

## Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES<sup>1</sup>

J. Wouter Jukema, MD, PhD\*, Laurien E. Zijlstra, MD\*, Deepak L. Bhatt, MD, MPH, Vera A. Bittner, MD, MSPH  
 Rafael Diaz, MD, Heinz Drexel, MD, Shaun G. Goodman, MD, MSc, Yong-Un Kim, MD, Robert Pordy, MD, Željko Reiner, MD, PhD  
 Matthew T. Roe, MD, Hung-Fat Tse, MBBS, MD, PhD, Pablo Carlos Montenegro, Valdivinos, MD, Harvey D. White, DSc, Andreas M. Zeiher, MD,  
 Michael Szarek, PhD, Gregory G. Schwartz, MD, PhD†, Philippe Gabriel Steg.  
 For the ODYSSEY OUTCOMES Investigators

### Hintergrund / Ziel

Die Senkung atherogener Lipoproteine, welche u.a. low-density-lipoprotein Cholesterin (LDL-C) umfasst, reduziert das Risiko für ischämische Schlaganfälle. In der Vergangenheit gab es Bedenken bezüglich niedriger LDL-C-Spiegel und das potentiell erhöhte Risiko für hämorrhagische Insulte. **Studien-Hypothese: Patienten, die mit dem PCSK9-Hemmer Alirocumab/Praluent® behandelt werden, haben unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert und Ihrer kardiovaskulären Vorerkrankung, ein reduziertes Risiko für ischämische Schlaganfälle ohne die Raten an hämorrhagischen Schlaganfällen zu erhöhen<sup>1</sup>.**

### Studiendesign

Die internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie "ODYSSEY OUTCOMES" verglich Alirocumab/Praluent® gegen Placebo (beide in Kombination mit Hochdosis-Statintherapie\*) in 18.924 Patienten nach rezenter (4-52 Wochen vor Randomisierung) akutem Koronarsyndrom (ACS) für maximal 60 Monate (2.8 Jahre mediane Studiendauer), welche trotz intensiver maximal tolerierter Statindosis\* ihr LDL-C-Ziel nicht erreichen. Dabei wurde ein LDL-C-Therapiefenster zwischen 25 und 50 mg/dL angestrebt, während Werte unter 15 mg/dL vermieden wurden<sup>2,3</sup>.

### Resultate

Während der medianen Studiendauer von 2.8 Jahren traten 263 ischämische und 33 hämorrhagische Schlaganfälle auf, wobei die Alirocumab/Praluent®-Therapie das relative Risiko (RR) eines jeden Schlaganfalls um 28 % (HR, 0.72 [95% CI, 0.57-0.91]) statistisch signifikant senkte. Das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle wurde nicht erhöht (HR, 0.83 [95% CI, 0.42-1.65]). Das RR für ischämische Schlaganfälle wurde um 27 % verringert (HR, 0.73 [95% CI, 0.57-0.93]) (Abb.1).

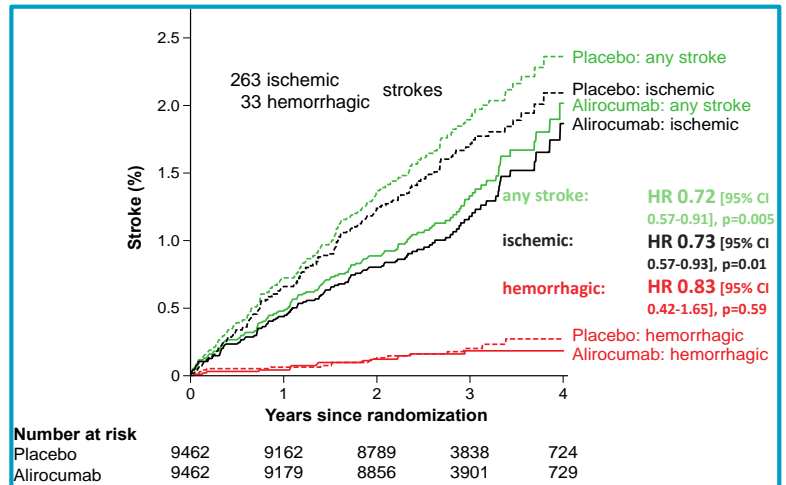
Eine Heterogenitätsanalyse (Abb.2) zeigte, dass die Senkung der Schlaganfallrate unabhängig von der zerebrovaskulären Krankengeschichte ist (Tab.1). Bei höheren LDL-C-Ausgangswerten war der Behandlungseffekt numerisch stärker ausgeprägt, doch nicht statistisch signifikant besser ( $p_{\text{Interaktion}} = 0.31$ )<sup>1</sup>.

Ausgangswerte	mit Schlaganfall in Historie n=944	ohne Schlaganfall in Historie n=17.980	p-Wert
LDL-C	91 (76, 110)	86 (73, 104)	<0.001
Non-HDL-C	121 (104, 144)	115 (99, 137)	<0.001
Lipoprotein(a)	22.4 (7.6, 62.1)	21.2 (6.9, 57.5)	0.09
Triglyzeride	136 (97, 190)	129 (94, 182)	0.002
C-reaktives Protein	0.22 (0.10, 0.48)	0.16 (0.08, 0.38)	<0.001
HbA1c	6.1 (5.7, 7.0)	5.8 (5.5, 6.3)	<0.001

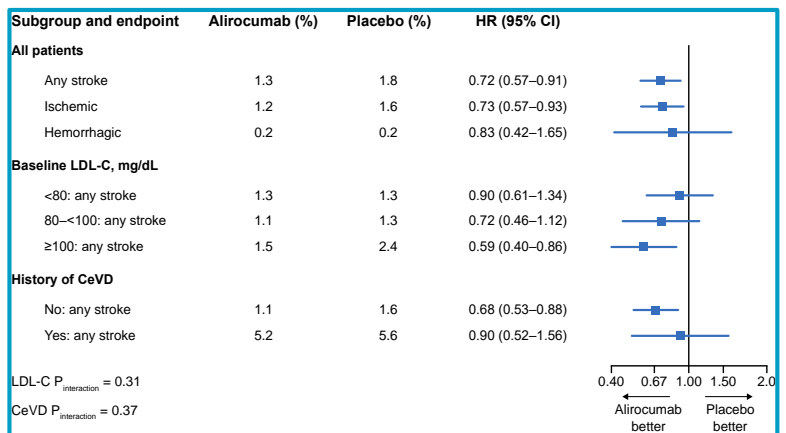
**Tab.1:** Baseline Charakteristik der Patienten im Vergleich mit und ohne Schlaganfall in der Historie. (Median (Quartile 1, Quartile 3); alle Werte in mg/dL außer für HbA1c in %; nicht alle Daten hier gezeigt).

### Zusammenfassung

Bei Dyslipidämie-Patienten nach rezenter ACS senkte Alirocumab/Praluent® (trotz bestehender Therapie mit Statinen) das Risiko für Schlaganfälle um weitere 28%, ohne das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle zu erhöhen.



**Abb.1:** Verringerung der verschiedenen Arten von Schlaganfällen mit Alirocumab vs. Placebo (adaptiert nach <sup>1</sup>).



**Abb.2:** Schlaganfall nach CV-Vorerkrankung und LDL-C-Ausgangswert: Der Behandlungseffekt (=LDL-C-Senkung) war bei höherem LDL-C-Ausgangswert numerisch stärker ausgeprägt doch ohne formale Heterogenität/statistische Signifikanz ( $p_{\text{Interaktion}} = 0.31$ )<sup>1</sup>, d.h., dass alle LDL-C-Ausgangswerte von der Alirocumab/Praluent®-Therapie profitieren.

ACS = akutes Koronarsyndrom; RR = relatives Risiko

\* Atorvastatin 40-80 mg oder Rosuvastatin 20-40 mg, einmal täglich

\*\* Dosierungsschema: wenn LDL-C ≥ 50 mg/dl: 75 mg Alirocumab/Praluent® alle 2 Wochen → Alirocumab /Praluent® 150 mg alle 2 Wochen

wenn LDL-C < 25 mg/dl: Alirocumab 150 mg → Alirocumab/Praluent® 75 mg alle 2 Wochen; wenn LDL-C < 15 mg/dl: Alirocumab/Praluent® 75 mg → Placebo

Referenzen:

1 Jukema JW et al. Circulation 140(25):2054-2062

2 Schwartz GG et al. Am Heart J 2014;168(5):682-9.

3 Schwartz GG et al. N Engl J Med 2018; 379 (22), 2097-2107.

**Stand der Information:** Juni 2020

**Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen**

**Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen**

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

• **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: - in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: - in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe die Fachinformation. • **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich • **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich • **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. • **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14 • **Stand der Information:** Juni 2020.

**Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**