

# ODYSSEY OUTCOMES im Blickpunkt

## Expertenrunde mit Prof. John Kastelein

Prof. Dr. med. Franz Eberli und Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka luden in Zürich Schweizer Lipidexperten zur Aufarbeitung der kürzlich am Kongress des American College of Cardiology (ACC) präsentierten Resultate der ODYSSEY OUTCOMES Studie mit dem PCSK9 Inhibitor Alirocumab (Praluent®).

### Aktuelles Management der Hypercholesterinämie: von Statinen zu PCSK9 Hemmern

Zwei Fälle, die sich in Bezug auf ihr kardiovaskuläres Risiko praktisch gleich waren, den Zielwert für LDL-Cholesterin bei sehr hohem Risiko ( $<1.8\text{mmol/l}$ ) nicht erreichten, sich aber in der Dosierung von Atorvastatin unterschieden (80mg/d und 40mg/d), wurden von Prof. Dr. med. Christian Müller, Basel vorgestellt. Beide Patienten, so die Expertenmeinung, sollten zusätzlich einen PCSK9 Inhibitor zur Zielerreichung erhalten. Die Krankenkasse lehnte dies im zweiten Fall ab (Statintherapie nicht ausgereizt).



Prof. Ch. Müller

Der Referent äusserte sich zur Limitatio des BAG, die sich von der Zulassung von Swissmedic unterscheidet. Die Zulassung Swissmedic umfasst Patienten mit CAD/PAVK/FH, die nicht am Ziel ( $>1.8\text{mmol/l}$  resp.  $2.6\text{mmol/l}$ ) sind trotz optimaler Therapie. Die Limitatio BAG umfasst hingegen nur Patienten mit CAD/PAVK/FH und  $>3.5\text{mmol/l}$  (resp.  $>2.6\text{mmol/l}$  bei rasch progredienter ASCVD) oder mit FH und  $>5.0\text{mmol/l}$  (resp.  $>4.5\text{mmol/l}$  bei Vorliegen eines zusätzlichen Risikofaktors) trotz optimaler Therapie sowie einigen weiteren Bedingungen (z.B. HbA1c  $<7.5\%$ ). Diese Diskrepanz zwischen «dem, was einen medizinischen Wert liefert, und dem, was kostenmässig gedeckt wird, ist in der Schweiz (in der Kardiologie) sehr selten und eher üblich in weniger gut unterstützten Gesundheitssystemen (z.B. NOACs in Osteuropa).»

Die Lipidsenkung bis 2013, wenn alles einfach war, bestand aus High-Intensity Statintherapie für alle Patienten in der Sekundärprävention - keine weiteren Lipidsenker. In der täglichen Praxis wurden 2 Strategien verfolgt: sich nicht länger um LDL-Cholesterin kümmern oder LDL-Cholesterin messen und auf das Ziel ( $<1.8\text{mmol/l}$ ) behandeln. Eine Metaanalyse mit über 170 000 Patienten in 26 Studien zementierte die Wirkung der Statine und zeigte, dass eine LDL-Cholesterinsenkung von  $1\text{mmol/l}$  einer relativen Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen um 22% entspricht (Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists, CTT). «Um die PCSK9 Inhibitoren ist in den Jahren 2014-2016 ein wahrer Hype entstanden», stellte der Referent fest. Die Erwartungen waren sehr hoch, geschürt durch entsprechende präliminäre Daten (MACE -50% RR-Senkung), entsprechend hoch wurden auch die Kosten geplant ( $>7000.-\text{CHF/Jahr}$ ). In der ersten prospektiven Outcomes Studie, der FOURIER-Studie, betrug die Senkung von MACE nur 15-20% und es gab keinen Effekt auf die Mortalität. Entsprechend gross war das Interesse am Ausgang von ODYSSEY OUTCOMES. «Was ist ein vernünftiger Preis für den durch PCSK9 Inhibitoren gewährten medizinischen Wert?» so der Referent.



Prof. F. Eberli



Prof. F. Ruschitzka

### Was kann real erwartet werden?

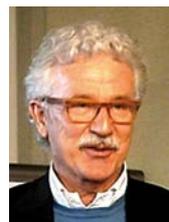
Nach 2014 wurden die ersten Daten mit PCSK9 Inhibitoren veröffentlicht, die als add on Therapie zu Statinen eine weitere Senkung von LDL-Cholesterin um über 50% und eine Hazard Ratio mit Alirocumab von 0.52 ergab, was in der FOURIER-Studie auf 15-20% relativiert wurde. Was ist reell? Die GLAGOV-Studie zeigte nach 18 Monaten Therapie mit Evolocumab (+ Statin) eine Reduktion des Prozent Atheromvolumens von  $-0.95\%$  vs. Placebo (+Statin) ( $+0.05\%$ ) und eine Plaque-Regression von 64.3% gegenüber 47.3% unter Placebo. Die FOURIER-Daten zeigen wenn sie auf die Dauer der CTT-Analyse umgerechnet werden ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 22% pro 1 mmol/l LDL-Senkung.

Die PCSK9 Inhibitor-Therapie bis zum 10.3.2018 (Präsentation von ODYSSEY OUTCOMES) fasste der Referent wie folgt zusammen: Indikation FH oder KHK/PAVK/Schlaganfall nicht auf Zielwert ( $<1.8\text{mmol/l}$ ). PCSK9 zusätzlich zu Diät + hochdosiertes Statin (Atorvastatin 40-80mg, Rosuvastatin 20-40mg) + Ezetimibe. Zusätzliche LDL-Senkung 50-60%. Bei stabiler KHK: Senkung des Risikos für MI /Schlaganfall/Revaskularisierung 15-20%, keine Mortalitätsenkung, die Therapie ist gut verträglich und sehr sicher. Die Mehrzahl der MACE scheint durch Prozesse bestimmt zu sein, die nur teilweise durch zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung verbessert werden können. Der Referent spricht sich für einen adäquaten Preis aus, damit die beste medizinische Versorgung gewährleistet werden kann.

### ODYSSEY OUTCOMES-Studie: Topline Ergebnisse

Die am ACC präsentierten Resultate der ODYSSEY OUTCOMES-Studie sind bislang noch nicht publiziert worden, so Prof. Dr. med.

John Kastelein, Amsterdam. Die Arbeitshypothese für die Studie



Prof. J. Kastelein

war, dass Alirocumab die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten senkt, die nach einem kürzlich erlittenen Koronarsyndrom (ACS) trotz intensiver oder maximal tolerierter Statintherapie erhöhte Werte atherogener Lipoproteine aufwiesen. Der primäre Wirkungsendpunkt (MACE) war die Zeit bis zu Tod infolge koronarer Herzkrankheit oder Myokardinfarkt oder bis zum Eintritt eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts, eines tödlichen oder nicht-tödlichen ischämischen Schlaganfalls oder instabiler Angina, die eine Hospitalisierung erfordert. Wichtige sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren in der folgenden hierarchischen Sequenz getestet:

- ▶ Kardiovaskuläres Ereignis: Koronartod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina, die eine Hospitalisierung erfordert oder Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung.
- ▶ Schweres kardiovaskuläres Ereignis: KHK Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- ▶ Kardiovaskuläres Ereignis: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödliches koronares Ereignis oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall
- ▶ Gesamtmortalität nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall,
- ▶ KHK Tod
- ▶ Kardiovaskulärer Tod
- ▶ Gesamtmortalität

Behandelt wurden Post-ACS-Patienten (1-12 Monate nach Ereignis) mit zunächst einer Einlaufphase von 2-16 Wochen unter hochintensiver oder maximal tolerierter Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin. Sie wurden randomisiert nach Alirocumab oder Placebo subkutan alle zwei Wochen (plus Statin). Für den Zielwert von LDL-C wurde eine Spanne von 0.6-1.3 mmol/l (25-50 mg/dl) definiert (und Werte bis >1.8 mmol/l (>70 mg/dl) noch akzeptiert). Patienten mit LDL-C unter dem akzeptierten Wert von 0.4 mmol/l (15 mg/dl) wurden auf die tiefere Alirocumab Dosis oder gar Placebo umgestellt. 18'924 Patienten wurden randomisiert behandelt, 9462 mit Alirocumab, 9462 mit Placebo. Der mittlere Follow-Up betrug 2.8 Jahre. 1343 Patienten (14.2%) unter Alirocumab und 1496 (15.8%) unter Placebo brachen die Therapie verfrüht ab. Ein verblindeter Wechsel auf Placebo wegen 2 nacheinander folgender LDL-C Werte unter 0.4 mmol/l (15 mg/dl) erfolgte in 7.7%. Die LDL-C Senkung betrug -62.7% 4 Monate nach Randomisierung und -54.7% nach 48 Monaten. Diese Wirksamkeitsabnahme ist auf die Rücktitrierung bei sehr tiefen LDL-C Werten zurückzuführen.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Die absolute Risikoreduktion betrug 1.6%, die relative Risikoreduktion 15% (HR 0.85; KI 0.78, 0.93). Dies war hochsignifikant ( $p=0.0003$ ). Die Hazard Ratio für die Komponente des primären Endpunkts war nicht signifikant für Koronartod ( $p=0.38$ ), aber signifikant für nicht tödlichen Myokardinfarkt, ischämischen Schlaganfall sowie für instabile Angina pectoris. Unter den wichtigsten sekundären Endpunkten waren KHK-Ereignis, schweres KHK-Ereignis, kardiovaskuläres Ereignis, sowie Tod, Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall signifikant, nicht aber Koronartod und kardiovaskulärer Tod. Die Gesamtmortalität war dagegen signifikant reduziert. Da eine hierarchische Sequenz in der Studie vorgesehen war, darf aus statistischen Gründen nicht von einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität gesprochen werden, sondern lediglich von einer Assoziation mit Gesamtmortalität. Andere Wirksamkeitsendpunkte waren Ischämie bedingte koronare Revaskularisierung (signifikant reduziert) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (nicht signifikant reduziert). Prof. Kastelein wies auf eine ganze Reihe von präspezifizierten Subgruppen hin, die grossenteils eine signifikante Senkung des Primären Endpunkts ergaben. Diese Subgruppenanalysen sollten mit Vorsicht geprüft werden, so der Referent, weshalb im Rahmen dieses Berichts nicht weiter darauf eingegangen wird.

Behandlungsbedingte unerwünschte Nebenwirkungen wurden in der Alirocumabgruppe bei 75.8% gegenüber 77.1% in der Placebogruppe festgestellt. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 23.3% in der Alirocumab- und bei 24.9% in der Placebogruppe

auf. Eine Verschlechterung des Diabetes oder diabetische Komplikationen wurden bei 18.8% der Alirocumabgruppe und bei 21.2% der Placebogruppe beobachtet. Neu auftretender Diabetes wurde in 9.6% der Alirocumabgruppe und 10.1% der Placebogruppe festgestellt. Neurokognitive Störungen traten bei 1.5% vs 1.8% auf, hämorrhagische Schlaganfälle bei <0.1% vs. 0.2%.

## Fragen zu ODYSSEY OUTCOMES

Im Anschluss an die Präsentation von ODYSSEY OUTCOMES stand Prof. Dr. med. François Mach, Genf, Rede und Antwort.



Prof. F. Mach

Die Fragen und die entsprechenden Antworten sind im Folgenden aufgeführt.

### Einfluss auf Guidelines:

- ▶ Der LDL-Cholesterin-Zielwert? Wahrscheinlich unter 1.3 mmol/l und je tiefer desto besser
- ▶ PCSK9i-Einsatz in Patienten mit ACS vs ASCVD? Ja für ASCVD und post ACS
- ▶ Ezetimibe zwingend? Ja, wird sicher so in den Guidelines stehen
- ▶ LDL-Schwellenwert als Vorbedingung für einen PCSK9i-Einsatz? Keine Rationale für einen LDL-Schwellenwert
- ▶ Weitere Risikostratifizierung für PCSK9i-Einsatz? Muss noch definiert werden
- ▶ Evidenzlevel: Eine Anpassung an Niveau A ist sehr wahrscheinlich
- ▶ Behandlung auf Range gegenüber je niedriger desto besser? Je niedriger desto besser
- ▶ Assoziation mit Senkung der Gesamtmortalität: Im Hinblick auf den Studiendesign scheint dies signifikant zu sein.

### Möglicher Einfluss der präspezifizierten Subgruppenanalyse aufgrund der Ausgangswerte von LDL-C (< 2.0, 2.0-2.6 und >2.6 mmol/l) auf:

- ▶ Ihre persönliche klinische Praxis? Nein
- ▶ Einfluss auf die klinische Gesamtpraxis? Möglich.
- ▶ Einfluss auf Guidelines? Nein, vermutlich nicht
- ▶ Einfluss auf Rückerstattung? Dies wäre möglich
- ▶ Können die ODYSSEY OUTCOMES Resultate auf andere PCSK9i ausgedehnt werden? Patientenpopulation (ACS vs. ASCVD)? ASCVD und Post ACS
- ▶ Assoziation mit Senkung der Gesamtmortalität? Ja
- ▶ Klasseneffekt? Ja

### Wie sehen Sie die Möglichkeit der Auf- und Abwärtstitration der PCSK9i Dosis?

- ▶ Behandlung auf Range oder je tiefer desto besser? Je tiefer desto besser, besonders bei Hochrisiko Patienten
- ▶ Sicherheit von sehr tiefen LDL-Werten? Keine Besorgnis
- ▶ Dosisflexibilität oder eine Grösse passt zu allen? Dosisflexibilität vielleicht ein Vorteil für Patienten mit Statinunverträglichkeit

### Wie würden Sie die Resultate von ODYSSEY OUTCOMES zusammenfassen? Senkung von MACE bei Hochrisikopatienten (nach ACS), keine Sicherheitsbedenken sowie eine Assoziation mit einer Reduktion der Gesamtmortalität

## Fazit

Alirocumab 75mg oder 150mg vierzehntäglich mit einem LDL-C-Zielwert zwischen 25 und 50mg/l (wobei Werte bis 15mg/dl zugelassen wurden) reduzierte MACE, Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall bei Patienten mit kürzlichem ACS um 24% und die Gesamtmortalität um 29% im Vergleich zu Placebo. Die Behandlung war assoziiert mit einer niedrigeren Gesamtmortalitätsrate. Die Behandlung war sicher und wurde gut vertragen über die gesamte Studiendauer.

## Zukunft der Prävention der kardiovaskulären Krankheit

In einem zweiten Referat beschäftigt sich Prof. Kastelein zunächst mit der Rolle von LDL Cholesterin als ursächlichem Risikofaktor und mit den LDL-Zielwerten. Im Gegensatz zu Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, männlichem Geschlecht, erhöhter Glucosekonzentration per se, die alle eine Verschlimmerung bewirken, aber nicht ursächlich in der Pathogenese der Atherosklerose sind, wurde die ursächliche Rolle von LDL-Cholesterin in Studien mit Statinen und Non-Statinen wiederholt bewiesen. LDL-Cholesterin hat dabei nicht nur einen ursächlichen Effekt, sondern auch einen kumulativen über die Jahre. Deshalb gilt als Konzeptänderung: Beginne früh mit der Therapie. Die zweite Konzeptänderung, die sich aus der IMPROVE-IT-Studie ergibt, ist die Anwendung der Kombinationstherapie (Nicht nur Statin, sondern Statin plus Ezetimibe). Der Referent fügte als zweites Beispiel für eine Kombinationstherapie die Daten von ODYSSEY OUTCOMES (Statin plus Alirocumab) an. Zudem verglich er die PCSK9 Inhibitoren mit Statinen in Bezug auf die Studiendauer. Dabei ergaben sich gleiche Risikoreduktionen bei gleicher LDL-Senkung über die gleiche Studiendauer. Ein dritter Konzeptwechsel betraf die Frage der Aggressivität der Therapie. Der Referent nannte dies «vom wünschbaren Zielwert zur Eliminierung von LDL.» Die FOURIER-Studie hat in der Tat gezeigt, dass LDL-C Werte unterhalb 0,26mmol/l eine weitere Senkung von kardiovaskulärer Krankheit, Myokardinfarkt und Schlaganfall um 41% ( $p=0.02$ ) gegenüber Werten über 0,26mmol/l ergaben. Dabei zeigte sich absolut kein Sicherheitssignal.

## Neue therapeutische Modalitäten

Neben der PCSK9 Inhibition durch Antikörper sind neue therapeutische Modalitäten in Entwicklung, so beispielsweise die mRNA Inhibition mit Inclisiran. Erste Studien haben gezeigt, dass eine einzige Dosis mit einer 50% LDL-C Senkung über mehr als 3 Monate einhergeht. Daneben sind weitere Therapien für LDL-Cholesterin und Apo B am Horizont, so Evinacumab, Gemcabene und die Genterapie. Gemcabene ist eine lipidregulierende Verbindung mit neuartigem Wirkmechanismus. Es verbessert die Clearance von Lipoprotein sehr niedriger Dichte (VLDL) über die Reduktion der hepatischen Apolipoprotein C-III (apoC-III) Messenger-RNA (mRNA). Gemcabene als Add-on Therapie zu Statinen produziert eine signifikante zusätzliche LDL-C Senkung von >20%, sowie eine CRP-Senkung von >40% im Vergleich zu Placebo. Eine weitere Option ist die Genterapie.

Neben den neuen Medikamenten zur Senkung von LDL-C sind andere Lipidziele von Bedeutung. Dazu gehören Lp(a) und Remnant Cholesterin. Für die Senkung erhöhter Lp(a)-Werte ist eine ApoA Antisense (ISIS-Apo (a)Rx in Entwicklung. Erste Studien haben Senkungen von Lp(a) von über 90% gezeigt. Als nächstes ist die Behandlung von Remnant Cholesterin auf der Liste. Remnant

Cholesterin gilt als bedeutender kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein Antisense Apo C-III (ISIS) senkt Triglyceride und Remnant Cholesterin bis zu -75% gegenüber Placebo. Daneben sind neue, massgeschneiderte Therapien von künftiger Bedeutung. Dazu gehören die Senkung des residuellen Risikos durch zusätzliche Lipidmodulation: Ezetimibe 6% RRR, PCSK9-ab (15)-30% RRR CETP-Inhibition 9% RRR. Ferner die Senkung des residuellen Inflamationsrisikos durch IL1B-Antikörper (15-)27% RRR (CANTOS-Studie) und die Senkung des thrombotischen Risikos durch Rivaroxaban 24% RRR (COMPASS-Studie).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: ODYSSEY OUTCOMES im Blickpunkt - Eine Expertenrunde mit Prof. John Kastelein