

Alirocumab reduces total non-fatal and fatal cardiovascular events – from the ODYSSEY OUTCOMES study

Alirocumab redukuje všetky nefatálne kardiovaskulárne príhody i fatálne príhody – pokračovanie údajov ODYSSEY OUTCOMES štúdie

Murín J¹, Bulas J¹, Wawruch M²

¹I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Bulas J, Wawruch M. **Alirocumab reduces total non-fatal and fatal cardiovascular events – from the ODYSSEY OUTCOMES study.** Cardiology Lett. 2019;28(2–3):94–98

Abstract. The ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treatment with Alirocumab) study compared alirocumab with placebo in 18 924 patients after acute coronary syndrome, where all patients had excellent secondary preventive treatment (maximum-tolerated statin treatment included). Alirocumab reduced the first occurrence of the primary composite endpoint [first cardiovascular (CV) events/mortality].

In this analysis the benefit of alirocumab treatment was evaluated on all CV events/mortality. These events were included: nonfatal myocardial infarction, non-fatal stroke, unstable angina pectoris with hospitalization, heart failure with hospitalization, ischemia-driven coronary revascularization. The joint semiparametric model was used for analysis, as it allows us to evaluate the occurrence of many non-fatal CV events in a given patient, while simultaneously adjusting for possible informative censoring of the non-fatal event process by death. **Results:** a) There were 3064 “first” CV events/deaths and in the alirocumab treatment arm these were 190 less than in the placebo arm. b) There were 5425 “total” CV events/deaths and in the alirocumab treatment arm there were 385 events less. c) Alirocumab reduced total non-fatal CV events by the relative risk (RR) of 0.87 (CI: 0.82 – 0.93) and d) deaths by RR 0.83 (CI: 0.71 – 0.97). e) There was a strong association between non-fatal and fatal risk events.

In the ODYSSEY OUTCOMES study there was a total occurrence of CV events/deaths twice as frequent as the occurrence of first events/deaths. The benefit of alirocumab treatment is better evaluated here when we focus more on total CV events/deaths. Fig. 2, Ref. 9, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: ODYSSEY OUTCOMES study – acute coronary syndrome – alirocumab – cardiovascular events – mortality

Murín J, Bulas J, Wawruch M. **Alirocumab redukuje všetky nefatálne kardiovaskulárne príhody i fatálne príhody – pokračovanie údajov ODYSSEY OUTCOMES štúdie.** Cardiology Lett. 2019;28(2–3):94–98

Abstrakt. Štúdia ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during treatment with Alirocumab) porovnávala u pacientov (18 924) s prekonaným akútnym koronárnym syndrómom liečbu alirocumabom v porovnaní s liečbou placebom, pričom všetci pacienti mali vynikajúcu sekundárnu preventívnu liečbu, vrátane liečby silnými statínmi vo vysokých dávkach. Alirocumab redukoval primárny kompozitný end-point (prvých kardiovaskulárnych príhod a celkovej mortality).

V tejto ďalšej analýze štúdie sa zisťoval benefit liečby alirocumabom pri všetkých kardiovaskulárnych (KV) príhodách (aj na mortalitu), a nielen pri prvých výskytoch týchto príhod v štúdiu. Okrem mortality analyzovali nasledovné príhody: nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda, nestabilná angína pectoris

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava
a ²Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 19. mája 2019; prijaté dňa 22. mája 2019

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

s hospitalizáciou, srdcové zlyhávanie a koronárna revaskularizácia pre ťažkú ischémiu. V analýze sa použil tzv. joint semiparametrický model, ktorý umožňuje hodnotenie výskytu mnohých nefatálnych KV príhod u daného pacienta a súčasne zohľadňuje (by informative censoring), že úmrtie „prerušuje“ výskyt ďalších nefatálnych príhod. **Výsledky:** a) Vyskytlo sa 3 064 „prvých“ KV príhod/úmrtí a v ramene liečby alirokumabom ich bolo o 190 prípadov menej než v ramene placebovej liečby. b) Vyskytlo sa 5 425 „celkových/všetkých“ KV príhod/úmrtí a v ramene liečby alirokumabom ich bolo o 385 prípadov menej. c) Alirokumab redukoval výskyt všetkých nefatálnych KV príhod s relatívnym rizikom (RR) 0,87 (KI: 0,82 – 0,93) a d) mortalitu redukoval s RR 0,83 (KI: 0,71 – 0,97). e) Zistila sa silná asociácia medzi nefatálnym a fatálnym rizikom výskytu príhod.

V štúdií ODYSSEY OUTCOMES bol celkový výskyt KV príhod/mortality dvakrát vyšší ako výskyt prvých príhod. Číže efekt liečby alirokumabom je presnejšie zhodnotený vtedy, ak sa zohľadňuje celkový výskyt KV príhod s mortalitou v štúdií. Obr. 2, Lit. 9, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: štúdia ODYSSEY OUTCOMES – akútny koronárny syndróm – alirokumab – kardiovaskulárne príhody – mortalita

V kardiovaskulárnych (KV) príhodových štúdiách býva primárnym end-pointom (cieľom) istej intervencie obvykle postponovanie časového výskytu KV príhod (fatálnych i nefatálnych) oproti placebovému ramenu liečby. Ale pacienti i po výskyte prvej KV príhody ostávajú randomizovaní k liečbe (intervenčnej či placebovej) v štúdií, a tým možno ďalšou analýzou výskytu ďalších príhod preukázať dlhodobý efekt intervenčnej liečby. Analýza zohľadňujúca iba prvú príhodu pacientov potom nezohľadňuje celkový impakt intervenčnej liečby chorých. Preto je vhodné analyzovať výskyt všetkých príhod v štúdií v oboch ramenách liečby, rovnako ako to bolo v mnohých „statínových“ intervenčných štúdiách ako IDEAL, PROVE-IT TIMI 22, TNT a ďalších (1, 2, 3). Významným faktorom v tejto oblasti je výskyt fatálnej príhody (úmrtia), lebo „znemožní u daného pacienta“ analyzovať ďalej v čase výskyt (ďalších) „nefatálnych príhod“. V prípade neprítomného vzťahu nefatálnych príhod s úmrtím by „štatistická analýza“ (zohľadňujúca výskyt nefatálnych príhod po úmrtí) bola „non-informatívna“. Ale ak medzi nefatálnymi príhodami a úmrtím je prítomný pozitívny vzťah, potom úmrtie narušuje štatistickú analýzu, ktorá má za cieľ analyzovať výskyt „všetkých príhod“ (keďže po úmrtí už ďalšie príhody nie sú). Osobitne problematické je to vtedy, keď je nerovnováha vo výskyte úmrtí medzi oboma ramenami (verum vs placebové) štúdie.

V štúdií ODYSSEY OUTCOMES (4) alirokumab [pridaný u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a s následnou štandardnou postinfarktovou liečbou, vrátane maximálne možnej statínovej liečby] významne redukoval výskyt príhod primárneho end-pointu a v ramene tejto (verum) liečby bolo i menej úmrtí ako v placebovom ramene (4, 5). Preto ďalší autori (6) použili nový štatistický model analýzy, zohľadňujúci všetky príhody (fatálne i nefatálne) u pacientov v tejto štúdií (zohľadňujúci i skutočnosť, že pacienti s úmrtím mohli ešte mať ďalšie nefatálne príhody). Táto analýza kvantifikovala súvislosť medzi nefatálnymi príhodami a úmrtím – a zhodnotila efekt liečby presnejším vyjadrením „relatívneho rizika“ (RR) liečených chorých (placebom či alirokumabom).

Hypotézou bol predpoklad, že alirokumab redukuje výskyt všetkých (nielen prvých) príhod u chorých po AKS.

Metodológia štúdie

Podrobne bola rozobratá aj v prácach z minulého roku (4, 5). Analyzované nefatálne príhody boli tieto: nefatálny infarkt myokardu, nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda, nestabilná angína pectoris s potrebou hospitalizácie, hemoragická cievna mozgová príhoda, srdcové zlyhávanie s potrebou hospitalizácie a koronárna revaskularizácia pre prítomnosť ťažkej ischémie. Analyzovali aj celkovú mortalitu a tiež všetky nefatálne príhody spolu. Príhody v štúdií analyzovala expertná (adjudication) komisia.

V tejto analýze sa použil tzv. joint semiparametrický model [v angl. písomníctve ho niekedy nazývajú „frailty model“, ktorý umožňuje hodnotenie výskytu mnohých nefatálnych KV príhod u daného pacienta a súčasne zohľadňuje (by informative censoring), že úmrtie „prerušuje“ výskyt ďalších nefatálnych príhod]. Model umožňuje oddelene hodnotiť RR (relatívne riziko) fatálnych i nefatálnych príhod (6). Podrobne je táto štatistická analýza opísaná v práci Rondeau et al. (7). Tento štatistický prístup je schopný vyhodnotiť efekt liečby alirokumabom oproti placebovej liečbe na výskyt nefatálnych príhod a aj osobitne na výskyt celkovej mortality a ponúka vyjadriť sa aj k asociácii medzi nefatálnymi a fatálnymi príhodami.

Výsledky analýzy

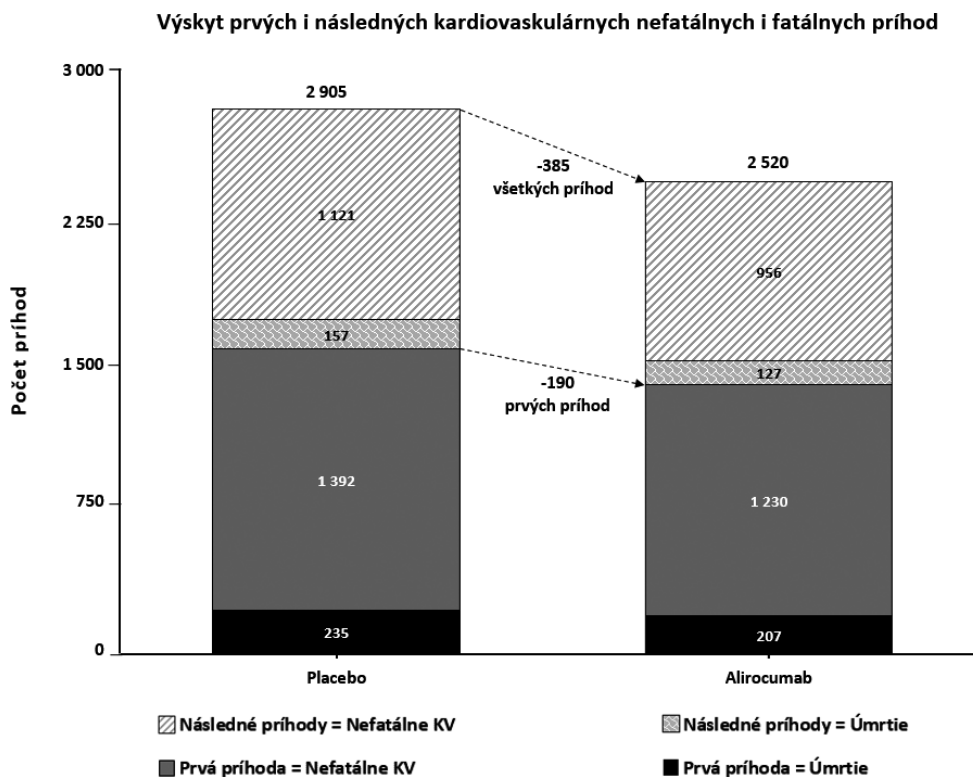
Pacienti boli sledovaní s prežívaním v priemere (medián) 2,8 rokov (kvartil 1 s najkratším prežívaním: 2,3 roka a kvartil 3 s dlhším prežívaním: 3,4 roka) a v alirokumabovej podskupine to bolo 27 014 paciento-rokov a v placebovej podskupine 26 915 paciento-rokov sledovania. Expozícia pacientov proti alirokumabu bola 85,2 % a proti placebo 89,8 % (8).

Vstupné charakteristiky pacientov v poradí podskupín chorých: „Bez KV príhod – s úmrtím – s nefatálnou príhodou – s viacerými príhodami“: a) vek: 58 r – 63 r – 59 r – 61 r; vek ≥ 75 r: 4,7 % – 12,2 % – 6,4 % – 9,2 %. b) Ženy: 24,9 % – 25,1 % – 27,9 % – 26,1 %. c) Najviac zaradených pacientov bolo vo východnej Európe: 29,3 % – 36 % – 25,2 % – 22,5 %. d) Typ AKS: NSTEMI (47,4 % – 52,6 % – 52,8 % – 57,8 %), STEMI (35,6 % – 26,5 % – 32,3 % – 27,2 %), nestabilná angína pectoris (17 % – 20,8 % – 14,9 % – 15 %). e) Využitie vysokej dávky atorvastatínu/rosuvastatínu: 89,3 % – 88,7 % – 86,5 % – 85,9 % (iná prídavná liečba v rozsahu použitia 10 % – 12 %). f) Vstupná sérová hladina LDL-Ch: 2,23 – 2,36 – 2,28 – 2,38 mmol/l a proporcia pacientov s hodnotou LDL-Ch $> 2,6$ mmol/l: 28,6 % – 37,3 % – 32 % – 39,3 %. g) KV rizikové faktory a ochorenia: diabetici (26,8 % – 44,8 % – 33,4 % – 43,4 %), prediabetici (44,6 % – 34,4 % – 42 % – 36 %), hypertenzia (62,4 % – 77,2 % – 73,2 % – 80,7 %), prekonaný infarkt (16,8 % – 28,5 % – 25,8 % – 39,7 %), fajčiari (24 % – 22,9 % – 24,5 % – 25,5 %), prekonaná mozgová príhoda (2,6 % – 7,5 % – 5,7 % – 6,8 %), chronická obštrukčná choroba pľúc (3,1 % – 11,3 % – 5,5 % – 10,6 %), starší pacienti po by-passovej operácii (4,2 % – 9,3 % – 8,8 % – 17 %), periférne artériové ochorenie (3,1 % – 8,4 % – 6,6 % – 10,5 %). h) Glomerulárna filtrácia v ml/min (78,8 – 73,2 – 76,6 – 74,5) a v hodnote < 60 ml/min (11,9 % – 25,3 % – 17 % – 24,6 %).

Pacienti s najmenej jednou KV príhodou boli starší, mali vyššiu vstupnú sérovú hladinu LDL-Ch a mali tiež viacero komorbidít (diabetes, hypertenziu, prekonaný infarkt). Pacienti s fatálnou príhodou a tí s viacerými nefatálnymi príhodami mali vyššiu vstupnú sérovú hladinu LDL-Ch a obvykle tiež viac komorbidít.

Výskyt nefatálnych príhod v štúdií bol nasledovný (alirokumabové rameno – placebové rameno – spoločný výskyt): infarkt myokardu (866 príhod/39,6 % – 994 príhod/39,6 % – 1 860 príhod/39,6 %), mozgová príhoda (131/6 % – 181/7,2 % – 312/6,6 %), nestabilná angína pectoris s hospitalizáciou (37/1,7 % – 64/2,5 % – 101/2,1 %), srdcové zlyhávanie s hospitalizáciou (283/12,9 % – 276/11 % – 559/11,9 %), revaskularizácia pre ischémiu (869/39,8 % – 998/39,7 % – 1 867/39,7 %). Najčastejšou KV príhodou v štúdií boli infarkt myokardu a koronárna revaskularizácia (a ich výskyt bol podobný). Osoby liečené alirokumabom mali číselne menej nefatálnych príhod každého typu s výnimkou hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie.

Výskyt nefatálnych KV príhod (tzv. prvých v poradí a potom všetkých) v oboch ramenách liečby je na **obrázku 1** (9). Výskyt príhod bol dvakrát vyšší v prípade všetkých príhod (oproti výskytu len prvých príhod) a v oboch prípadoch ich výskyt významne redukovala liečba alirokumabom. Takže alirokumab je účinný v celom časovom spektre štúdie a táto analýza dokazuje, aký veľký je benefit tejto liečby.



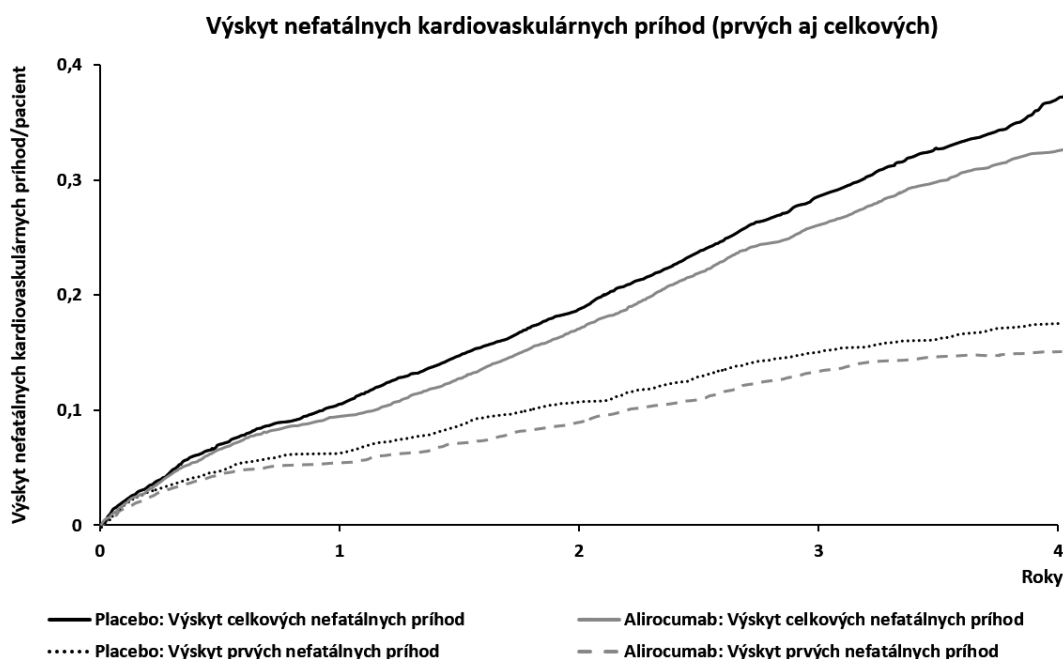
Obrázok 1 Výskyt prvých i následných kardiovaskulárných nefatálnych i fatálnych príhod

Analýza fatálnych a nefatálnych príhod v oboch ramenách liečby. Prvá príhoda: nefatálna (alirokumab versus placebo) 1 230 spomedzi 9 462 pacientov (13 %) versus 1 392 spomedzi 9 462 pacientov (14,7 %) a úmrtie 207/9 462 (2,2 %) vs 235/9 462 (2,5 %). Druhá príhoda: nefatálna 513/1 230 (41,7 %) vs 608/1 392 (43,7 %) a fatálna 70/1 230 (5,7 %) vs 70/1 392 (5 %). Tretia príhoda: nefatálna 188/513 (36,7 %) vs 245/608 (40,3 %) a fatálna 32/513 (6,2 %) vs 40/608 (6,6 %). Štvrtá a ďalšie príhody: nefatálna 255 vs 268 a fatálna 25 vs 47. Vyskytlo sa teda 5 425 úmrtí alebo nefatálnych príhod spolu, čo bolo o 77 % príhod viac než bolo len prvých príhod (spolu 3 064). V prípade výskytu len prvých príhod to bolo 1 955 príhod primárneho end-pointu a 1 109 bolo nefatálnych a fatálnych príhod, ktoré nepatrili do primárneho end-pointu. Väčšina pacientov neprekonala v štúdii žiadnu príhodu, ale pomerne vysoký počet pacientov (1 261 osôb) prekonalo viac ako jednu príhodu. V prípade výskytu prvej príhody sa vyskytlo úmrtie u 2,2 % osôb na liečbe alirokumabom a u 2,5 % osôb na placebovej liečbe. Ale v prípade následných príhod (pochopte len u osôb, kde prvá príhoda bola nefatálna) sa riziko výskytu úmrtia zvýšilo (5,7 % a 5 %, v prípade druhej príhody) a v prípade tretej príhody ešte viac (6,2 % a 6,6 %) – teda môžeme konštatovať, že po každej ďalšej nefatálnej KV príhode stúpa riziko vzniku fatálnej príhody významne. A už spomínaný „joint semiparametrický model“ to aj potvrdzuje asociačným parametrom 2,04 (je to asociácia medzi nefatálnymi a fatálnymi KV príhodami v tejto štúdii pri tejto analýze). Ešte silnejšia bola asociácia (parameter

3,29) medzi úmrtím a nefatálnymi príhodami typu „infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda a nestabilná angína pectoris s hospitalizáciou“.

Významný efekt liečby alirokumabom ukazuje i **obrázok 2** (9): a) Bolo o 385 menej celkových nefatálnych príhod alebo úmrtí v ramene liečby alirokumabom (2 905 príhod v placebovom ramene a 2 620 príhod v alirokumabovom ramene liečby) a (b) bolo o 190 menej prvých príhod (fatálnych i nefatálnych) v ramene liečby alirokumabom (1 627 príhod v placebovom ramene a 1 437 príhod v alirokumabovom ramene). Inak to možno ešte vyjadriť takto: pri zohľadnení trvania štúdie zabránila liečba alirokumabom 7,2 prvým príhodám, ale až 14,6 celkovým príhodám na 1 000 pacientov-rokov liečby. Teda analýza „len“ prvých príhod odráža len polovicu benefitu (efektu) liečby alirokumabom v priebehu 2,8 roka trvania liečby (medián).

Pri modelovaní efektu liečby s pomocou všetkých príhod (nielen prvých) sa ukazuje, že alirokumab redukuje nielen všetky nefatálne KV príhody (s RR: 0,87, významne), ale aj fatálne príhody (teda úmrtie – s RR: 0,83, významne). Asociačný parameter (významne vyšší ako 1,0) svedčí o tom, že aj úmrtie „nás informuje“ o výskyte nefatálnych príhod. Teda pacienti s veľmi vysokým rizikom úmrtia majú aj veľmi vysoké riziko vzniku nefatálnych príhod (a tieto príhody pacientom úmrtie odobralo). Ak v tejto analýze zohľadnili i závažné vstupné rizikové charakteristiky chorých (vek, diabetes, už prekonaný infarkt, obštrukčnú chorobu pľúc, výskyt revaskularizácie by-passom, periférne arteriálne ochorenie,



Obrázok 2 Výskyt nefatálnych kardiovaskulárnych príhod (prvých aj celkových)

glomerulárnu filtráciu), tak to súvislosť rizika úmrtia s rizikom výskytu nefatálnych príhod nezmenilo. Iná analýza potvrdila, že benefit liečby alirokumabom bol výraznejší v podskupine chorých so vstupom sérovou hladinou LDL-Ch $\geq 2,6$ mmol/l. A práve tu sa udiala až 66 % redukcia výskytu KV príhod pri liečbe alirokumabom (veď boli najrizikovejšími).

Rozprava k tejto analýze

Štúdia ODYSSEY OUTCOMES jasne preukázala, že pridanie alirokumabu (PCSK9 monoklonálnej protilátky) k intenzívnej liečbe statínmi významne redukuje výskyt prvých KV príhod (primárneho end-pointu) (4, 5). Táto analýza (9) preukazuje, že efekt tejto liečby sa významne zväčší, ak analyzujeme výskyt všetkých (fatálnych i nefatálnych) príhod (nielen prvých) – a vtedy zistíme, že liečba alirokumabom zabráni dvojnásobne viac uvedeným príhodám (oproti situácii, kde sa analyzujú len „prvé“ príhody). To je v súlade s výsledkami statínových štúdií, ak sa zohľadňuje dlhodobé trvanie tejto liečby, často analýzou stavu pacientov pokračujúcich v liečbe i po skončení štúdie.

Pozoruhodným zistením tejto analýzy štúdie je skutočnosť, že ak pacient po AKS prekoná ďalšiu nefatálnu príhodu, tak ho to posúva významne aj k riziku vzniku fatálnej príhody. A už uvedený štatistický model (joint semiparametric) preukázal významnú štatistickú súvislosť medzi nefatálnymi KV príhodami a úmrtím (a súvislosť neoslabilo zohľadnenie rizikových faktorov ani KV ochorení pacientov). Možno tiež povedať, že mnohí pacienti randomizovaní k liečbe placebom „odišli zo štúdie“ úmrtím lebo boli ťažšie chorí (fragilní, oslabnutí). Viac pacientov v placebovom ramene (235 osôb) než v ramene liečby alirokumabom (207 osôb) zomrelo pred vznikom nefatálnej príhody v období 1,5 roka sledovania od randomizácie do štúdie. Uvedený nový štatistický prístup (model) zohľadňujúci „všetky“ príhody (nielen prvé) preukázal, že alirokumab významne redukuje aj mortalitu.

Aký je teda odkaz štúdie

V priebehu 2,8 roka sledovania (medián) pacientov s AKS sa preukázalo, že alirokumab bráni dvojnásobne viac všetkým príhodám (fatálnym i nefatálnym) ako je to len pri analýze prvých príhod (oproti placebovému ramenu liečby). Táto nová analýza preukázala navyše významnú asociáciu medzi rizikom

výskytu nefatálnych príhod a úmrtím. A tiež preukázala, že alirokumab významne redukoval nielen nefatálne KV príhody, ale i mortalitu. Zohľadňovať preto benefit liečby pri všetkých príhodách je významne lepšie než analýza benefitu liečby len podľa ovplyvnenia tzv. prvých príhod.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA1/0807/18.

Literatúra

1. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R, et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2353–2357.
2. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2358–2362.
3. LaRosa JC, Deedwania PC, Shepherd J, et al. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105:283–287.
4. Murín J, Čaprnda M, Kasperová V. Čo priniesla klinická štúdia ODYSSEY OUTCOMES. *Cardiology Lett.* 2018;27:62–67.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.
6. Liu L, Wolfe RA, Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics* 2004;60:747–756.
7. Rondeau V, Mathoulin-Pelissier S, Jacqmin-Gadda H, et al. Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events. *Biostatistics* 2007;8:708–721.
8. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682–689.
9. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events. The ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;4:387–396.