

STUDIE SPIRE S BOCIZUMABEM

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie
3. interní klinika 1. LF UK a VFN

Praha

Výroční sjezd ČKS, Brno, 8.5. 2017

Všechny PCSK9 inhibitory nejsou stejné

- **Evolocumab**

- FOURIER

- 27654 pacientů/5let
- 40-85 let
- Sekundární prevence
- LDL 1,8
- Ukončení: 11/2016

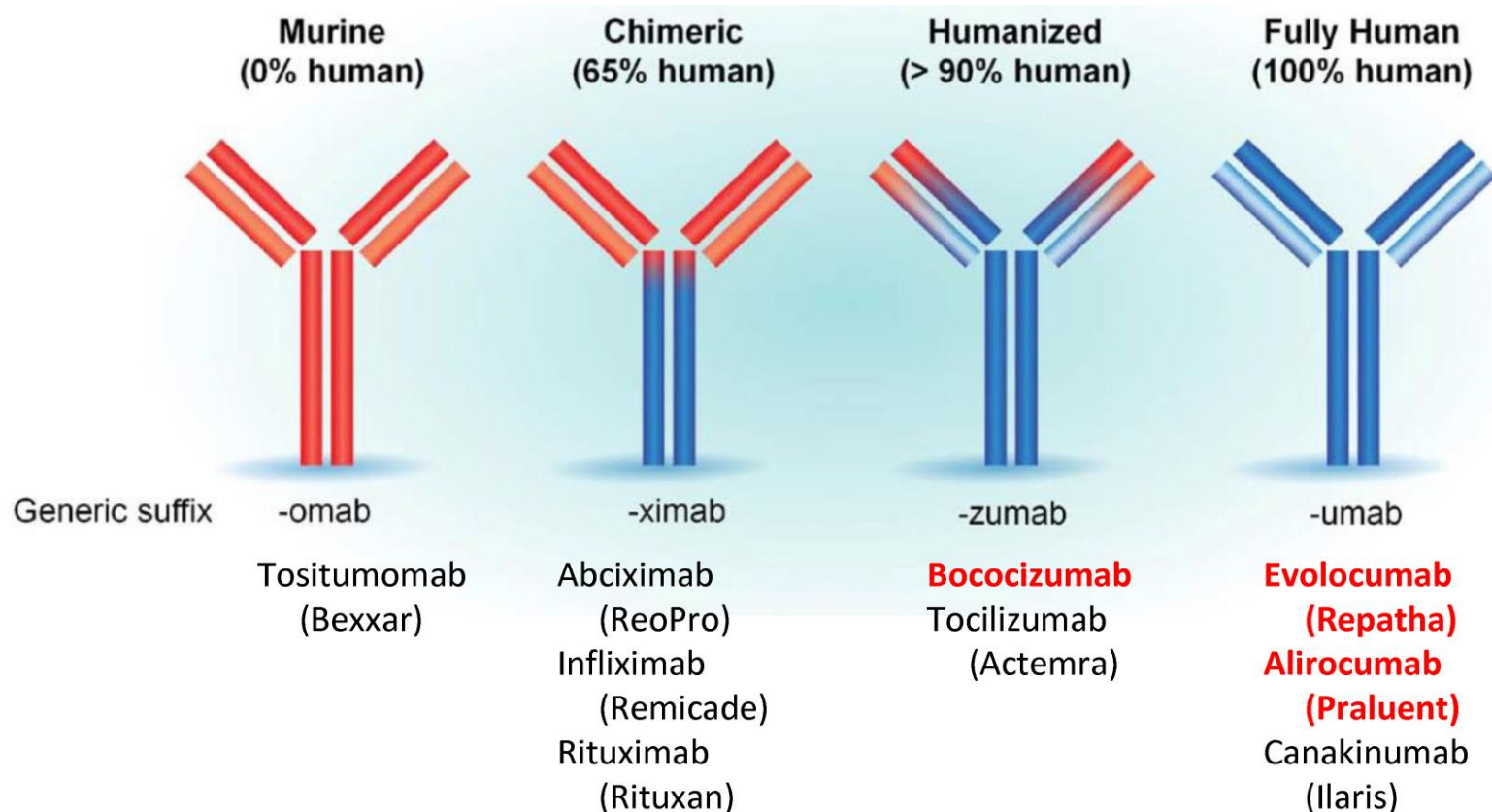
- **Alirocumab**

- ODYSSEY Outcomes

- 18000 pacientů/5 let (+2roky FU)
- Nad 40 let
- Po AKS
- LDL > 1,8 mmol/l
- Ukončení: 12/2017

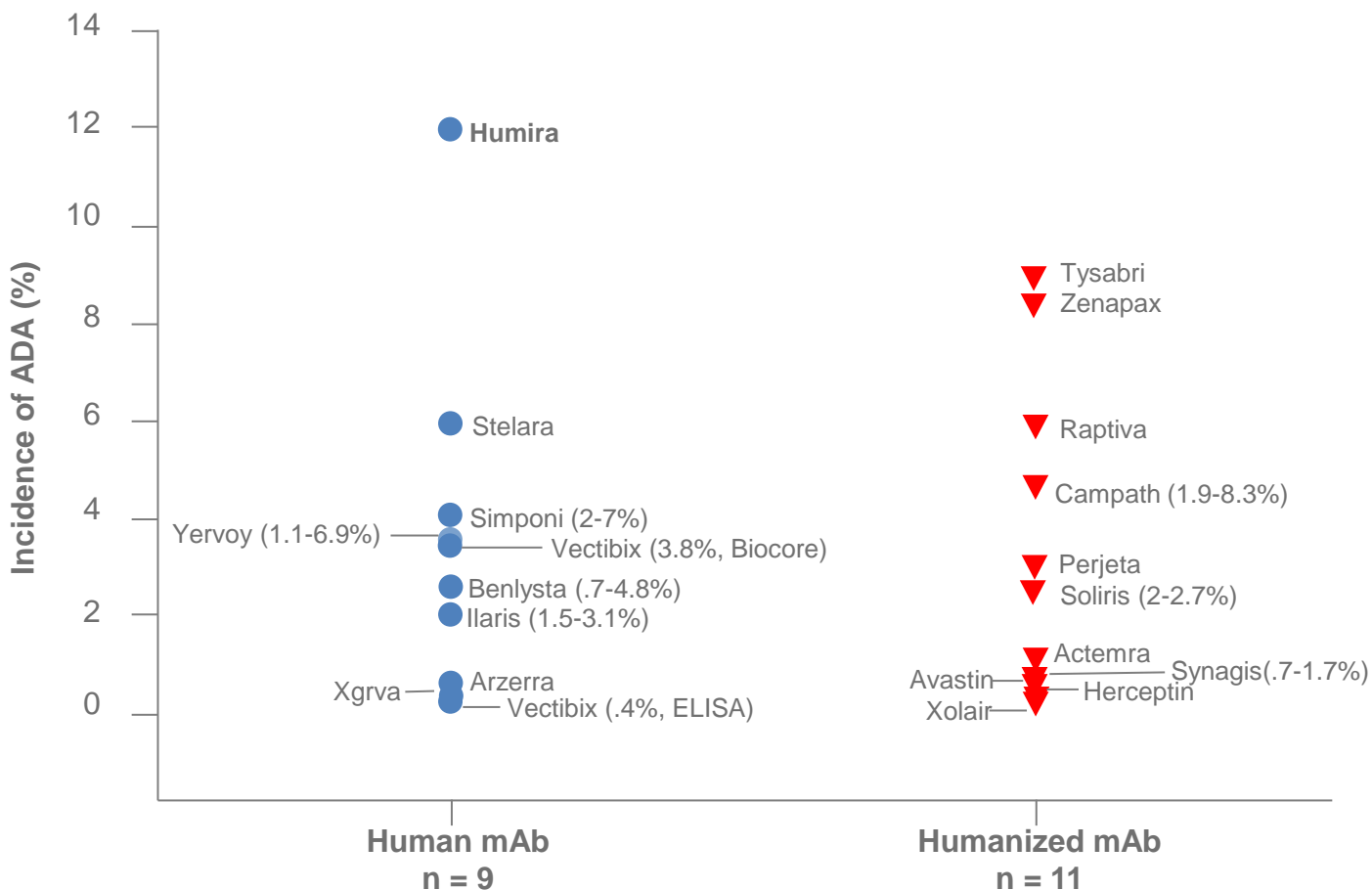
1. listopadu 2016 výzkumný program s bococizumabem s více než 28 000 nemocnými zastaven z rozhodnutí sponzora

Co je zásadní rozdíl?

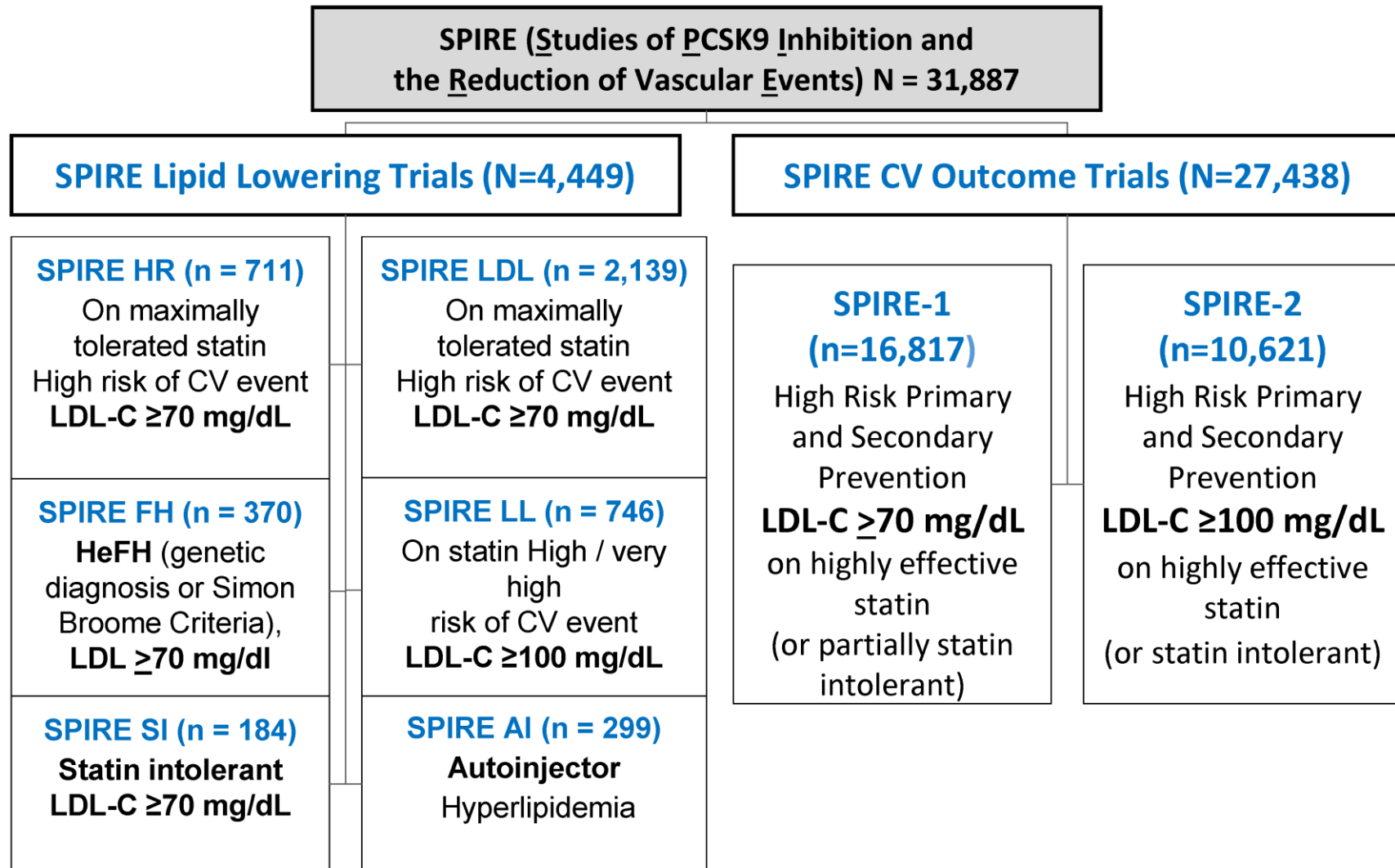


Ale ono to vždycky přesně neodpovídá...

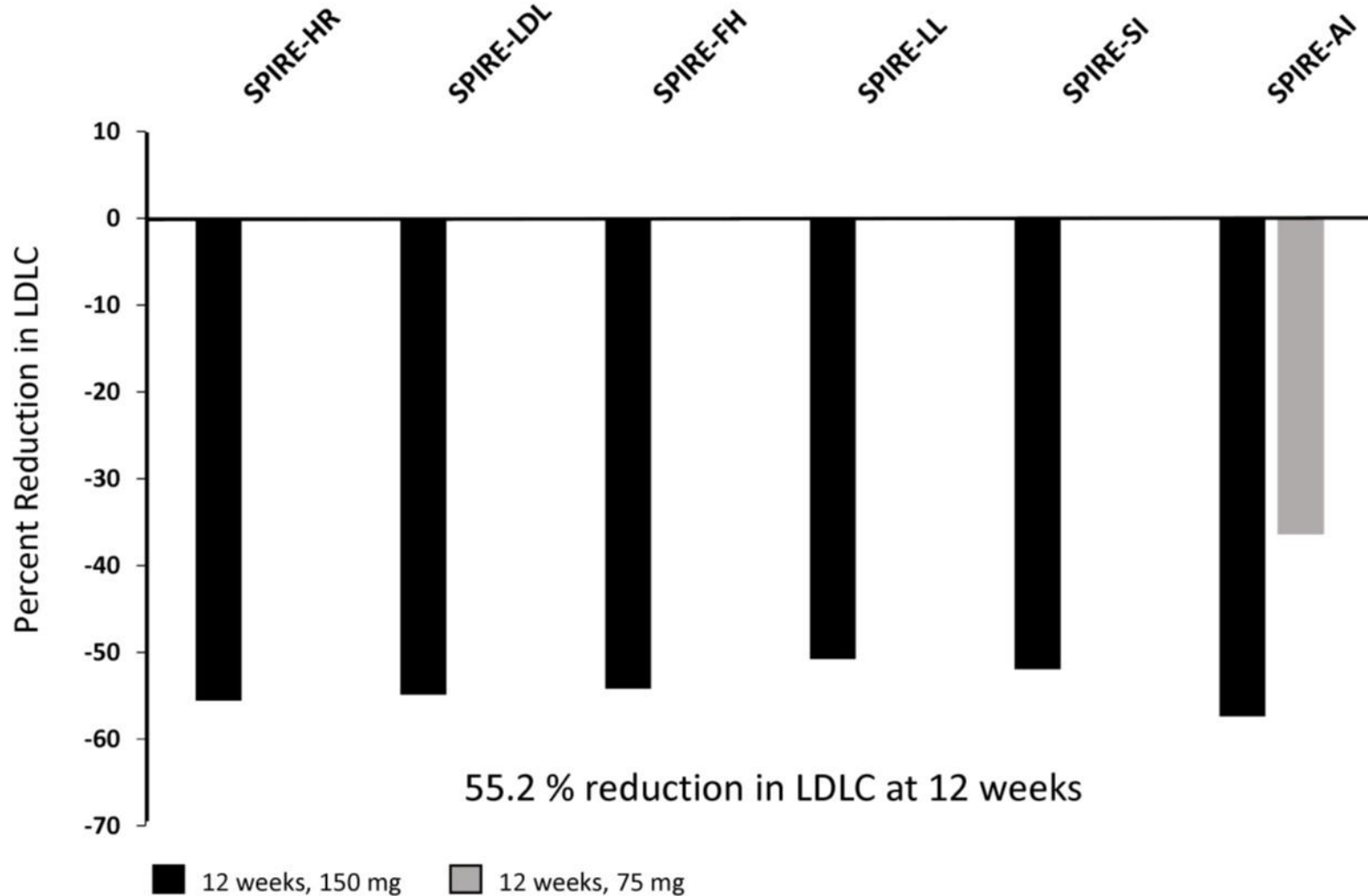
Srovnatelná imunogenicita humánních a humanizovaných MoAb v klinickém použití



Jak mohl sponzor vědět, že má studie SPIRE 1 a 2 zastavit?

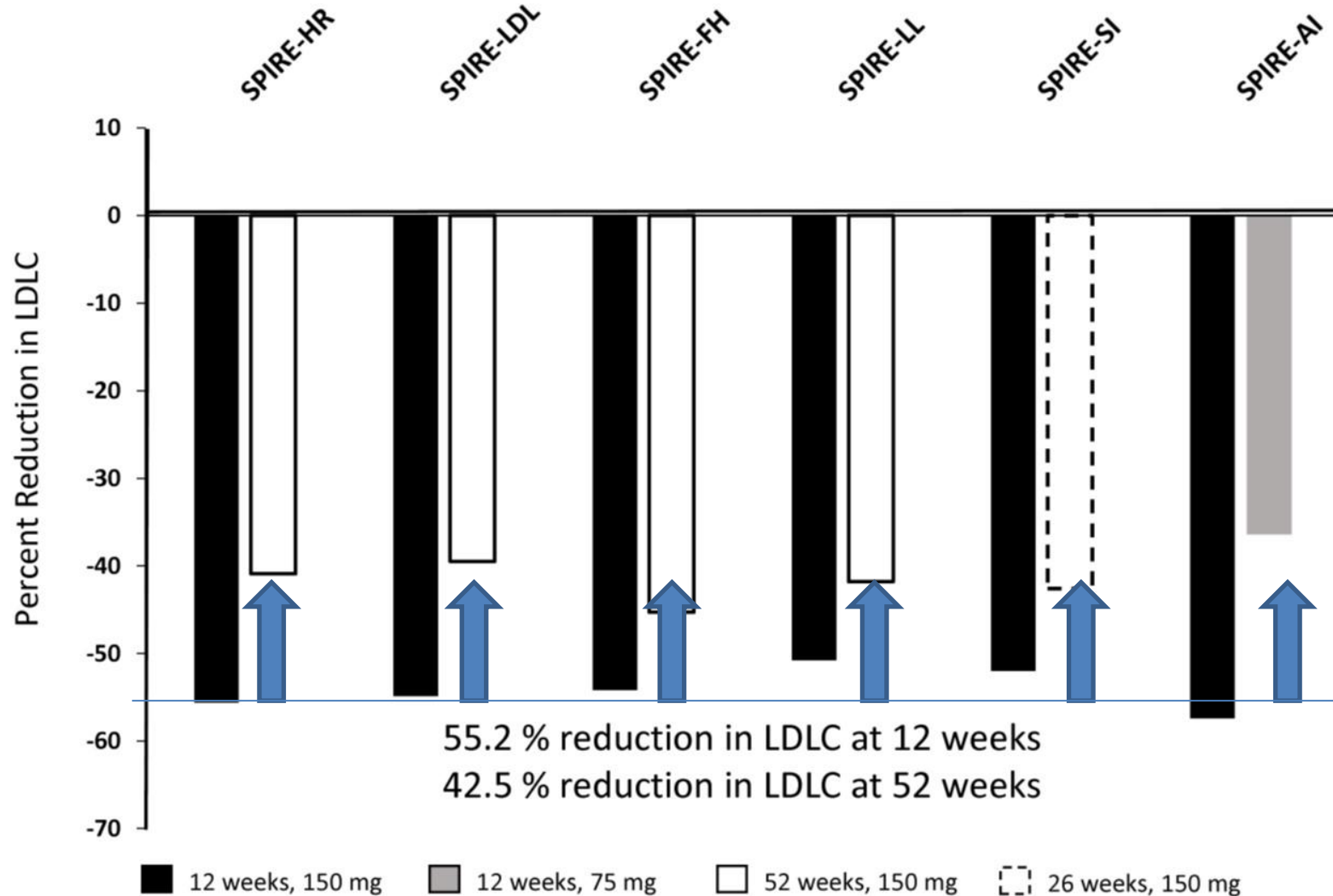


Jak mohl sponzor vědět, že má studie SPIRE 1 a 2 zastavit?



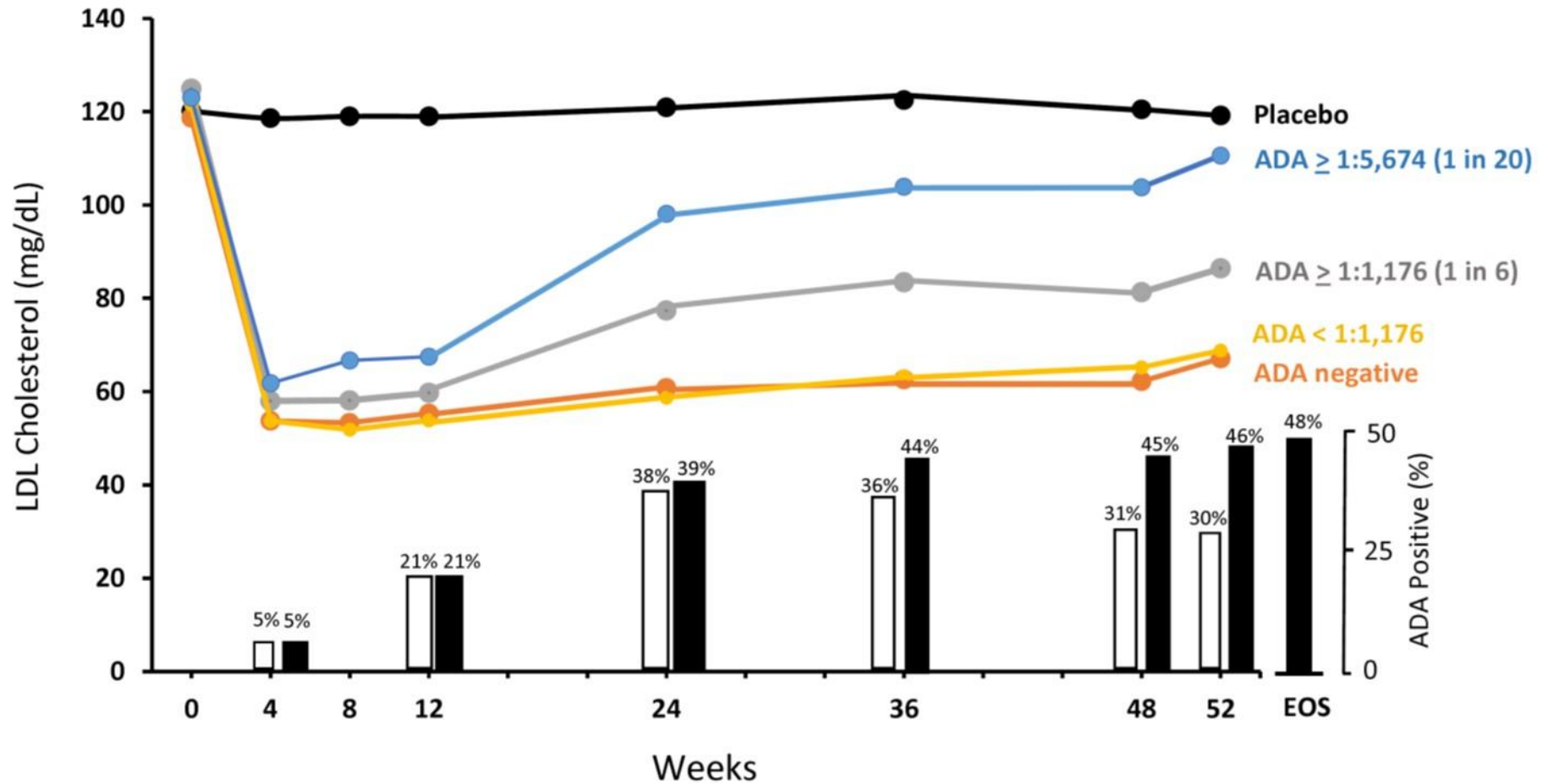
Jak mohl sponzor vědět, že má studie SPIRE 1 a 2 zastavit?

Nečekané oslabení LDL-c snižujícího efektu po 52 týdnech



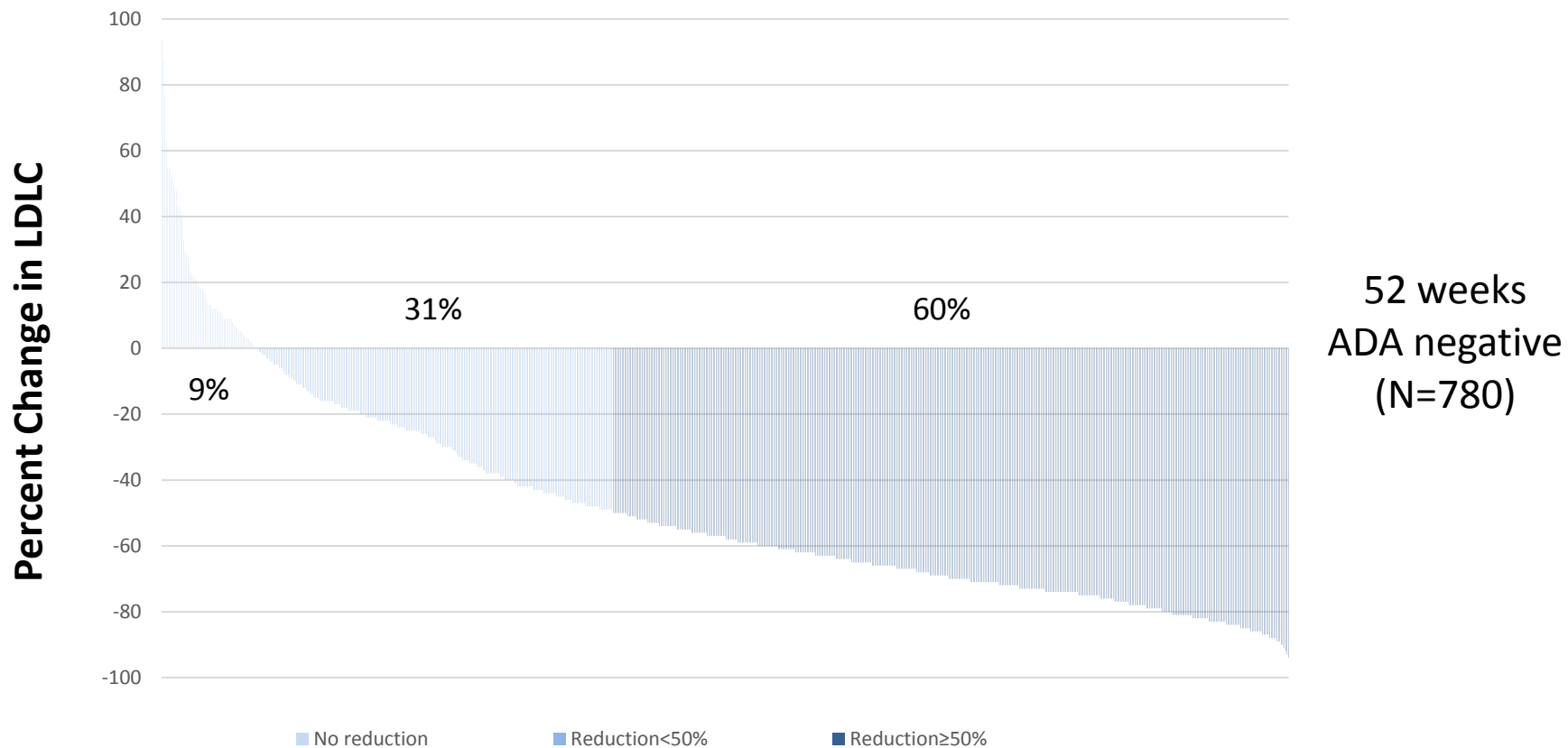
Co může vysvětlit oslabení LDL-c snižujícího efektu bococizumabu?

ADA: anti-drug antibodies



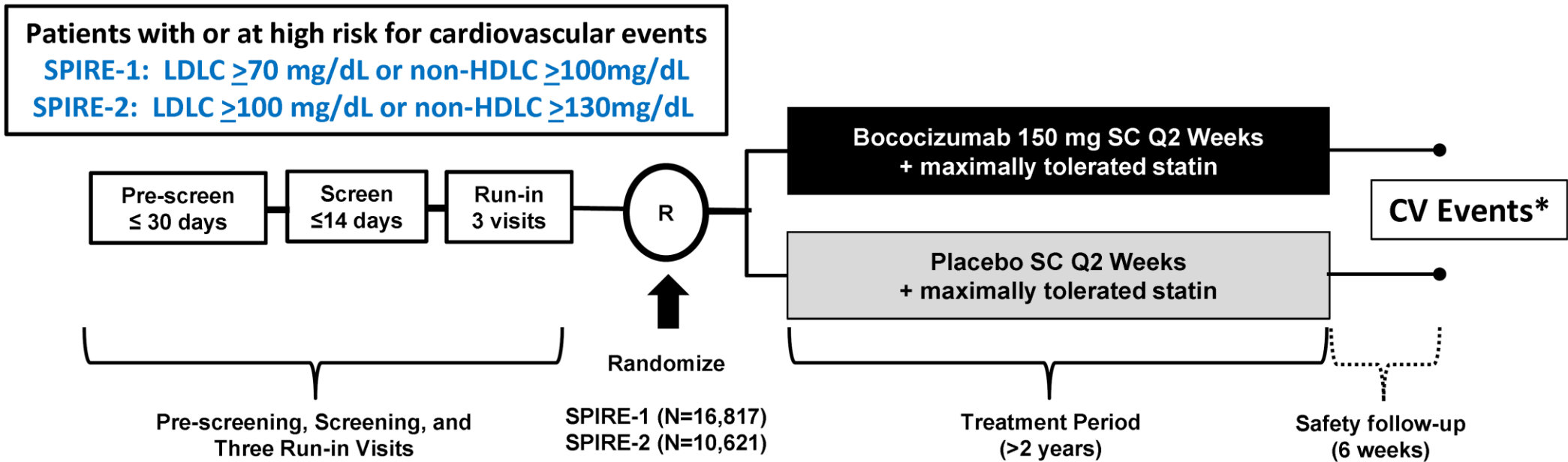
Velká variabilita účinku i u pacientů, kteří ADA neměli a přitom byli dobře adherentní k léčbě

Výsledky lipidových studií s bococizumabem



SPIRE 1 a SPIRE 2: CVOT s bococizumabem

The SPIRE 1 and SPIRE 2 Cardiovascular Outcome Trials (N = 27,438)

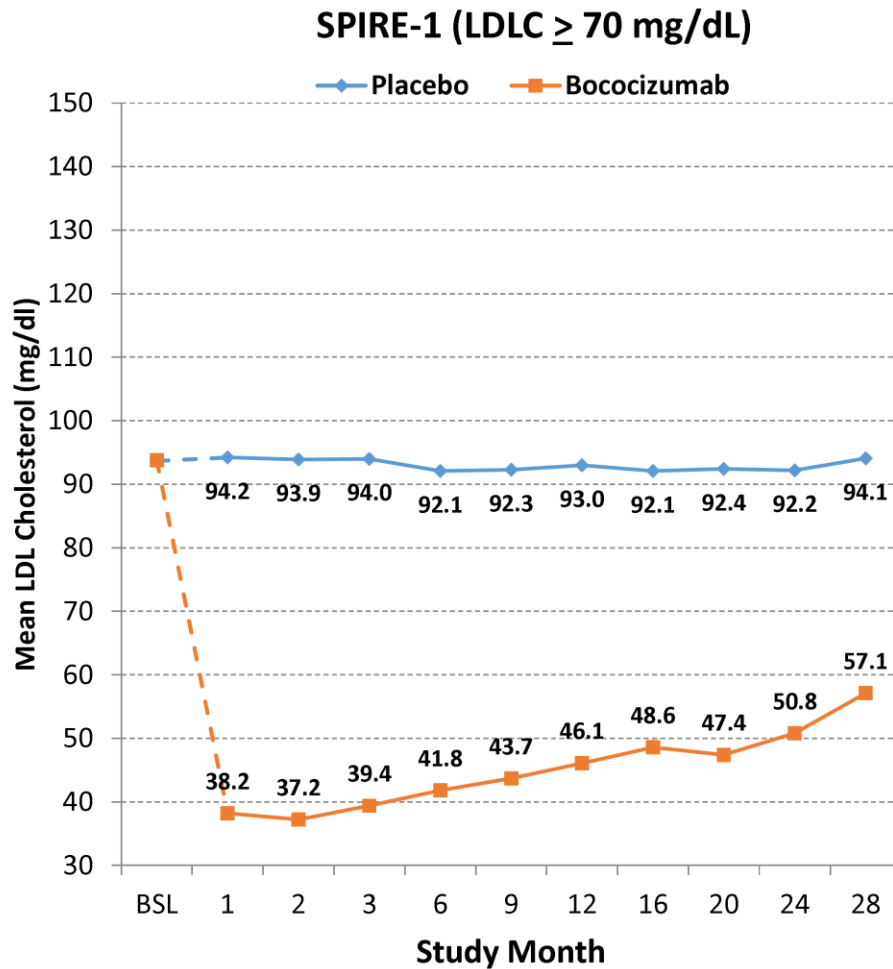


*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

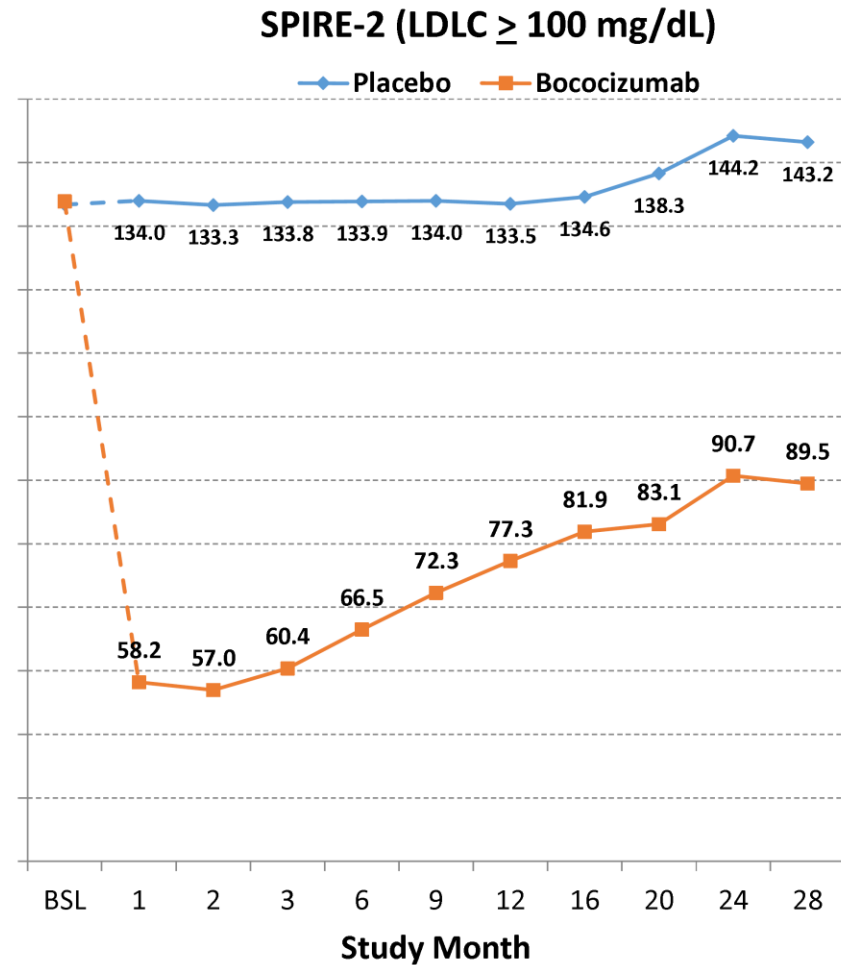
SPIRE 1 a SPIRE 2: CVOT s bococizumabem

Characteristic	SPIRE-1 Bococizumab (N=8408)	SPIRE-1 Placebo (N=8409)	SPIRE-2 Bococizumab (N=5212)	SPIRE-2 Placebo (N=5309)
Age (years)	63.3	63.3	62.2	62.6
Female (%)	26.3	26.5	34.1	35.1
Diabetes (%)	48.3	47.4	47.8	46.1
Smokers (%)	22.8	23.0	27.7	26.6
FH (%)	1.7	1.8	7.0	7.6
Statin Use (%)	99.1	99.2	83.2	83.1
Primary Prevention (%)	13.0	13.8	18.9	18.5
LDLC (mg/dL)	94	94	134	133
Apo B (mg/dL)	80	80	106	106
TG (mg/dL)	124	125	157	154
Lp(a) (mg/dL)	19	19	19	20
hsCRP (mg/L)	1.8	1.7	2.3	2.3
Absolute risk (MACE+)*	3.02 per 100 person-years		4.19 per 100 person-years	

SPIRE 1 a SPIRE 2: boco a vliv na LDL-c v čase



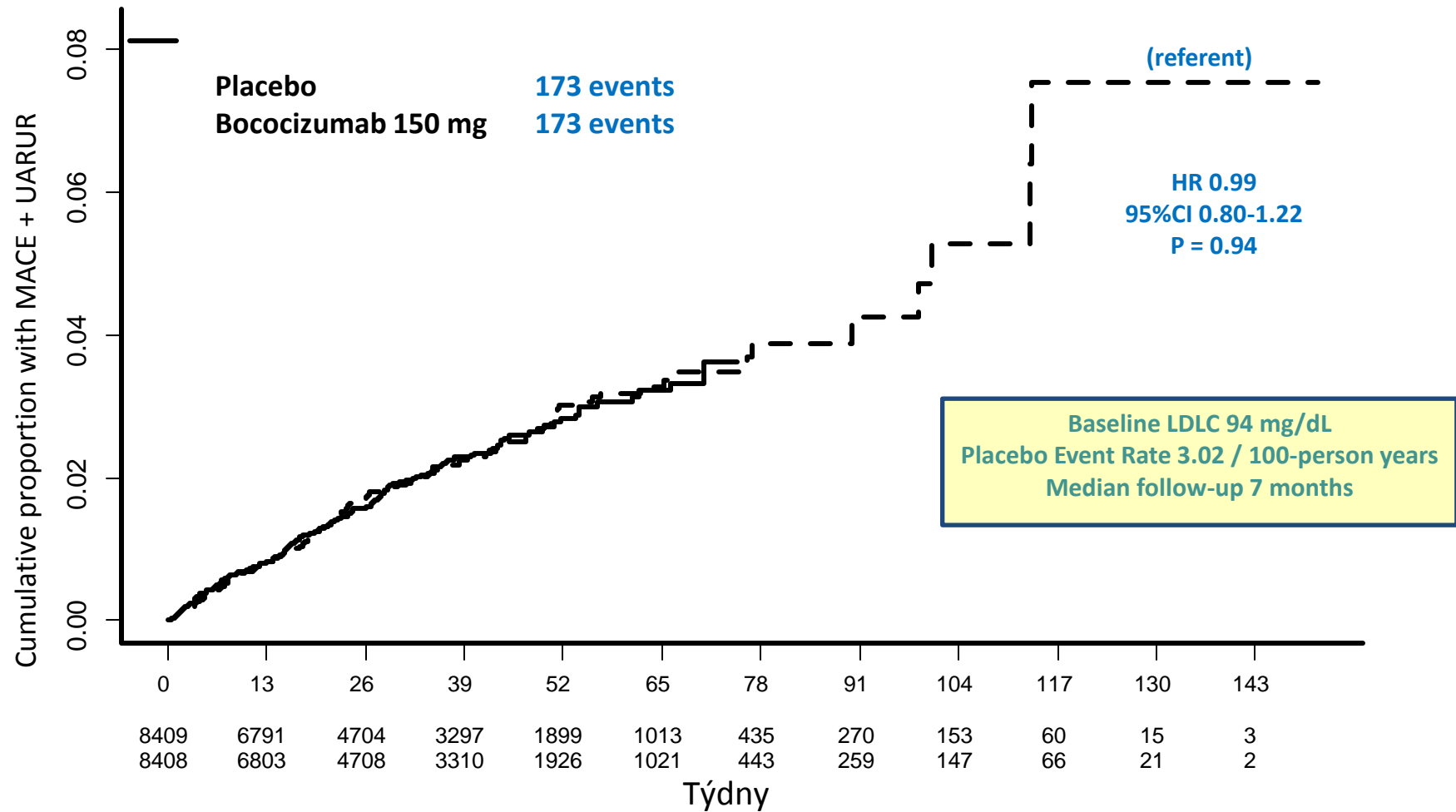
Placebo	8409	7417	7071	6464	5086	3437	2259	925	356	172	57
Bococizumab	8408	7392	7082	6452	5081	3429	2297	931	341	177	66



Placebo	5309	4743	4606	4734	4909	4320	2713	1027	301	132	42
Bococizumab	5312	4763	4609	4680	4908	4352	2798	1084	312	139	47

The SPIRE-1 CVOT: Baseline LDLC $\geq 1,8$ mmol/l

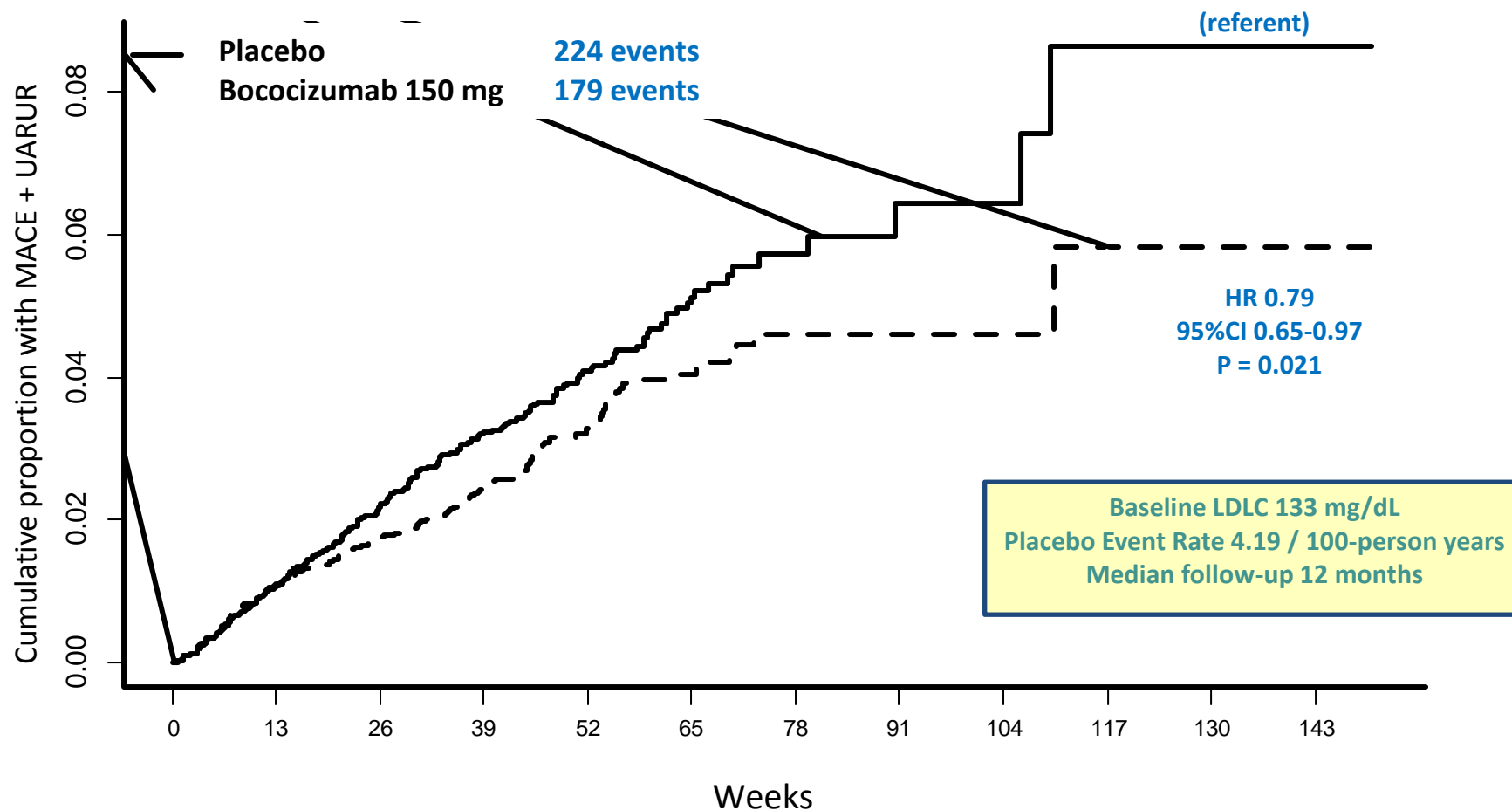
Primární sledovaný cíl*



*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

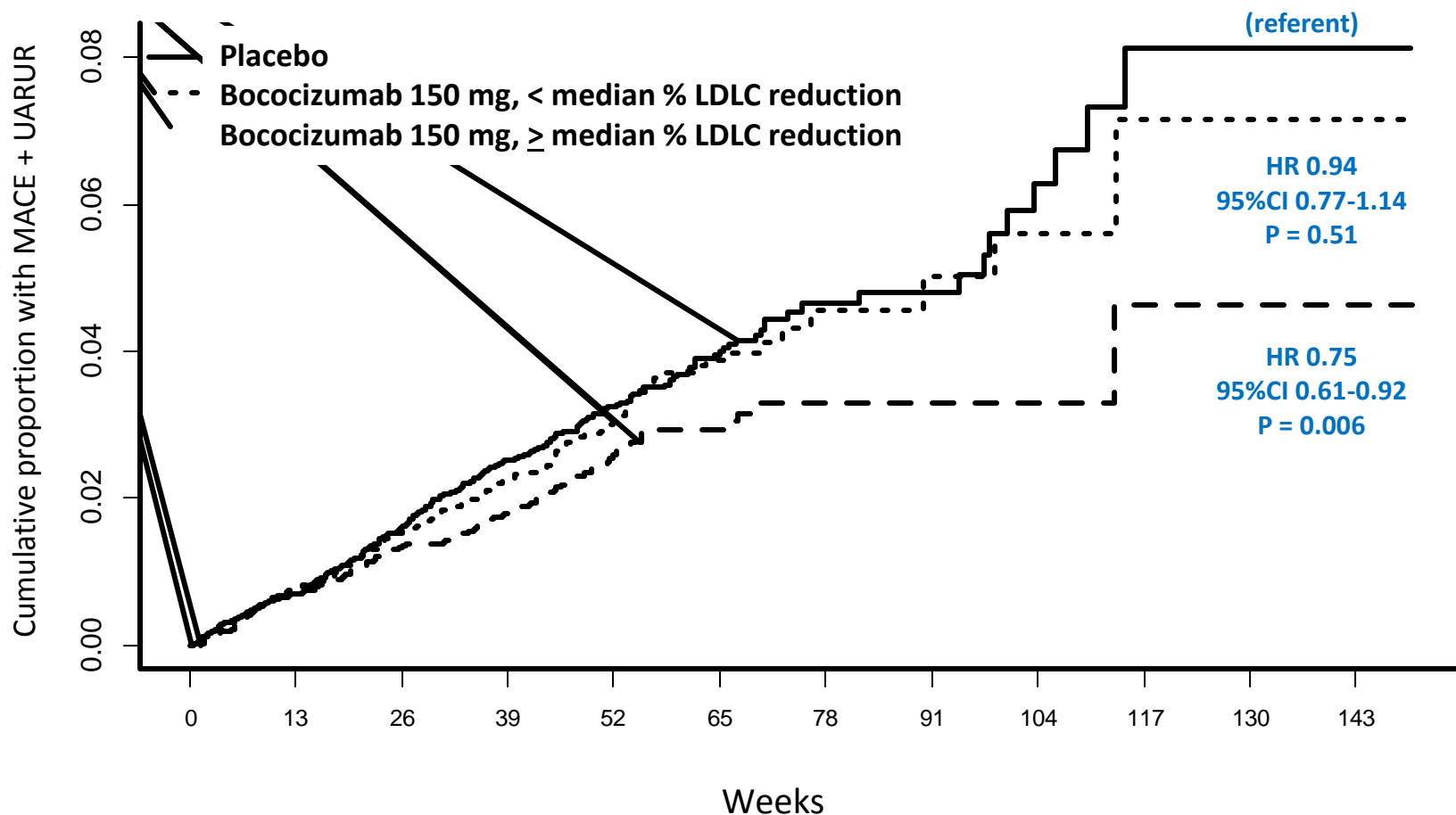
The SPIRE-2 CVOT: Baseline LDLC $\geq 2,6$ mmol/l

Primární sledovaný cíl*



*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

SPIRE 1 a SPIRE 2 CVOT: kombinovaná data pro primární cílový ukazatel Stratifikace podle míry snížení LDL-C (%)



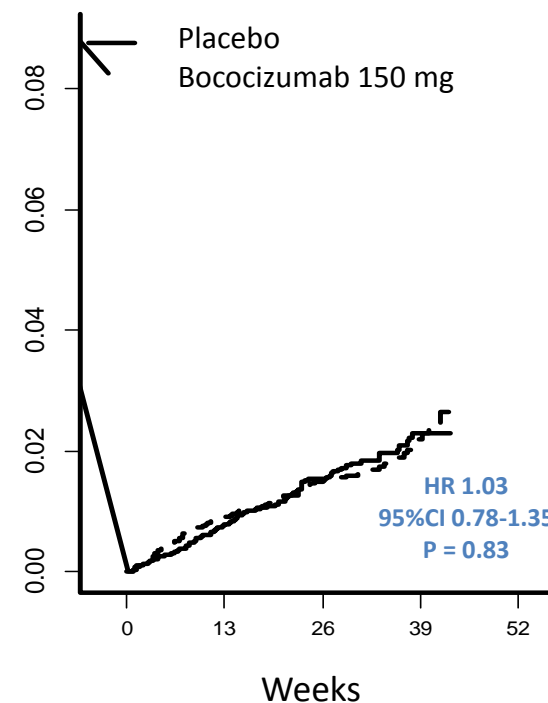
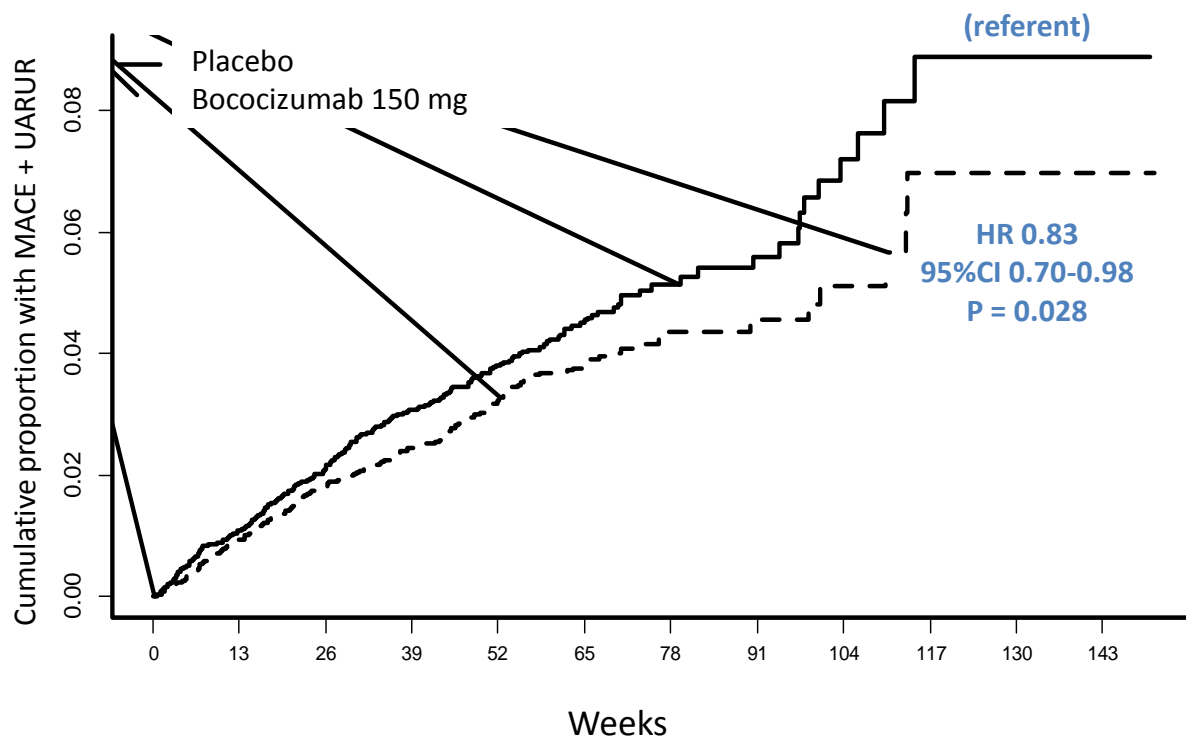
*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

SPIRE 1 a SPIRE 2 CVOT: kombinovaná data pro primární cílový ukazatel

Stratifikace podle délky sledování

Longer Duration of Exposure
(Randomized before median date)
Mean exposure period 13.6 months

Shorter Duration of Exposure
(Randomized after median date)
Mean exposure period 5.6 months



*Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina requiring urgent revascularization, or cardiovascular death

SPIRE-1 a SPIRE-2 CVOT:

Incidence nežádoucích účinků na 1000 osobo-roků

Characteristic	Bococizumab (N=13,707)			Placebo (N=13,697)	Incidence Rate Ratio or Incidence Difference	P-value
	Overall	Any LDLC <25 mg/dL	No LDLC <25 mg/dL			
SAE	19.5	18.2	20.5	19.7	0.99	0.84
SAE leading to drug DC	6.3	4.8	7.5	4.2	1.49	<0.001
Injection Site Reaction	10.4	10.8	10.2	1.3	8.33	<0.001
Myalgia	3.7	3.1	4.3	3.4	1.09	0.22
Diabetes	4.2	4.9	3.5	4.2	0.98	0.83
Cataract	1.1	0.9	1.3	1.1	1.00	0.97
AST \geq 3xULN	0.6	0.5	0.7	0.6	-0.08	0.59
ALT \geq 3x ULN	0.8	0.8	0.9	0.9	-0.13	0.30
CK \geq 3x ULN	1.0	1.0	1.1	0.9	0.15	0.22
Glucose Change- wk 52 (mg/dL)	4.8	4.0	5.5	3.0	1.7	0.004
HbA1c Change- wk 52 (%)	0.09	0.07	0.10	0.06	0.02	0.11

Význam studií SPIRE = bococizumab odvedl dobrou práci...



Další důkaz pro LDL princip (čím déle níže, tím lépe)



Další důkaz pro PCSK9 inhibici jako vhodný koncept snížení rizika aterosklerotických cévních příhod



Variabilita odpovědi na léčbu u boco, data pro evolo a aliro...?



Ačkoli bococizumab nebude nikdy uveden na trh, poskytl jeho výzkumný program řadu důležitých informací

Chcete se dozvědět více?



ŠOBRŮV DEN
XXXI. konference
o hyperlipoproteinemiích


ČSAT
Česká společnost pro aterosklerózu


3
LET
V
TVOŘENÍ

pořádá
Centrum preventivní kardiologie
3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze
a Česká společnost pro aterosklerózu

7. června 2017
Lichtenštejnský palác,
Malostranské náměstí 13, Praha 1

www.gsymposion.cz



2016 | 1
1
**Athero
Review**




ČSAT
Česká společnost pro aterosklerózu


Slovak Association of Atherosclerosis

ISSN (print) 2464-6555
ISSN (on-line) 2464-6543

WWW.ATHEROREVIEW.EU

www.athero.cz