

Evolokumab a projekt PROFICIO: první výsledky

Pavel Kraml

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Souhrn

Projekt PROFICIO zahrnuje 20 klinických studií hodnotících účinek evolokumabu na výskyt kardiovaskulárních onemocnění včetně jeho bezpečnostního profilu a tolerance. Většina zařazených studií sleduje průměrné procentuální snížení koncentrací LDL-cholesterolu za 10 a 12 týdnů podávání evolokumabu ve srovnání se vstupními hodnotami. První výsledky byly prezentovány na přelomu srpna a září 2015 na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v Londýně. Do této subanalýzy bylo zařazeno 3 146 pacientů, kteří absolvovali jednu z vybraných studií 3. fáze klinického zkoušení a kterým byl evolokumab podáván v dávce 140 mg s.c. 1krát za 2 týdny nebo 420 mg s.c. 1krát za 4 týdny. Hodnoty LDL-cholesterolu se po evolokumabu snížily v jednotlivých studiích o 56,5–74,9 % ve srovnání s placebem a o 36,9–44,9 % oproti ezetimibu. Výskyt nežádoucích účinků se nelišil od skupiny užívající placebo.

Klíčová slova: evolokumab – projekt PROFICIO – LDL-cholesterol – kardiovaskulární riziko

Evolocumab and PROFICIO Project: Initial Results

Summary

The PROFICIO project includes 20 clinical studies evaluating the effect of evolocumab on the incidence of cardiovascular disease including its safety profile and tolerance. Most of the included studies follow the average proportional decrease of LDL-cholesterol concentrations over 10 and 12 weeks of administering evolocumab as compared to the input values. The first results were announced at the congress of the European Society of Cardiology (ESC) in London at the end of August and beginning of September 2015. This subanalysis comprised 3146 patients, who underwent one of the selected studies of phase 3 clinical testing and who were administered a dose of 140 mg s.c. evolocumab once in 2 weeks, or 420 mg s.c. once in 4 weeks. LDL-cholesterol levels decreased after evolocumab by 56.5 – 74.9% in the individual studies as compared to placebo and by 36.9 – 44.9% compared to ezetimib. The incidence of adverse effects did not differ from the group which used placebo.

Key words: evolocumab – PROFICIO project – LDL-cholesterol – cardiovascular risk

Úvod

Dne 27. srpna 2015 byl americkou FDA (Food and Drug Administration) schválen preparát evolokumab (obchodní název Repatha, výrobce společnost Amgen). Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku proti proteinu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9), jehož inhibicí dochází po internalizaci lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) k recyklaci LDL-receptorů z endosomu zpět k buněčné membráně, a tím ke zvýšení plazmatické clearance LDL, zejména v játrech. Preparát je určen zvláště pro pacienty, u kterých ani maximální tolerovaná dávka statinů (eventuálně v kombinaci s jinými hypolipidemiky, např. ezetimibem) nevedla k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu. S tímto problémem se často setkáváme u pacientů v nejvyšší rizikové skupině, kam patří především všichni pacienti s již manifestní ischemickou chorobou srdeční, ischemickou cévní mozkovou příhodou či aterosklerózou periferních tepen a u kterých evropské odborné společnosti (European Society of Cardiology,

European atherosclerosis society) doporučují snížit hladinu LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l [1].

Projekt PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK-9 in Different POPulations) je rozsáhlý klinický program zahrnující 20 studií s celkovým počtem téměř 30 000 pacientů, jehož cílem je hodnocení účinku evolokumabu na výskyt kardiovaskulárních onemocnění včetně jeho bezpečnostního profilu a tolerance.

Ve 3. fázi klinického zkoušení je evolokumab podáván subkutánně 1krát za 2 týdny nebo 1krát za 4 týdny a jednalo se o následující studie:

- evolokumab v kombinaci se statiny u pacientů s hypercholesterolemií: studie LAPLACE-2 (LDL-C Assessment with PCSK-9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2) a studie YUKAWA-2 (Study of LDL-Cholesterol Reduction Using a Monoclonal PCSK-9 Antibody in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk-2)

- evolokumab u pacientů s hypercholesterolemií, kteří netolerují statinovou léčbu: studie GAUSS-2 a GAUSS-3 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-2/3)
- evolokumab v monoterapii pacientům obecně s hypercholesterolemií: studie MENDEL-2 (Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-2)
- evolokumab u pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie: studie RUTHERFORD-2 (RedUction of LDL-C With PCSK9 InhibiTion in HEteroZygous Familial HypercholesteRolemia Disorder Study-2) a studie TAUSSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects wIth Genetic LDL Disorders)
- evolokumab u homozygotů familiární hypercholesterolemie: studie TESLA (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) a studie TAUSSIG
- evolokumab aplikován pacientům pomocí přednapištěného autoinjektoru: studie THOMAS-1 a THOMAS-2 (Trial for HOME-use of prefilled Auto-injector pen and 3,5 ml Personal Injector in AMG 145 administrationS)

5 studií 3. fáze klinického zkoušení bylo zaměřeno na dlouhodobé účinky a bezpečnost podávání evolokumabu:

- FOURIER (Further Cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), která sleduje u přibližně 22 000 pacientů v sekundární prevenci, zda přidání evolokumabu ke statinové terapii bude mít za následek snížení výskytu nových kardiovaskulárních příhod ve srovnání s přidáním placeba

Tab. 1. Studie zařazené do analýzy

studie	n	pacienti
MENDEL-2 [3]	614	evolokumab podáván v monoterapii pacientům v nízkém KV riziku
LAPLACE-2 [4]	1896	evolokumab v kombinaci s nízkou, střední a vysokou dávkou statinu
GAUSS-2 [5]	307	evolokumab podáván pacientům, kteří netolerují statiny
RUTHERFORD-2 [6]	331	evolokumab podáván heterozygotům pro familiární hypercholesterolemii

- DESCARTES (Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study) sledující pacienty s hypercholesterolemií při rozdílném kardiovaskulárním riziku
- studie OSLER-2 (Open Label Study of Long TERM Evaluation Against LDL-C Trial-2) sledující pacienty, kteří absolvovali jakoukoli evolokumabovou studii ve 3. fázi klinického zkoušení
- GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound) hodnotící účinek evolokumabu na rozsah koronární aterosklerózy u cca 950 jedinců, kteří podstoupili katetrizační vyšetření
- TAUSSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects with Genetic LDL Disorders) sledující dlouhodobý efekt a bezpečnost evolokumabu u pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií

Projekt PROFICIO vyhodnocuje účinek evolokumabu napříč kardiovaskulárním rizikem u pacientů, u kterých se nedaří dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu při stávající terapii. Primárně sledovaným ukazatelem u většiny studií zařazených do projektu PROFICIO je průměrné procentuální snížení LDL-cholesterolu za 10 a 12 týdnů podávání evolokumabu oproti vstupním hodnotám. Dále jsou hodnoceny změny plazmatických koncentrací HDL-cholesterolu, triacylglycerolů a lipoproteinu Lp(a).

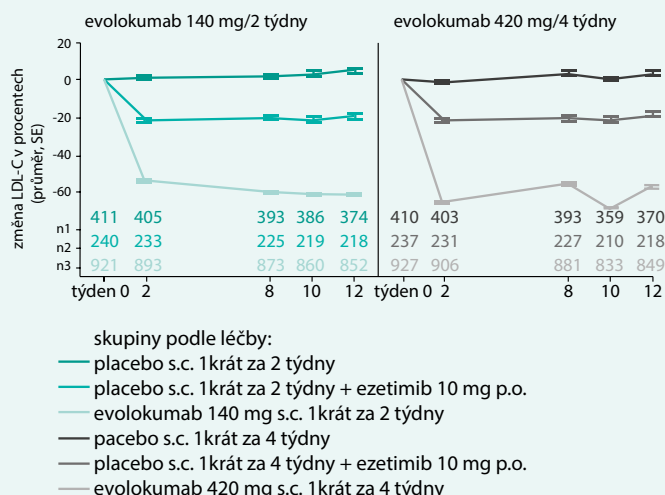
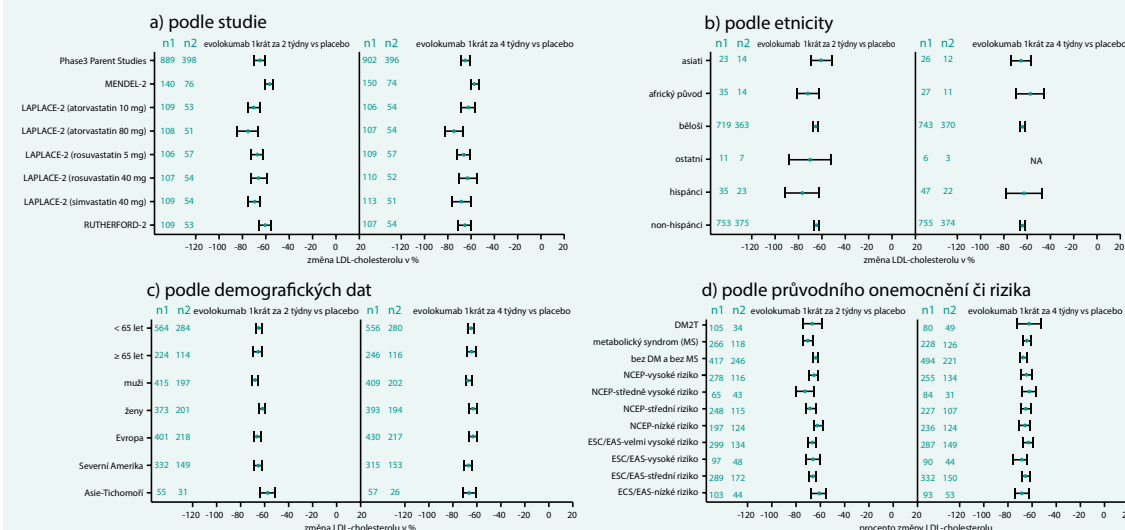
Výsledky

První výsledky programu PROFICIO byly prezentovány ve formě posteru s názvem Clinical Equivalence of Evolocumab Among Patient Subgroups in PROFICIO: A Pooled Analysis of 3 146 Patients from Phase 3 Studies autorů Stroes E, Robinson J, Raal F et al na kongresu European Society of Cardiology, který se konal ve dnech 29. 8.–2. 9. 2015 v Londýně [2]. Do této subanalýzy bylo zařazeno 3 146 pacientů, kteří absolvovali jednu ze 4 vybraných studií ve 3. fázi klinického zkoušení (MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2 a RUTHERFORD-2) a kterým byl podáván evolokumab v dávce 140 mg s.c. 1krát za 2 týdny nebo 420 mg s.c. 1krát za 4 týdny. Hladiny LDL-cholesterolu se po evolokumabu snížily v jednotlivých studiích o 56,5–74,9 % ve srovnání s placebem a o 36,9–44,9 % oproti ezetimibu.

Z uvedených výsledků je patrné, že pokles koncentrací LDL-cholesterolu při podávání evolokumabu v dávce 140 mg s.c. 1krát za 2 týdny je prakticky stejný jako při léčebném režimu 420 mg s.c. 1krát za 4 týdny, a to jak oproti placebu, tak ve srovnání s ezetimibem v dávce 10 mg denně p.o.

Tab. 2. Průměrný pokles LDL-cholesterolu ve všech 4 studiích (v %) v závislosti na režimu léčby

režim léčby	evolokumab vs placebo		evolokumab vs ezetimib	
	140 mg/2 týdny	420 mg/4 týdny	140 mg/2 týdny	420 mg/4 týdny
průměrný pokles LDL-cholesterolu (95% CI)	-65,7 (-70,9; -60,6)	-65,0 (-69,5; -60,4)	-38,9 (-41,3; -36,4)	-40,3 (-42,6; -38,0)

Graf 1. Změny v LDL-cholesterolu (v %) u jednotlivých léčebných režimů ve vybraných týdnech sledování**Graf 2. Změny LDL-cholesterolu v závislosti na vybrané studii, etnicitě, demografických ukazatelích a průvodním onemocnění či kardiovaskulárním riziku při podávání evolokumabu ve srovnání s placebem (průměrné hodnoty v 10. a 12. týdnu v %)**

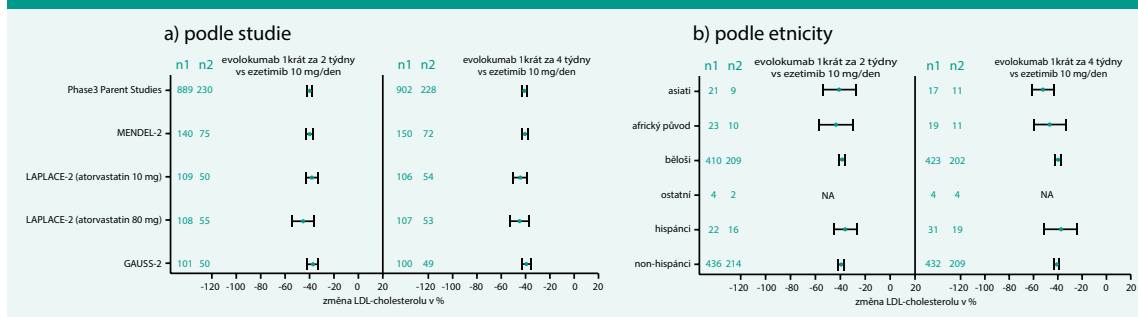
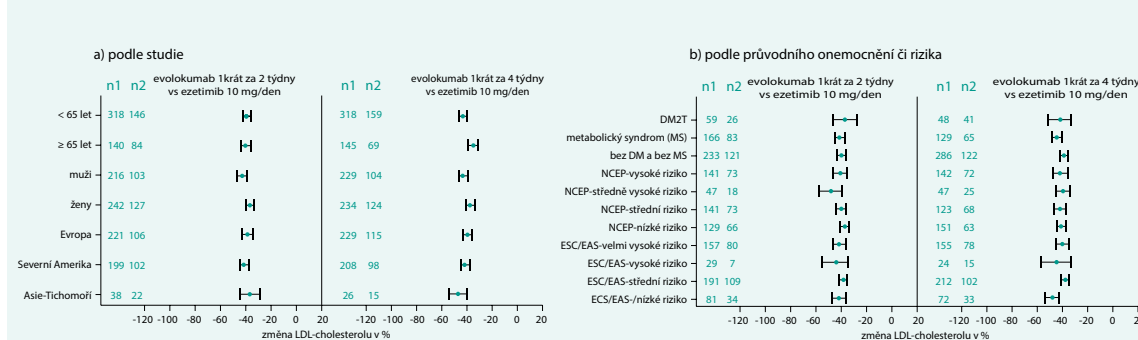
Ve věkové skupině pacientů mladších 65 let činil pokles -65,4 %, resp. -63,5 % oproti placebo a -39,5 %, resp. -44,0 % ve srovnání s ezetimibem.

U mužů byl pokles -68,5 %, resp. -67,2 % oproti placebo a -43,0 %, resp. -43,8 % vůči ezetimibu; u žen pak -62,6 %, resp. -62,9 % k placebo a -36,6 %, resp. -38,8 % ve srovnání s ezetimibem.

Pacienti se známým onemocněním diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zaznamenali pokles LDL-cholesterolu o -66,4 %, resp. -62,0 % než při podání placebo a o -36,5 %,

resp. -42,5 % než při podání ezetimibu. U osob s metabolickým syndromem činilo snížení 70,0 %, resp. 63,8 % oproti placebo a -40,9 %, resp. -44,8 % oproti ezetimibu. U osob bez DM2T a bez metabolického syndromu byl pokles obdobný (-63,5 %, resp. -66,7 % vs placebo a -39,7 %, resp. -39,1 % vs ezetimib).

Rozdělíme-li zahrnuté probandy např. podle evropské stratifikace kardiovaskulárního rizika (doporučení ESC/EAS z roku 2011), zjistíme, že účinek evolokumabu je srovnatelný napříč rizikovým spektrem:

Graf 3. Změny LDL-cholesterolu v závislosti na vybrané studii a etnicitě při podávání evolokumabu ve srovnání s ezetimibem (průměrné hodnoty v 10. a 12. týdnu v %)**Graf 4. Změny LDL-cholesterolu v závislosti na demografických ukazatelích a průvodním onemocnění či kardiovaskulárním riziku při podávání evolokumabu ve srovnání s ezetimibem (průměrné hodnoty v 10. a 12. týdnu v %)****Tab. 3. Výskyt nežádoucích účinků (v %)**

	evolokumab 140 mg 1krát za 2 týdny (n = 921)	evolokumab 420 mg 1krát za 4 týdny (n = 927)	ezetimib (n = 477)	placebo (n = 821)
nežádoucí účinky (NÚ)	43,8	43,4	48,8	41,8
závažné NÚ	2,6	1,7	1,5	2,3
svalové NÚ	3,5	3,8	7,8	8,9
reakce v místě vpichu	2,5	3,0	3,6	2,4
neurokognitivní NÚ	0,1	0,1	0,6	0,7
CK > 5násobek ULN	0,1	0,4	0,6	0,7
ALT/AST > 3násobek ULN	0,5	0,2	0,8	1,3

ULN – upper limit of normal/horní hranice normální hodnoty

- ve velmi vysoce rizikové skupině činil pokles LDL-cholesterolu -66,5 %, resp. -62,7 % oproti placebo a -41,1 %, resp. -40,4 % vůči ezetimibu
- ve skupině s vysokým rizikem bylo zaznamenáno snížení o -65,7 %, resp. -68,9 % k placebo a -44,2 %, resp. -45,5 % k ezetimibu
- u osob se středním rizikem byl pokles o -66,0 %, resp. -65,0 % versus placebo a -37,9 %, resp. -38,8 % vs ezetimib

- ve skupině s nízkým kardiovaskulárním rizikem činil pokles LDL-cholesterolu -60,5 %, resp. -67,8 % oproti placebo a -41,5 %, resp. -48,5 % ve srovnání s ezetimibem.

Na výsledky podávání evolokumabu neměly žádný vliv ani geografické rozdíly (Evropa, Severní Amerika, Asie-Tichomoří) ani etnický původ probandů.

Závěr

První prezentované výsledky projektu PROFICIO ukazují, že evolokumab je velmi efektivní ve snižování plazmatických koncentrací LDL-cholesterolu. Jeho místo lze zajisté spatřovat v léčbě pacientů, u kterých se ani maximální dávkou statinu v monoterapii či v kombinaci s jinými hypolipidemiky, zejména ezetimibem, nedaří dosáhnout předepsaných cílových hodnot. Jde zejména o osoby ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku a o pacienty s familiární hypercholesterolemií. Evolokumab je rovněž indikován k léčbě hypercholesterolemie u osob se statinovou intolerancí. Výskyt sledovaných nežádoucích účinků se neliší od placebové skupiny.

Literatura

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2011; 32(14): 1769–1818.
2. Stroes E, Robinson J, Raal F et al. Clinical equivalence of evolokumab among patient subgroups in PROFICIO: A pooled analysis of 3146 patients from phase 3 Studies. European Society of Cardiology 29.8.–2.9. 2015. London. Abstract P1756, Poster Presentation.
3. Koren MJ, Lundquist P, Bolognese M et al. Anti-PCSK-9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase III Clinical Trial of Evolocumab. JACC 2014; 63(23): 2531–2540.
4. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al. Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate- or High-Intensity Statin Therapy on LDL-C Lowering in Patients With Hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2014; 311(18): 1870–1882.
5. Stroes E, Calquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolokumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63(23): 2541–2548.
6. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 With Evolocumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia (TESLA Part B): A Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Lancet 2015; 385(9965): 341–350.

doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.

✉ pavel.kraml@fnkv.cz

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

www.fnkv.cz

Doručeno do redakce 1. 11. 2015

Přijato po recenzi 23. 11. 2015