



Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial

Deepak L Bhatt, MD, MPH, Ph. Gabriel Steg, MD, Michael Miller, MD,

Eliot A. Brinton, MD, Terry A. Jacobson, MD, Steven B. Ketchum, PhD,

Ralph T. Doyle, Jr., BA, Rebecca A. Juliano, PhD, Lixia Jiao, PhD,

Craig Granowitz, MD, PhD, Jean-Claude Tardif, MD, Christie M. Ballantyne, MD,

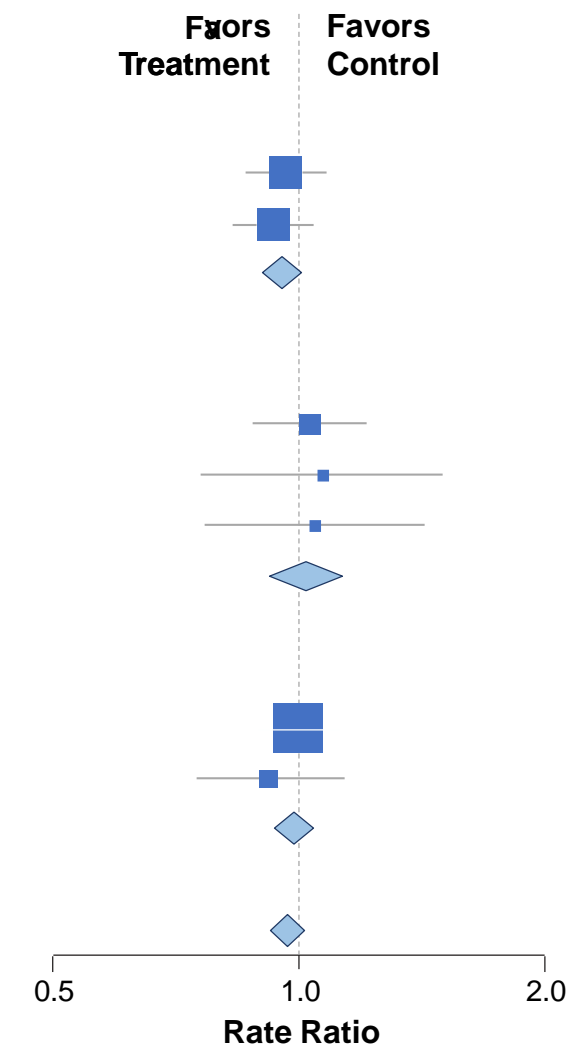
on Behalf of the REDUCE-IT Investigators



Směs omega-3 mastných kyselin v nízké dávce nepřináší žádný KV prospěch



Source	No. of Events (%)		Rate Ratios (CI)
	Treatment	Control	
Coronary heart disease			
Nonfatal myocardial infarction	1121 (2.9)	1155 (3.0)	0.97 (0.87–1.08)
Coronary heart disease	1301 (3.3)	1394 (3.6)	0.93 (0.83–1.03)
Any	3085 (7.9)	3188 (8.2)	0.96 (0.90–1.01)
			<i>P</i> =.12
Stroke			
Ischemic	574 (1.9)	554 (1.8)	1.03 (0.88–1.21)
Hemorrhagic	117 (0.4)	109 (0.4)	1.07 (0.76–1.51)
Unclassified/other	142 (0.4)	135 (0.3)	1.05 (0.77–1.43)
Any	870 (2.2)	843 (2.2)	1.03 (0.93–1.13)
			<i>P</i> =.60
Revascularization			
Coronary	3044 (9.3)	3040 (9.3)	1.00 (0.93–1.07)
Noncoronary	305 (2.7)	330 (2.9)	0.92 (0.75–1.13)
Any	3290 (10.0)	3313 (10.2)	0.99 (0.94–1.04)
			<i>P</i> =.60
Any major vascular event	5930 (15.2)	6071 (15.6)	0.97 (0.93–1.01)
			<i>P</i> =.10



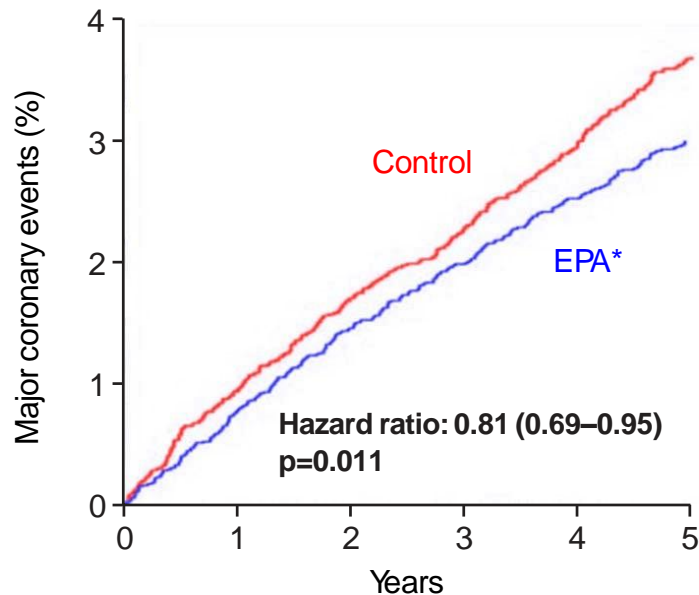
Adapted from Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: **Meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals**. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225-234. [

Studie JELIS u japonské hypercholesterolemické populace naznačila pokles KV rizika po EPA

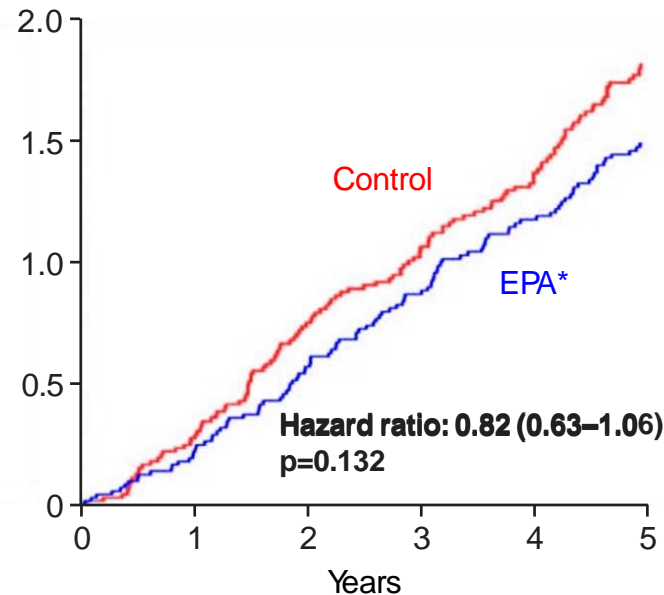


Kaplan-Meierovy křivky incidence koronárních příhod

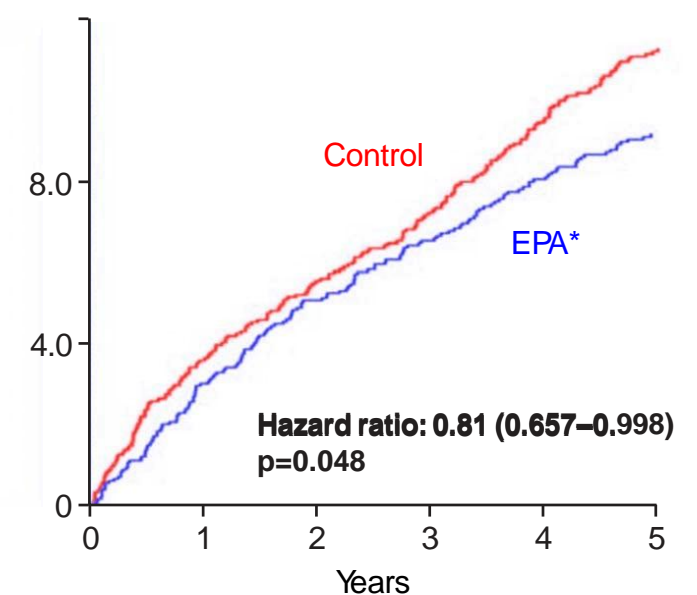
Celá populace



Primárně preventivní kohorta



Sekundárně preventivní kohorta



Numbers at risk

Control group	9319	8931	8671	8433	8192	7958
Treatment group	9326	8929	8658	8389	8153	7924

	7478	7204	7103	6841	6678	6508
	7503	7210	7020	6823	6649	6482

	1841	1727	1658	1592	1514	1450
	1823	1719	1638	1566	1504	1442

*1.8 g/day

Adapted from Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090-1098.

Hlavní kritéria pro zařazení

REDUCE-IT

-
1. Věk ≥ 45 let při prokázaném KVO (sekundárně preventivní kohorta) *nebo* věk ≥ 50 let u nemocných s DM a ≥ 1 další rizikový faktor KVO (primárně preventivní kohorta).
 2. Koncentrace TAG na lačno $\geq 1,52$ - $< 5,63$ mmol/l (≥ 100 - < 500 mg%).
 3. LDL-cholesterol $> 1,06$ - $\leq 2,59$ mmol/l (> 40 - ≤ 100 mg%) na stabilní statinové léčbě (+ ev. ezetimib) po dobu min. 4 týdnů před měřením kvalifikujícím pro randomizaci.
-

*

Hlavní kritéria pro nezařazení

REDUCE-IT

1. Těžké srdeční selhání (tř. NYHA IV)
 2. Závažné jaterní onemocnění
 3. Anamnéza pankreatitidy
 4. Hypersenzitivita k rybám a/nebo rybímu tuku
-

Uspořádání studie



Země	11
Centra	473

Screened
N=19,212

Screen Fails N=11,033*	
Incl./Excl. criteria not met	10,429
Withdrawal of consent	340
Adverse event	13
Primary Prevention category closed	4
Death	5
Lost to follow-up	108
Enrollment closed	3
Other	135

*4 patients presented 2 screen failure reasons.

Randomized
N = 8 179
(43% of screened)

EPA
N=4089 (100%)

Placebo
N=4090 (100%)

Completed Study N=3684 (90.1%)

Completed Study N=3630 (88.8%)

Early Discontinuation from Study N=405 (9.9%)

Early Discontinuation from Study N=460 (11.2%)

Actual vs. potential total follow-up time (%)	93.6%
Known vital status	4083 (99.9%)

Actual vs. potential total follow-up time (%)	92.9%
Known vital status	4077 (99.7%)

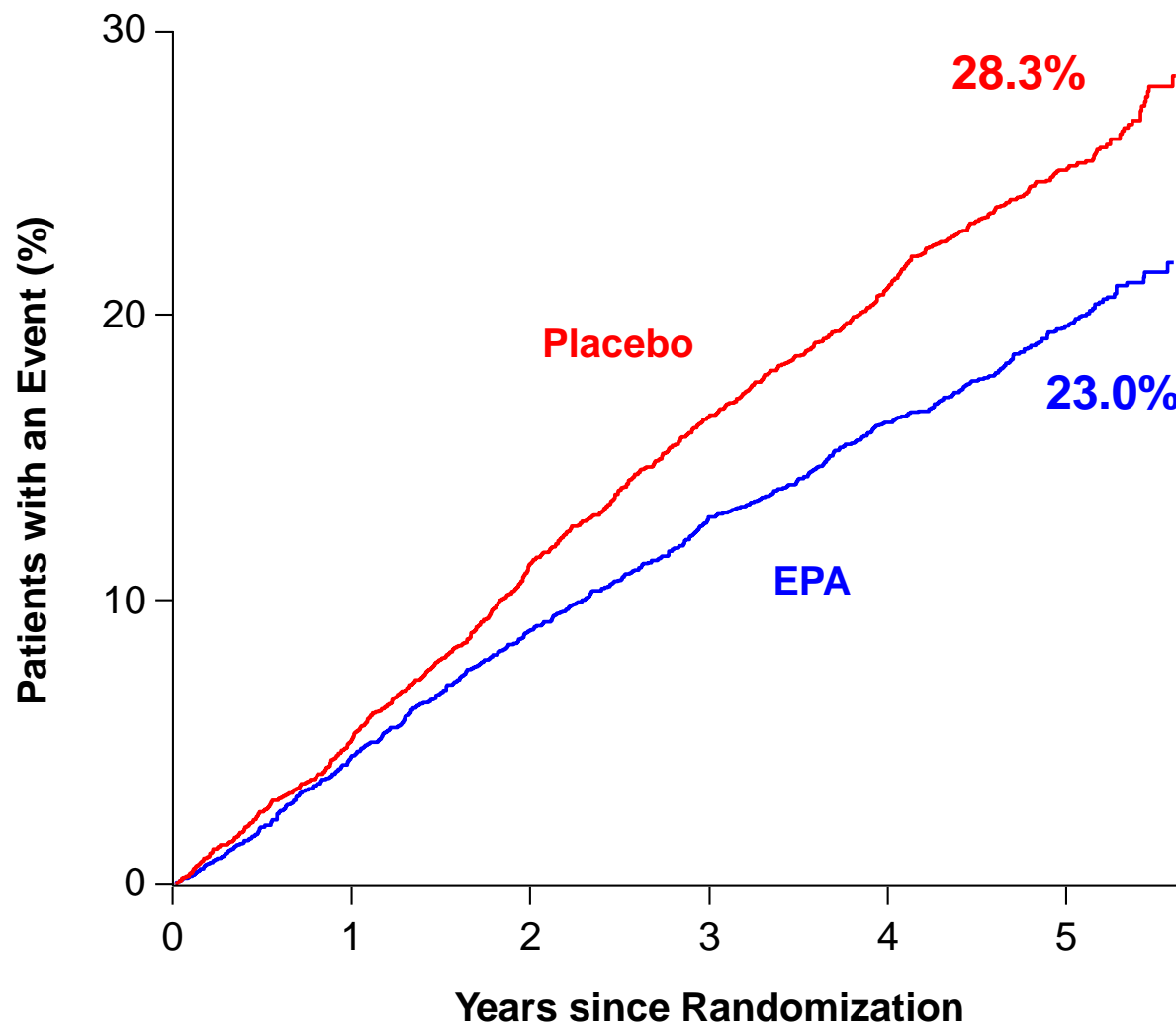
Změna biomarkerů od vstupu do studie do 1 roku

Biomarker*	EPA (N=4089) Median		Placebo (N=4090) Median		Median Between Group Difference at Year 1		
	Baseline	Year 1	Baseline	Year 1	Absolute Change from Baseline	% Change from Baseline	% Change P-value
Triglycerides (mg/dL)	216.5	175.0	216.0	221.0	-44.5	-19.7	<0.0001
Non-HDL-C (mg/dL)	118.0	113.0	118.5	130.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C (mg/dL)	74.0	77.0	76.0	84.0	-5.0	-6.6	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.0	39.0	40.0	42.0	-2.5	-6.3	<0.0001
Apo B (mg/dL)	82.0	80.0	83.0	89.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP (mg/L)	2.2	1.8	2.1	2.8	-0.9	-39.9	<0.0001
Log hsCRP (mg/L)	0.8	0.6	0.8	1.0	-0.4	-22.5	<0.0001
EPA (µg/mL)	26.1	144.0	26.1	23.3	+114.9	+358.8	<0.0001

*Apo B and hsCRP were measured at Year 2.

Primární endpoint:

KV-úmrť, IM, CMP, koronární revask. a nestabilní AP



HR = 0,75
(95% CI: 0,68–0,83)

RRR = 24,8%

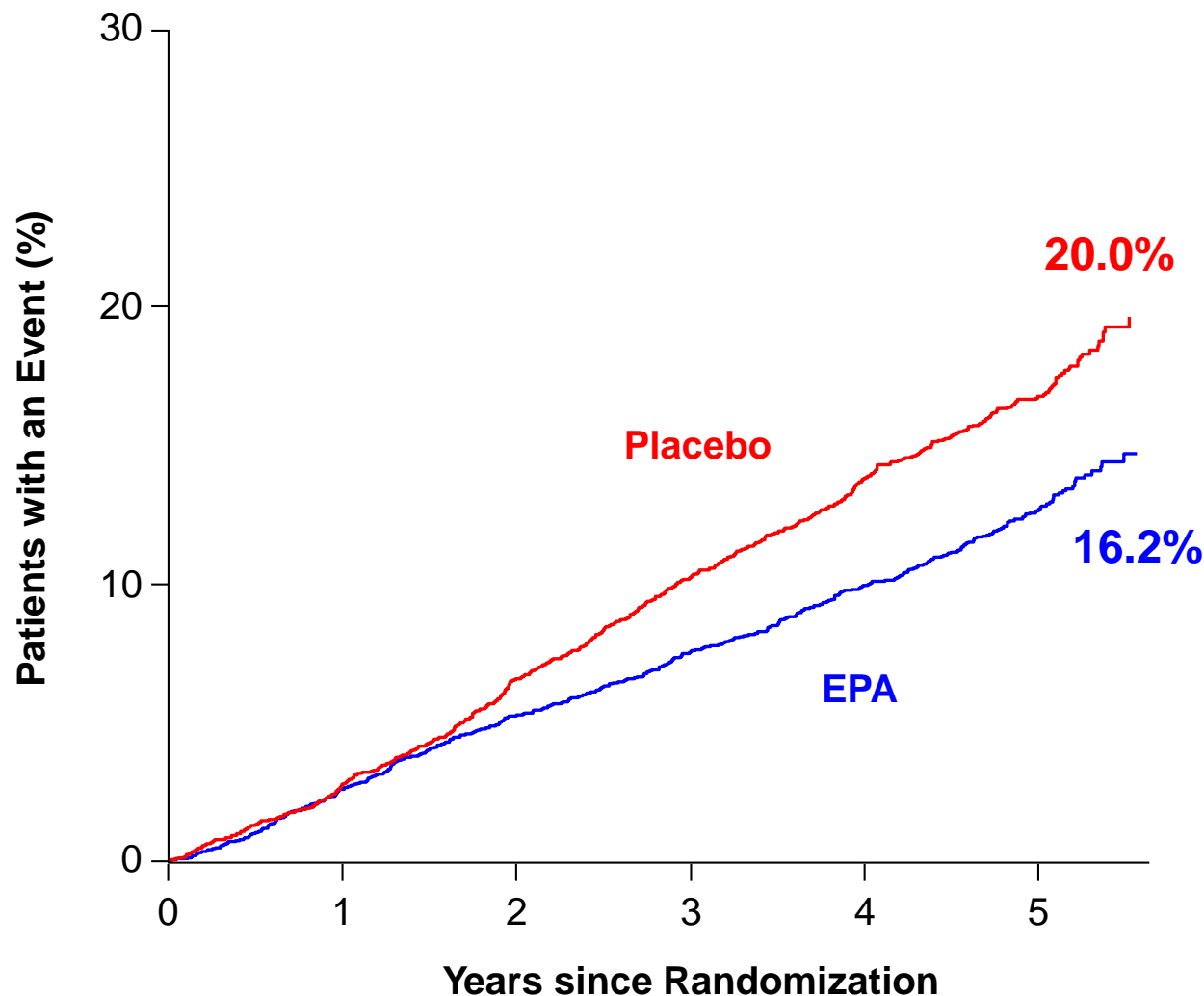
ARR = 4,8%

NNT/5 let = 21

P = 0,00000001

Klíčový sekundární endpoint

KV-úmrťí, IM, CMP



HR = 0,74
(95% CI = 0,65–0,83)

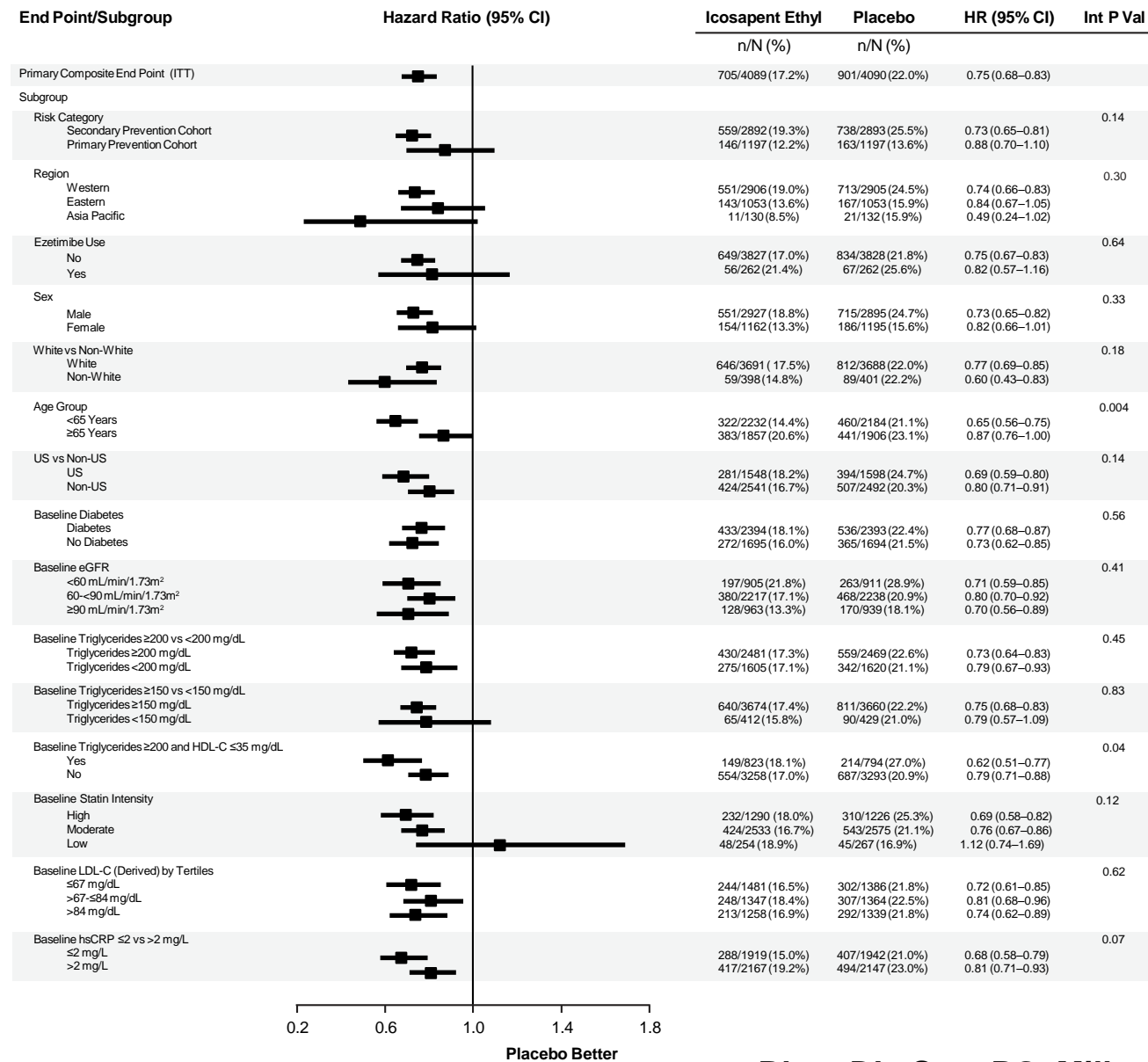
RRR = 26,5%

ARR = 3,6%

NNT/5 let = 28

P = 0,0000006

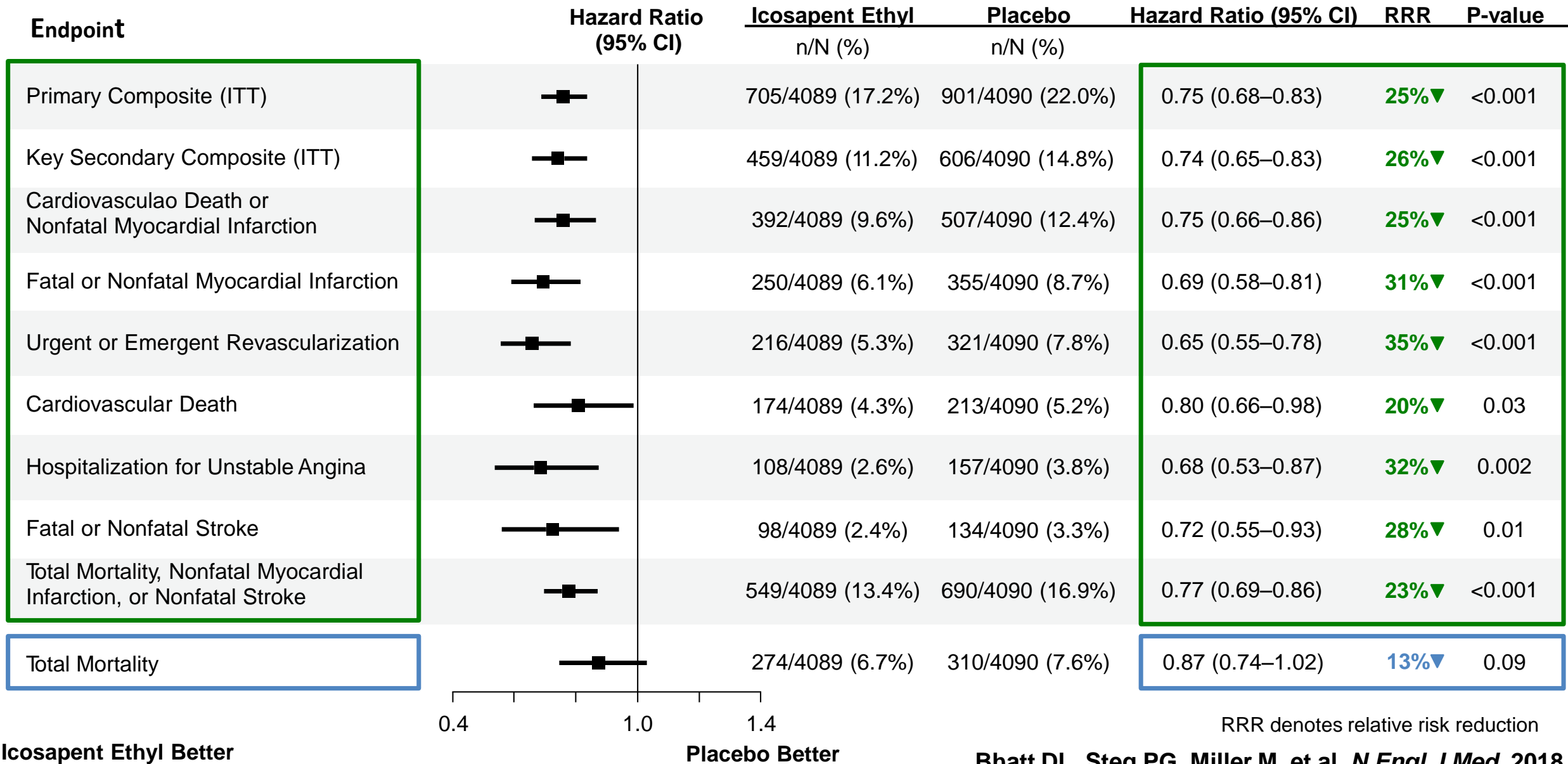
Primární endpoint – podskupinová analýza



Icosapent Ethyl Better

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. *N Engl J Med.* 2018.

Předem specifikované hierarchické testování



Nežádoucí účinky při léčbě

	EPA (N=4089)	Placebo (N=4090)	P-value
Subjects with at Least One AE, n (%)	3343 (81.8%)	3326 (81.3%)	0.63
Serious AE	1252 (30.6%)	1254 (30.7%)	0.98
AE Leading to Withdrawal of Study Drug	321 (7.9%)	335 (8.2%)	0.60
Serious AE Leading to Withdrawal of Study Drug	88 (2.2%)	88 (2.2%)	1.00
Serious AE Leading to Death	94 (2.3%)	102 (2.5%)	0.61

Závažné krvácení

	EPA (N=4089)	Placebo (N=4090)	P-value
Bleeding related disorders	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
Gastrointestinal bleeding	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
Central nervous system bleeding	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
Other bleeding	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19

- No fatal bleeding events in either group
- Adjudicated hemorrhagic stroke - no significant difference between treatments (13 icosapent ethyl versus 10 placebo; P=0.55)

Nejčastější NÚ

($\geq 5\%$ nebo signifikantní rozdíl)

Preferred Term	EPA (N=4089)	Placebo (N=4090)	P-value
Diarrhea	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
Peripheral edema	267 (6.5%)	203 (5.0%)	0.002
Constipation	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
Atrial fibrillation	215 (5.3%)	159 (3.9%)	0.003
Anemia	191 (4.7%)	236 (5.8%)	0.03

Závěry

Při srovnání s placebem snížila EPA v dávce 4 g/den významně výskyt KV-příhod o **25%** včetně:

- snížení KV-mortality o 20%
- snížení výskytu IM o 31%
- snížení výskytu CMP o 28%

Současně měla EPA nízký výskyt NÚ včetně:

- malého, ale statisticky významného vzestupu výskytu fibrilace síní
- statisticky nevýznamného nárůstu závažného krvácení

Při podskupinové analýze byla zjištěna konzistentní účinnost u všech sledovaných podskupin včetně:

- primárně i sekundárně preventivní kohorty
- nemocných se vstupní koncentrací TAG $\geq 1,52$ - $< 5,63$ mmol/l



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D.,
Eliot A. Brinton, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D.,
Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixia Jiao, Ph.D.,
Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and
Christie M. Ballantyne, M.D., for the REDUCE-IT Investigators*

Article available at <https://www.nejm.org>
Slides available for download at <https://professional.heart.org>
or at <https://www.ACC.org>