

The ODYSSEY OUTCOMES Trial

Alirocumab u pacientů po akutním coronárním syndromu

Špinar J.

Brno

American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions
March 10, 2018



Residualní riziko po akutním coronárním syndromu

- Je vysoké i přes preventivní opatření
- Je z velké části závislé na hladině LDL cholesterolu (LDL-C)
- Snižuje se se snížením LDL-C:
 - Statiny¹
 - Vysokou dávkou statinů²
 - Ezetimibem, přidaným ke statinu³

1. Schwartz GG, et al. JAMA 2001;285:1711-8. 2. Cannon CP, et al. NEJM 2004;350:1495-504.

3. Cannon CP, et al. NEJM 2015;372:2387-97.

Alirocumab

- PCSK9 má data na snížení aterosklerotického onemocnění¹⁻³
- Je plně humánní monoklonální protilátka proti PCSK9
- Významně a dlouhodobě snižuje LDL-C a další aterogenní lipidy²
- V klinických studiích byl bezpečný a dobře tolerovaný⁴

PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

1. Sabatine et al, NEJM 2017;376:713-22. 2. Robinson JG et al. NEJM 2015;372:1489-99.
3. Ridker PM et al. NEJM 2017;376:1527-39. 4. Robinson JG et al. JACC 2017;69:471-82.



Základní hypotéza

Alirocumab, versus placebo, snižuje cardiovasculární (CV) morbiditu a mortalitu po akutním coronárním syndromu (ACS) u nemocných se zvýšenými hladinami aterogenních lipidů i přes maximální tolerovanou dávku statinů



Vstupní kritéria

- **Věk** \geq 40 let
- **ACS**
 - 1 až 12 měsíců před randomizací
 - Akutní infarkt myokardu (MI) nebo nestabilní angina pectoris
- **Vysoká dávka statinů**
 - Atorvastatin 40 až 80 mg denně **nebo**
 - Rosuvastatin 20 až 40 mg denně **nebo**
 - Maximálně tolerovaná dávka atorva či rosuva \geq 2 týdny
- **Nedostatečná kontrola lipidů**
 - LDL-C \geq 70 mg/dL (1.8 mmol/L) **nebo**
 - Non-HDL-C \geq 100 mg/dL (2.6 mmol/L) **nebo**
 - Apolipoprotein B \geq 80 mg/dL

Vylučovací kritéria

Nekontrolovaná hypertenze

NYHA III a IV a EF < 25%

Anamnesticky hemoragická CMP

TG > 4,5 mmol/l

Užívání fibrátů

ACS < 2 týdny

Jaterní testy > 3x nad normou

Koronární revaskularizace < 2 týdny

Kreatinin > 3x nad normou

GFR < 30 ml/min/1,73m²

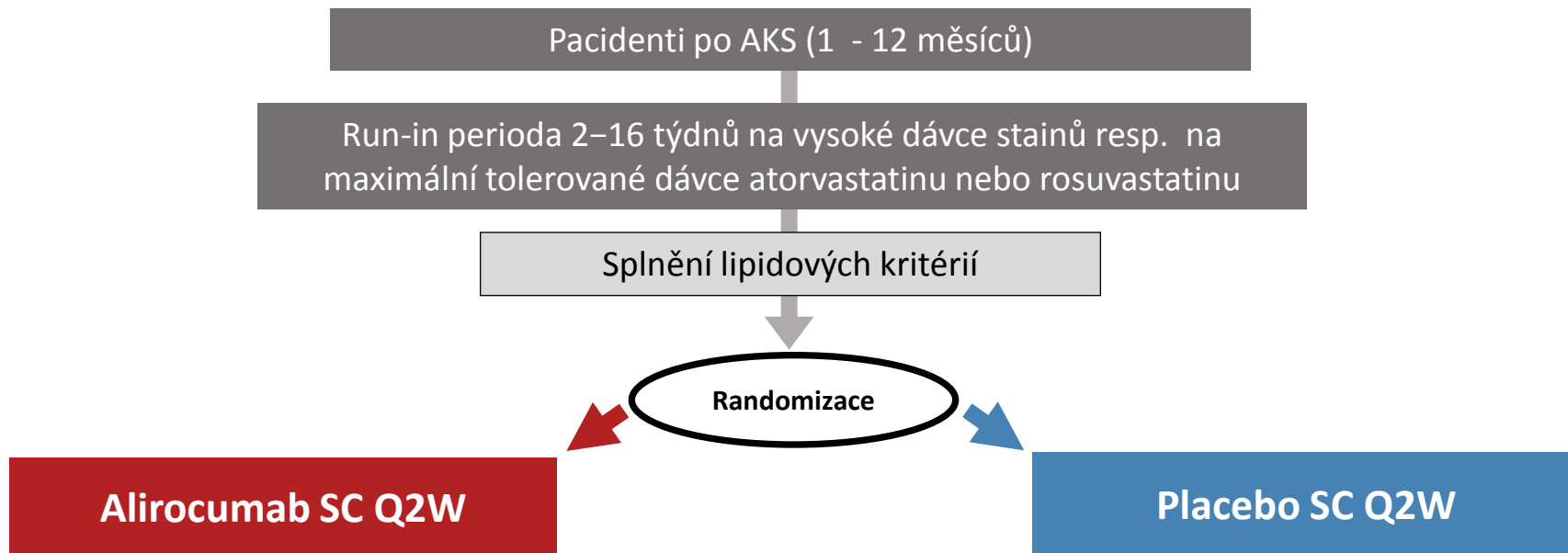
Pozitivní test na graviditu

Primární účinnostní cíl

První příhoda:

- Úmrtí na coronární nemoc (ICHS), nebo
- Nefatální IM, nebo
- Fatální či nefatální CMP, nebo
- Nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci

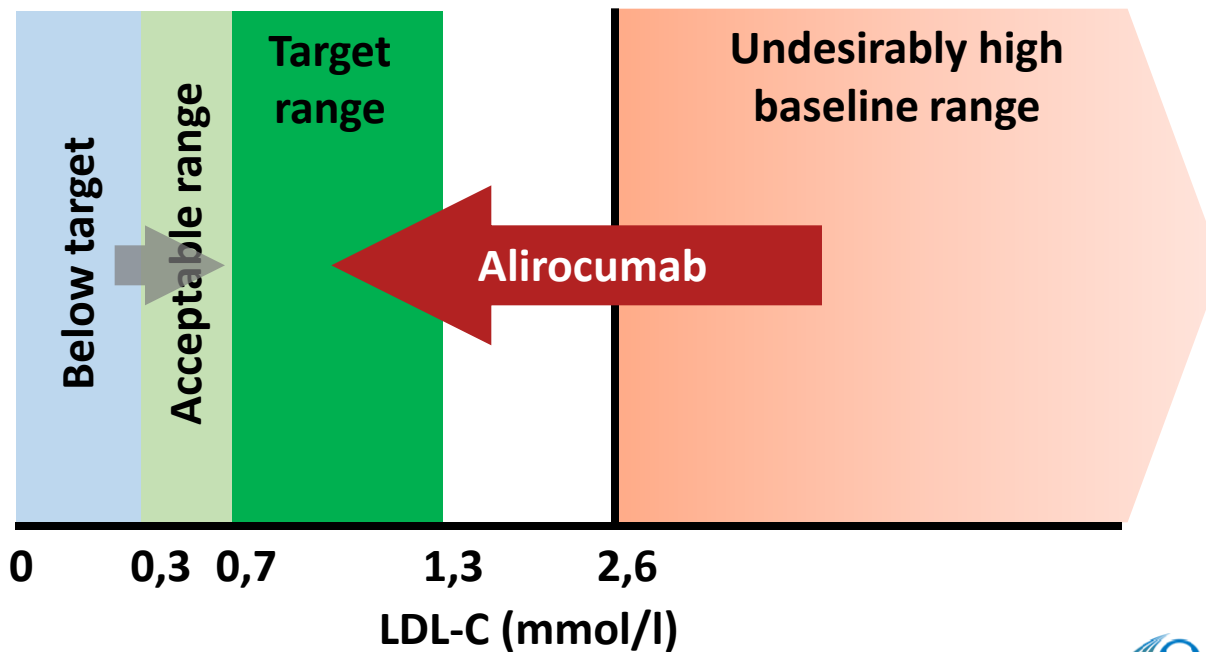
Design studie



Pacient ani investigátor neznali hladinu lipidů po celou dobu studie



Cílové hladiny lipidů



ODYSSEY OUTCOMES: 18,924 pacientů randomizováno na 1315 centrech v 57 zemích, Listopad 2, 2012 – Listopad 11, 2017

Canada/USA

Canada 361
US 2511



Latin America

Argentina 592
Brazil 928
Chile 132
Colombia 54
Guatemala 25
Mexico 349
Peru 208

Western Europe

Austria 58
Belgium 197
Denmark 352
Finland 116
France 185
German 509
Greece 70
Italy 275
Netherland 686
Norway 97
Portugal 174
Spain 826
Sweden 250
Switzerland 88
UK 292

Central/Eastern Europe

Bosnia–Herzegovina	156	Macedonia	132
Bulgaria	333	Poland	926
Croatia	70	Romania	145
Czech Republic	381	Russian Federation	1109
Estonia	216	Serbia	255
Georgia	131	Slovakia	340
Hungary	224	Slovenia	36
Latvia	80	Turkey	78
Lithuania	188	Ukraine	639

Asia

China 614
Hong Kong 17
India 521
Japan 204
Korea 94
Malaysia 110
Philippines 116
Singapore 49
Sri Lanka 314
Taiwan 93
Thailand 161

Rest of World

Australia 216
Israel 582
New Zealand 257
South Africa 505

Základní demografická data

Charakterika	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)
Věk, roky, median (Q1–Q3)	58 (52–65)	58 (52–65)
Ženy, n (%)	2390 (25.3)	2372 (25.1)
Anamnéza, n (%)		
Hypertenze	6205 (65.6)	6044 (63.9)
Diabetes mellitus	2693 (28.5)	2751 (29.1)
Kuřák	2282 (24.1)	2278 (24.1)
Předchozí IM	1790 (18.9)	1843 (19.5)

Vstupní charakteristika

Characteristika	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)
Doba od ACS	2.6 (1.7–4.4)	2.6 (1.7–4.3)
ACS typ, n (%)		
NSTEMI	4574 (48.4)	4601 (48.7)
STEMI	3301 (35.0)	3235 (34.2)
Nestabilní AP	1568 (16.6)	1614 (17.1)
Revascularizace pro ACS, n (%)	6798 (71.8)	6878 (72.7)

Vstupní lipidy

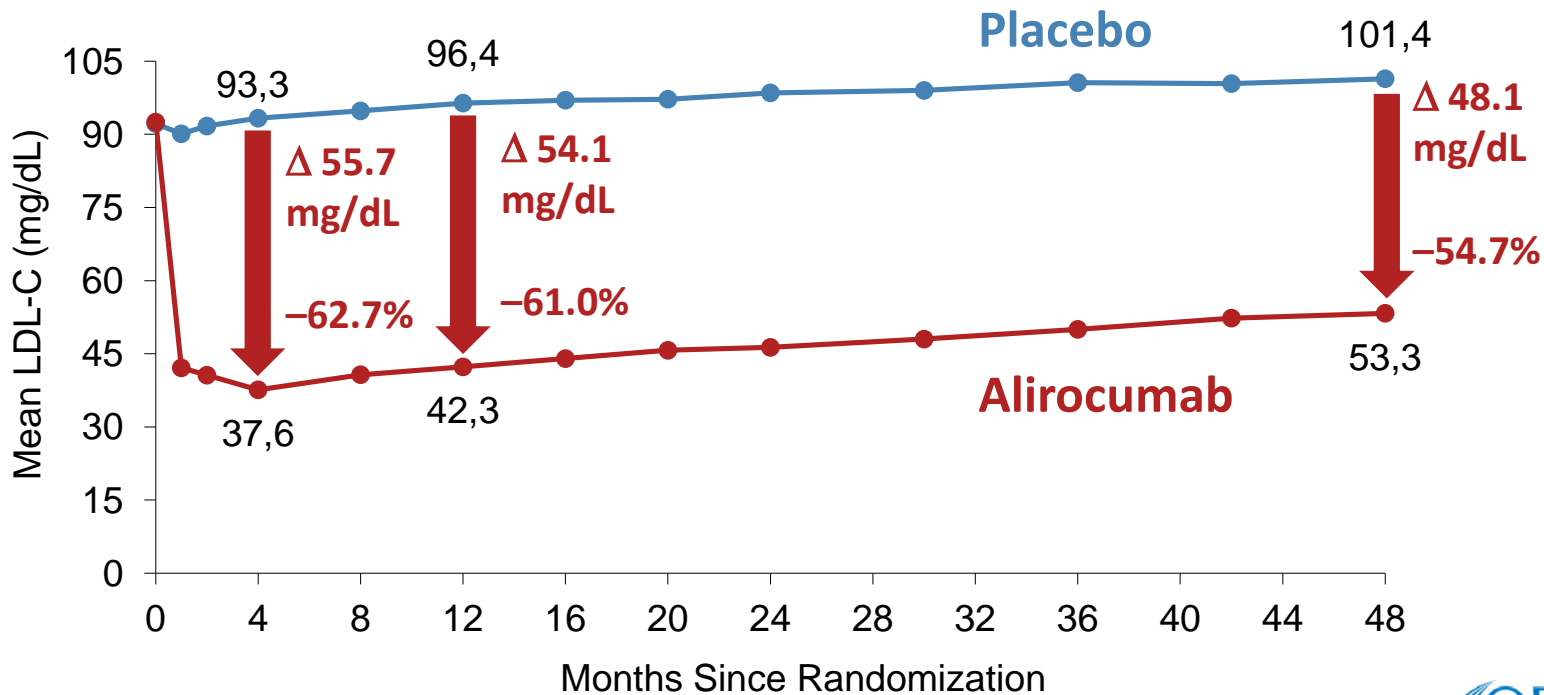
Charakteristika, mg/dL, median (Q1–Q3)	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)
LDL-C	87 (73–104)	87 (73–104)
Non-HDL-C	115 (99–136)	115 (99–137)
Apolipoprotein B	79 (69–93)	80 (69–93)
HDL-C	43 (37–50)	42 (36–50)
Triglycerides	129 (94–181)	129 (95–183)
Lipoprotein(a)	21 (7–59)	22 (7–60)

**92.5% pacientů mělo LDL-C ≥ 70 mg/dL = 1,82 mmol/l
mg/dl násobit 0,026 rovná se mmol/l**

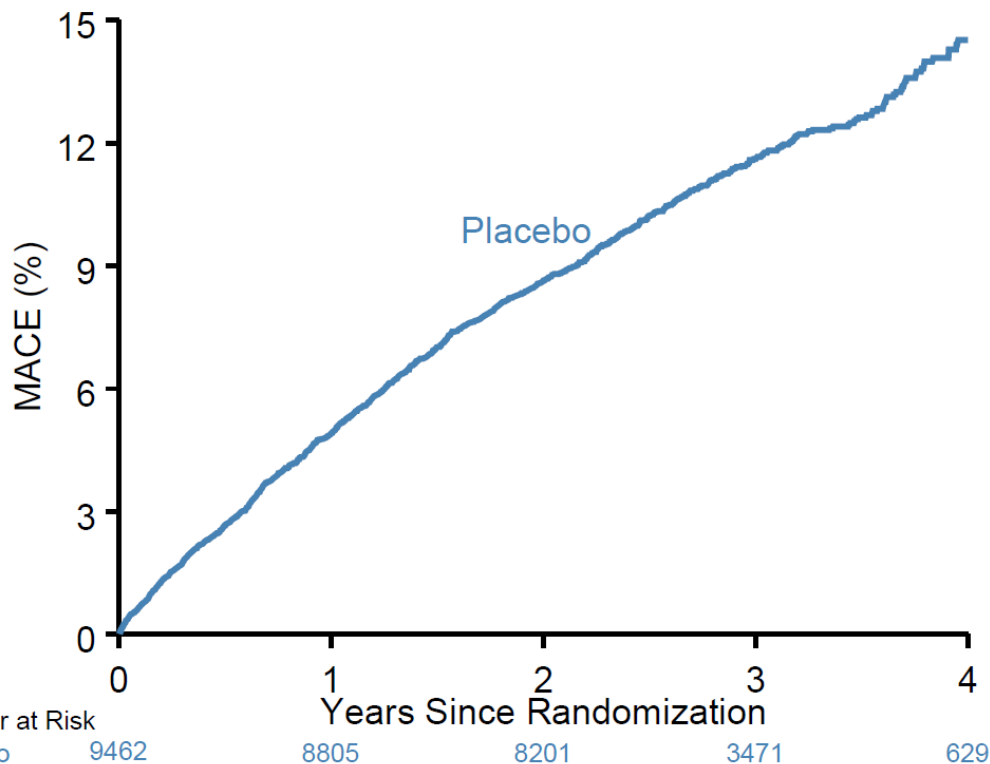
Vstupní léčba hypolipidemiky

Léčba, n (%)	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)
Vysoká dávka atorvastatinu/rosuvastatinu	8380 (88.6)	8431 (89.1)
Střední – malá dávka atorvastatinu/rosuvastatinu	830 (8.8)	777 (8.2)
Jiný statin	19 (0.2)	27 (0.3)
Ezetimibe (s a/nebo bez statinu)	269 (2.8)	285 (3.0)
Bez léčby hypolipidemiky*	87 (0.9)	91 (1.0)

LDL-C: Na léčbě



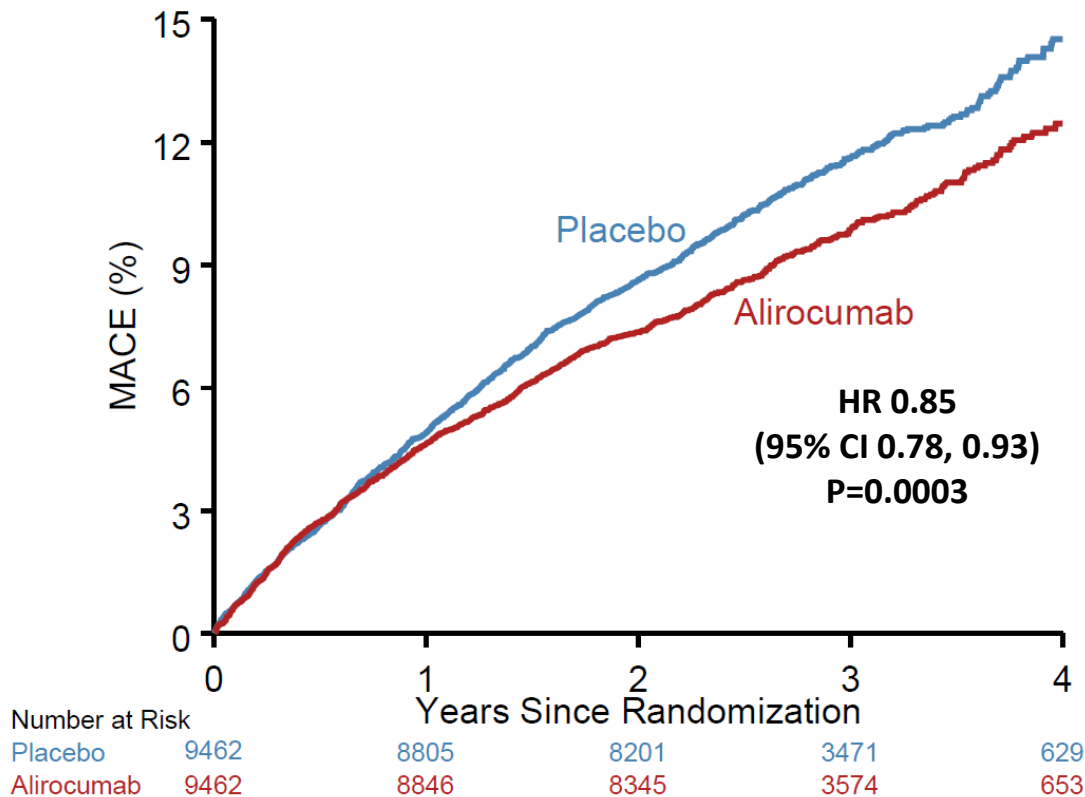
Primární účinnostní cíl



MACE: ICHS úmrtí,
Nefatální IM,
Ischemická CMP,
Nestabilní AP vyžadující
hospitalizaci

Odyssey outcomes – primární cíl

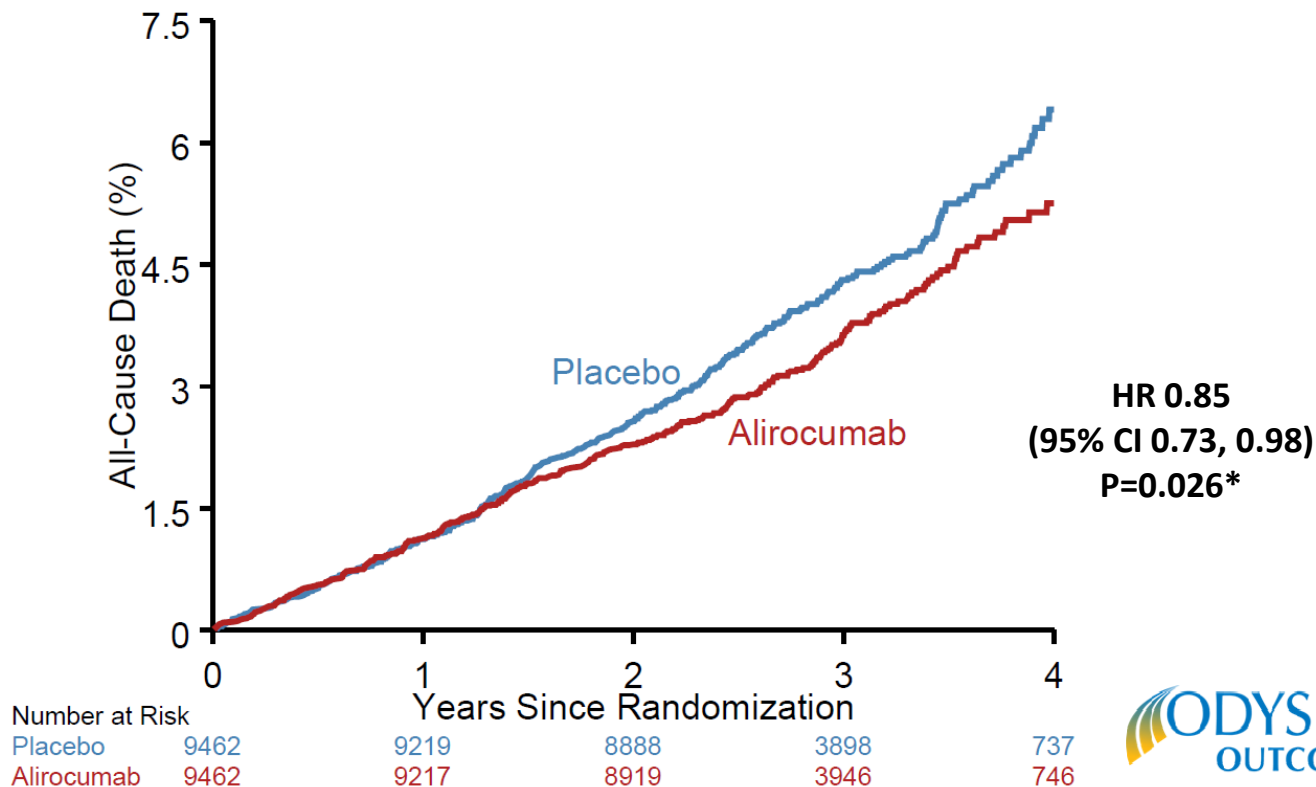
Primární cíl: ICHS,
nefatální IM,
ischemická CMP nebo
nestabilní AP vyžadující
hospitalizaci



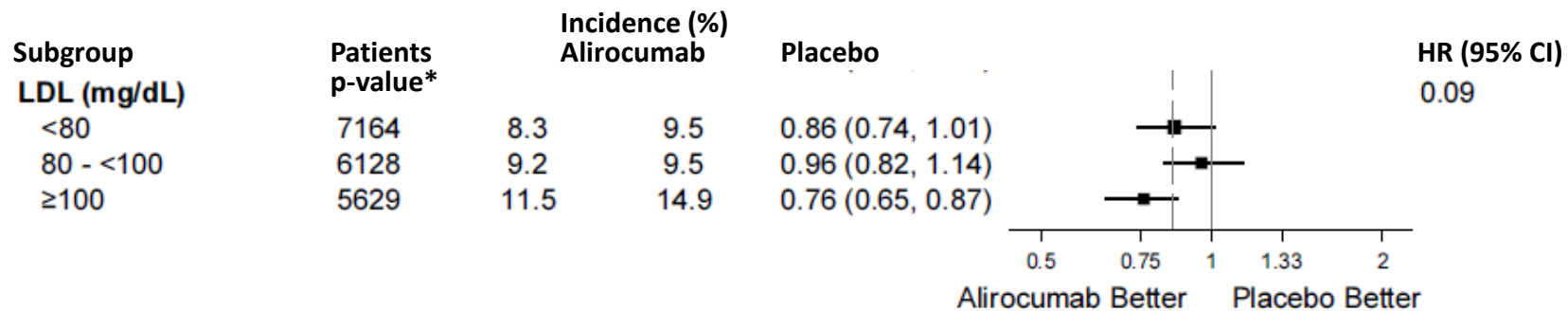
Primární cíl

Cíl, n (%)	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)	HR (95% CI)	Log-rank P-value
MACE	903 (9.5)	1052 (11.1)	0.85 (0.78, 0.93)	0.0003
KV úmrtí	205 (2.2)	222 (2.3)	0.92 (0.76, 1.11)	0.38
Nefatální IM	626 (6.6)	722 (7.6)	0.86 (0.77, 0.96)	0.006
Ischemická CMP	111 (1.2)	152 (1.6)	0.73 (0.57, 0.93)	0.01
Nestabilní AP	37 (0.4)	60 (0.6)	0.61 (0.41, 0.92)	0.02

Celková mortalita

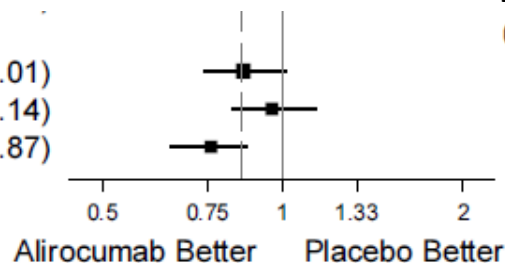


Primární cíl v předdefinovaných skupinách

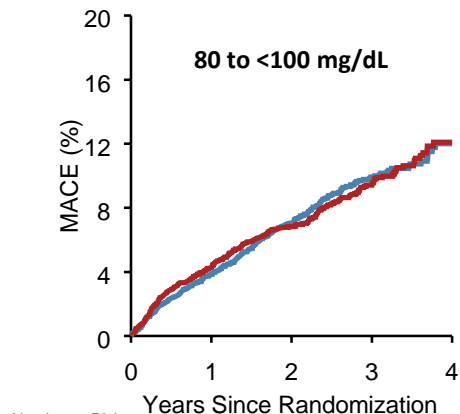
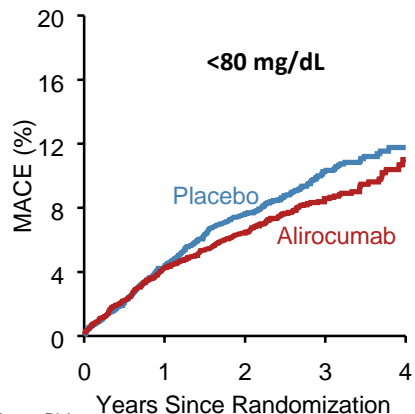


Primární cíl v předdefinovaných skupinách

Subgroup LDL (mg/dL)	Patients p-value*	Incidence (%)		HR (95% CI)
		Alirocumab	Placebo	
<80	7164	8.3	9.5	0.86 (0.74, 1.01)
80 - <100	6128	9.2	9.5	0.96 (0.82, 1.14)
≥100	5629	11.5	14.9	0.76 (0.65, 0.87)



*P-values for interaction



Number at Risk

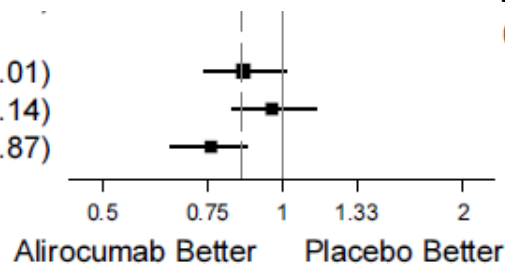
	0	1	2	3	4
Placebo	3583	3347	3122	1290	256
Alirocumab	3581	3365	3183	1327	233

Number at Risk

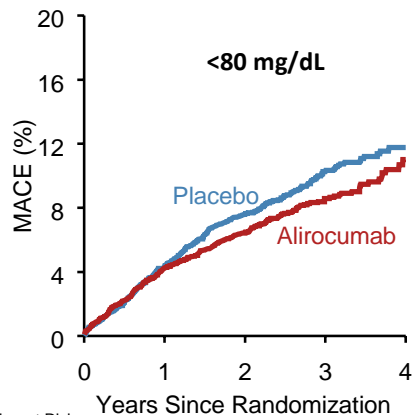
	0	1	2	3	4
Placebo	3062	2889	2708	1195	195
Alirocumab	3066	2880	2732	1194	213

Primární cíl v předdefinovaných skupinách

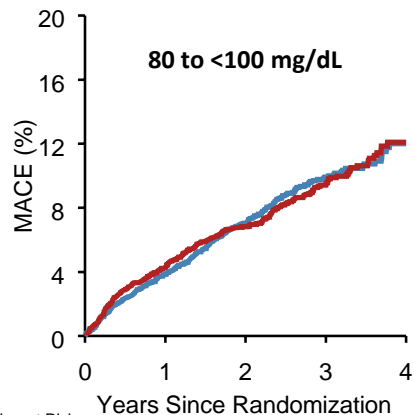
Subgroup LDL (mg/dL)	Patients p-value*	Incidence (%)		HR (95% CI)
		Alirocumab	Placebo	
<80	7164	8.3	9.5	0.86 (0.74, 1.01)
80 - <100	6128	9.2	9.5	0.96 (0.82, 1.14)
≥100	5629	11.5	14.9	0.76 (0.65, 0.87)



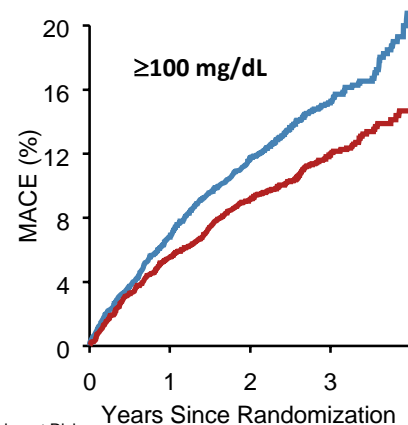
*P-values for interaction



Number at Risk					
Placebo	3583	3347	3122	1290	256
Alirocumab	3581	3365	3183	1327	233



Number at Risk					
Placebo	3062	2889	2708	1195	195
Alirocumab	3066	2880	2732	1194	213



Number at Risk					
Placebo	2815	2568	2371	986	1
Alirocumab	2814	2602	2431	1053	207

Účinnost při LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l

Cíl, n (%)	Alirocumab (N=2814)	Placebo (N=2815)	Absolute risk reduction (%)	HR (95% CI)
MACE	324 (11.5)	420 (14.9)	3.4	0.76 (0.65, 0.87)
ICHS úmrtí	69 (2.5)	96 (3.4)	1.0	0.72 (0.53, 0.98)
KV úmrtí	81 (2.9)	117 (4.2)	1.3	0.69 (0.52, 0.92)
Celkové úmrtí	114 (4.1)	161 (5.7)	1.7	0.71 (0.56, 0.90)

Bezpečnost (1)

Závažné NUL n (%)	Alirocumab (N=9451)	Placebo (N=9443)
Celkem	7165 (75.8)	7282 (77.1)
Závažné	2202 (23.3)	2350 (24.9)

Laboratorní parametry	Alirocumab	Placebo
ALT >3 × ULN, n/N (%)	212/9369 (2.3)	228/9341 (2.4)
Kreatin >10 × ULN, n/N (%)	46/9369 (0.5)	48/9338 (0.5)

Bezpečnost (2)

Příhoda	Alirocumab (N=9451)	Placebo (N=9443)
Diabetes zhoršení či komplikace n/N (%)	506/2688 (18.8)	583/2747 (21.2)
Nový diabetes; n/N (%)	648/6763 (9.6)	676/6696 (10.1)
Alergická reakce, n (%)	748 (7.9)	736 (7.8)
Jaterní zhoršení, n (%)	500 (5.3)	534 (5.7)
Lokální reakce na injekci, n (%)	360 (3.8)	203 (2.1)
Neurokognitivní obtíže, n (%)	143 (1.5)	167 (1.8)
Katarakta, n (%)	120 (1.3)	134 (1.4)
Hemoragická CMP, n (%)	9 (<0.1)	16 (0.2)

Závěry

Alirocumab ve srovnání s placeboem po akutním coronárním syndromu, v dávce 75 nebo 150 mg sc za 2 týdny:

1. Snižuje MACE, IM a ischemické CMP
2. Snižuje i celkovou mortalitu
3. Je bezpečný a dobře tolerovaný

Děkuji vám za pozornost