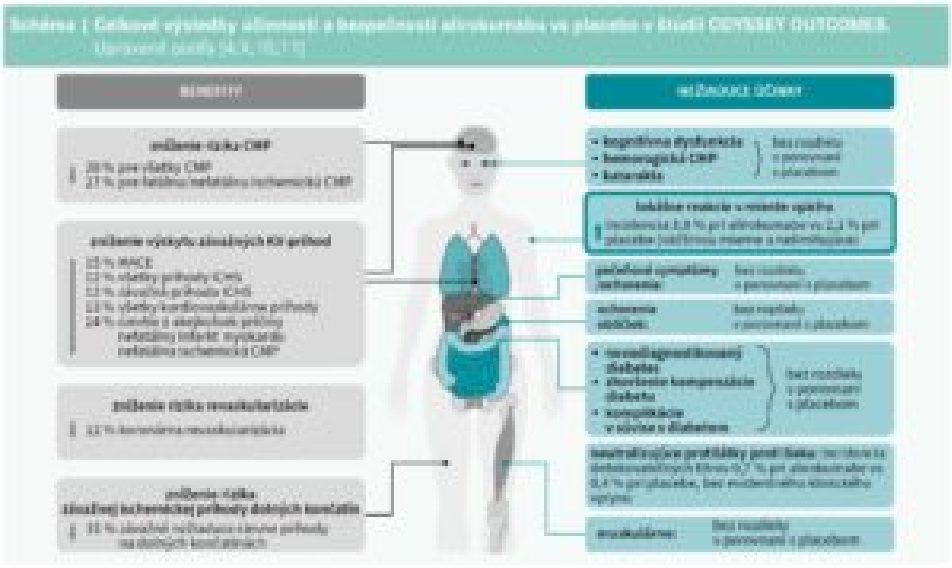
V ére medicíny založenej na dôkazoch je okrem účinnosti rovnako dôležitá aj bezpečnosť liečby, alirokumab v morbiditno-mortalitnej štúdii ODYSSEY OUTCOMES preukázal v oboch ramenách porovnateľný výskyt laboratórnych odchýlok aj nežiadúcich reakcií, jediným signifikantným rozdielom boli lokálne reakcie v mieste vpichu (3,8 % v aktívnom, resp. 2,1 % v placebovom ramene; $p < 0,001$), pričom išlo vo všeobecnosti o reakcie mierne a nelimitujúce, aj keď viedli k ukončeniu liečby u 26 pacientov v aktívnom, resp. u 3 pacientov v placebovom ramene. Čo sa týka neurokognitívnych porúch (1,5 % vs 1,8 %), de novo nástupu diabetes mellitus (9,6 % vs 10,1 %), hemoragickej cievnej mozgovej príhody (0,1 % vs 0,2%), tu neboli dokumentované signifikantné rozdiely (aktívne vs placebové rameno), výskyt neutralizujúcich protilátok v alirokumabovom ramene bol u 0,5 % pacientov, v placebovom ramene < 0,1 %.

Ďalšie bezpečnostné dáta prináša otvorená extenzia štúdie ODYSSEY OUTCOMES – ODYSSEY OUTCOMES Open Label Extension,[5] v ktorej sa akékoľvek nežiadúce udalosti vyskytli u 87,3 % pacientov liečených pôvodne alirokumabom a u 83,9 % pacientov pôvodne v placebovom ramene, opäť bez štatisticky významného rozdielu. Najčastejšími udalosťami boli vírusové infekcie horných dýchacích ciest (14,6 %), nešpecifikované infekcie horných dýchacích ciest (10,4 %) a chrípka (9,6 %), opäť jedinou signifikantne významnou odchýlkou bol výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu, v tomto prípade častejšie v ramene pôvodne placebovom (7,9 %) vs alirokumabovom (4,3 %), tento fenomén je vysvetliteľný tým, že pacienti liečení pôvodne alirokumabom už mali s aktívnou liečbou skúsenosť, a preto sa v tejto skupine väčší výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu ani neočakával.



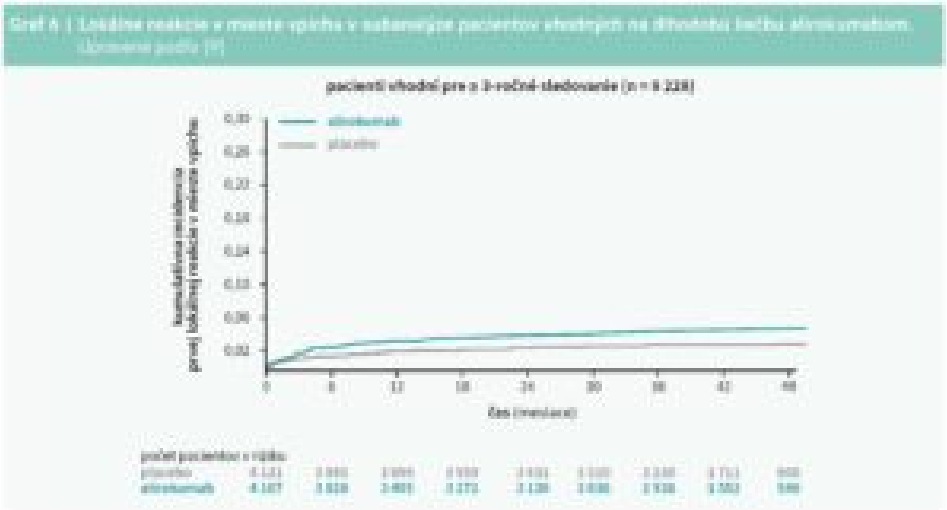
V súčasnosti je štandardom aj zber dát z reálnej klinickej praxe po uvedení lieku na trh, ako aj metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií. Pomerne recentná metaanalýza 12 štúdií z roku 2019[6] okrem efektivity alirokumabu skúmala aj jeho bezpečnosť. Spomedzi všetkých sledovaných parametrov dávam do pozornosti malý, ale signifikantný vzostup plazmatickej koncentrácie glukózy a HbA_{1c} – to by zdanlivo mohlo diskvalifikovať alirokumab z použitia u diabetickej populácie, stanovisko Americkej diabetologickej asociácie (ADA) je však jednoznačné a PCSK9i sú odporúčané u diabetikov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením ASKVO), pokiaľ majú koncentráciu LDL-C ≥ 1,8 mmol/l, nakoľko významné benefity tejto liečby vysoko prevažujú nad minimálnym diabetogénnym rizikom.

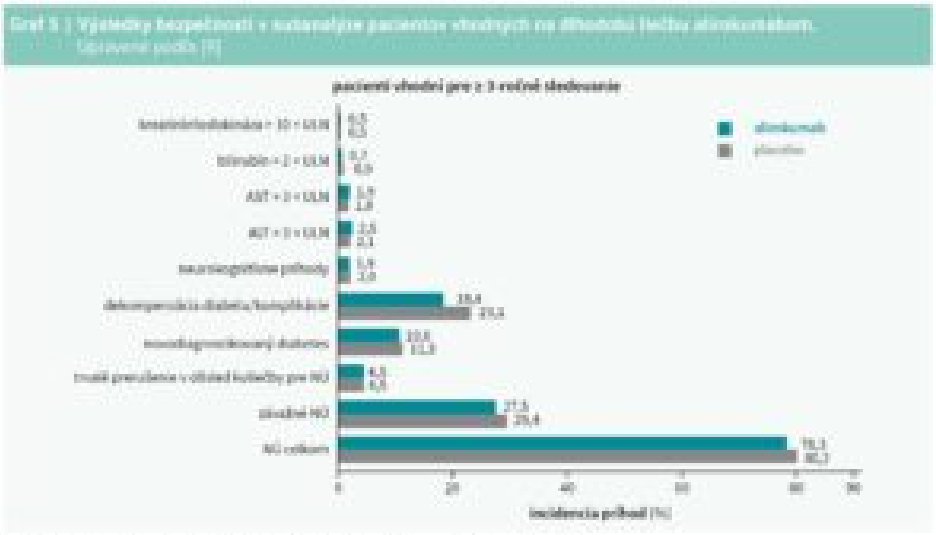
Alirokumab je vo všeobecnosti dobre tolerovaný, čo potvrdila aj ďalšia štúdia, ODYSSEY APPRISE,[7] prospektívna, otvorená, jednoramenná štúdia z reálnej klinickej praxe, v ktorej aj neurokognitívne a neurologické nežiadúce príhody mali porovnateľný výskyt ako v predchádzajúcich štúdiách fázy 2 a 3.



Najaktuálnejšia subanalýza, prezentovaná na ostatnom kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti v

auguste 2022,[8] si dala za cieľ zhodnotiť bezpečnosť dlhodobej liečby alirokumabom. Dlhodobá liečba bola definovaná ako obdobie trvajúce minimálne 3 roky, maximálne trvanie liečby bolo 5 rokov. Štúdiová populácia pozostávala z 18 924 pacientov, z toho 8 242 pacientov (43,5 %) bolo vhodných na dlhodobú liečbu ≥ 3 roky, z nich 8 228 dostalo minimálne jednu dávku štúdiovej medikácie, to reprezentuje 24 610 paciento-rokov sledovania, medián sledovania predstavuje obdobie 3,3 roka. Ďalších 6 651 pacientov bolo vhodných na liečbu v trvaní od 3 do 4 rokov a 1 574 v trvaní od 4 do 5 rokov. Výsledky účinnosti a bezpečnosti v tejto subanalýze boli konzistentné s dátami pôvodnej štúdie ODYSSEY OUTCOMES, celková mortalita v aktívnom ramene predstavovala 4,7 % v porovnaní s 5,9 % mortalitou placebovej skupiny (p = 0,01), výskyt MACE predstavoval 12 % vs 14,2 % (p = 0,003), graf 4. Analýza bezpečnosti prináša porovnateľné dáta v oboch skupinách, 78,3 % pacientov v alirokumabovej skupine a 80,2 % pacientov v placebovej skupine zaznamenalo preddefinovaný nežiadúci efekt, z toho 27,5 %, resp. 29,4 % bolo označených ako závažné, išlo o zhoršenie kompenzácie diabetes mellitus, resp. nástup ochorenia de novo, neurokognitívne poruchy, vzostup koncentrácie ALT a AST nad 3-násobok ULN (Upper Limit of Normal – horný referenčný limit), bilirubínu nad 2-násobok ULN, kreatínkinázy (CK) nad 10-násobok ULN. Jediným parametrom, v ktorom bol vyšší výskyt v alirokumabovej skupine v porovnaní s placebovou, boli lokálne reakcie v mieste vpichu, ktoré však pre pacienta nepredstavujú žiadne pridané riziko (***schéma, graf 5, graf 6***).





Záver

Na záver teda môžeme s istotou konštatovať, že dlhodobá liečba alirokumabom je nielen účinná, ale aj bezpečná a prináša benefit pre pacientov v sekundárnej prevencii závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych, ako aj periférnych cievnych príhod.

Literatúra

1. *Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. J Clin Lipidol 2020; 14(1): 88–97. e2. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.001>.*
2. *Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.*
3. *Sabatine MS, Giuliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.*
4. *Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.*
5. *Farnier M, Kees Hovingh G, Langslet G et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. Atherosclerosis 2018; 278: 307–314. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.036>.*
6. *Shukla AK, Mehani R. Safety and efficacy of alirocumab: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. J Family Med Prim Care 2019; 8(7): 2249–2257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc. jfmpc_406_19>.*
7. *Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M et al. ODYSSEY APPRISE Study Investigators Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODDYSEY APPRISE study. Eur J Prev Cardiol 2022; 28(17):1864–1872. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa097>.*
8. *Goodman SG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Investigators]. Longer-term safety of alirocumab with 24,610 patient-years of placebo-controlled observation: Further insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. ESC Barcelona August 26–29 2022. Dostupné z WWW: <https:// esc365.escardio.org/presentation/249976?query=Shaun%20G.%20Goodman,%20Philippe%20Gabriel%20Steg,%20Michael%20Szarek%20>.*
9. *Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. Circulation 2019; 140(2): 103–112. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840>.*
10. *Ray KK, Colhoun HM, Szarek M et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(8): 618–628. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S2213–8587(19)30158–5>.*
11. *Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation 2020; 141(20): 1608–1617. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524>.*

Článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom autora a odbornej redakcie Atheroreview a zároveň s láskavým súhlasom hlavného odborného redaktora prof. M. Vrablíka a vydavateľstva Facta Medica, s. r. o. Článok bol po prvý krát uverejnený v odbornom časopise AtheroRev 2023; 8(1): 11–15.

Páčil sa Vám článok?

Stiahnuť článok

Edukačný partner

Athero Review