Má alirokumab u starších pacientov protektívny účinok pred rakovinou? Spoločná *post hoc* analýza klinických štúdií s alirokumabom

Odborná redakcia KARDIO News

Rakovina je celosvetovo hlavnou príčinou úmrtí, aj keď v USA je na druhom mieste hneď za kardiovaskulárnymi ochoreniami.[1-3] Metabolizmus cholesterolu je pravdepodobne spojený s iniciáciou a progresiou onkologických udalostí vzhľadom na jeho úlohu vo viacerých bunkových aktivitách vrátane buniek spojených s proliferáciou.[4,5] Navyše syntéza pohlavných hormónov, ktorá je závislá od cholesterolu, môže mať okrem iného vplyv na rakovinu hrubého čreva, prostaty a prsníka.[6-8] Epidemiologické štúdie neposkytli

jasné informácie o súvislosti medzi hladinami lipidov v plazme a výskytom rakoviny. Klinické štúdie zamerané na zníženie hladiny lipidov (väčšinou so statínmi) nepreukázali asociáciu medzi hypolipidemickou liečbou a rizikom rakoviny.[9–15] Alirokumab, jedna

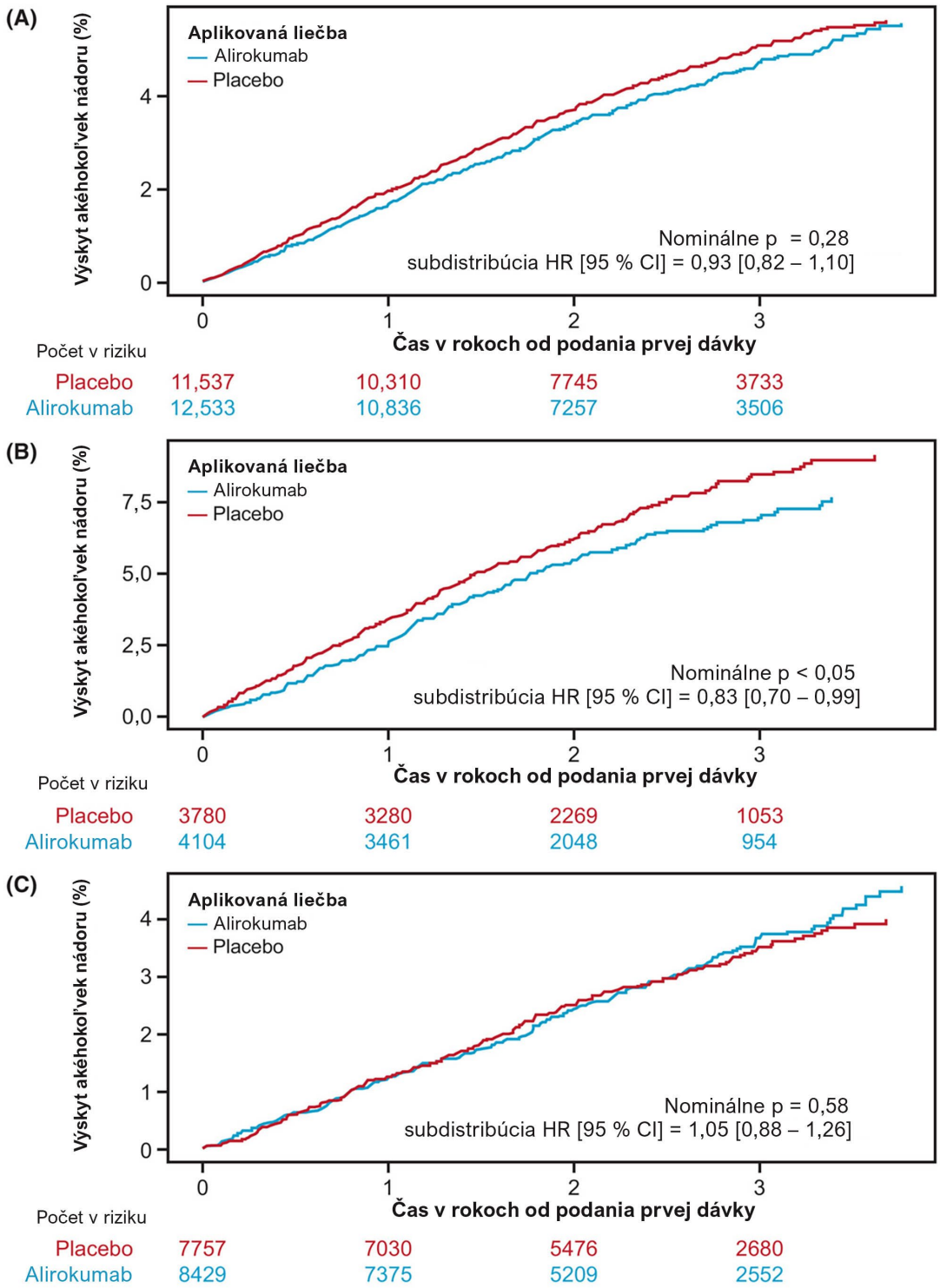
z dvoch komerčne dostupných monoklonálnych protilátok, ktoré viažu PCSK9, a zabraňujú tým jeho väzbe na LDL-receptory, preukázal v klinickom skúšaní fázy 3 ODYSSEY OUTCOMES až 61% zníženie LDL-C u pacientov s hypercholesterolémiou po pridaní k maximálne tolerovanej liečbe statínmi, pričom zníženie LDL-C alirokumabom bolo spojené s významne menším počtom kardiovaskulárnych príhod a nižšou úmrtnosťou zo všetkých príčin.[16,18]

V roku 2023 vyšla v časopise *Cancer medicine* analýza, ktorá si dala za cieľ vyhodnotiť riziko nových a zhoršenie existujúcich prípadov rakoviny medzi účastníkmi klinických sledovaní, ktorí boli liečení inhibítorom subtilizín/kexín typu 9 alirokumabom v porovnaní s placebom.[17] V tejto *post hoc* analýze klinického skúšania ODYSSEY sa vyhodnotila incidencia rakoviny medzi účastníkmi z piatich štúdií fázy 3 a jednej štúdie fázy 4.[19] Je známe, že riziko väčšiny druhov rakoviny u dospelých sa zvyšuje s vekom[20], takže celá kohorta poskytla vynikajúcu príležitosť na posúdenie výskytu rakoviny aj vo vysoko rizikovej populácii. Do analýzy bolo zahrnutých celkovo 24 070 pacientov, a to 12 533 na alirokumabe a 11 537 na placebe. Všetci pacienti zaradení do analýzy dostali kompletnú medikáciu (alirokumab alebo placebo) od prvej do poslednej dávky bez prerušenia liečby.[17]

Nová alebo zhoršujúca sa onkologická udalosť sa vyhodnotila v období, ktoré bolo definované pre každého pacienta ako interval medzi prvou študijnou dávkou a poslednou študijnou dávkou +70 dní (na základe piatich polčasov) alebo do smrti podľa toho, čo sa vyskytlo skôr, v priemere šlo o 2,45 roka (medián 2,49 roka). V jednotlivých ramenách neboli pozorované žiadne výrazné rozdiely vo vzťahu k veku, pohlaviu, rase, etniku, geografickému umiestneniu, indexu telesnej hmotnosti alebo východiskovým hladinám lipidov. Pacienti, ktorí mali akýkoľvek nádor, boli starší v porovnaní s osobami bez nádoru (stredný vek 64 oproti 59 rokom).[17]

Kumulatívna incidencia výskytu akéhokoľvek nádoru v analýze podskupín podľa veku je zobrazená na *obrázku č. 1* – A,B,C.

Obrázok č. 1: Kumulatívna incidencia rizika vzniku akýchkoľvek nádorov počas liečby za obdobie sledovania nežiaducich udalostí v celkovej populácii (A), u starších (B) alebo mladších (C) pacientov, ako je stredný vek pacientov s rakovinou (64 rokov). Upravené podľa Mohammadi KA et al, 2023



CI, interval spoľahlivosti; HR, pomer rizika

www.kardionews.sk

V celkovej populácii ani v jednotlivých subpopuláciách v závislosti od veku sa nepreukázal signifikantný rozdiel v riziku vzniku akéhokoľvek nádoru v skupine pacientov liečených alirokumabom v porovnaní so skupinou na placebe (subdistribúcia HR [95 % CI], 0,93 [0,82 – 1,10]; nominálny p = 0,28), (*obrázok 1A*).[17]

U pacientov vo veku ≥ 64 rokov bolo pozorované nominálne nižšie riziko vzniku nádorov na liečbe s alirokumabom v porovnaní so skupinou na placebe so subdistribúciou HR 0,83 (95 % CI, 0,70 – 0,99), (*obrázok 1B*).

U pacientov vo veku < 64 rokov nebol pozorovaný žiadny rozdiel medzi liečebnými skupinami (subdistribúcia HR [95 % CI], 1,05 [0,88 – 1,26]), (*obrázok 1C*).[17]

Predkladaná analýza vyhodnotila riziko nových alebo zhoršujúcich sa prípadov rakoviny medzi účastníkmi štyroch klinických štúdií fázy 3 a jednej štúdie fázy 4 klinického programu ODYSSEY (vrátane programu ODYSSEY OUTCOMES), klinického skúšania, v ktorom dostali všetci účastníci vysoko intenzívnu alebo maximálne tolerovanú liečbu statínmi plus alirokumab alebo placebo. V celkovej populácii pacientov sa nepreukázal žiadny rozdiel v riziku vzniku akéhokoľvek nádoru medzi skupinami s alirokumabom v porovnaní s placebom. Podľa očakávania boli pacienti s hlásenou rakovinovou starší než tí bez rakoviny. Pre staršiu kohortu pacientov (vo veku ≥ 64 rokov, pričom 64 rokov je stredný vek osôb s akýmkoľvek nádorom) bolo riziko vzniku akéhokoľvek nádoru nominálne nižšie pri alirokumabe ako pri placebe.[17]

Hoci ochranný účinok alirokumabu u starších pacientov by mohol byť čiastočne ovplyvnený vyšším výskytom rakoviny vo vyššom veku, je lákavé špekulovať, že ako starneme, rozvoj rakoviny závisí postupne viac od plazmatických hladín cholesterolu ako zdroja novej membrány, a preto sa stáva citlivejším voči terapiám, ktoré znižujú LDL-C na úroveň pod funkčnými potrebami rakovinových buniek.[17]

Systematický prehľad klinických skúšaní s obidvomi komerčne dostupnými monoklonálnymi protilátkami proti PCSK9 preukázal, že významné zníženie LDL-C s inhibítorom PCSK9 pridaným k základnej liečbe statínmi neovplyvňuje riziko vzniku novej alebo zhoršujúcej sa rakoviny v priebehu 2,5 roka mediánu sledovania.[21]

V súčasnej analýze sa nepreukázali žiadne rozdiely medzi liečebnými skupinami v riziku vzniku žiadnych nádorov ani typov tumorov senzitívnych na hladiny hormónov. U starších pacientov (vo veku ≥ 64 rokov) sa pozorovalo nominálne zníženie rizika rakoviny pri liečbe alirokumabom oproti placebu.[17]

Literatúra

1. *Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. Int J Cancer. 2021;149:778-789.*
2. *Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2020. (Accessed 28 June 2021) https://gco.iarc.fr/today.*
3. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.*
4. *Smith B, Land H. Anticancer activity of the cholesterol exporter ABCA1 gene. Cell Rep. 2012;2:580-590.*
5. *Krycer JR, Brown AJ. Cholesterol accumulation in prostate cancer: a classic observation from a modern perspective. Biochim Biophys Acta. 2013;1835:219-229.*
6. *Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: solving the puzzle with nuclear receptors. Trends Mol Med. 2011;17:564-572.*
7. *Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? Cancer Cell. 2009;16:458-462.*
8. *Finlay-Schultz J, Sartorius CA. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2015;20:39-50.*
9. *Pelton K, Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer. Curr Opin Pharmacol. 2012;12:751-759.*
10. *Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS. Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. BMC Cancer. 2012;12:25.*
11. *Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: results from the SEARCH database. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*

2014;23:2349-2356.

12. *Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. Am J Cardiol. 2000;86:257-262.*
13. *Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. Am J Med.2001;110:716-723.*
14. *Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. N Engl J Med. 2012;367:1792-1802.*
15. *Ravnskov U, Rosch PJ, McCully KS. Statins do not protect against cancer: quite the opposite. J Clin Oncol. 2015;33:810-811.*
16. *Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-2107.*
17. *Mohhamadi KA et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition on cancer events: A pooled, post hoc, competing risk analysis of alirocumab clinical trials. Cancer Medicine. 2023;12:16859–16868. DOI: 10.1002/cam4.6310*
18. *Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. Circulation. 2019;140:103-112.*
19. *Janik MJ, Urbach DV, van Nieuwenhuizen E, et al. Alirocumab treatment and neurocognitive function according to the CANTAB scale in patients at increased cardiovascular risk: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2021;331:20-27.*
20. *White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Jane Henley S. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. Am J Prev Med. 2014;46:S7-S15.*
21. *Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;10:CD011748.*