

The New England Journal of Medicine 2018;379(22):2097-2107. Inklusive Supplementary Appendix

## Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

Gregory G. Schwartz, Gabriel Steg, Michael Szarek, Deepak L. Bhatt, Vera A. Bittner, Rafael Diaz, Jay M. Edelberg, Shaun G. Goodman, Corinne Hanotin, Robert A. Harrington, J. Wouter Jukema, Guillaume Lecorps, Kenneth W. Mahaffey, Angèle Moryusef, Robert Pordy, Kirby Quintero, Matthew T. Roe, William J. Sasiela, Jean-Francois Tamby, Pierluigi Tricoci, Harvey D. White, and Andreas M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators

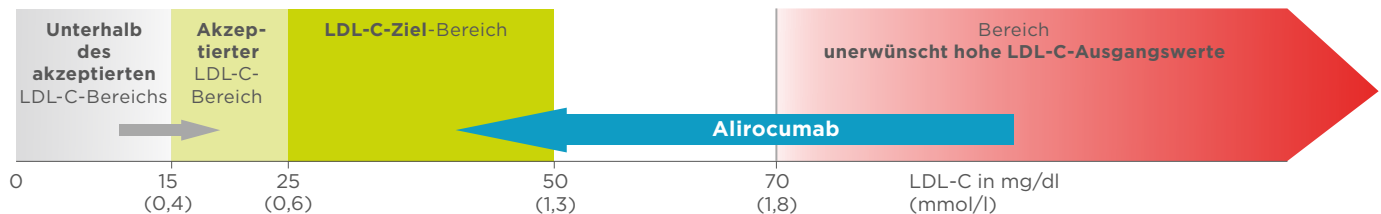
### Hintergrund/Ziel

- Beurteilung der Wirkung von Alirocumab hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer (CV) Morbidität und Mortalität nach einem kürzlich zurückliegenden akuten Koronarsyndrom (ACS) bei Patienten, die trotz intensiver bzw. maximal-tolerierter Statin-Therapie noch erhöhte Spiegel atherogener Lipoproteine hatten.

### Patienten/Methoden

- Parallelgruppen-Design, 1:1, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, multinational – 1.315 Zentren in 57 Ländern
- Run-in-Phase vor Randomisierung: Einstellung auf Hochdosis-Statin-Therapie (40–80 mg Atorvastatin oder 20–40 mg Rosuvastatin täglich oder maximaltolerierter Dosierung) – 89% Hochdosis-Statin, 3% Ezetimib-Einsatz, 2,5% erhielten kein Statin. Medianer LDL-C bei Randomisierung: 87 mg/dl (2,3 mmol/l)
- 18.924 randomisierte Patienten mit kürzlich zurückliegendem ACS – im Median 2,6 Monate nach Index-ACS
- Primärer Endpunkt (MACE\*) definiert als: KHK-Tod, nichttödlicher MI, tödlicher und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall oder instabile Angina pectoris, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert.

Abb. 1: Alirocumab-Titrationschema



- Verblindete Hochdosierung ab Monat 2, wenn LDL-C  $\geq 50$  mg/dl ( $\geq 1,3$  mmol/l)
- Verblindete Dosisreduktion von 150 mg Q2W auf 75 mg Q2W bzw. von 75 mg Q2W auf Placebo Q2W, wenn an zwei aufeinanderfolgenden Messungen der LDL-C-Wert  $< 25$  mg/dl ( $< 0,65$  mmol/l) bzw.  $< 15$  mg/dl ( $< 0,39$  mmol/l)

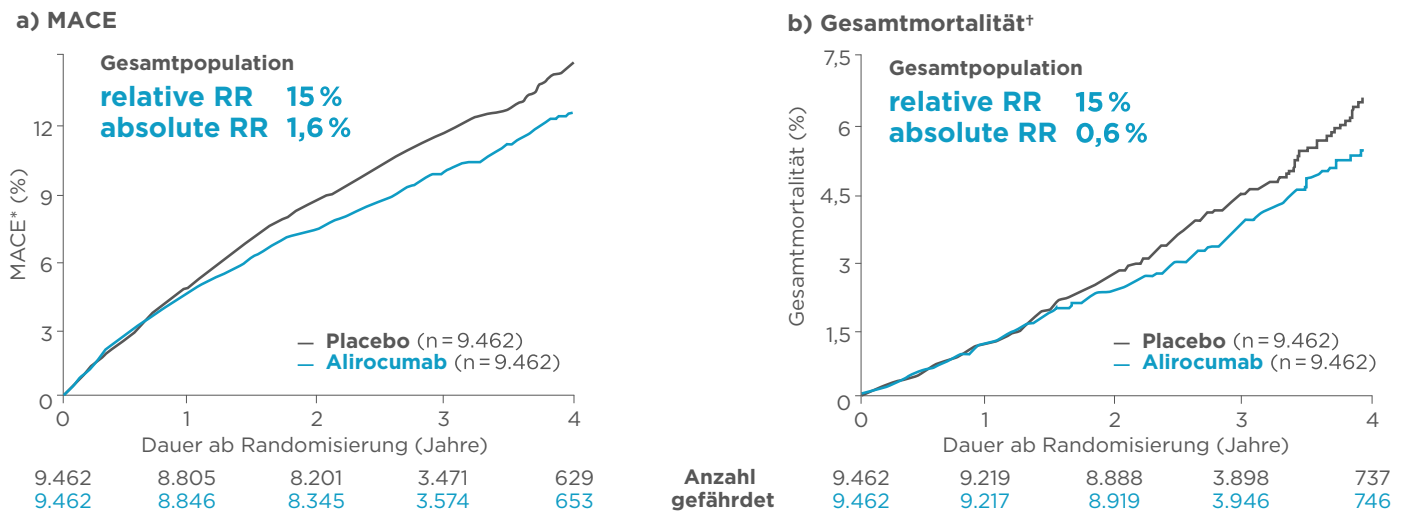
### Ergebnisse

- Die Patienten wurden im Median 2,8 Jahre (Q1–Q3 2,3–3,4) behandelt – Mehr als 8.000 (42%) Patienten mit möglichem Follow-up  $\geq 3$  Jahre.
- LDL-C-Senkung: Die Therapie mit Alirocumab über einen Zeitraum von 48 Monaten führte zu einer mittleren LDL-C-Senkung von 42% im Vergleich zum Ausgangswert. Die LDL-C-Senkung im Vergleich zu Placebo betrug 54,7% (On-treatment-Analyse).
- Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse: Der primäre Endpunkt (PE) wurde erreicht – die Behandlung mit Alirocumab führte zu einer 15%igen RRR von MACE. Auch alle einzelnen Komponenten des PE wurden reduziert (siehe Tab. 1 und Abb. 2)

Tab. 1: Primärer und sekundärer Wirksamkeitsendpunkt (MACE und Gesamtmortalität)

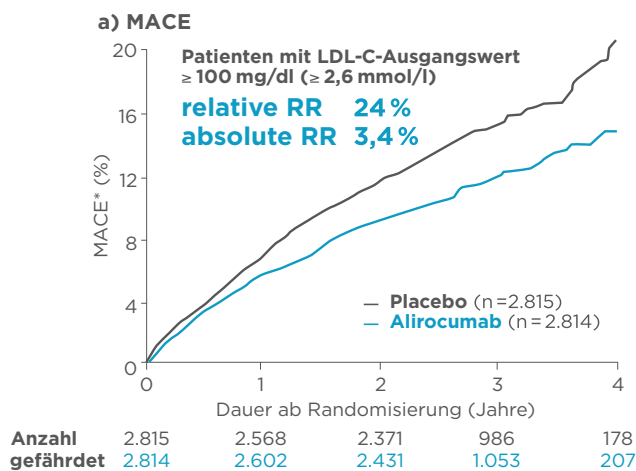
ENDPUNKT, n (%)	ALIROCUMAB (n = 9.462)	PLACEBO (n = 9.462)	HAZARD RATIO (95 %-KI)	LOG RANK p-Wert
Primärer Endpunkt (MACE)	<b>903</b> (9,5)	<b>1.052</b> (11,1)	<b>0,85</b> (0,78; 0,93)	< 0,001
KHK-Tod	<b>205</b> (2,2)	<b>222</b> (2,3)	<b>0,92</b> (0,76; 1,11)	0,38
Nichttödlicher MI	<b>626</b> (6,6)	<b>722</b> (7,6)	<b>0,86</b> (0,77; 0,96)	
Ischämischer Schlaganfall	<b>111</b> (1,2)	<b>152</b> (1,6)	<b>0,73</b> (0,57; 0,93)	
Instabile Angina pectoris	<b>37</b> (0,4)	<b>60</b> (0,6)	<b>0,61</b> (0,41; 0,92)	
Sekundärer Endpunkt (Gesamtmortalität)	<b>334</b> (3,5)	<b>392</b> (4,1)	<b>0,85</b> (0,73–0,98)	

**Abb. 2:** Ergebnis für MACE und Gesamtmortalität\* in der Gesamtpopulation



- In der Alirocumab-Gruppe verstarben numerisch weniger Patienten. Absolute RR 0,6%, relative RR 15% (HR 0,85% [95%-KI: 0,73; 0,98] im Vergleich zu placebobehandelten Patienten) (Abb. 2)

**Abb. 3:** Post-hoc-Analyse: Ergebnis für MACE in der Subpopulation  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 2,6$  mmol/l)



- Patienten mit LDL-C-Ausgangswerten  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 2,6$  mmol/l) profitierten besonders: Die vorab spezifizierte Analyse für MACE ergab bei dieser mit Alirocumab-behandelten Subgruppe eine RRR von 24% im Vergleich zu Placebo. In einer Post-hoc-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität betrug die RRR bei diesen Patienten 29%.

## Sicherheit

- Das Auftreten von TEAEs war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (außer Reaktionen an der Einstichstelle 3,8% Alirocumab vs. 2,1% Placebo).
- Rate der Studienabbrucher war gering: 14,2% in der Alirocumab- und 15,8% in der Placebo-Gruppe.
- Verblindeter Wechsel zu Placebo bei 730 (7,7%) Alirocumab-behandelten Patienten\*\*

## Zusammenfassung

- Alirocumab senkte effektiv und anhaltend den LDL-C-Wert um 54,7% über 48 Monate gegenüber Placebo bei ACS-Patienten, von denen bis zu 89% eine Hochdosis-Statin-Vortherapie erhielten.
- Alirocumab reduzierte kardiovaskuläre Ereignisse und es verstarben numerisch weniger Patienten.
- In ODYSSEY OUTCOMES wurden 18.924 Patienten, davon >8.000 Patienten > 3 Jahre, behandelt. In der Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

\* Primärer kombinierter Endpunkt MACE (major adverse cardiovascular event) definiert als: KHK-Tod, nichttödlicher MI, tödlicher und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall oder instabile Angina pectoris, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert;

\*\* Patienten, die auf Placebo umgestellt wurden, verblieben für die Auswertung in der Verumgruppe;

† Die hierarchische Analyse wurde gestoppt, nachdem der erste nicht-signifikante p-Wert beobachtet wurde. Übereinstimmend zu den NEJM-Richtlinien wurden keine p-Werte für alle folgenden Endpunkte (wie Gesamtmortalität) angegeben.

ACS = Akutes Koronarsyndrom; CV = kardiovaskulär; MACE = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; MI = Myokardinfarkt; KHK = koronare Herzkrankheit; (R)RR = (Relative) Risikoreduktion; TEAE = therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis