

Дополнение к слайдам сообщения  
«Новости и достижения в кардиологии. Атеросклероз»  
Результаты FOURIER и некоторые комментарии к ним  
(научная сессия Американской Коллегии Кардиологов, март 2017)

Н.А.Грацианский

FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition  
in Subjects with Elevated Risk –

**Дальнейшее исследование сердечно-сосудистых исходов  
при ингибировании PCSK9 у людей с повышенным риском**

FOURIER было испытанием, предназначенным для изучения сердечно-сосудистых исходов, в котором оценивалась эффективность и безопасность эволокумаба, добавленного к терапии статином высокой или умеренной интенсивности у пациентов с клинически явным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием.

FOURIER was a dedicated cardiovascular outcomes trial that tested the clinical efficacy and safety of evolocumab when added to high-intensity or moderate-intensity statin therapy in patients with clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease.

*Sabatine MS et al for the FOURIER Steering Committee and Investigators. published on March 17,2017, at NEJM.org.*

## FOURIER – выдержка из резюме публикации.

... двойное слепое, контролируемое плацебо испытание, включившее 27564 пациента с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и уровнем ХС ЛНП 70 мг/дл (1.8 ммоль/л) или выше, получавших терапию статинами.

Пациенты были случайным образом распределены к получению эволокумаба (140 мг/2 нед или 420 мг/мес) или плацебо в виде п/к инъекций.

### *Результаты.*

Через 48 нед вычисленное методом наименьших квадратов среднее снижение ХС ЛНП на эволокумабе vs. плацебо составило 59%, с исходных 92 (2.4) до 30 мг/дл (0.78 ммоль/л) (медианы,  $p < 0.001$ ). Сравнительно с плацебо эволокумаб достоверно уменьшил риск первичной (1344 [9.8%] vs 1563 пациента [11.3%]), отношение рисков [ОР] 0.85, 95%ДИ, 0.79-0.92;  $p < 0.001$ ), и ключевой вторичной конечной точки (816 [5.9%] vs 1013 [7.4%]), ОР 0.80; 95%ДИ, 0.73-0.88;  $p < 0.001$ ). В ключевых подгруппах получены согласующиеся результаты, **включая подгруппу с исходным ХС ЛНП в нижней четверти распределения (медиана 74 мг/дл [1.9 ммоль/л]).**

Не было достоверной разницы между группами в отношении неблагоприятных событий (включая вновь развившийся диабет и нейрокогнитивные события). Реакции в месте инъекций были более обычными на эволокумабе (2.1 vs 1/6%).

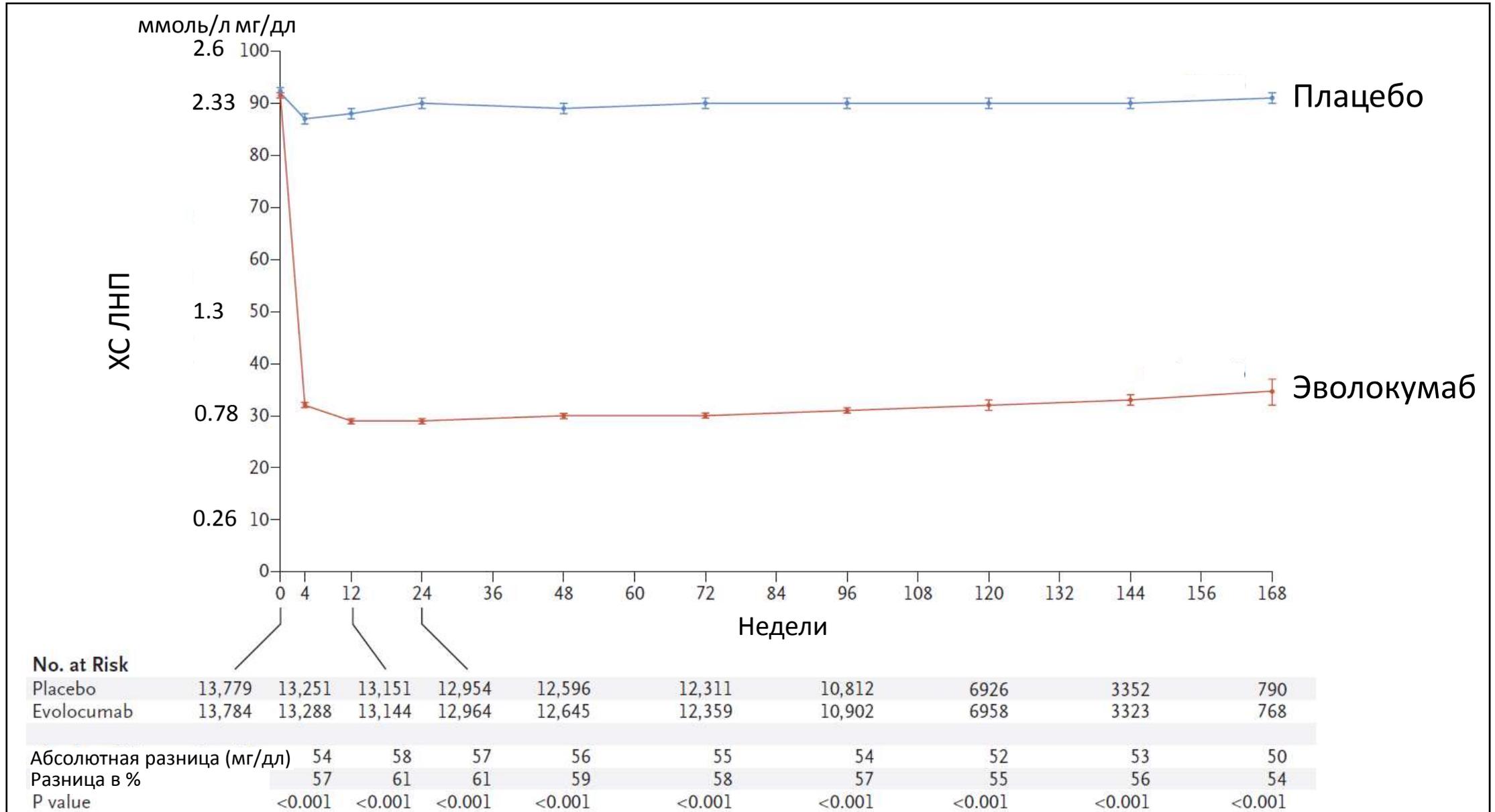
# FOURIER: Trial Consort Diagram –

## прогресс по фазам рандомизированного испытания в двух параллельных группах

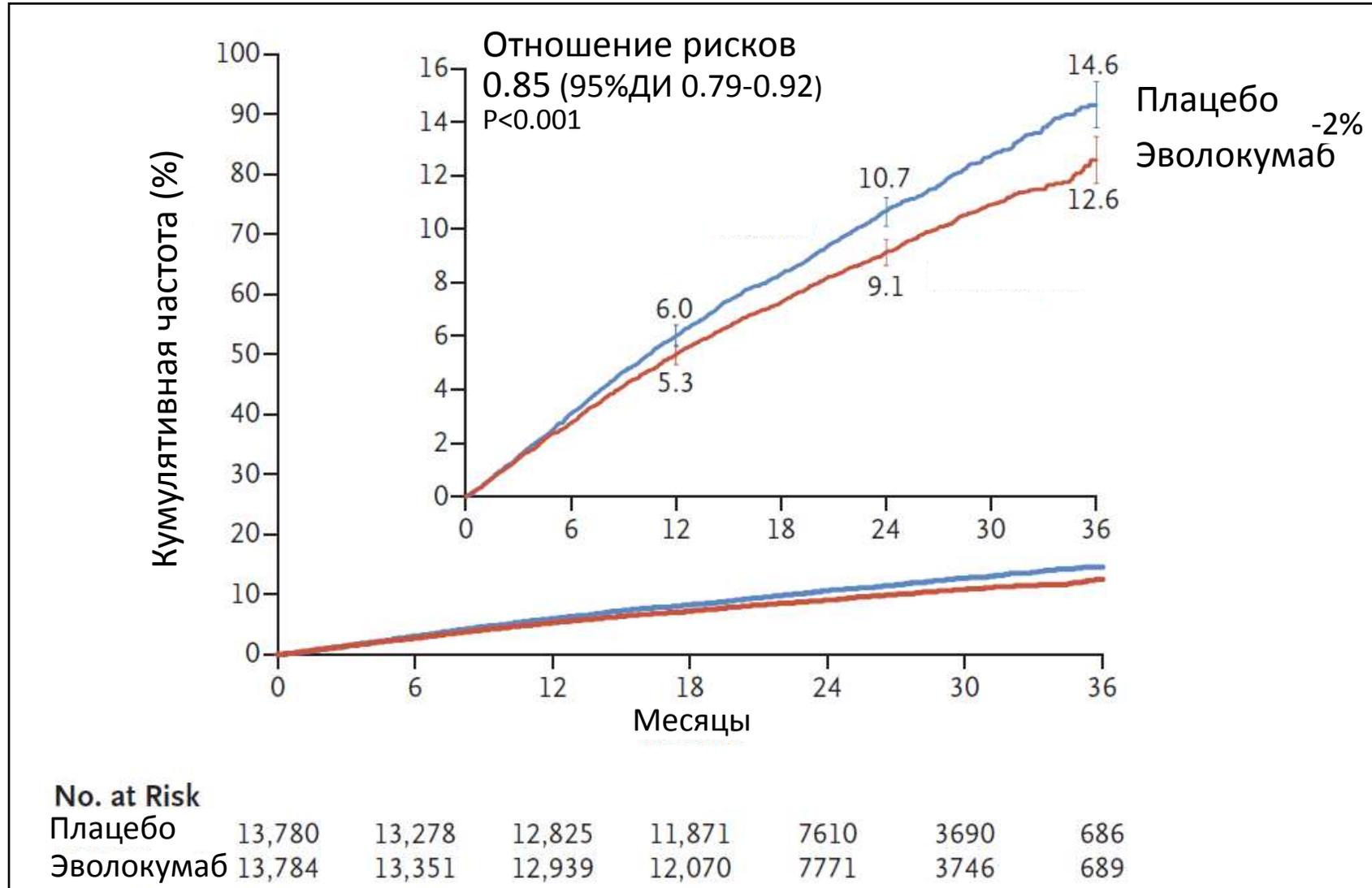
Рандомизированы (n=27 564)	
<b>Рандомизированы к Эволокумабу (n=13784)</b> Получили хотя бы 1 дозу (n= 13769, >99%) Не получили ни одной дозы (n=15)	<b>Рандомизированы к Плацебо (n=13,780)</b> Получили хотя бы 1 дозу (n=13,756, >99%) Не получили ни одной дозы (n=24)
<b>Преждевременно прекратили лекарство (n=1682, 12%)</b> Из-за неблагоприятного события (n=628) По желанию пациента (n=786) По решению врача (n=34) В соответствии с критериями протокола (n=14) Из-за закрытия центра / по решению спонсора (n=22) Другие причины (n=198)	<b>Преждевременно прекратили лекарство (n=1746, 13%)</b> Из-за неблагоприятного события (n=581) По желанию пациента (n=881) По решению врача (n=47) В соответствии с критериями протокола (n=11) Из-за закрытия центра / по решению спонсора (n=37) Другие причины (n=189)
<b>Умерли во время наблюдения (n=444, 3.2%)</b> <b>Отозвали согласие (n=88, 0.6%)</b> Жизненный статус известен (n=58) Согласно поиску не зарегистрирован как умерший (n=3) Жизненный статус не известен (n=27) <b>Утеряны для наблюдения (n=5, &lt;0.1%)</b>	<b>Умерли во время наблюдения (n=426, 3.1%)</b> <b>Отозвали согласие (n=105, 0.8%)</b> Жизненный статус известен (n=86) Согласно поиску не зарегистрирован как умерший (n=1) Жизненный статус не известен (n=18) <b>Утеряны для наблюдения (n=13., &lt;0.1%)</b>
<b>Включены в первичный анализ эффективности (n=13784)</b> <b>Включены в первичный анализ безопасности (n=13769)</b> •Исключены, не принимали исследуемое лекарство (n=15)	<b>Включены в первичный анализ эффективности (n= 13780)</b> <b>Включены в первичный анализ безопасности (n=13,756)</b> • Исключены, не принимали исследуемое лекарство (n=24)

*Sabatine MS et al for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Published on March 17,2017, at NEJM.org. Supplemental Figure S1*

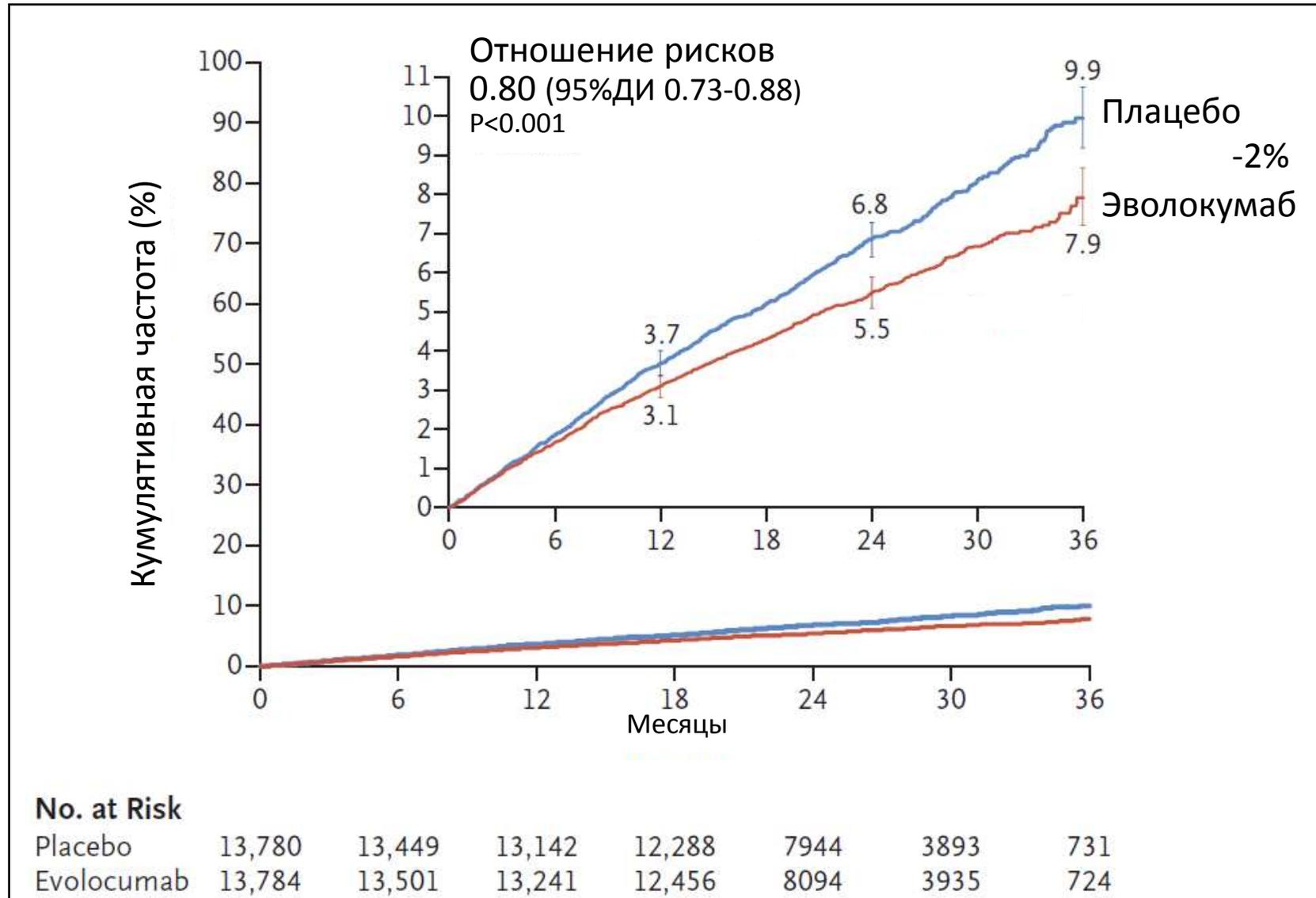
# FOURIER. Изменения уровня ХС ЛНП (медианы)



# FOURIER. Первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация из-за НС, или коронарная реваскуляризация)



# FOURIER. Ключевая вторичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, или инсульт)



Sabatine MS et al for the FOURIER Steering Committee and Investigators. published on March 17,2017, at NEJM.org.

## FOURIER. Смерти

	Эволокумаб (N = 13,784)	Плацебо (N = 13,780)	Отношение рисков (95% ДИ)	P
<b>Сердечно-сосудистая (СС) смерть</b>	251 (1.8)	240 (1.7)	<b>1.05</b> (0.88–1.25)	0.62
От ИМ	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
От инсульта	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Другая СС смерть	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
<b>Смерть от всех причин</b>	444 (3.2)	426 (3.1)	<b>1.04</b> (0.91–1.19)	0.54

*Sabatine MS et al for the FOURIER Steering Committee and Investigators. published on March 17, 2017, at NEJM.org.*

*Из таблицы 2*

# Результаты FOURIER. Комментарии

## Достаточно ли снижение сердечно-сосудистого риска препаратом Репата, чтобы сделать соотношение цена-качество эффективным?

### Аналитики говорят: нет.

Did Amgen's Repatha cut CV risks enough to make it cost-effective? Analysts say no.  
by Tracy Staton | Mar 17, 2017 7:38am (www.fiercepharma.com)

.... Действие лекарства на первичную конечную точку ... – снижение на 15%,  
и отсутствие уменьшения риска сердечной смерти,  
вызвали скептицизм среди аналитиков, экспертов по ценообразованию, и инвесторов.  
Акции Amgen снизились более чем на 6% на момент публикации

... But the drug's performance on the primary endpoint, a composite measure, came in at a 15% reduction, and it didn't deliver a decrease specifically in cardiac death risk. Those figures triggered skepticism among analysts, pricing experts and investors;  
Amgen's shares were down by more than 6% at press time.

[http://www.fiercepharma.com/pharma/amgen-plots-new-payer-assault-after-repatha-slashes-heart-attack-risks-by27?mkt\\_tok=eyJpIjoiWldSbVpUazFOV1ppTVdVMClSnQiOiJyMEg2MjY5UzYkdib2FZT2REeUVIRktySFB2a1kwS21wUXNCSitjdU9RODczaUJaZ1lmUFJIRFZJdGppZHILSVNqT01sWEedKYXY5c3RSRIJb2lXanREWTV2TW9ENHVmeXlYRVp0NHcwMURxWW1YOEpUVGZ6MjZRSmJkdElbCj9&mrkid=828643&utm\\_medium=nl&utm\\_source=internal](http://www.fiercepharma.com/pharma/amgen-plots-new-payer-assault-after-repatha-slashes-heart-attack-risks-by27?mkt_tok=eyJpIjoiWldSbVpUazFOV1ppTVdVMClSnQiOiJyMEg2MjY5UzYkdib2FZT2REeUVIRktySFB2a1kwS21wUXNCSitjdU9RODczaUJaZ1lmUFJIRFZJdGppZHILSVNqT01sWEedKYXY5c3RSRIJb2lXanREWTV2TW9ENHVmeXlYRVp0NHcwMURxWW1YOEpUVGZ6MjZRSmJkdElbCj9&mrkid=828643&utm_medium=nl&utm_source=internal)

# Результаты FOURIER. Комментарии

## 10 быстрых мыслей о FOURIER

Ten Quick Thoughts on FOURIER, Dr. J. Mandrola, March 17, 2017

«...

9. Заслуживает упоминания краткость наблюдения в FOURIER. Кривые Каплан-Мейер как для первичной, так и для вторичной конечных точек выглядят расходящимися со временем. Биологически это имеет смысл, так как достоинства экспозиции к [низкому] ЛНП накапливаются со временем. Но также будут и потенциальные побочные эффекты, такие, как диабет и нейрокогнитивные эффекты. Средний возраст пациентов в FOURIER был 63 года.

Снижение ЛНП – это предложение не на два года.

Сердце и кровеносные сосуды - не единственные важные части организма».

9. The shortness of follow-up of FOURIER deserves mention. On the upside, the Kaplan Meier curves for both the primary and secondary end points looked to be separating over time. This makes sense biologically, as the benefits of exposure to LDL would accrue over time. But so would potential side effects, such as diabetes and neurocognitive effects. The mean age of patients in FOURIER was 63 years; LDL lowering is not a 2-year proposition. The heart and blood vessels are not the only important parts of the body

<http://www.medscape.com/>

# Результаты FOURIER. Комментарии

## 10 быстрых мыслей о FOURIER

Ten Quick Thoughts on FOURIER, Dr. J. Mandrola, March 17, 2017

«...

10. Мы не можем позволить себе ингибиторы PCSK9 по их текущей цене.

Под «мы» я подразумеваю как отдельных людей, так и нашу систему здравоохранения.

Если наша модель здравоохранения - это «плата за результат»\* -

то 1% - 2% уменьшения несмертельных событий чего-то стоят.

Но они не стоят многих тысяч долларов в год».

10. *We can't afford PCSK9 inhibitors at their current price.* By we, I mean either individuals or our healthcare system. If our model of healthcare is pay for value, 1% to 2% reductions in nonfatal events are worth something. But they are not worth many thousands of dollars per year.

\* Не совсем точный, но близкий по смыслу перевод формулировки «pay for value»

<http://www.medscape.com/>

# Результаты FOURIER и EBBINGHAUS\*. Комментарии.

Robert A. Harrington; Clyde W. Yancy  
March 23, 2017

«FOURIER/EBBINGHAUS: Пока всё хорошо  
Но можем ли мы себе это позволить?»

FOURIER/EBBINGHAUS: So Far, So Good. But Can We Afford It?

[http://www.medscape.com/viewarticle/877613#vp\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/877613#vp_3)

- \* Подисследование в FOURIER. Оценка когнитивной функции у пациентов (n=1974) с известным сердечно-сосудистым заболеванием на фоне статинов, наблюдавшихся до 20 мес.
1. Не было разницы между эволокумабом и плацебо:
    - а) по батарее когнитивных тестов;
    - б) по сообщённым пациентом сведениям о повседневной познавательной способности;
    - в) по сообщённым врачами неблагоприятным когнитивным событиям.
  2. Не было указаний на различия в когнитивных тестах в зависимости от достигнутого самого низкого уровня ХСЛНП, даже <25 мг/дл (<0.65 ммоль/л).

[http://clinicaltrialresults.org/Slides/ACC2017/EBBINGHAUS\\_Giugliano.pdf](http://clinicaltrialresults.org/Slides/ACC2017/EBBINGHAUS_Giugliano.pdf)  
*Giugliano RP et al. ACC 2017 Scientific Sessions; Abstract 17-LB-16161-AC.*

Результаты FOURIER. *Некоторые последствия*  
Amgen делает скидку на холестеринное лекарство,  
НО плательщики хотят большего  
Amgen Discounts Cholesterol Drug, but Payers Want More

Reuters Health Information. By Deena Beasley and Caroline Humer, March 20, 2017

Amgen продаёт своё снижающее холестерин лекарство Репата (эволокумаб) со скидкой около 30% от цены по прейскурунту (каталогу) в США 14000 \$ в год, но администраторы наиболее крупных программ оплаты прописанных лекарств заявляют, что хотят более низкой цены, так как новые данные дали основания предполагать, что число пациентов, которые должны лечиться этим лекарством, увеличится.

Amgen Inc sells its cholesterol-lowering drug Repatha (evolocumab) at a discount of about 30 percent to its U.S. list price of \$14,000 a year, but the largest pharmacy benefit managers say they want lower prices after new data suggested more patients should be treated with the drug

[http://www.medscape.com/viewarticle/877396?nlid=113516\\_3863&src=WNL\\_mdplsfeat\\_170321\\_mscpedit\\_card&spon=2&impID=1312558&faf=1](http://www.medscape.com/viewarticle/877396?nlid=113516_3863&src=WNL_mdplsfeat_170321_mscpedit_card&spon=2&impID=1312558&faf=1)

Результаты FOURIER. Комментарии.  
Альтернатива FOURIER: диета и упражнения vs ингибитор PCSK9  
Alt FOURIER: Diet and Exercise vs PCSK9i?  
*Melissa Walton-Shirley, 24 марта 2017*

«Вели бы мы такой разговор о маргинальных преимуществах, если бы в этом испытании была группа Средиземноморской диеты и 30 минутных физических упражнений 5 дней в неделю?  
Не думаю.

Если бы они следовали Средиземноморской диете и выполняли физические упражнения, результаты в этой когорте были бы поразительными. Что транслировалось бы  
во много меньшие затраты на эту молекулу [эволокумаб] в следующие 10-15 лет.

Мы должны вернуться назад к образованию детей в начальной школе  
и преподавать им о предупреждении и распознавании болезней,  
о том, как питаться, как выполнять физические упражнения.  
Вот на что мы должны расходовать деньги».