

PCSK9 monokloonsed antikehad düslipideemia raviks: evolokumab ja alirokumab

Alar Irs^{1, 2, 3}

Euroopa Ravimiameti (*European Medicines Agency, EMA*) inimravimite komitee (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) soovitas anda müügiloa kahele uuele sama toimemehhanismiga düslipideemiaravimile: evolokumabile (*Repatha, Amgen*) ja alirokumabile (*Praluent, sanofi aventis*).

Düslipideemia on rasva ainevahetuse häire, mille korral esineb plasma lipoproteiinide sisalduse ja/või funktsiooni muutus. Osa neist muutustest, ise või koos südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) teiste riskiteguritega, kiirendab ateroskleroosi arengut. Düslipideemia võib olla esmane (primaarne) või teisest haigusest põhjustatud (sekundaarne).

Lipiidi profiili muutustest on enim tähelepanu pälvinud hüperkolesteroleemia ja LDL-kolesterooli (väikese tihedusega lipoproteiin, ingl *low density lipoprotein*) suur sisaldus, osalt seetõttu, et nende mõjutamiseks on olemas efektiivsed meetodid elustiilmuutuste ja ravimite näol, mille tõhusus on paljudes uuringutes kinnitust leidnud (1).

SVH preventsiiooni eesmärgil lipiidiprofiili mõjutavate ravimite kliiniliste uuringute esmase tulemusnäitajana ei aktsepteerita praegu muid laboratoorseid parameetreid kui LDL-kolesterooli sisaldus (nt suure tihedusega lipoproteiini sisalduse suurenemist), kuna ei ole kindel, et nende mõjutamine toob

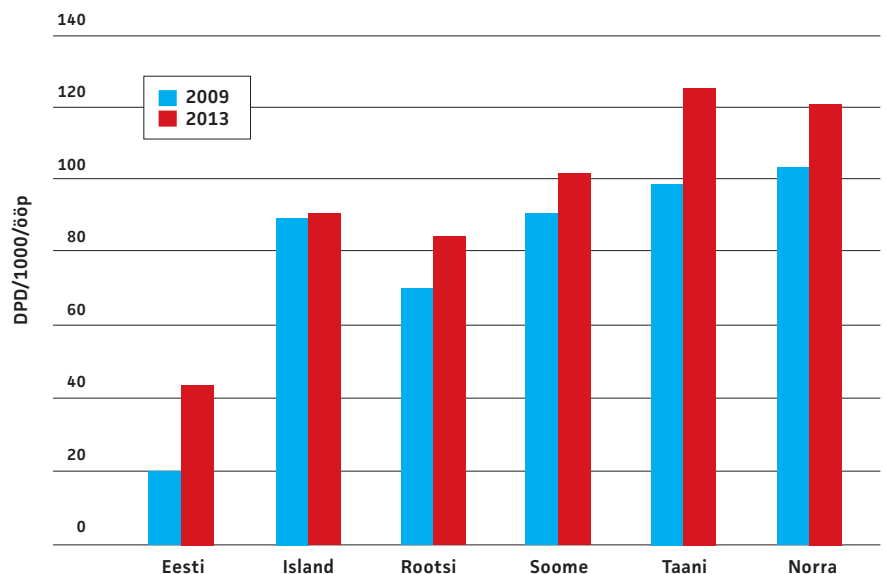
kindlalt kaasa SVH riski vähendamise (2).

Düslipideemia peamised ravimid on hüdroksümetüülglutarüülkoensüüm A (HMG-CoA) reduktaasi inhibiitorid ehk statiinid (Eestis on kasutusel atorvastatiin, fluvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin), fibraadid, sapphappede sekvestrandid, nikotiinhape ja kolesterooli imendumise inhibiitor esetiimiib. Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravis on kasutusel veel apo B *antisense*-oligonukleotiid mipomerseen, triglütseriidi mikrosomaalse ülekandevalgu inhibiitor lomitapiid ja LDL-aferees.

Eelistatud ravimirühmaks on statiinid, kuna nende puhul on SVH

riski vähendav toime sekundaarses, ent ka primaarses preventsiioonis paljudes uuringutes heterogeensel patsiendirühmal veenvalt tõestatud (3–5). Statiinide laialdane kasutamine arenenud riikides (vt joonis 1) viimastel aastakümnetel on aidanud seal ateroskleroetilise SVH tüsistuste esinemist jõudsalt vähendada (6). Teiste düslipideemiaravimite SVH riski vähendav toime on kas mõõdukas või ei ole kinnitust leidnud.

Kuigi statiinid on tõhusad ning suhteliselt hästi talutavad ravimid, nähakse siiski jätkuvat vajadust uute düslipideemiaravimite järele. Peamised vajadused on seotud 1) statiini maksimaalset talutavat annust saavate patsientide nn residuaalriskiga, mis tuleneb sellest, et LDL-kolesterooli eesmärkväärtust ei saavutata; ning 2) patsientidega, kes ei talu statiine. Eraldi vääriavad väljatoomist homosügootse pere-



DPD – päevadoos 1000 inimese kohta ööpäevas

Joonis 1. Düslipideemiaravimite kasutamine Eestis ja lähiriikides 2009 ja 2013. aastal.

¹ Ravimiamet,
² TÜ kardioloogia kliinik,
³ TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Kirjavahetajaautor:
Alar Irs
alar.irs@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
südame-veresoonkonnahaigused,
preventsiioon, düslipideemia,
hüperkolesteroleemia, monokloonne
antikeha, PCSK9, evolokumab, alirokumab

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

kondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid, kellel SVH risk on ülisuur ning kasutusel olevate ravimite toime ei ole piisav (7).

Evolokumab ja alirokumab on inimese monokloonsed IgG (vastavalt IgG2 ja IgG1) antikehad, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes. Neid manustatakse 2 (alirokumab, evolokumab) või 4 (evolokumab) nädala järel subkutaanselt. Ravimite toimemehhanismiks on subtilisiini ja keksiini sarnase proproteiini konverteas 9 (ingl *proprotein convertase subtilisin-keksin type 9*, PCSK9) toime inhibeerimine. On näidatud, et PCSK9

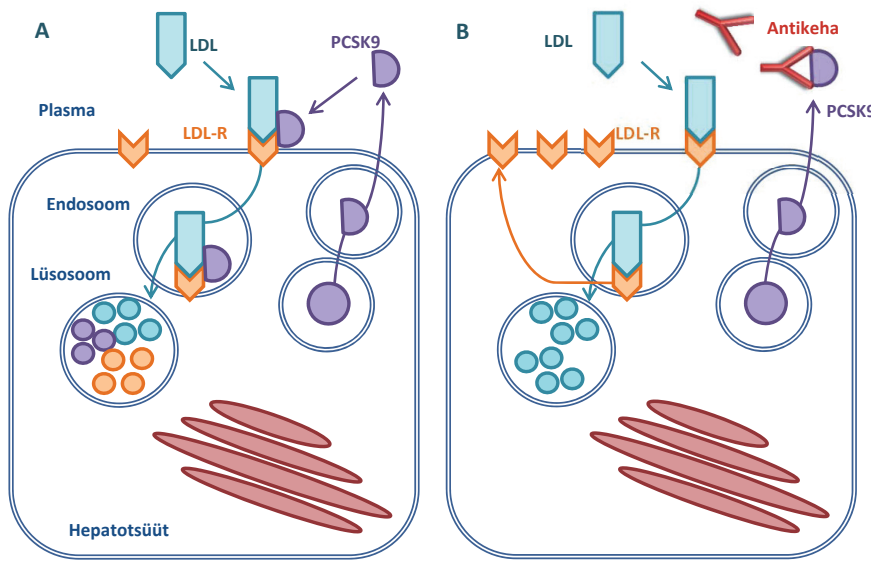
funktsiooni parandavad mutatsioonid on väikese osa perekondliku hüperkolesteroleemia etioloogiaks, samas kui PCSK9 funktsiooni häirivate mutatsioonidega isikutel on LDL-kolesterooli sisaldus väike ning SVH risk väike (8).

Antikehad seostuvad valikuliselt PCSK9-ga ning takistavad selle ühinemist LDLi retseptoriga maksarakkude pinnal. PCSK9 seondumine LDLi retseptoriga toob pärast kompleksi endotsütoosi kaasa retseptori degradatsiooni, antikeha hoiab selle ära ning võimaldab retseptorite n-ö taaskasutust (vt joonis 2). Retseptorite hulga suurenemisega maksarakkude pinnal kaasnevad

LDL-kolesterooli (LDL-C) sisalduse vähenemine plasmas ning muutused teiste lipoproteiinifraktsioonide sisalduses (8).

Seni on korraldatud arvukalt kliinilisi uuringuid esmase hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanud patsientidel, kelle ravieelne LDL-kolesterooli sisaldus oli ligikaudu 2,5–5 mmol/l ning SVH risk varieeruv. Evolokumabi toimet on uuritud ka väikesel hulgal üle 12aastastel pediaatrilistel ning täiskasvanud patsientidel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga, see kajastub ravimite näidustuste erinevuses (vt tabel 1) (9, 10). Kliiniliste uuringute tulemusnäitajaks on olnud LDL-kolesterooli ning muude lipoproteiinide sisalduse muutus ravi toimet võrreldes kas platseebo või esetimiibiga. Valdavalt on uuritud ravimite toimet lisatuna statiinile, ent SVH mõõduka riskiga patsientidel ning statiinitalumatus korral on kogutud andmeid ka monoteraapia efekti kohta (vt joonis 3, tabel 2).

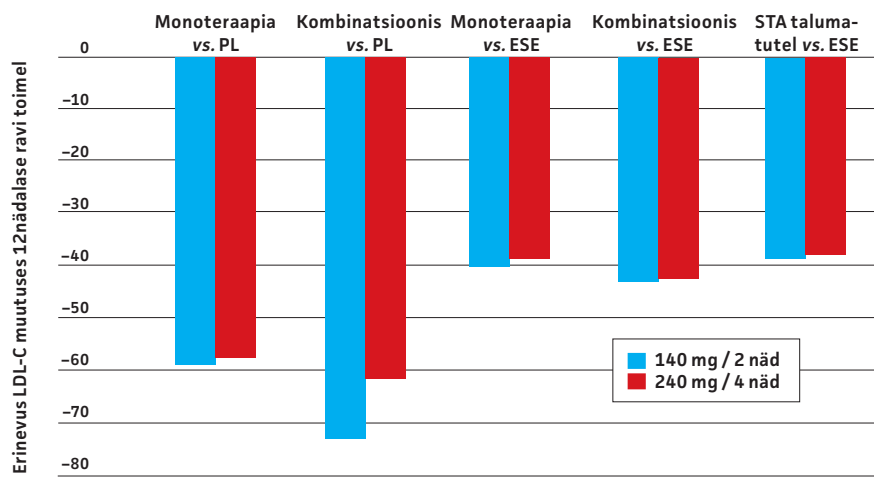
Kokkuvõtlikult, statiinile (sh atorvastatiini ja rosuvastatiini maksimaalsele annusele) lisatuna saavutati evolokumabiga LDL-kolesterooli sisalduse 60–70% vähenemine võrreldes platseeboga ning 30–40% vähenemine võrreldes esetimiibiga 10–12nädalase ravi järel. Alirokumabi lisamisel standardravile saavutati 24nädalase ravi järel platseeboga võrreldes 40–65% ja esetimiibiga võrreldes 25–35% LDL-kolesterooli sisalduse vähenemine (9, 10).



Joonis 2. PCSK9 antikehade toimemehhanism. A. Sünteetitud PCSK9 läbib autokatalüüsi ja sekreteeritakse. LDL, LDLi retseptor (LDL-R) ning PCSK9 moodustavad kompleksi, mis internaliseeritakse endotsütoosi teel ning PCSK9 signaali tulemusena lagundatakse kõik kompleksi komponendid lüüsoomis. B. Antikehad seovad sekreteeritud PCSK9, endosoomist vabanev LDLi retseptor taaskasutatakse, LDLi sidumine plasmast intensiivistub.

Tabel 1. Evolokumabi ja alirokumabi näidustused kajastavad seni tehtud uuringute erinevusi

Evolokumab	Alirokumab
<p>Esmase hüperkolesteroleemia (heterosügootne pärilik ja mittepärilik) või segatüüpi düslipideemia ravi täiskasvanutel koos dieediga:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kombinatsioonis statiini või statiini ja teise vere lipiidisaldust vähendava ravimiga patsientidel, kellel statiini maksimaalse talutava annusega ei saavutata LDL-kolesterooli sihtväärtust, – üksikravimina või kombinatsioonis teiste vere lipiidisaldust vähendavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud. <p>Homosügootse päriliku hüperkolesteroleemia ravi täiskasvanutel ning ≥ 12aastastel lastel kombinatsioonis teiste vere lipiidisaldust vähendavate ravimitega.</p> <p>Evolokumabi toimet südame-veresoonkonna-haigestumusele ja elulemusele ei ole kindlaks tehtud.</p>	<p>Esmase hüperkolesteroleemia (heterosügootne pärilik ja mittepärilik) või segatüüpi düslipideemia ravi täiskasvanutel koos dieediga:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kombinatsioonis statiini või statiini ja teise vere lipiidisaldust vähendava ravimiga patsientidel, kellel statiini maksimaalse talutava annusega ei saavutata LDL-kolesterooli sihtväärtust, – üksikravimina või kombinatsioonis teiste vere lipiidisaldust vähendavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud. <p>Alirokumabi toimet südame-veresoonkonna-haigestumusele ja elulemusele ei ole kindlaks tehtud.</p>



Joonis 3. 12nädalase evolokumabravi toime LDL-kolesteroolile võrreldes platseebo (PL) ja esetimiibiga (ESE) monoteraapias ja kombinatsioonis (nii antikeha kui ka võrdlusravim on lisatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorile) (9).

Tabel 2. Evolokumabi 2- ja 4nädalase vahega manustamise mõju lipoproteiinidele 3. faasi kliinilistes uuringutes (9)

	Muutus protsentides ravieelsest tasemest	
	võrreldes platseeboga	võrreldes esetimiibiga
Triglütseriidid	-15 kuni -20	-
HDL*-kolesterool	+6 kuni +8	+5 kuni +7
Apolipoproteiin B	-50 kuni -54	-33 kuni -34
Mitte-HDL-kolesterool	-54 kuni -59	-34 kuni -35
VLDL** -kolesterool	-16 kuni -20	-
Üldkolesterool	-37 kuni -41	-24 kuni -25

* Suure tihedusega lipoproteiin, ingl *high density lipoprotein*

** Väga väikese tihedusega lipoproteiin, ingl *very low density lipoprotein*

Ravimite toime püsis stabiilsena vähemalt 1–2aastase jälgimisperioodi jooksul.

Evolokumabi ja alirocumabi mõju ateroskleroosi tüsistustele ei ole kindlaks tehtud. Seniste 11–18kuuliste uuringute andmete analüüsid (11, 12) on viidanud võimalusele, et ateroskleroosi tüsistuste (nt SVHst tingitud surma, müokardiinfarkti, ajuinfarkti ja haiglaravi vajanud ebastabiilse stenokardia) summaarne sagedus väheneb ligikaudu poole võrra, ent see järeldus põhineb praegu liiga lühiajalistel uuringutel ning liiga väikesel tüsistuste arvul. Mõlema ravimiga on alustatud suuri pikaajalisi uuringuid (13, 14).

Samades uuringutes (11, 12) oli evolokumabi puhul kõrvaltoimete sagedus üldiselt uuringu- ja kontrollrühmas sarnane, neurokognitiivseid kõrvaltoimeid oli evolokumabiga

rohkem (0,9% vs. 0,3%). Alirokumabi kasutajatel oli platseeboga võrreldes rohkem süstekoha reaktsioone (5,9% vs. 4,2%), müalgia (5,4% vs. 2,9%), neurokognitiivseid (1,2% vs. 0,5%)

Tabel 3. Kasutusvaldkonnad, kus PCSK9 antikehade ohutusandmed puuduvad või on vähesed

- kasutamine raseduse ja rinnaga toitmise ajal
- kasutamine lastel
- kasutamine ≥ 75aastastel
- kasutamine neerufunktsiooni raske häirega patsientidel
- kasutamine maksafunktsiooni raske häirega patsientidel
- kasutamine 1. tüüpi diabeediga patsientidel
- kasutamine HCV- ja HIV-patsientidel
- pikaajaline kasutamine

HCV – C-hepatiidi viirus

HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus

ja oftalmoloogilisi (2,9% vs. 1,9%) kõrvaltoimeid. Immunogeensus ei olnud kummagi ravimi puhul senistes uuringutes oluliseks probleemiks, ravimivastaseid antikehi esines alirocumabiga veidi sagedamini ning nende kliiniline olulisus ei ole praeguseks selge (9, 10). Kummagi ravimi kohta ei ole piisavalt ohutusandmeid eakatel ega elundipuudulikkusega patsientidel (vt tabel 3).

SUMMARY

PCSK9 monoclonal antibodies for dyslipidaemia: evolocumab and alirocumab

Alar Irs^{1, 2, 3}

The Committee for Human Medicinal Products (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) has recommended granting marketing authorisation for two new medicinal products, evolocumab (Repatha, Amgen) and alirocumab (Praluent, sanofi aventis).

The products are monoclonal antibodies to be used in the case of dyslipidaemia, which share a common mechanism of action. By binding the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), an enzyme which, when attached to LDL receptors on the surface of liver cells, causes the breakdown of these receptors after endocytosis; the antibodies enhance the recycling of the LDL receptors. Consequently, the number of LDL receptors on cell surface increases and plasma LDL level decreases. They also modify

¹ Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

² Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia,

³ Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Alar Irs
alar.irs@ravimiamet.ee

Keywords:

cardiovascular disease, prevention, dyslipidaemia, hypercholesterolaemia, monoclonal antibody, PCSK9, evolocumab, alirocumab

other lipoprotein fractions, an effect of a yet uncertain clinical benefit.

The approval was based on numerous clinical studies in patients with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia. Evolocumab has also been studied in a small number of adults and adolescents with homozygous familial hypercholesterolaemia. The effect of 60-70% versus placebo and of approximately 40% versus ezetimibe in the mean percentage change in LDL-C at weeks 10 and 12 was seen, with a safety profile comparable to that of the comparators. Immunogenicity has not been identified as a major problem so far.

It has not been established if LDL-C reduction translates into cardiovascular mortality/morbidity benefit or if achieved very low cholesterol levels are safe. Outcome studies addressing this issue are going on and are expected to be reported in 2018.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. The Task Force for the ESC/EAS management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. London, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.

PCSK9 monokloonsed antikehad on uued subkutaanselt manustatavad ravimid, mis vähendavad oluliselt plasma LDL-kolesterooli sisaldust ning mõjutavad ka teisi lipiidifraktsioone potentsiaalselt soodsas suunas. LDL-kolesterooli sisaldus vähenes keskmiselt nii kombinatsioonis statiiniga kui ka monoterapias 12nädalase ravi jooksul platseeboga võrreldes 60–70% ning esetimiibiga võrreldes 30–40%. See toime püsib ravi jätkumisel stabiilsena.

Andmed uute ravimite ohutuse kohta pärinevad piiratud kestusega kliinilistest uuringutest, kus nad on osutunud hästi talutavaks ning kõrvaltoimete profiil on olnud suhteliselt sarnane võrdlusrühmaga. Ravi katkestamine kõrvaltoime tõttu on olnud väga harv ja ei erinenud võrdlusrühmast. Immunogeensus ei ole olnud märkimisväärne ega ole senistes uuringutes kaasa toonud sagedasi immuunmehhanismiga kõrvaltoimeid.

Ravi toimed saavutatud väga väikese kolesteroolisisalduse pikaajaline mõju ei ole teada ning ravimite toime ateroskleroosi tüsistustele ei ole kindlaks tehtud, esmased andmed on lootustandvad, ent käimasolevate uuringute tulemusi on oodata alles 2018. aastal.

Kliiniliste uuringute faasis on veel vähemalt kolm analoogse toime-mehhanismiga monokloonsed antikeha ning üks oligonukleotiidne ravim, mille eesmärk on samuti modifitseerida PCSK9 toimet.

4. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393–404.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update; a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014:e28–e292.
7. Željko R. PCSK9 inhibitors – past, present and future. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2015;10:1517–21.
8. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Heart Journal* 2015;36:2415–24.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Repatha. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf (20.09.2015).
10. Food and Drug Administration. Clinical Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449865.pdf> (20.09.2015).
11. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–9.
13. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682–9.
14. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633?term=evolocumab&rank=19> (20.09.2015).