

ODYSSEY OUTCOMES

Alirocumab riduce gli eventi cardiovascolari dopo sindrome coronarica acuta

Fonte: Congresso ACC 2018, Orlando – USA

"Siamo stati davvero contenti di vedere un trattamento efficace associato a una riduzione della mortalità. Inoltre, è straordinario che un intervento così potente sia anche così sicuro", questo è quanto ha dichiarato Philippe Gabriel Steg, MD, direttore della cardiologia all'Hôpital Bichat di Parigi e *co-chair*, durante la presentazione del *trial* ODYSSEY Outcomes all'ACC 2018 di Orlando, USA.

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di confrontare la sicurezza e l'efficacia di alirocumab rispetto al placebo nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta (SCA). Tali pazienti hanno infatti un rischio superiore di andare incontro a nuovi eventi cardiovascolari ischemici ed il livello residuo di colesterolo LDL costituisce uno dei maggiori predittori. Dal momento che l'inibizione della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) è un efficace mezzo per abbassare il colesterolo LDL a livelli inferiori rispetto a quelli raggiunti con le statine, i ricercatori hanno ipotizzato che il trattamento con alirocumab potesse ridurre gli eventi cardiovascolari ischemici rispetto al placebo.

A tal proposito sono stati inclusi 18.924 pazienti con recente SCA, arruolati dopo 1-12 mesi dall'evento. I criteri di inclusione prevedevano un trattamento con atorvastatina 40-80 mg/die, rosuvastatina 20-40 mg/die, alla massima dose tollerata, o documentata intolleranza alle statine, ma ciò nonostante presentavano livelli di LDL ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l), non-HDL ≥ 100 mg/dl (2,6 mmol/L) o di apolipoproteina B ≥ 80 mg/dL.

I pazienti così arruolati sono stati randomizzati in doppio cieco al trattamento con alirocumab 75 mg sottocute ogni 2 settimane o placebo. Per simulare gli aggiustamenti che un medico potrebbe fare durante l'uso del farmaco, i pazienti randomizzati a ricevere alirocumab hanno aggiustato le dosi in cieco (né i pazienti né i medici erano a conoscenza degli aggiustamenti) negli sforzi per raggiungere i livelli di colesterolo LDL di 25-50 mg/dL. Se i livelli di colesterolo LDL scendevano costantemente al di sotto di 15 mg/dL, il paziente passava a placebo, sempre in cieco.

L'*outcome* primario è stato un *endpoint* composito di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) composto da morte per malattia coronarica, infarto miocardico non fatale, angina instabile (che richiedesse il ricovero in ospedale) o ictus ischemico. Lo studio è stato condotto sino a quando 1.613 pazienti non avessero raggiunto l'*endpoint* primario oppure l'ultimo paziente randomizzato (al di fuori dalla Cina) non fosse stato seguito per un tempo massimo di 2 anni. Dopo un follow-up medio di circa 2,8 anni, i livelli di LDL sono stati 53,3 mg/dL nel gruppo con alirocumab e 101,4 mg/dL nel gruppo con placebo; mostrando una riduzione assoluta del 54,7%.

L'*endpoint* primario è stato significativamente più basso nel gruppo in alirocumab rispetto al gruppo placebo (9,5 vs 11,1 % - HR: 0,85, 95% IC: 0,78-0,93, P=0,0003). All'analisi per sottogruppi, nel gruppo con alirocumab l'infarto miocardico non fatale è stato ridotto del 14%, l'ictus del 27% e l'angina instabile del 39% in ciascun caso in maniera statisticamente significativa rispetto al placebo. Il tasso di morte per tutte le cause è stato inferiore al 15% con alirocumab rispetto placebo (3,5 vs 4,1%, P-value=0,026); non vi è stata alcuna differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda la morte per cause coronariche (2,2 vs 2,3%) e morte cardiovascolare (2,5 vs 2,9%). In termini di sicurezza, gli eventi avversi emergenti dal trattamento si sono verificati nel 75,8% nel gruppo alirocumab e nel 77,1% nel gruppo placebo. Reazioni minori a livello locale nel sito di iniezione sono state l'unica differenza significativa tra i due gruppi, verificatasi nel 3,1% di quelli trattati con alirocumab e nel 2,1% di quelli trattati con placebo. Nell'analisi post-hoc pre-specificata dal livello di LDL al basale, i pazienti con LDL ≥ 100 mg/dL hanno avuto una riduzione di

tutti gli *endpoint*. La riduzione del 24% di MACE si è tradotta in una riduzione del rischio assoluto (ARR) del 3,4 %.

Alirocumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che funziona bloccando il PCSK9. Questa azione del farmaco consente al fegato di rimuovere più LDL dal sangue e ne riduce quindi la concentrazione ematica. Studi precedenti hanno già dimostrato come gli inibitori del PCSK9 sono in grado di dimezzare i livelli di LDL, ma l'ODYSSEY Outcomes è il secondo ampio *trial* randomizzato che ha indagato se questa riduzione di LDL si potesse tradurre anche in migliori risultati cardiovascolari.

Lo studio FOURIER, presentato all' ACC del 2017, ha confrontato pazienti con SCA vs. pazienti con malattia aterosclerotica stabile; questo è stato il primo studio che ha mostrato come evolocumab, un diverso inibitore del PCSK9, possa ridurre il rischio di morte, infarto, ictus, ospedalizzazione per angina o procedure di rivascularizzazione coronarica del 15%. Rispetto al FOURIER, l'ODYSSEY Outcomes è stato però il primo studio a mostrare un beneficio netto associato alla riduzione della mortalità. Quest'ultimo dato è stato parzialmente interpretato dagli investigatori facendo notare come l'ODYSSEY Outcomes abbia arruolato un gruppo di pazienti con un rischio più elevato rispetto ai pazienti del FOURIER, ha avuto una durata più lunga del follow-up (da 2 a 5 anni), ha coinvolto una diversa strategia di dosaggio ed ha avuto un *endpoint* primario leggermente diverso. Oltre a ridurre significativamente i MACE, alirocumab è stato anche associato a una riduzione del 15% dei decessi per tutte le cause nella popolazione generale e del 29% tra coloro che hanno iniziato la sperimentazione con colesterolo LDL superiore a 100 mg/dL. Complessivamente, l'endpoint primario si è verificato nel 9,5% di quelli trattati con alirocumab e nell'11,1% di quelli trattati con placebo, mentre il 3,5% di quelli trattati con alirocumab e il 4,1% di quelli trattati con placebo sono deceduti. Quando i ricercatori hanno esaminato le cause di morte separatamente, non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi in termini di malattia coronarica e decessi per malattie cardiovascolari. Tuttavia, Steg ha notato che potrebbero non esserci stati abbastanza eventi in ciascuna sottocategoria per mostrare una differenza definitiva.

In termini di sicurezza e tollerabilità, l'unica differenza significativa tra i due gruppi di studio è stata una lieve reazione locale (lieve prurito, arrossamento o gonfiore) nel sito di iniezione, che si è verificata nel 3,1% di quelli trattati con alirocumab e nel 2,1% di quelli trattati con placebo.

I ricercatori useranno i dati dello studio per valutare il rapporto costo-efficacia di alirocumab; infatti gli inibitori del PCSK9 hanno attualmente un costo ben più elevato delle statine e spesso tali costi non sono coperti dalle assicurazioni sanitarie. "Ora che abbiamo due studi che mostrano i benefici dati dagli inibitori del PCSK9, e dato il beneficio sulla mortalità che riportiamo qui per la prima volta, penso che questi risultati possano cambiare l'equazione di questi farmaci", ha detto Steg. "Non stiamo solo parlando di prevenire eventi non fatali come attacchi di cuore, ma in realtà di preservare la vita."

I ricercatori continueranno a monitorare i risultati dei pazienti fino a 10 anni per determinare se i benefici continuano dopo l'interruzione del farmaco.