



FOURIER

Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk

Špinar J.

v zastoupení řešitelů studie FOURIER

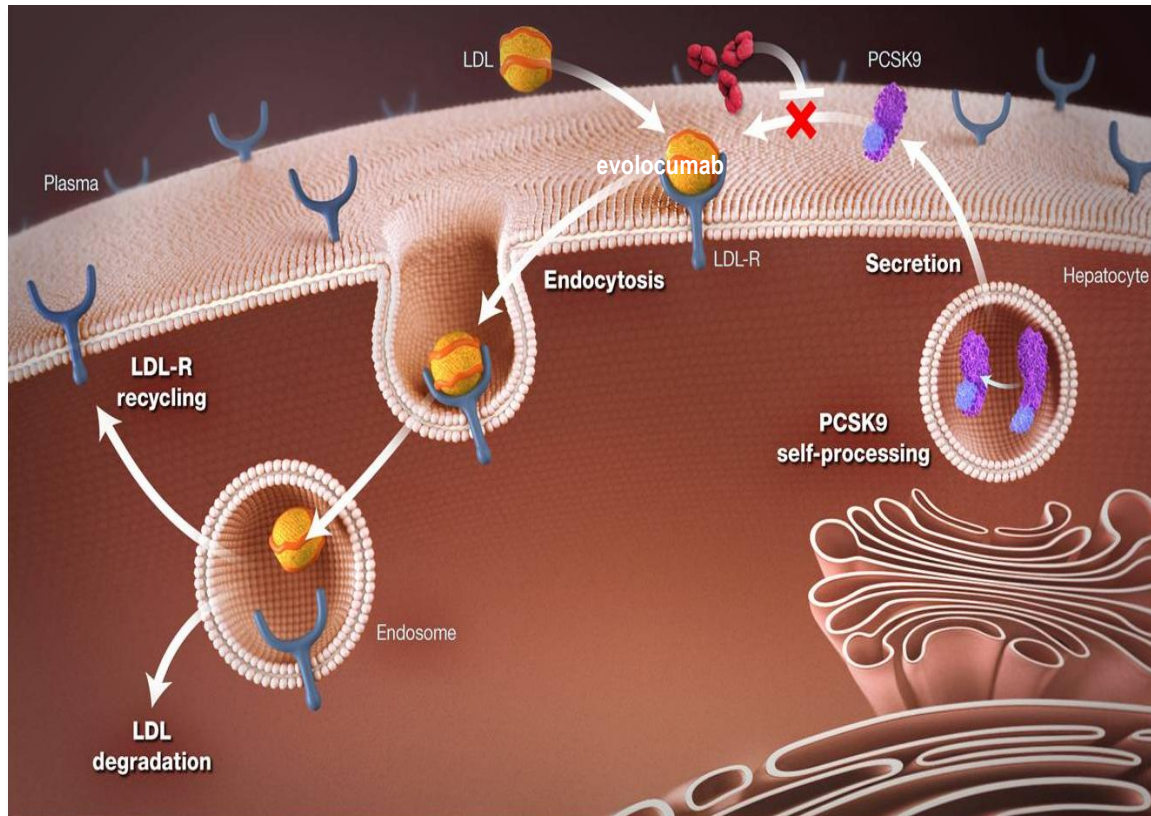
*American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session
Late-Breaking Clinical Trial
March 17, 2017 – Marc sabatine*



**An Academic Research Organization of
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School**

Zdůvodnění

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)



Evolocumab

- Plně humánní anti-PCSK9
- ~60% ↓ LDL-C
- Bezpečný & dobře tolerovaný ve studiích fáze 2 & 3
- Předpokládá se, že ↓ KV příhody



Předpoklad



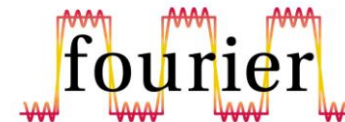
U pacientů s prokázaným KV onemocněním a léčených statiny:

- **Zjistit, zda přidání evolocumabu snižuje výskyt velkých KV příhod**
- **Zjistit dlouhodobou bezpečnost & tolerabilitu evolocumabu**
- **Posoudit účinnost a bezpečnost dosažení velmi nízkých hladin LDL-C**





Design studie



27,564 vysoce rizikových nemocných s prokázaným KV onemocněním (předchozí IM, předchozí CMP nebo symptomatická periferní ICHDKK)

Screening, Stabilization lipidů, Placebo Run-in
Vysoká nebo střední dávka statinů (± ezetimibe)

LDL-C \geq 1,8 mmol/L or
non-HDL-C \geq 2,6 mmol/L

RANDOMIZACE
DOUBLE BLIND

Evolocumab SC
140 mg á 2 týdny nebo
420 mg á 4 týdny

Placebo SC
Q2W or QM

Follow-up Q 12 weeks





Cíle

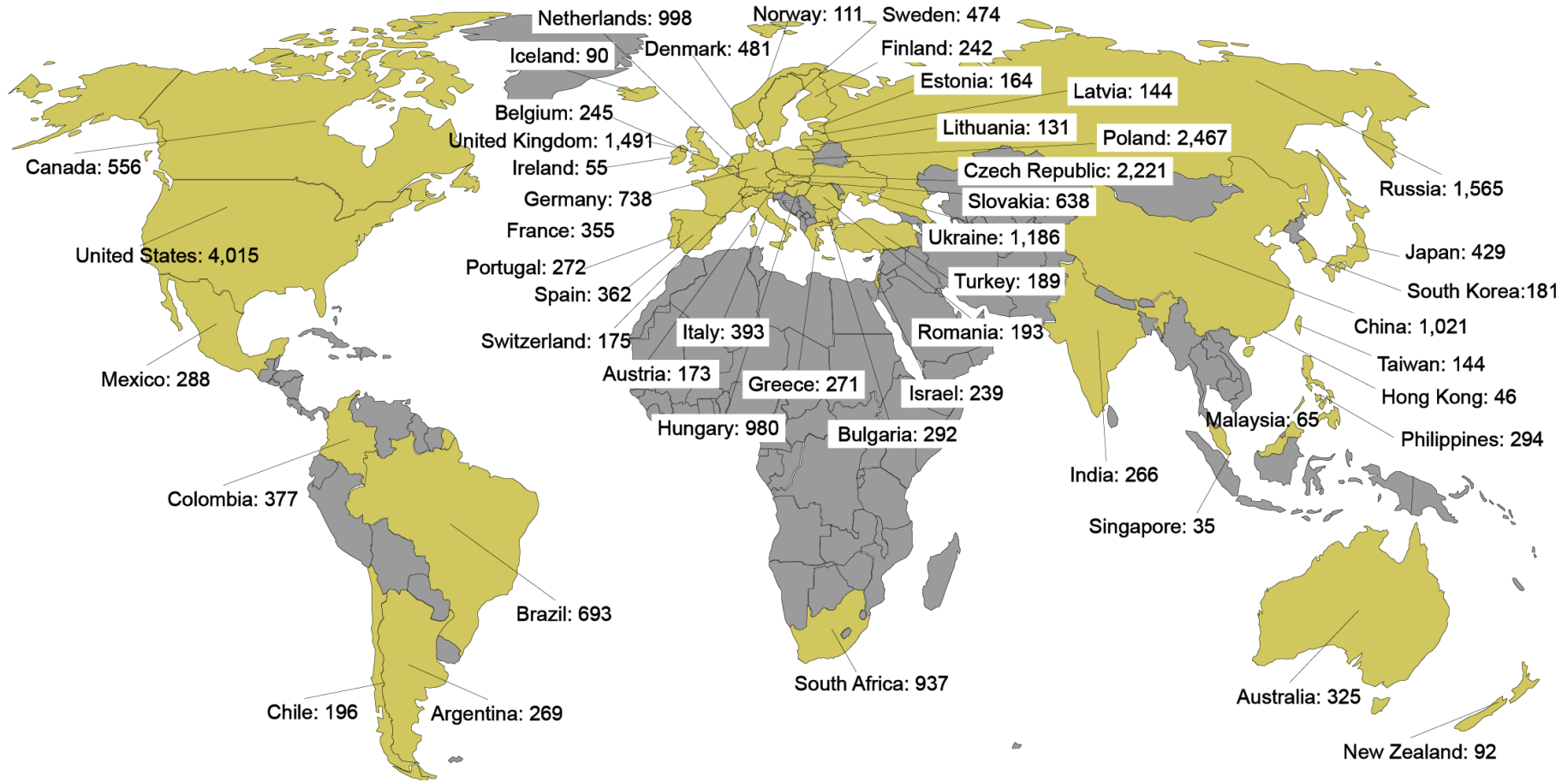


- **Účinnost**
 - Primárn: KV úmrtí, IM, CMP, hosp. pro NAP nebo coronární revaskularizace
 - Sekundární (hlavní): KV úmrtí, IM nebo CMP
- **Bezpečnost**
 - AEs/SAEs
 - Příhody k sledování : svalové obtíže, nový DM, neurokognitivní
 - Výskyt anti-evolocumab Ab (vazba, neutralizace)
- **TIMI Clinical Events Committee (CEC)**
 - Posuzuje účinnostní cíle & nový DM
 - Členové neznají randomizaci ani hladiny lipidů



Celosvětový nábor

27,564 nemocných v 1242 centrech,
49 zemích v období 2/2013 – 6/2015

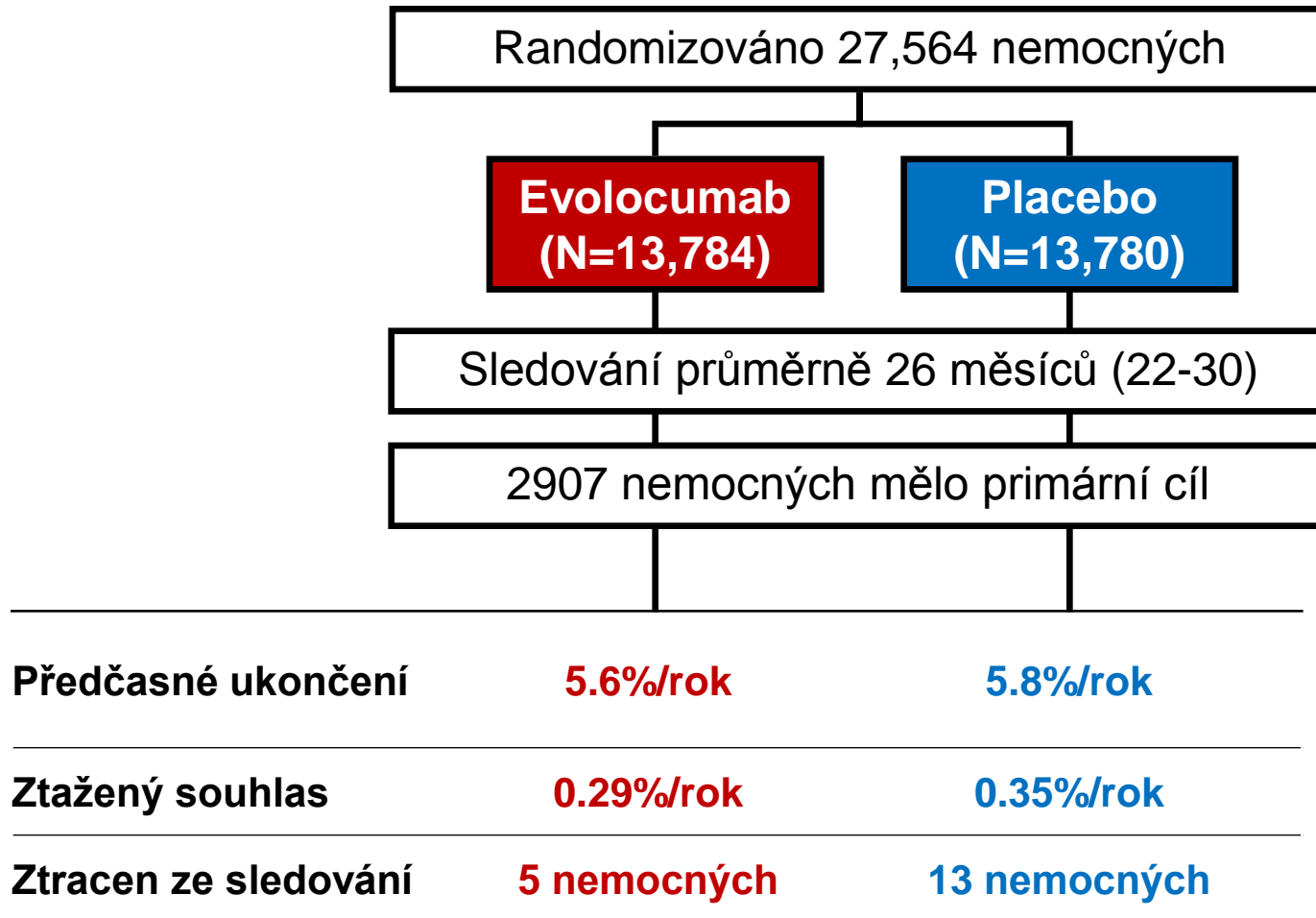


TOP 10 ENROLLING SITES

Rank	Principal Investigator	Site Number	Country	Subjects Randomized
1	Jaroslav Trebacz	48051	Poland	231
2	Oleg Kraydashenko	64029	Ukraine	227
3	Alexander Vishnevsky	51711	Russia	180
4	Andrea Hornyik	29024	Hungary	176
5	Jindrich Spinar	21008	Czech Republic	170
6	Pedro Monteiro	49008	Portugal	161
7	Katarzyna Szymkowiak	48033	Poland	135
8	Renata Wnetrzak-Michalska	48032	Poland	134
9	Yury Lukyanov	51699	Russia	132
10	Tomas Hala	21023	Czech Republic	129

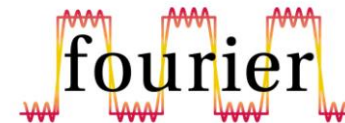


Sledování





Vstupní charakteristika



Characteristika	Hodnota
Věk (roky) (SD)	63 (9)
Muži (%)	75
Typ KV onemocnění (%)	
Infarkt myokardu	81
CMP (ne-hemoragická)	19
Periferní onemocnění tepen	13
KV rizikové faktory (%)	
Hypertenze	80
Diabetes mellitus	37
Kouření cigaret	28

} Průměrná doba od příhody ~3 roky





Hypolipidemika & hladiny lipidů



Characteristika	Hodnota
Statiny (%)*	
Vysoká dávka	69
Střední dávka	30
Ezetimib (%)	5
Hodnoty lipidů – umol/l	
LDL-C	2,4 (2,1-2,8)
Total cholesterol	4,3 (3,9-4,9)
HDL-C	1,1 (0,9-1,4)
Triglycerides	1,5 (1,1-2,1)

*Podle protokolu nemocní měli užívat atorva ≥ 20 mg/d nebo equivalent.

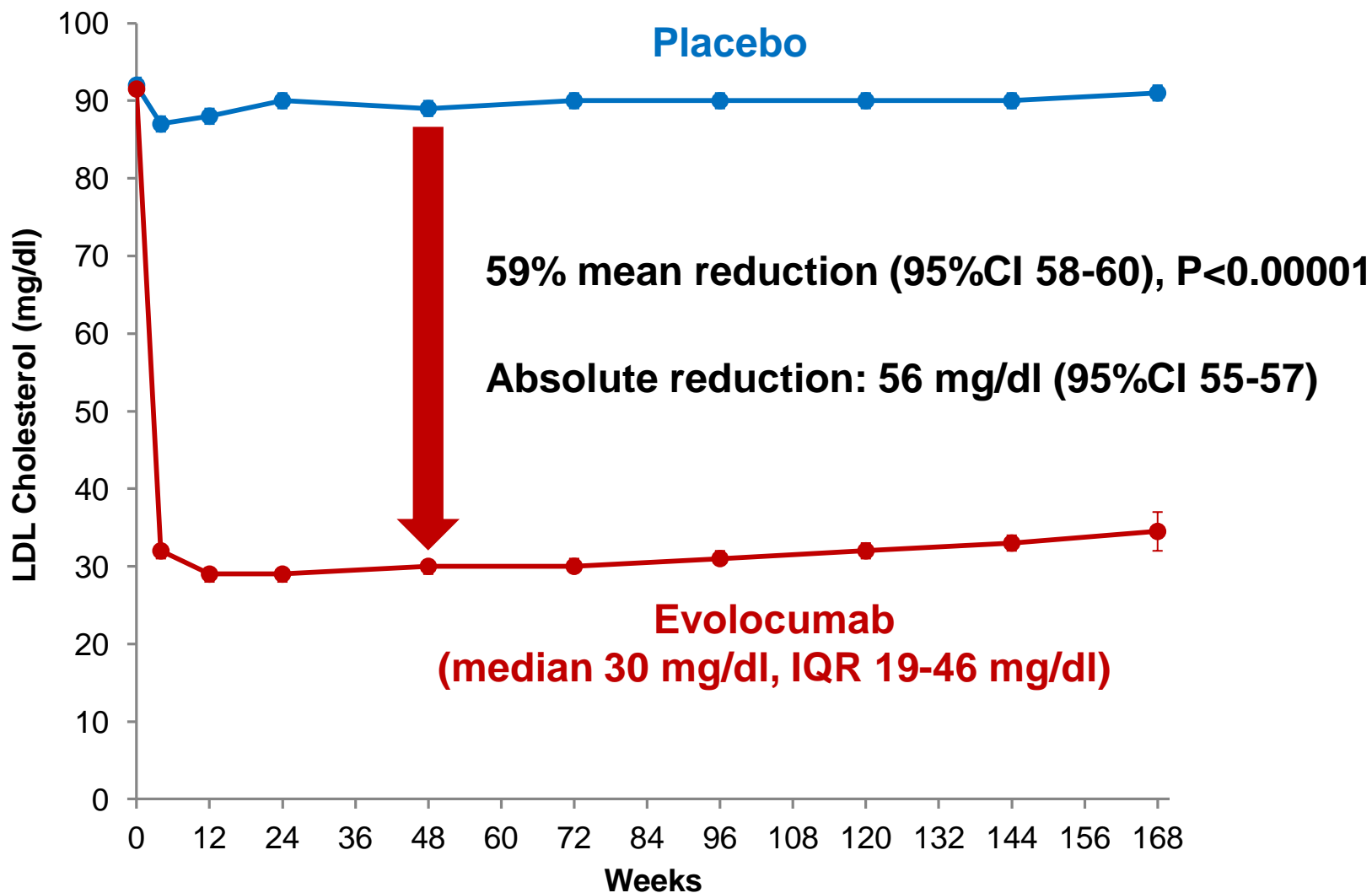
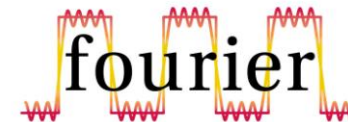
1% byli na malé dávce, nebo dávka neznáma.

Intenzita statinů definována podle ACC/AHA 2013 Cholesterol Guidelines.



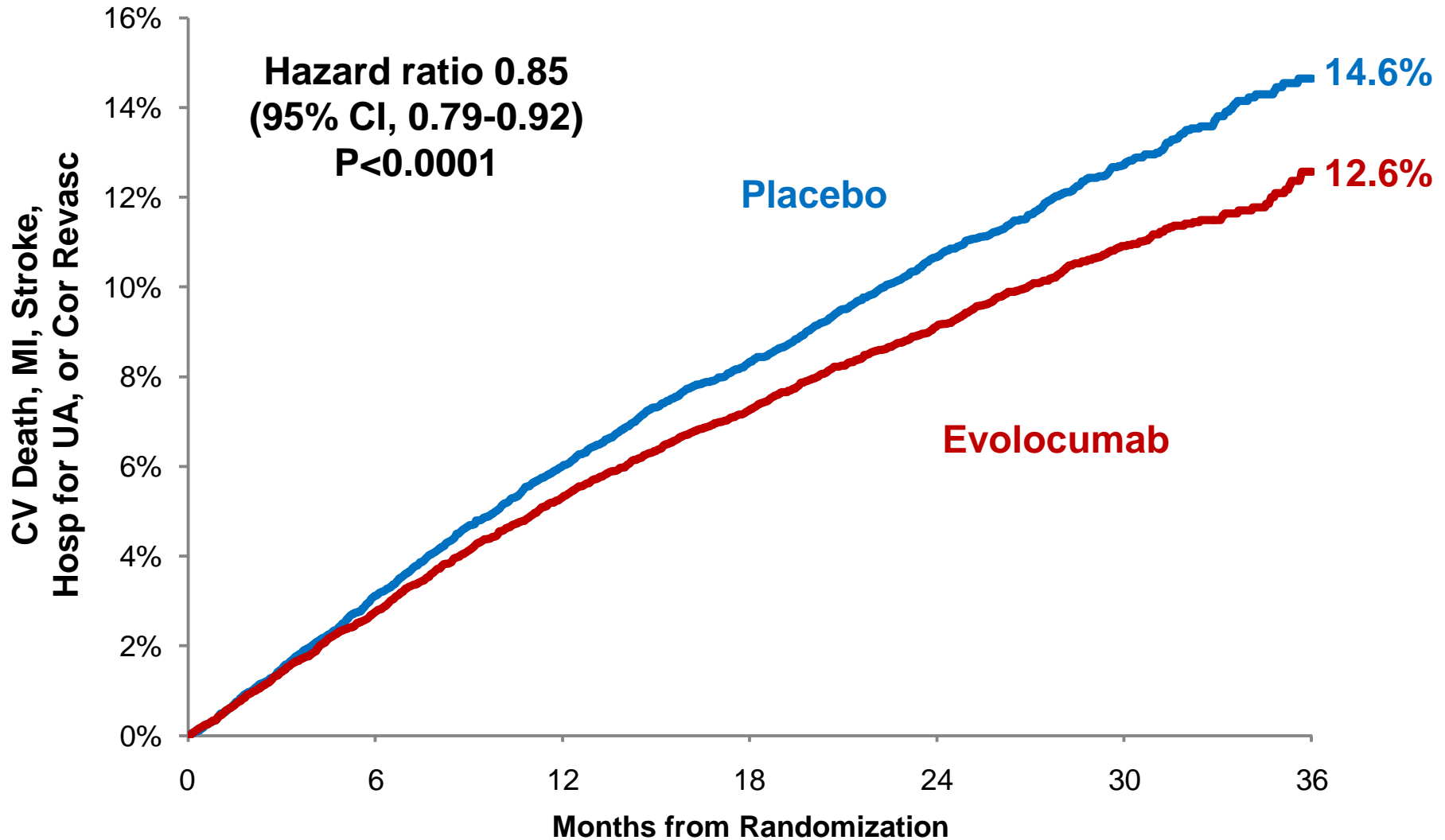


LDL Cholesterol



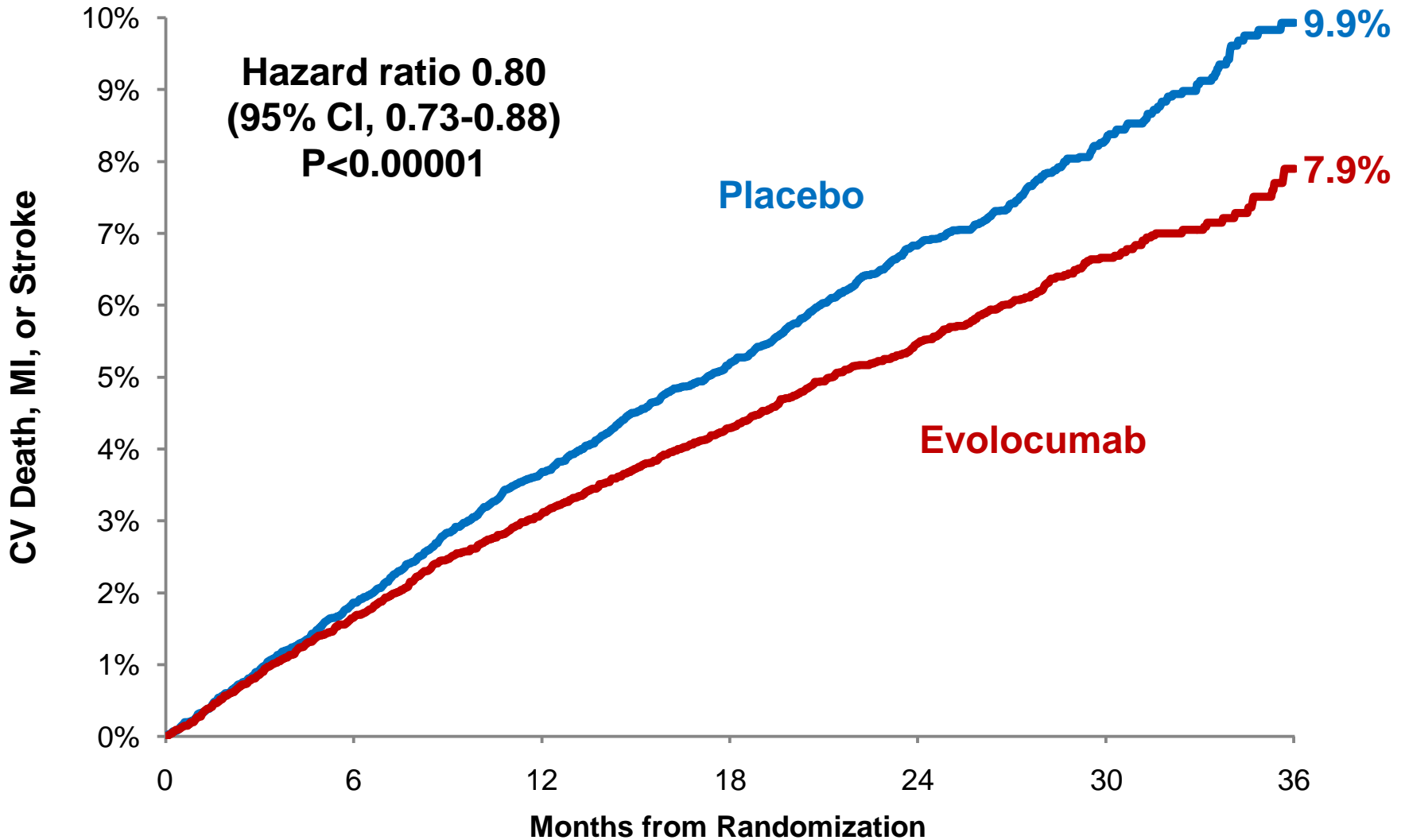


Primary Endpoint





Key Secondary Endpoint





KV příhody



Cíl	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	HR (95% CI)
	<i>3-yr Kaplan-Meier rate</i>		
KV úmrtí, IM, CMP, NAP nebo revaskularizace	12.6	14.6	0.85 (0.79-0.92)
KV úmrtí, IM, CMP	7.9	9.9	0.80 (0.73-0.88)
Kardiovaskulární úmrtí	2.5	2.4	1.05 (0.88-1.25)
IM	4.4	6.3	0.73 (0.65-0.82)
CMP	2.2	2.6	0.79 (0.66-0.95)
Hospitalizace pro NAP	2.2	2.3	0.99 (0.82-1.18)
Koronární revaskularizace	7.0	9.2	0.78 (0.71-0.86)
Urgentní	3.7	5.4	0.73 (0.64-0.83)
Electivní	3.9	4.6	0.83 (0.73-0.95)
Úmrtí z jakékoliv příčiny	4.8	4.3	1.04 (0.91-1.19)

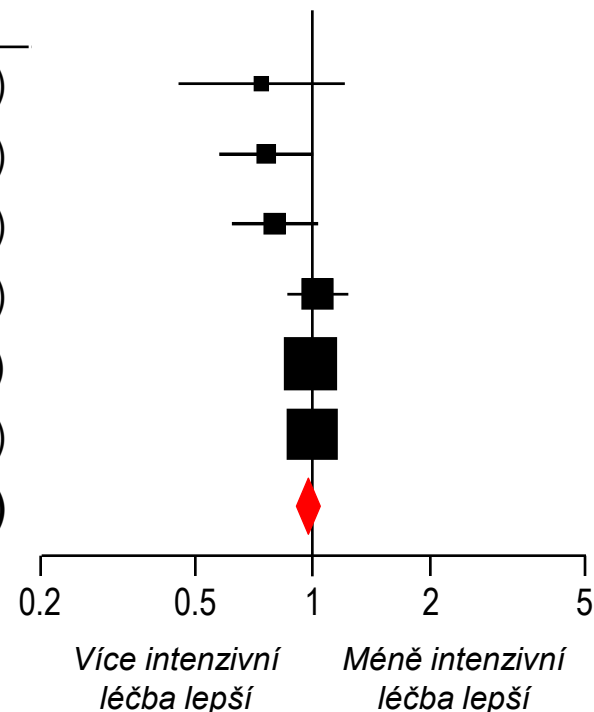




Více intenzivní snižování LDL cholesterolu a KV úmrtí

Ne zcela jasný prospěch na KV mortalitu

Trial	Year	# of CV Deaths		HR (95% CI)
		More Intensive Rx Arm	Less Intensive Rx Arm	
PROVE-IT TIMI 22	2004	27	36	0.74 (0.45-1.22)
A2Z	2004	86	111	0.76 (0.57-1.01)
TNT	2005	101	127	0.80 (0.61-1.03)
IDEAL	2005	223	218	1.03 (0.85-1.24)
SEARCH	2010	565	572	0.99 (0.88-1.11)
IMPROVE-IT	2015	538	537	1.00 (0.89-1.13)
Summary		1540	1601	0.96 (0.90-1.03)

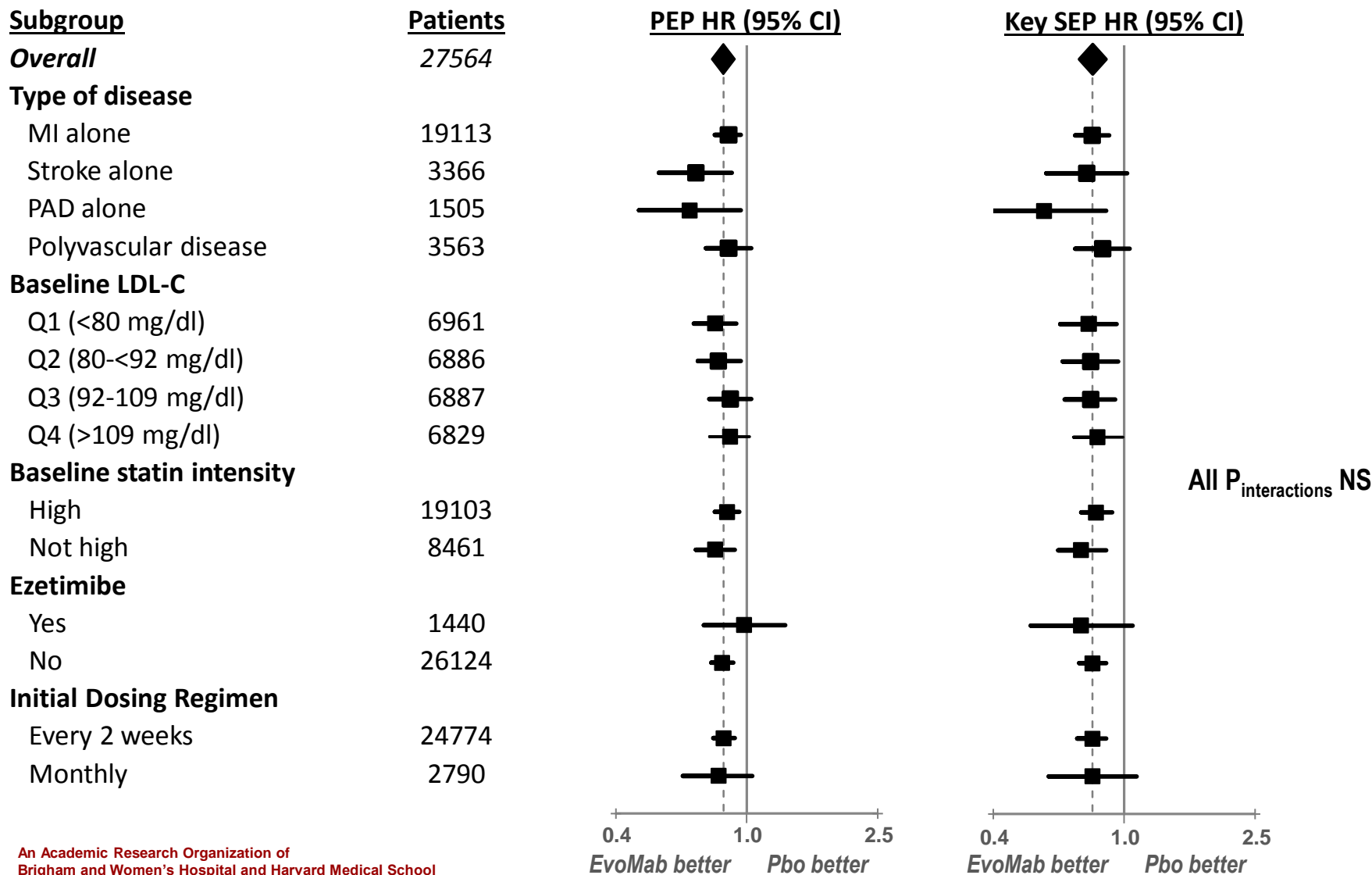
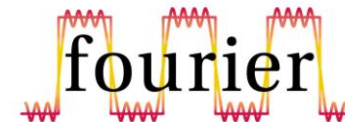


NEJM 2004;350:1495-504
 JAMA 2004;292:1307-16
 NEJM 2005;352:1425-35
 JAMA 2005;294:2437-45
 Lancet 2010;376:1658-69
 NEJM 2015;372:2387-97



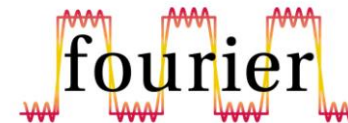


Key Subgroups





Bezpečnost



	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Nežádoucí účinky (%)		
Jakékoliv	77.4	77.4
Vážné	24.8	24.7
Allergická reakce	3.1	2.9
Reakce v místě vpichu	2.1	1.6
Vedoucí k přerušení léčby	1.6	1.5
Svalová reakce	5.0	4.8
Cataracta	1.7	1.8
Diabetes (nový)	8.1	7.7
Neurocognitivní	1.6	1.5
Laboratorní (%)		
Vázané protilátky	0.3	Nejsou data
Neutralizující protilátky	žádné	Nejsou data





Souhrn - Evolocumab



- **↓ LDL-C o 59%**
 - Consistentní během celé studie
 - Median dosaženého LDL-C o 0,08 mmol/l
- **↓ KV příhod u nemocných na léčbě statiny**
 - 15% ↓ širší primární cíl; 20% ↓ KV úmrtí, IM nebo CMP
 - Konsistentní prospěch včetně nemocných na vysoké dávce statinů a s nízkým LDL-C
 - 25% snížení KV úmrtí, IM nebo CMP po 1 roce
 - Dlouhodobý prospěch
- **Bezpečný a dobře tolerovaný**
 - Podobný výskyt AE, včetně DM & neurocognitivních funkcí
 - Počet ukončení léčby pro NUL stejný jako na placebo
 - Nejsou neutralizující protilátky





Závěry

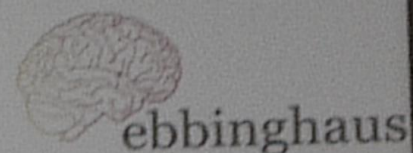


U nemocných se známým kardiovaskulárním onemocněním:

**1. PCSK9 inhibice s evolocumabem
signifikantně & bezpečně ↓ velké KV příhody,
je-li přidána ke statinu**

**2. Prospěch pozorován i u nemocných, kde
LDL-C byl nižší, než udávají současná
doporučení**





EBBINGHAUS:

- A Cognitive Study of Patients Enrolled in the FOURIER Trial

RP Giugliano, F Mach, K Zavitz, AC Keech, TR Pedersen,
MS Sabatine, P Sever, C Kurtz, N Honarpour, BR Ott,
on behalf of the EBBINGHAUS Investigators

*American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session
Late-Breaking Clinical Trial
March 18, 2017*



An Academic Research Organization of
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School



Publikace



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H.,
Julia F. Kuder, M.A., Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D.,
Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D.,
for the FOURIER Steering Committee and Investigators*

