proLékaře.cz | 26.11.2026

Studie ODYSSEY CHOICE I s alirokumabem: další data k inhibici PCSK9

The study ODYSSEY CHOICE I with alirocumab: more data on PCSK9 inhibition

Michal Vrablík, Eva Tůmová

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.** | vrablikm@seznam.cz | www.vfn.cz

Kľúčové slová/Klíčová slova
alirokumab
LDL-cholesterol
ODYSSEY CHOICE I
PCSK9 inhibice

Key words
alirocumab
LDL-cholesterol
ODYSSEY CHOICE I
PCSK9 inhibition

Abstrakt

Hledání optimálního způsobu inhibice proprotein konvertázy subtilizin-kexin (PCSK9) pokračuje a klinické výzkumy monoklonálních protilátek proti PCSK9 (PCSK9-inhibitorů) přinášejí stále nové informace. V nedávné době byly publikovány výsledky studie ODYSSEY CHOICE I, která testovala účinnost a bezpečnost podávání alirokumabu v dávce 300 mg 1krát měsíčně ve srovnání s placebem a skupinou pacientů léčených alirokumabem v dávce 75 mg 1krát za 14 dnů. Studie trvala 48 týdnů. Celkem 803 pacientů bylo rozděleno podle užívání statinu a byli rozděleni do léčebných větví studie (alirokumab 300 mg 1krát měsíčně, placebo, alirokumab 150 mg 2krát měsíčně) v poměru 3 : 2 : 1. Průměrné snížení LDL-C ve 24. týdnu studie při podávání alirokumabu 300 mg 1krát měsíčně bylo -52,7 % u pacientů neléčených statiny (placebo -0,3 %) a -58,8 % u uživatelů statinů (placebo -0,1 %). 14,7 % účastníků studie neužívajících statin a 19,3 % uživatelů statinů ve studii mělo změnu dávkování ve 12. týdnu studie z 300 mg alirokumabu 1krát za měsíc na 150 mg 1krát za 2 týdny pro nedostatečně vyrovnanou terapeutickou odpověď. Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný mezi uživateli aktivní léčby a placeba (61,1–75 % v placebové větvi, 71,5–78,1 % v alirokumabové větvi). Opět byla prokázána relativně vyšší účinnost PCSK9 inhibice u uživatelů statinů, kteří mají zvýšené koncentrace PCSK9 jako průvodní efekt jejich LDL-C snižujícího efektu. Opět byla dokumentována velmi dobrá účinnost a bezpečnostní profil alirokumabu. Dávkování 1krát měsíčně může přinést zlepšení adherence, a tím i dlouhodobých výsledků léčby, jakkoli zatím nemáme data, která by tuto hypotézu testovala. Možnost použití dlouhého dávkovacího intervalu přispěje k další individualizaci léčby a představuje vhodný doplněk dávkovacího spektra alirokumabu.

Abstract

The search for an optimum method of inhibiting proprotein convertase subtilisin kexin (PCSK9) goes on and the clinical researches into monoclonal antibodies to PCSK9 (PCSK9-inhibitors) continue to yield new information. Recently the results of the study ODYSSEY CHOICE I have been published, which tested efficiency and safety of alirocumab administered in the dose of 300 mg once a month, compared to placebo and a group of patients treated with alirocumab in the dose of 75 mg once in 14 days. The study lasted 48 weeks. 803 patients were divided based on statin doses into the study's therapeutical branches (alirocumab 300 mg 1x a month, placebo, alirocumab 150 mg 2x a month) in the ratio of 3 : 2 : 1. Average lowering of LDL-C levels in the 24th week of the study with alirocumab doses of 300 mg administered 1x a month was -52.7 % in the patients not treated with statins (placebo -0.3 %), and -58,8 % in the users of statins (placebo -0.1 %). 14.7 % participants not using statin and 19.3 % statin users on the study had their dose changed in the 12th week from 300 mg alirocumab 1x a month to 150 mg administered 1x in 2 weeks due to insufficiently balanced therapeutic response. Incidence of adverse effects was similar among the users of active therapy and those taking placebo (61.1–

proLékaře.cz | 26.11.2026

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
22. 5. 2017
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
29. 5. 2017

75 % in the placebo branch, 71.5–78.1 % in the alirocumab branch). Relatively higher efficiency of PCSK9 inhibition was demonstrated again in statin users, who have increased PCSK9 concentrations as the accompanying effect of their LDL-C lowering effect. Very good efficiency of alirocumab and its safety profile have been proven again. A dose taken once in a month may bring an improvement in adherence and thereby also in long-term therapeutical results, although at the moment the data to test this hypothesis is not available. The possibility of using a long dosing interval will contribute to further individualization of therapy and it represents a suitable extension of the dosing spectrum of alirocumab.

Úvod

Alirokumab je plně humánní monoklonální protilátka proti proprotein konvertáze subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9), klíčovému regulátoru receptoru pro lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein – LDL) a potažmo také hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C). V předchozích studiích fáze III bylo podáváno 75 mg alirokumabu každé 2 týdny (Q2T) spolu se statinem a s další hypolipidemickou léčbou nebo bez ní, variantou bylo také podávání alirokumabu v monoterapii. Efektem léčby byl snížení hladiny LDL-C o 44–54 % [1–3]. Pokud došlo ke zvýšení dávky PCSK9 inhibitoru na 150 mg za 2 týdny, koncentrace LDL-C poklesly dokonce o 61 % [4]. Provedené studie poukázaly také na pozitivní vliv léčby na další lipidové parametry, jako je non-HDL-cholesterol, apolipoprotein B (apoB) a lipoprotein (a) [Lp(a)], graf 1.

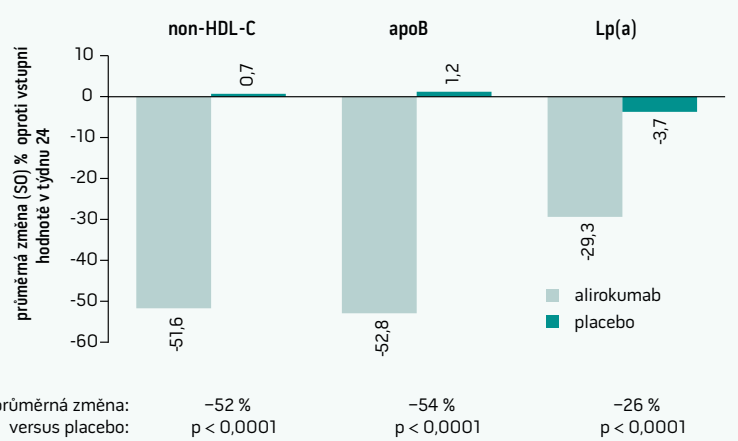
Intenzita snížení hladiny LDL-C a jeho trvání je závislé na dávce a míře eliminace po podání léku. Eliminace alirokumabu probíhá prostřednictvím nespecifických a specifických mechanizmů spojených s jejich navázáním na PCSK9 v procesu cílené clearance [5]. Statiny zvyšují hladiny PCSK9 [6] a pokud jsou podány spolu s alirokumabem dávkovaným jednou za 4 týdny, pravděpodobně zkracují dobu jeho působení cestou zvýšení clearance léku [5]. U pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie léčených statinem v kombinaci s alirokumabem v dávce 150 mg za 4 týdny byla hladina LDL-C jen o 28,9 % nižší než vstupní hladina [7]. Tato dávkovací strategie se tedy nejeví jako ideální pro pacienty, kteří jsou současně léčeni statiny. Vyšší dávka alirokumabu (300 mg) po 4 týdnech by však mohla být vhodnou variantou i pro pacienty užívající současně statiny. Tento přístup podporují výsledky samostatné studie fáze II provedené u pacientů, kteří užívali atorvastatin v dávce 10–40 mg denně. Po přidání 200 mg alirokumabu jednou za 4 týdny zaznamenali autoři práce pokles koncentrací LDL-C o 43,2 %, při dávce 300 mg jednou za 4 týdny o 47,7 % [7].

Cílem studie ODYSSEY CHOICE I bylo stanovit efekt, dlouhodobou bezpečnost a toleranci dávky alirokumabu 300 mg podané jednou za 4 týdny subkutánně (s případnou úpravou podle individuální odpovědi na léčbu) buď v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu (s další hypolipidemickou léčbou nebo bez ní) či v monoterapii [8]. Tato studie srovnávala výsledky s léčbou 75 mg alirokumabu podávanými jednou za 2 týdny a s placebovou větví.

Uspořádání studie ODYSSEY CHOICE I

ODYSSEY CHOICE I byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ve fázi III, ve které bylo zařazeno 803 pacientů ze 105 míst v USA (n = 63), Kanadě (n = 7), Maďarsku (n = 6), Velké Británii (n = 10), Bulharsku

Graf 1. Vliv alirokumabu na lipidové a lipoproteinové parametry kromě LDL-C. Všichni pacienti užívali maximální tolerovanou dávku statinu ± ezetimib. Upraveno podle [4]



SO – směrodatná odchylka

proLékaře.cz | 26.11.2026

(n = 5), Izraeli (n = 5), Slovensku (n = 6) a Norsku (n = 3). Studie byla zahájena v říjnu 2013 a její výsledky byly publikovány v roce 2016. Průběh studie odpovídal standardním požadavkům na organizaci klinického hodnocení.

Zařazeni byli dospělí pacienti (> 18 let) s nedostatečně kontrolovanou hypercholesterolemií se středním až velmi vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem, kteří užívali maximální tolerovanou dávku statinu, nebo uživatelé submaximálních dávek s příznaky myopatie (definované v protokolu jako statinová intolerance spojená se svalovými příznaky), nebo pacienti se středním KV-rizikem, kteří nemuseli být statiny léčeni vůbec. Přibližně dvě třetiny účastníků studie byly léčeny statiny, 25 % mělo střední KV-riziko, ostatní spadali do kategorie vysokého a velmi vysokého rizika.

Pacienti léčení statiny užívali alespoň po dobu 4 týdnů před zahájením studie stabilní dávku rosuvastatinu (20–40 mg), atorvastatinu (40–80 mg) nebo simvastatinu (80 mg) či maximálně tolerovanou dávku jednoho z těchto statinů, tuto léčbu poté nemocní dostávali alespoň jeden rok spolu se studiovou léčbou. Jiná hypolipidemická léčba byla povolena všem pacientům pod podmínkou, že tuto terapii užívali minimálně 4 týdny (6 týdnů v případě fenofibrátu) před zahájením studie.

Vstupní hladiny LDL-C byly stanoveny na ≥ 1,8 mmol/l u pacientů s velmi vysokým KV-rizikem či 2,6 mmol/l u pacientů s vysokým či středním KV-rizikem. U jedinců, kteří nebyli léčeni statiny, byly požadované počáteční hodnoty LDL-C ≥ 2,6 mmol/l a < 4,1 mmol/l v kontextu středního KV-rizika. Ke statinům intolerantní pacienti měli stejná zařazovací kritéria LDL-cholesterolu v případě, že neužívali žádnou hypolipidemickou léčbu; nebyla ovšem stanovená žádná horní hranice koncentrace LDL-C pro jedince, kteří netolerovali statinovou léčbu a byli léčeni jinou hypolipidemickou léčbou.

Velmi vysoké, vysoké a střední KV-riziko bylo definováno dle doporučení [9]. Za důležité považujeme, že mohli být zařazeni i pacienti s familiární hypercholesterolemií i nemocní se svalovými symptomy při terapii statiny. Ty byly definovány jako neschopnost užívat alespoň 2 různé statiny z důvodu svalových symptomů: jeden v nejnižší dávce a jiný v jakékoli dávce.

Studie se skládala z 3týdenní fáze screeningu, následované 48 týdny dvojitě zaslepené léčby a poté 8 týdny fáze follow-up (bez léčby). Pacienti byli randomizováni v poměru 4 : 2 : 1 a léčeni alirokumabem 300 mg jednou za 4 týdny, placebem, nebo alirokumabem 75 mg jednou za 2 týdny (schéma).

Léčba byla podávána subkutánně jako 2 x 1 ml injekce (placebo nebo alirokumab) v předplněných stříkačkách. K zachování zaslepení studie dostávali všichni pacienti 2 x 1 ml injekce jednou za 2 týdny. Pacienti, kteří byli léčeni alirokumabem (300 mg za 4 týdny nebo 75 mg za 2 týdny) a nedosáhli v 8. týdnu studie cílových hladin LDL-C < 1,8 mmol/l či < 2,6 mmol/l podle kategorie KV-rizika, měli následně dávku alirokumabu zaslepeně navýšenou na 150 mg každé 2 týdny od týdne 12.

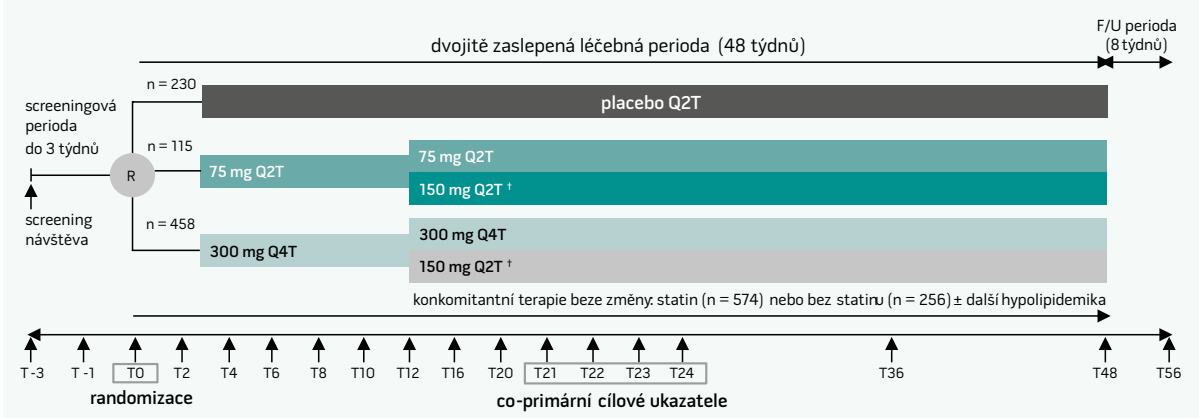
Kontroly v průběhu studie byly stanoveny na týden 0 (vstupní návštěva, randomizace), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 36 a 48.

Cíle studie

Primárním cílem byla procentuální změna vypočítané koncentrace LDL-C od vstupu do studie do týdne 24 a procentuální změna vypočítané koncentrace LDL-C od zahájení studie do průměru z týdnů 21–24 (alirokumab 300 mg za 4 týdny vs placebo), přičemž nebyla brána v úvahu adherence k léčbě. Hodnoty byly analyzovány odděleně podle konkomitantní statinové léčby. Laboratorní vyšetření po týdnu během týdnů 21–24 měla za cíl zjistit účinnost alirokumabu mezi jednotlivými dávkovacími intervaly.

Sekundární cíle studie byly stanoveny jako procentuální změna vypočítané hladiny LDL-C od zahájení studie do týdne 24, stanovená užitím veškerých hodnot LDL-C

Schéma. CHOICE I: design studie



T – týden **Q2T** – 1krát za 2 týdny **Q4T** – 1krát za 4 týdny

proLékaře.cz | 26.11.2026

během léčebné periody, procentuální změny vypočítané koncentrace LDL-C od zahájení studie do týdne 12, počet pacientů dosahujících cílových hodnot LDL-C 1,8 mmol/l nebo < 2,6 mmol/l podle kategorie KV-rizika v týdnu 24 a procentuální změna apoB, non-HDL-C, celkového cholesterolu, Lp(a), lačných triglyceridů, HDL-C a apoA1 od zahájení studie do týdne 12 a 24. Další sekundární cíle zahrnovaly procentuální změnu vypočítané koncentrace LDL-C od vstupu do studie do týdne 48 a počet pacientů dosahujících cílových hodnot LDL-C v týdnu 12 a 48.

Bezpečnost byla hodnocena především dle hlášení o nežádoucích účincích léčby definovaných jako události mezi užitím první injekce studiového léku do dne posledního podání léku + 70 dní. Dále byly v rámci bezpečnosti hodnoceny laboratorní parametry, fyzikální vyšetření a případné změny EKG-záznamu.

Mezi nežádoucí události hlášené prostřednictvím speciálního elektronického formuláře patřila generalizovaná alergická reakce, KV-příhoda, reakce v místě vpichu, hemolytická anémie, neurologická příhoda, oční obtíže a zvýšení hladin alaninaminotransferázy. Neurokognitivní příhody, které patří mezi další nežádoucí události, nevyžadovaly elektronické hlášení. Před zahájením studie a v týdnu 12, 24, 36, 48 a při poslední návštěvě byla pacientům odebrána krev na stanovení protilátek proti alirokumabu.

Hladiny volné PCSK9 byly stanoveny reakcí založenou na specifické vazbě enzymu na imunosorbent v týdnu 24.

Souhrn výsledků studie ODYSSEY CHOICE I

Z 1 491 screenovaných pacientů bylo 803 randomizováno podle souběžné statinové léčby. Z kohorty nemocných neléčených statiny obdrželo 146 jedinců alirokumab 300 mg po 4 týdnech, 73 placebo a 37 alirokumab 75 mg po 2 týdnech, pacienti léčení statiny byli rozděleni na 312 jedinců léčených alirokumabem 300 mg po 4 týdnech, 157 placebem a 78 alirokumabem 75 mg po 2 týdnech. Studii dokončilo celkem 187 (73 %) pacientů bez terapie statiny (alirokumab 300 mg po 4 týdnech 71,9 %; placebo 72,6 %; alirokumab 75 mg po 2 týdnech 78,4 %) a 466 (85,2 %) pacientů léčených konkomitnantí statinovou terapií (alirokumab 300 mg po 4 týdnech 87,2 %; placebo 82,2 % alirokumab 75 mg po 2 týdnech 83,3 %). Během 48týdenní léčebné periody studii předčasně ukončilo 8,2 % pacientů neléčených a 6,2 % pacientů léčených statiny v důsledku výskytu nežádoucích účinků léčby.

Vstupní charakteristiky a lipidové parametry byly víceméně stejné u všech pacientů, bez výrazných rozdílů u skupiny léčené a neléčené statiny (tab. 1).

V kohortě 256 zařazených, kteří neužívali statinovou terapii, se jako důvod nejčastěji objevily se statiny spojené svalové obtíže (42,2 %; n = 108/256). 43,8 % ze všech zařazených ve studii mělo jinou hypolipidemickou léčbu, 36,4 % z populace léčené statiny užívalo také další hypolipidemický lék. Podle očekávání měli jedinci neléčení statiny průměrně vyšší vstupní koncentrace LDL-C (3,7 mmol/l) ve srovnání s nemocnými užívajícími statinovou léčbu (2,9 mmol/l).

Skupina pacientů bez konkomitantní terapie statinem léčená alirokumabem 300 mg po 4 týdnech vykazovala pokles hladin LDL-C v týdnu 24 ve srovnání s týdnem 0 o -52,7 % vs -0,3 % při podávání placeba; u jedinců léčených současně statiny byl zjištěn pokles koncentrací LDL-C

Tab. 1. Vstupní charakteristika pacientů ve studii CHOICE I: srovnání s populacemi studií ODYSSEY FH I, COMBO II a LONG TERM

	CHOICE I		FH I	COMBO II	LONG TERM
	ALI 300 mg Q4T/ ALI 150 mg Q2T	ALI 75/150 mg Q2T	ALI 75/150 mg QT		ALI 150 mg Q2T
	312	78	323	479	1 553
věk, roky, (SD)	61,6 (10,0)	60,7 (9,1)	52,1 (12,9)	61,7 (9,4)	60,4 (10,4)
muži, n (%)	190 (60,9)	51 (65,4)	180 (55,7)	360 (75,2)	983 (63,3)
rasa kavkazoidní, n (%)	279 (89,4)	68 (87,2)	300 (92,9)	404 (84,3)	1 441 (92,8)
BMI, kg/m^2, průměr (SD)	31,4 (6,2)	30,1 (4,9)	29,0 (4,6)	30,0 (5,4)	30,2 (5,7)
koncentrace celkové PCSK9,† ng/ml, průměr (SD)	685 (224)	633 (194)	863 (294)	619 (183)	677 (239)
koncentrace volné PCSK9,† ng/ml, průměr (SD)	315 (107)	299 (102)	315 (132)	278 (97)	307 (123)
HeFH, n (%)	26 (8,3)	6 (7,7)	323 (100)	0	276 (17,8)
léčba statiny +, n (%)	311 (99,7)	78 (100)	323 (100)	478 (99,8)	1 552 (> 99,9)
ezetimib, n (%)	43 (13,8)	9 (11,5)	180 (55,7)	0	216 (13,9)
LDL-C, mmol/l, průměr (SD)	2,9 (0,85)	2,97(0,93)	3,72 (1,32)	2,8 (0,93)	3,17 (1,1)

†data z populace farmakokinetické substudie

ALI – alirokumab **BMI** – body mass index **HeFH** – heterozygotní familiární hypercholesterolemie **SD** – standardní odchylka **Q2T** – podávání 1krát za 2 týdny **Q4T** – podávání 1krát za 4 týdny

proLékaře.cz | 26.11.2026

o -58,8 % vs -0,1 % při podávání placeba (p < 0,0001). Průměrný pokles LDL-C od začátku studie do týdnů 21–24, z nichž byl počítán průměr koncentrací LDL-C, byl také signifikantně větší u pacientů léčených alirokumabem 300 mg za 4 týdny ve srovnání s placebem u obou skupin pacientů (-56,9 % alirokumab 300 mg a -1,6 % placebo u pacientů bez statinové léčby; -65,8 % alirokumab 300 mg -0,8 % placebo u pacientů léčených statiny; vždy p < 0,0001). Signifikantního poklesu hladin LDL-C bylo podáváním alirokumabu 300 mg 1krát za 4 týdny ve srovnání s placebem dosaženo i při srovnání vstupních hodnot s týdnem 48 (-45,7 % vs -1,0 % u pacientů neléčených statiny; -51,9 % vs +6,2 % u pacientů léčených statiny; p < 0,0001).

Redukce hladin LDL-C byla při léčbě alirokumabem 300 mg á 4 týdny pozorována již od týdne 4 a trvala po celou dobu podávání PCSK9 inhibitoru, nicméně tento pokles byl srovnatelný se skupinou pacientů, kteří dostávali pouze 75 mg po 2 týdnech. Dávka 300 mg po 4 týdnech umožňovala trvalejší udržení nízkých hladin LDL-C mezi jednotlivými dávkami u skupiny pacientů, kteří nebyli léčeni konkomitantní statinovou terapií.

Ve skupině bez terapie statinem bylo nutné z dávkování 300 mg alirokumabu 1krát za 4 týdny převést 14,7 % pacientů na dávkování 150 mg alirokumabu 1krát za 2 týdny; mezi zařazenými, kteří užívali statiny, to bylo 19,3 %. Touto úpravou dávek bylo dosaženo snížené variability hladin LDL-C mezi jednotlivými týdny, především v případě pacientů současně léčených statiny (graf 2).

V týdnu 24 dosáhla většina pacientů léčená alirokumabem 300 mg 1krát za 4 týdny (78,9 % pacientů neléčených statiny; 85,2 % pacientů léčených statiny) cílových hladin LDL-C 1,8 mmol/l nebo 2,6 mmol/l v závislosti na individuálním KV riziku (p < 0,0001). V týdnu 48 dosáhlo cílové hodnoty LDL-C 66,2 % pacientů bez statinové léčby a 78,2 % pacientů s terapií statiny.

Podávání alirokumabu 300 mg po 4 týdnech signifikantně zlepšilo všechny sekundární cíle lipidových parametrů ve srovnání s placebem bez ohledu na užívání statinů, s výjimkou Apo A1 v týdnu 24, ale včetně Lp(a). Konzistentní výsledky bylo možné pozorovat i v týdnu 48.

Změny koncentrace volné PCSK9 při terapii alirokumabem

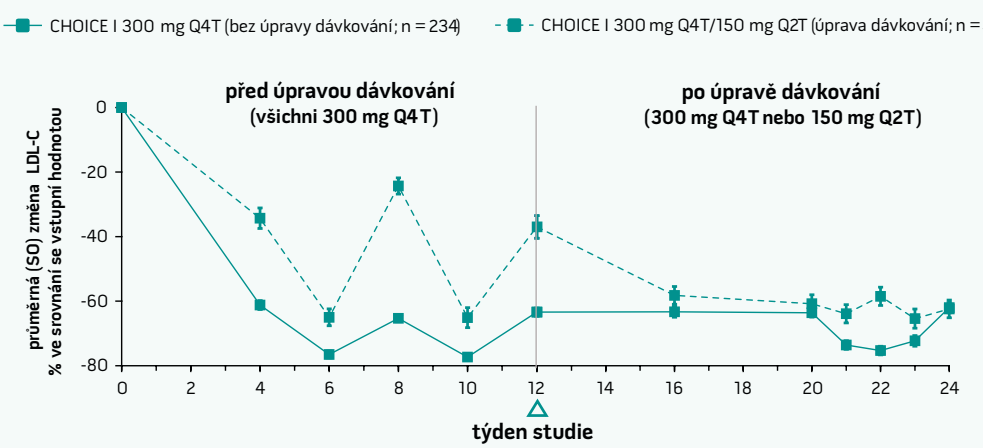
Byl zjištěn předpokládaný vztah mezi PCSK9 v séru a hladinami LDL-C, s poklesem volné PCSK9 konzistentně klesala i koncentrace LDL-C. Pacienti neléčení statiny měli celkově nižší vstupní hodnoty volné PCSK9 a mezi týdny 21–24 dosáhli extrémně nízkých hladin volné PCSK9 v séru (5,0–24,8 ng/ml). Ve skupině s konkomitantní statinovou léčbou byly vstupní hladiny PCSK9 spíše vyšší, při léčbě poklesly k hodnotám 10,6–26,3 ng/ml v týdnech 21–31, což bylo následováno vzestupem hladin k 88,1 ng/ml v konci dávkovacího intervalu v týdnu 24. U pacientů, kteří v týdnu 12 měli upraven léčebný režim (převedení na dávkování 150 mg alirokumabu 1krát za 14 dnů), autoři studie pozorovali vyšší hladiny LDL-C i volné PCSK9 vstupně i v týdnu 12.

Bezpečnost alirokumabu ve studii ODYSSEY CHOICE I

Celková frekvence nežádoucích událostí byla 79,2–83,6 % u pacientů léčených alirokumabem 300 mg po 4 týdnech vs 73,2–77,8 % u pacientů s placebem (tab. 2). Zaznamenána byla tři úmrtí, ale u žádného z nich nebyla spojitost s podávanou léčbou. Frekvence závažných nežádoucích účinků byla napříč podskupinami pacientů konzistentní (tab. 2).

Ve všech léčebných ramenech ukončilo předčasně studii celkem 5,1–9,6 % kvůli nežádoucím účinkům. Frekvence výskytu muskuloskeletálních nežádoucích událostí byla podobná mezi skupinami, kterým byl podáván

Graf 2. Vývoj hladiny LDL-C během studie ODYSSEY CHOICE I



trojúhleník označuje čas úpravy dávky
Q2T – podávání 1krát za 2 týdny **Q4T** – podávání 1krát za 4 týdny **SO** – směrodatná odchylka

proLékaře.cz | 26.11.2026

alirokumab 300 mg po 4 týdnech a placebo, bez ohledu na současnou statinovou léčbu, z čehož 3 pacienti (0,7 %) ukončili předčasně studii kvůli svalovým bolestem. Vyšší procento účastníků léčených alirokumabem 300 mg po 4 týdnech mělo nežádoucí reakci v místě vpichu ve srovnání s placebem či alirokumabem 75 mg podávaným po 2 týdnech, 92,3 % bylo pouze mírné intenzity a 97,1 % pacientů nadále pokračovalo ve studii.

Velmi nízké hladiny LDL-C definované jako < 0,6 mmol/l byly naměřeny u 118 jedinců léčených alirokumabem (20,6 %), profil nežádoucích účinků byl podobný jako u pacientů s vyššími koncentracemi LDL-C.

Zvláště byla sledována imunogenicita terapie alirokumabem. Nízký titr léčbou vyvolaných protilátek byl zaznamenán u 4 ze 445 (0,9 %) pacientů léčených alirokumabem 300 mg po 4 týdnech, 3 z 226 (1,3 %) pacientů s placebem a 2 ze 110 (1,8 %) pacientů s alirokumabem 75 mg po 2 týdnech. Pět účastníků studie, kteří byli léčení alirokumabem, vyvinulo neutralizační protilátky.

Co nám přinesla studie ODYSSEY CHOICE I?

Samozřejmě odpovědi na řadu otázek a rozšíření databáze údajů k vlivu inhibice PCSK9 na hladiny sérových lipidů. Ale také obecnější informace k léčbě PCSK9 inhibitory (monoklonálními protilátkami proti tomuto proteinu).

Hlavní „vzkaz" studie CHOICE I představuje informace, že více než 80 % pacientů mohlo udržet uspokojivou koncentraci LDL-C i při podávání alirokumabu 1krát měsíčně. Byla přitom použita dávka odpovídající přesně měsíční spotřebě alirokumabu při podávání s frekvencí každých 14 dnů (2 x 150 mg). Dávkování hlavního komparátora alirokumabu – evolokumabu – je při podávání každé 4 týdny zvýšeno na 420 mg, tedy měsíční potřeba evolokumabu je v tomto dávkovacím režimu o třetinu vyšší než při standardní léčbě dávkou 140 mg 1krát za 14 dnů. Můžeme pouze spekulovat, zdali by použití zvýšené dávky alirokumabu ve studii CHOICE I (např. 450 mg měsíčně) přineslo konzistentnější účinek pro ještě větší počet léčených. Dávkování 1krát měsíčně reprezentuje zajímavý koncept s předpokládaným dalším zvýšením úspěšnosti léčby při zlepšení adherence. Na druhé straně nejsou data, která by toto potvrzovala, protože přímé srovnání dlouhodobých výsledků podávání PCSK9 inhibitorů podávaných s různým intervalem podávání nemáme samozřejmě k dispozici. Připomeňme v této souvislosti, že v ukončené studii FOURIER s evolokumabem si pacienti

Tab. 2. Nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou ve studii ODYSSEY CHOICE I

n (%)	ALI 300 mg Q4T/150 mg Q2T (n = 312)	ALI 75 mg Q2T/150 mg Q2T (n = 78)	placebo (n = 157)
TEAEs	247 (79,2)	55 (70,5)	115 (73,2)
závažné nežádoucí účinky	34 (10,9)	9 (11,5)	23 (14,6)
TEAEs vedoucí k přerušení léčby	17 (5,4)	4 (5,1)	13 (8,3)
TEAEs vedoucí k úmrtí	0	0	0
TEAEs s výskytem ≥ 5 % pacientů			
reakce v místě vpichu	49 (15,7)	9 (11,5)	12 (7,6)
nazofaryngitida	31 (9,9)	6 (7,7)	14 (8,9)
infekce horních cest dýchacích	28 (9,0)	6 (7,7)	14 (8,9)
bolest zad	25 (8,0)	3 (3,8)	9 (5,7)
infekce vývodných cest močových	21 (6,7)	6 (7,7)	6 (3,8)
artralgie	15 (4,8)	4 (5,1)	12 (7,6)
průjem	15 (4,8)	4 (5,1)	12 (7,6)
nauzea	9 (2,9)	5 (6,4)	11 (7,0)
svalové spazmy	5 (1,6)	3 (3,8)	10 (6,4)
únava	8 (2,6)	2 (2,6)	9 (5,7)
kašel	11 (3,5)	2 (2,6)	9 (5,7)
bolest hlavy	12 (3,8)	3 (3,8)	9 (5,7)
nekardiální bolesti na hrudi	7 (2,2)	4 (5,1)	5 (3,2)
závrať	12 (3,8)	4 (5,1)	6 (3,8)
periferní edém	1 (0,3)	4 (5,1)	1 (0,6)
sinusitida	16 (5,1)	0	4 (2,5)

Q2T – podávání 1krát za 2 týdny **Q4T** – podávání 1krát za 4 týdny **TEAEs** – Treatment-Emergent Adverse Events/nežádoucí účinky spojené s léčbou

proLékaře.cz | 26.11.2026

mohli zvolit, zdali si budou aplikovat léčivo 1krát měsíčně (3 injekce po 140 mg) nebo 2krát měsíčně (1 injekce po 140 mg). Dávkování 1krát měsíčně zvolilo jenom 10 % zařazených [10]. Možnost volby dávkovacího intervalu jistě představuje důležitý aspekt individualizace, a proto si jí ceníme. Na druhé straně aplikace léčiva subkutánní injekcí s minimem nežádoucích účinků nepředstavuje zásadní bariéru a podávání v intervalu 2 týdnů je pro velkou většinu pacientů velmi dobře akceptovatelné.

Za zvláště důležité můžeme považovat výsledky studie ODYSSEY CHOICE I z hlediska výběru pacientů nevhodných pro doporučení dávkování alirokumabu 1krát měsíčně. Ve studii to byli ti, kteří měli relativně nejvyšší hladiny LDL-C a také ti s nejvyšším titrem PCSK9 před zahájením podávání alirokumabu. Ve sledované kohortě však bylo pouze 56 pacientů (19,1 %), kteří museli být na základě zhodnocení efektivity terapie ve 12. týdnu převedeni na dávkování alirokumabu 150 mg 1krát za 2 týdny. Většině nemocných tedy můžeme alirokumab 300 mg podávaný v měsíčních intervalech nabízet jako ekvivalent léčby ve standardním dávkovacím schématu.

Z hlediska účinnosti alirokumabu by nemělo uniknout pozornosti, že efekt dávky 75 mg 1krát za 2 týdny byl ve 12. týdnu studie srovnatelný s dávkou 300 mg 1krát za 4 týdny, a to zejména u těch, kteří neužívali statiny (LDL-C redukce o 52,1 a 58,7 %, respektive; $p < 0,0001$). U pacientů užívajících statin klesla koncentrace LDL-C při terapii alirokumabem 75 mg 1krát za 14 dnů o 46,4 % a při léčbě 300 mg 1krát měsíčně o 56,8 %, $p < 0,0001$). Tyto údaje jsou zcela v souladu s předchozími pozorováními, která dokumentovala pokles LDL-C při eskalaci dávky alirokumabu ze 75 mg na 150 mg 2krát měsíčně průměrné další snížení LDL-C o 14,2 %. Ve srovnání se známým efektem zdvojnásobení dávky statinu, které přináší redukci LDL-C o maximálně dalších 8 %, přináší titrace alirokumabu významnější přídatný benefit. Dávkování 300 mg alirokumabu svou účinností zejména u uživatelů statinů převyšuje efektivitu podávání 75 mg 2krát měsíčně a je srovnatelné s dávkováním 2krát 150 mg/měsíc.

Kromě účinnosti přinesla studie CHOICE I další střípky do mozaiky bezpečnostního profilu alirokumabu. Tradičně nebyly, kromě vyššího výskytu reakcí v místě vpichu, pozorovány zásadní rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků léčby nejen mezi sledovanými rameny aktivní léčby alirokumabem, ale ani ve srovnání s placebem. Zejména s ohledem na nedávno neúspěšně ukončený výzkumný program dalšího z PCSK9 inhibitorů (bokocizumab) nás může těšit, že imunogenicita alirokumabu byla nízká, titry protilátek proti léčivu minimální a neutralizační protilátky se objevily pouze u 5 nemocných [11]. Zajímavé je, že autoři nepozorovali konzistentní snížení efektivity podávané terapie u pacientů s přítomností i bez přítomnosti protilátek proti léčivu. Na druhé straně minimální zastoupení těchto jedinců ve studii CHOICE I nemůže poskytnout oporu pro jednoznačné vysvětlení případných souvislostí.

V souhrnu lze říci, že studie ODYSSEY CHOICE I splnila očekávání. Dokumentovala účinnost a bezpečnost alirokumabu podávaného v jedné dávce 300 mg měsíčně ve srovnání s placebem a 75 mg alirokumabu aplikovaného 2krát měsíčně. Studie tak rozšířila nejen dávkovací schéma alirokumabu, ale také naše znalosti o velmi rychle se rozvíjející oblasti inhibice PCSK9.

Literatura

1. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP 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. Am Heart J 2015; 169(6): 906–915. e13. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.004>.

2. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. Int J Cardiol 2014; 176(1): 55–61. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.049>.

3. Bays H, Gaudet D, Weiss RA et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(8): 3140–3148. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015–1520>.

4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. [ODYSSEY LONG TERM Investigators]. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372(16): 1489–1499. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>.

5. Rey J, Poitiers F, Paehler T et al. Randomized, partial blind study of the pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple subcutaneous doses of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, administered every 4 weeks alone or in combination with ezetimibe or fenofibrate in healthy subjects. Poster presentation at the American College of Cardiology Scientific Sessions 2014. Abstract 1183–131. J Am Coll Cardiol 2014; 3(12 Supplement): A1375.

6. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circ Res 2014; 114(6): 1022–1036. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621>.

7. Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9836): 29–36. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(12)60771–5>.

8. 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>.

9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC/EAS 2016 guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.

10. Sabatine MS, Giugliano 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>.

11. Ridker PM, Mora S, Rose L. [JUPITER Trial Study Group]. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J 2016; 37(17):v1373–1379. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw046>.