Modeling & Simulation Decisions

Влияние гипохолестеринемических терапий на индивидуальные компоненты MACE: мета-анализ и мета-регрессия

Софронова Алина, Борис Шульгин, Соколов Виктор

M&S Decisions LLC, НТИ «Сириус», Сеченовский университет

Ноябрь 2022

BIOMAT 2022

Сердечно-сосудистые заболевания - главная причина смертности в России и мире

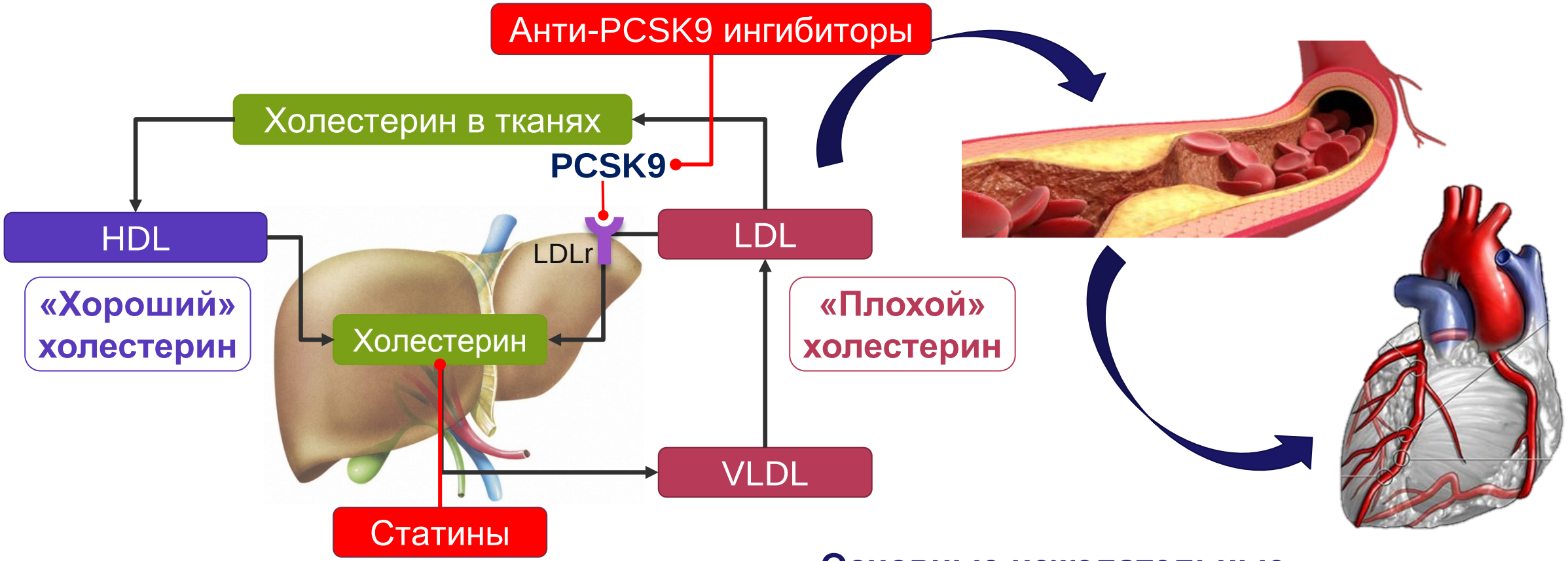
Список патологий:

- ИБС (ишемическая болезнь сердца): инфаркт, стенокардия
- цереброваскулярные заболевания
- артериальная гипертензия
- патологии периферического кровотока
- …

Основные причины возникновения:

- наследственность
- вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, малоподвижный образ жизни
- нарушение баланса холестерина в организме

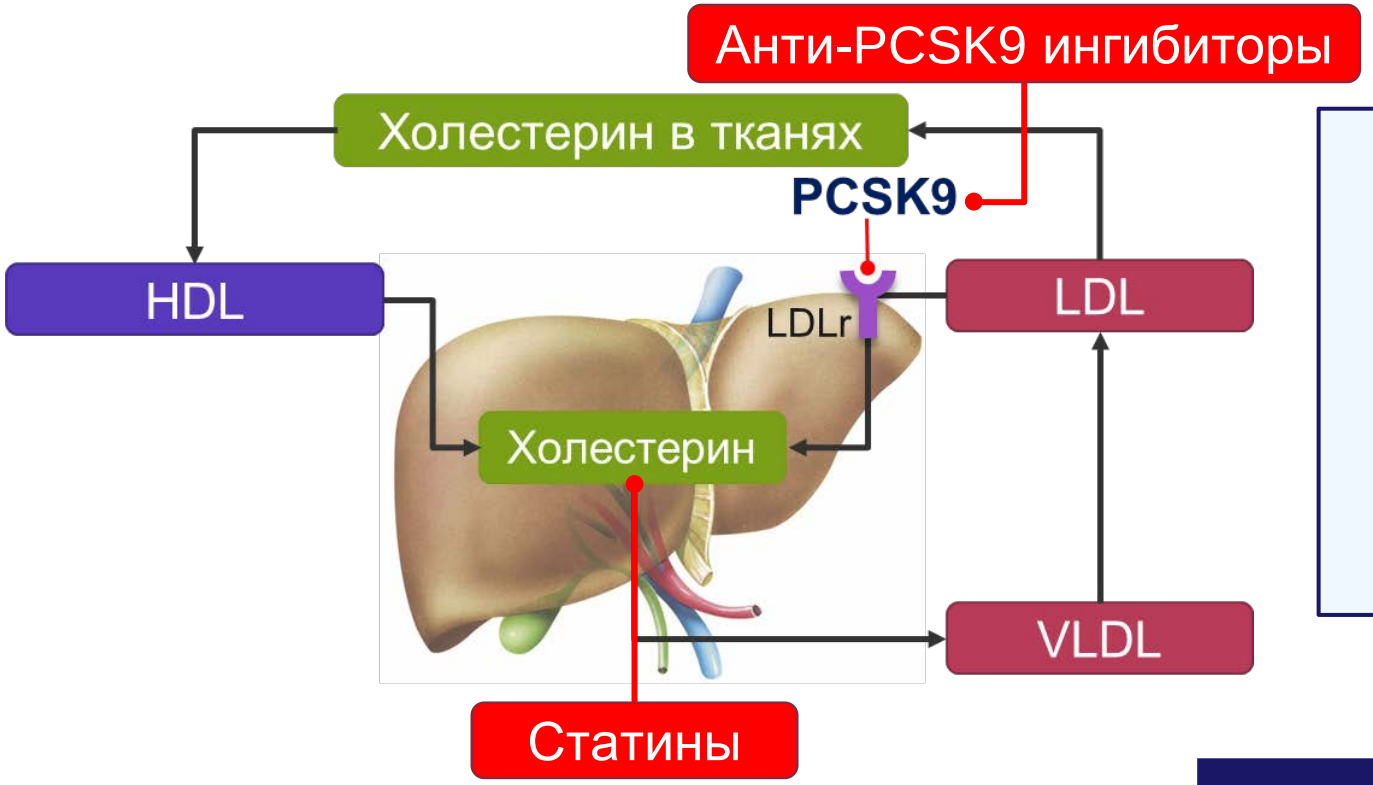
Высокий уровень холестерина в плазме крови хорошо известный фактор MACE



LDL – липопротеины низкой плотности
VLDL – липопротеины очень низкой плотности
HDL – липопротеины высокой плотности

Основные нежелательные сердечно-сосудистые явления Major adverse cardiovascular events (MACE)

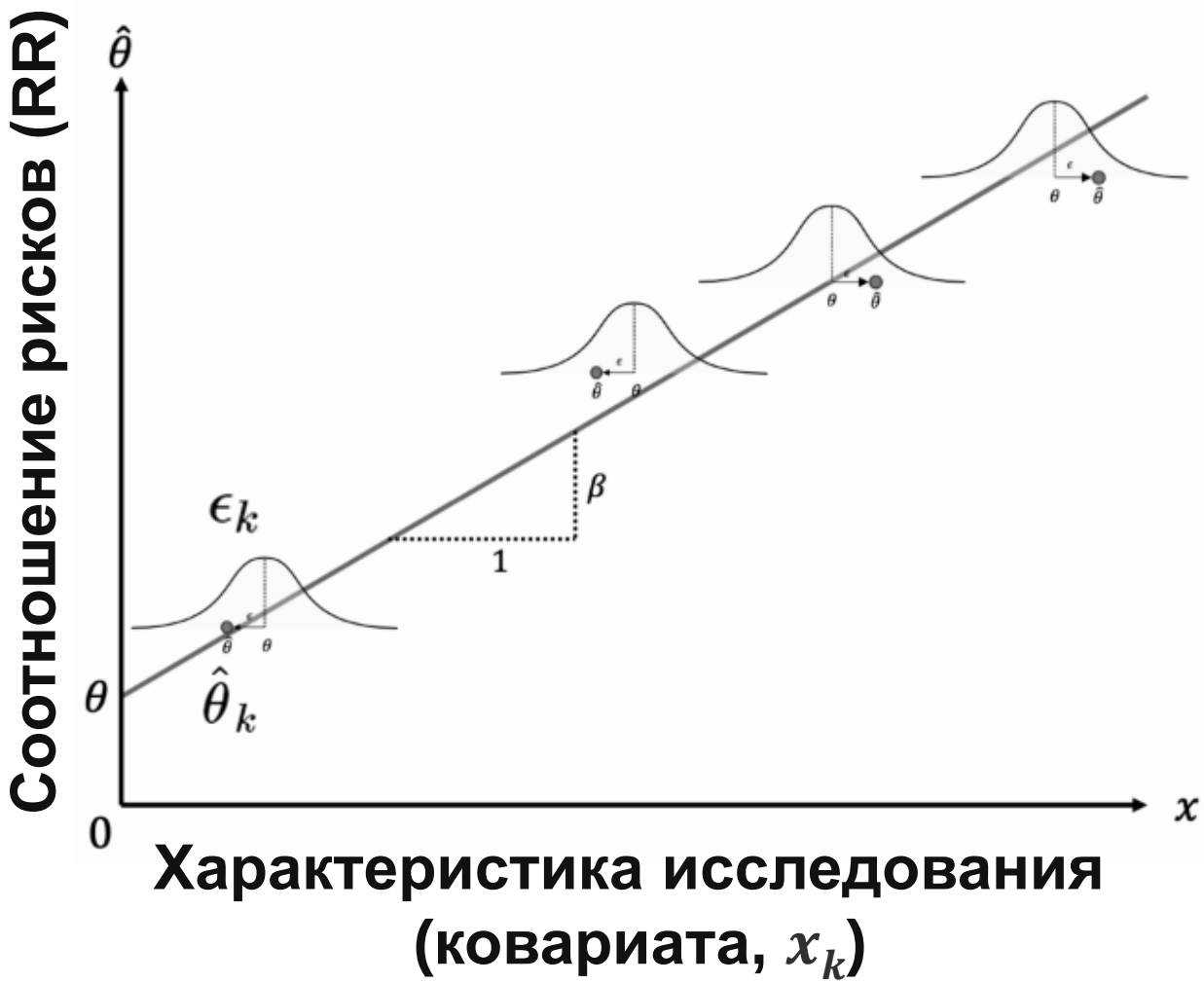
Цель исследования



- **Связаны ли биомаркеры дислипидемии с частотой MACE?**
- **Одинаков ли эффект на MACE у гипохолестеринемических препаратов с различными механизмом действия?**

Мета-регрессия частот индивидуальных компонентов MACE в зависимости от биомаркеров дислипидемии при лечении статинами, анти-PCSK9 антителами и анти-PCSK9 миРНК

Методология мета-регрессии со смешанными эффектами



Расчет RR:

	MACE	Total
Control	n_c	N_c
Treatment	n_t	N_t

$$RR = \frac{n_t}{N_t} \Big/ \frac{n_c}{N_c}$$

Формула мета-регрессии:

$$\hat{\theta}_k = \theta + \beta x_k + \epsilon_k + \zeta_k$$

ζ_k - *гетерогенность между исследованиями,* $\sim N(0, \tau^2)$

ϵ_k - *гетерогенность внутри исследования,* $\sim N(0, \sigma^2)$

Расчет x_k:

$x_k = \Delta COV = (COV_{Endpoint} - COV_{BL})_{TRT} - (COV_{Endpoint} - COV_{BL})_{COMP}$

$x_k = COV_{BL}$, либо категориальная величина

Методология мета-анализа

Согласно протоколу PRISMA

Систематический обзор литературы

Критерии: терапия, характеристики пациентов и т.д.
Источники:
- *Статьи:* **PubMed**
- *Клинические испытания:* **ClinicalTrials.gov**
- *Ранее опубликованные* ***мета-анализы*** *и* ***обзоры***

Ключевые слова, команды, дата поиска должны быть задокументированы

Проверка соответствия с существующими мета-анализами

Библиография

Zotero

Оцифровка

Grafula, PlotDigitizer, etc.

Формирование базы данных

MS Excel ".xlsx"

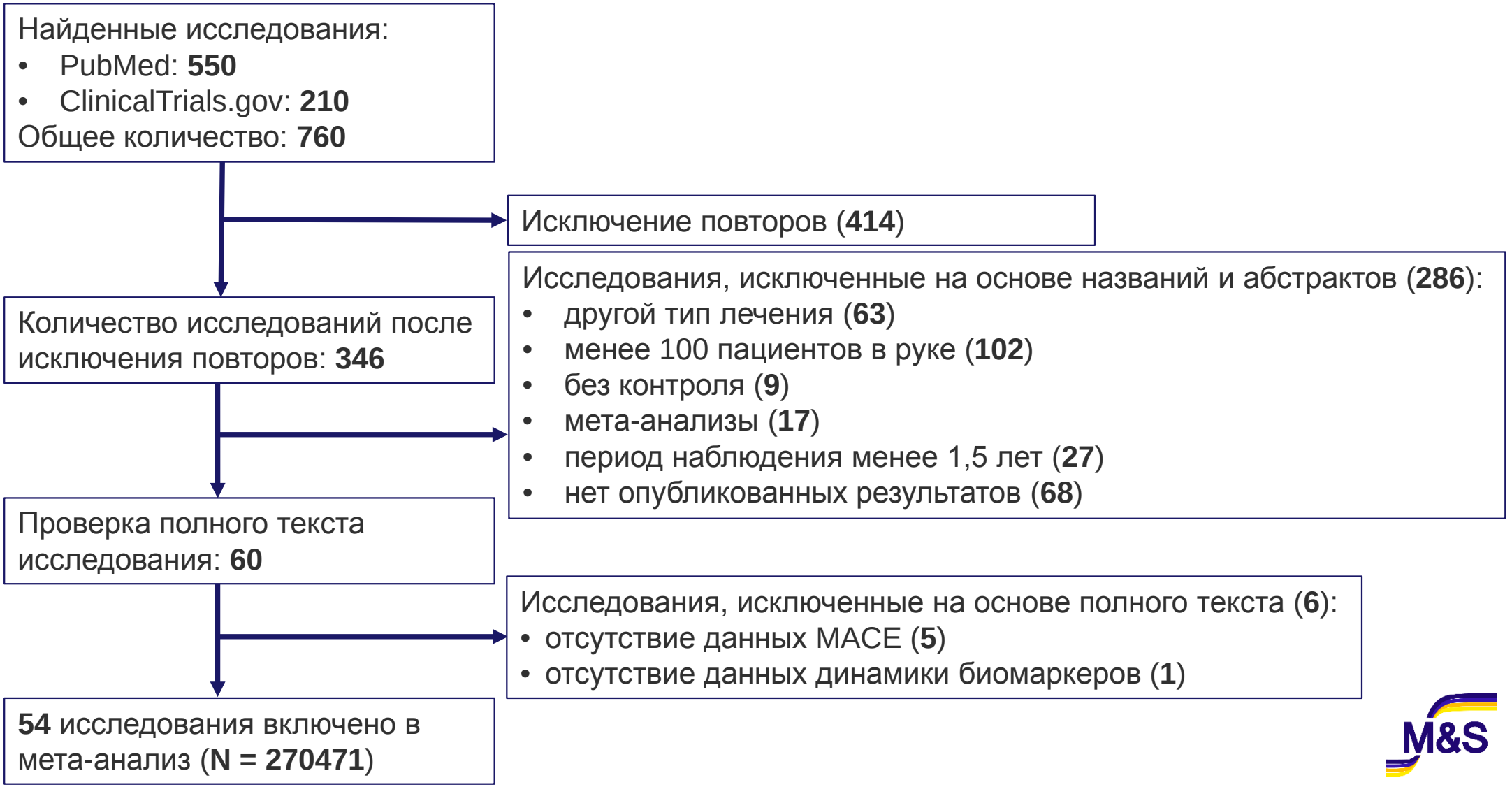
Анализ данных

R software (tidyverse/readxl)

Мета-анализ

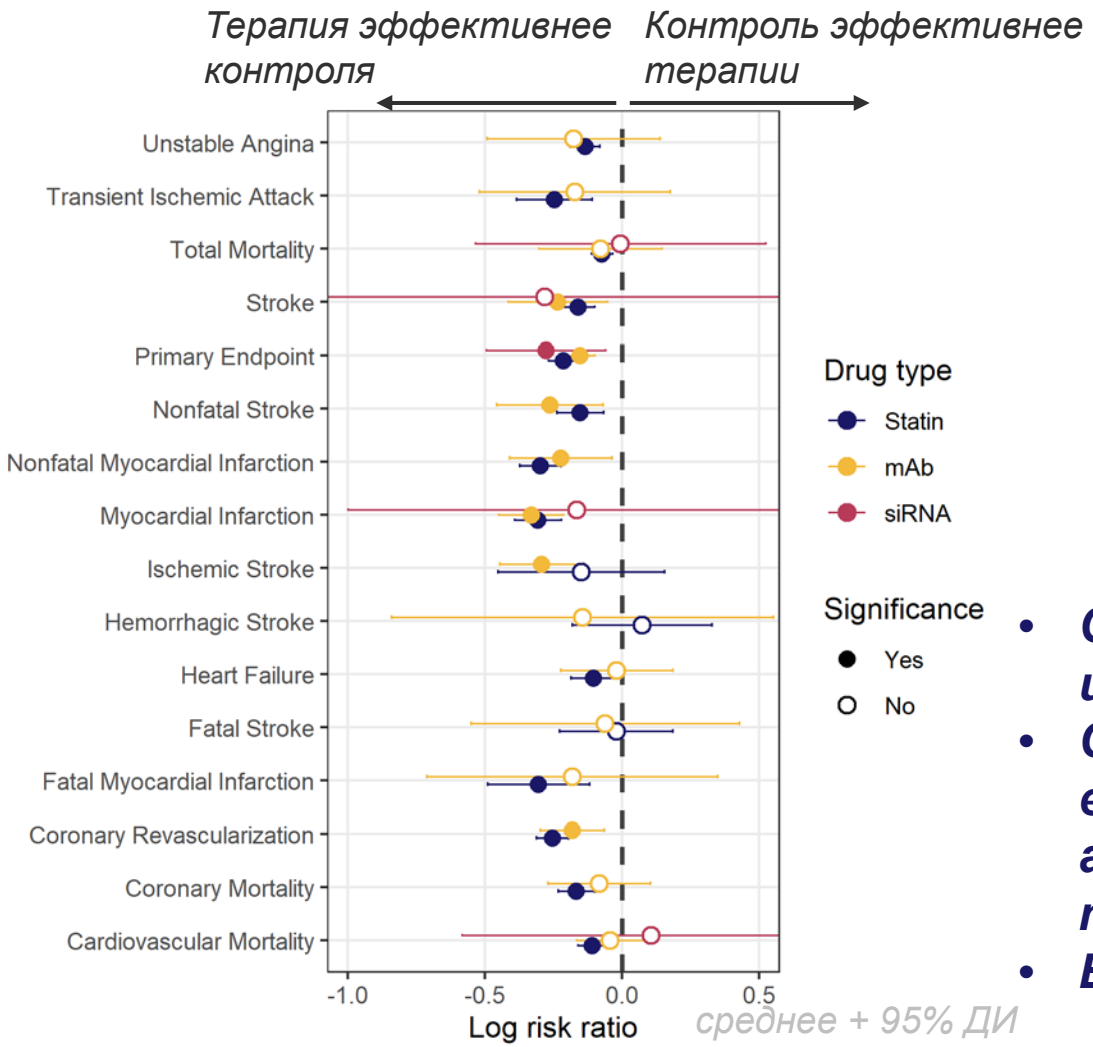
R software (metafor, mice)

Отбор исследований в соответствии с протоколом PRISMA



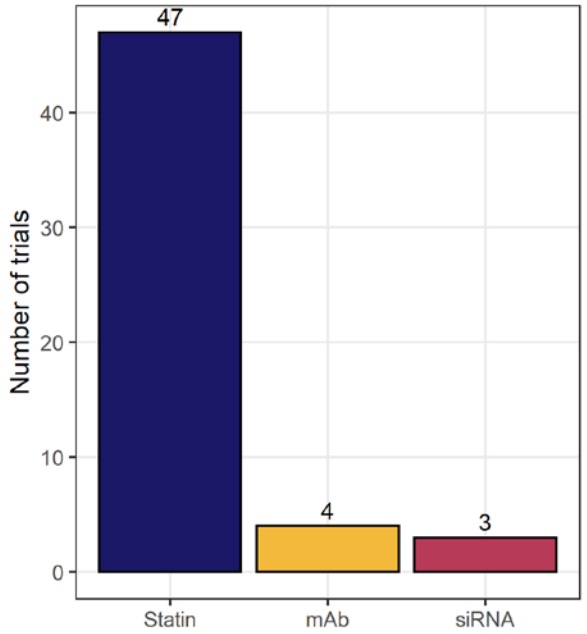
Эксплораторный анализ собранной базы данных

Средний RR по нежелательным явлениям и типам терапий



среднее + 95% ДИ

Распределение исследований по типам терапий



- ***Собранная база данных преимущественно состоит из клинических испытаний статинов***
- ***Статины статистически значимо снижают риск возникновения почти всех компонентов MACE, анти-PCSK9 антитела некоторых из них, миРНК только композитный риск возникновения событий***
- ***Высокая вариабельность данных***

Стратегия поиска оптимальной регрессионной модели

Тестируемые ковариаты:

- *Начальные характеристики пациентов:* LDL, HDL, TG, remC, Age, BMI, SBP, Males (%), Hypertension (%), Diabetes (%), Smokers (%), Prevention category, Renal disease
- *Изменение липидных биомаркеров:* ΔLDL, ΔHDL, ΔTG, ΔremC

Базовая модель
$MACE_j \sim Drug\ type$

p< 0,05

$MACE_j \sim Drug\ type + COV_{ji}$

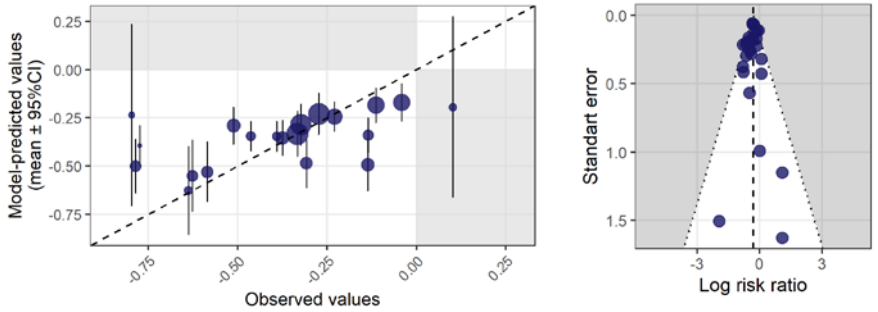
p< 0,05

$MACE_j \sim Drug\ type + COV_{ji} + COV_{ji}{:}\,COV_{jk}$

$MACE_j \sim Drug\ type + \Sigma COV_{ji} + \Sigma COV_{ji}{:}\,COV_{jk}$

Выбор финальной модели:

Диагностика модели



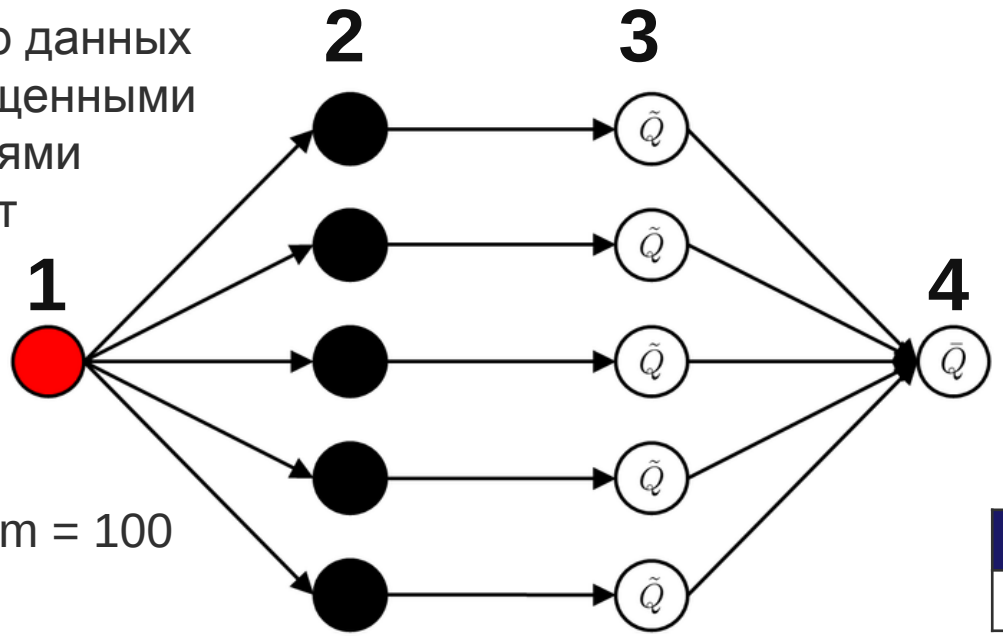
\+ Минимальное количество ковариат +

"backward covariate search" – рекурсивное исключение ковариат

Множественная подстановка пропущенных значений ковариат

Ковариата	Пропущенные значения
ΔremC	14.3%
ΔTG	14.3%
ΔHDL	12.5%
SBP	12.5%
BMI	10.7%
DIABETES, %	7.1%
HYPERTENSION, %	3.6%
SMOKERS, %	3.6%
HDL	1.8%
LDL	1.8%
remC	1.8%
TG	1.8%

1. Набор данных с пропущенными значениями ковариат



2. Подстановка данных методом «predictive mean matching»

3. Оценка параметров для отдельных «полных» наборов данных

4. Объединенная оценка параметров

COV	β	SE	p-value
HDL	-0.018	0.008	0.03

Метод множественной подстановки позволяет использовать все доступные исследования и учитывает вариабельности пропущенных данных

Список финальных моделей

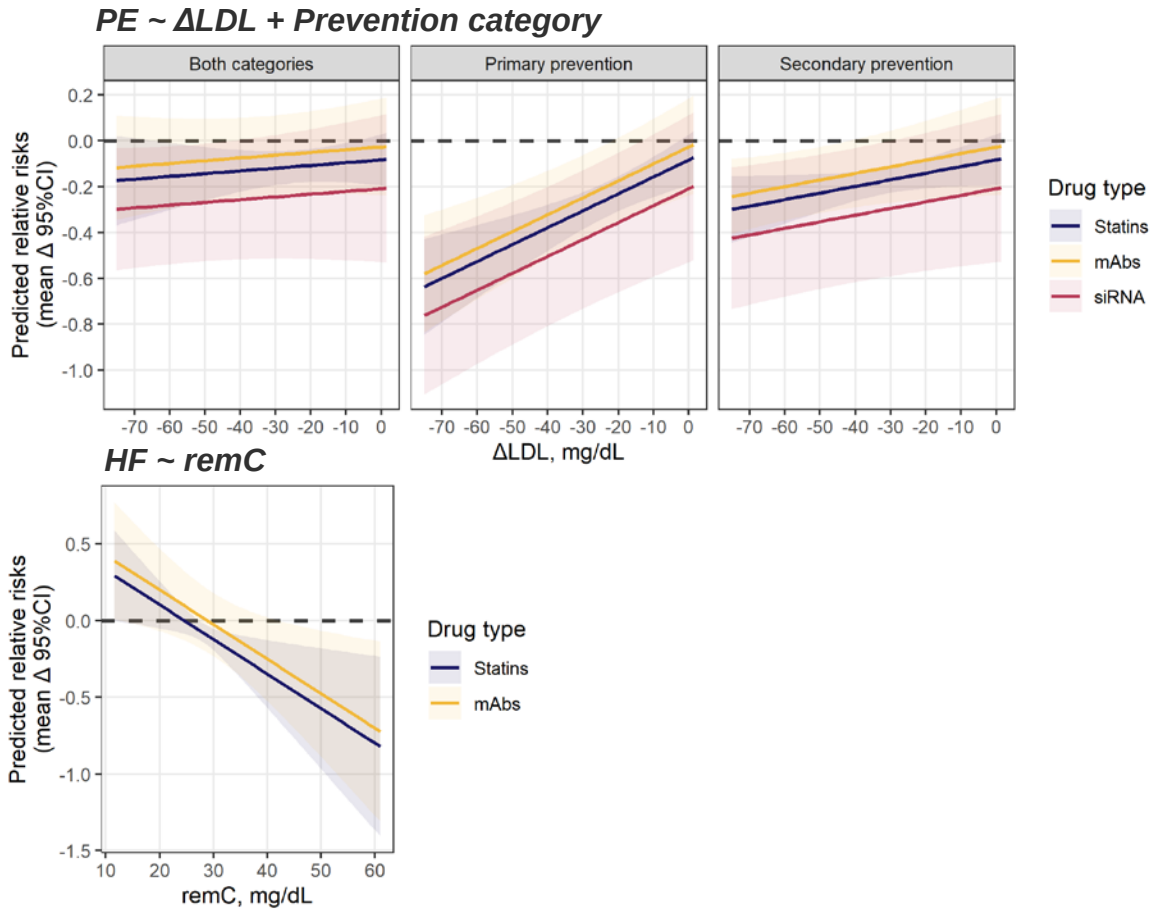
MACE	COV1	COV2
Primary Endpoint	*ΔLDL*	*Prevention*
Nonfatal Myocardial Infarction	*ΔLDL*	*ΔLDL : RD*
Coronary Revascularization	*ΔLDL*	*ΔLDL : HDL*
Heart Failure	*remC*	
Myocardial Infarction	*HDL*	*HDL : Smokers,%*
Total Mortality	*HDL*	
Stroke	*Age : Prevention*	
Ischemic Stroke	*Hypertension,%*	

Ковариаты:

1. «Плохой» холестерин: *ΔLDL, remC*
2. «Хороший» холестерин: *HDL*
3. Хронические заболевания и ассоциированные с ними:
    - *Prevention*
    - *Renal disease*
    - *Hypertension, %*
    - *Smokers, %*
    - *Age*

Уменьшение LDL ассоциировано с уменьшением риска возникновения MACE

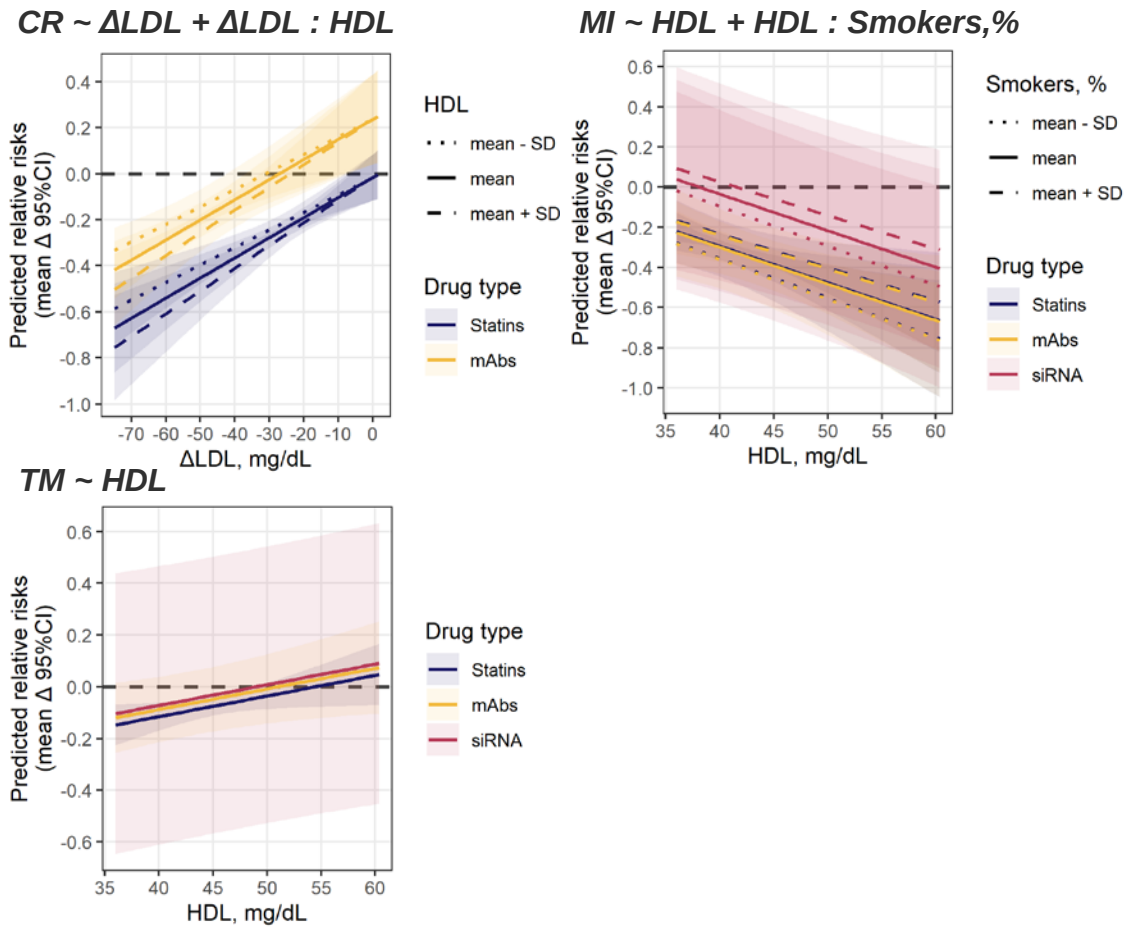
MACE	COV1	COV2
Primary Endpoint	*ΔLDL*	*Prevention*
Nonfatal Myocardial Infarction	*ΔLDL*	*ΔLDL : RD*
Coronary Revascularization	*ΔLDL*	*ΔLDL : HDL*
Heart Failure	*remC*	
Myocardial Infarction	*HDL*	*HDL : Smokers,%*
Total Mortality	*HDL*	
Stroke	*Age : Prevention*	
Ischemic Stroke	*Hypertension,%*	



- ***Снижение «плохого» холестерина LDL снижает риск возникновения MACE***
- ***Терапии эффективнее снижают риск возникновения сердечной недостаточности (HF) в популяции пациентов с высоким уровнем remC***

Различное влияние HDL на индивидуальные компоненты MACE

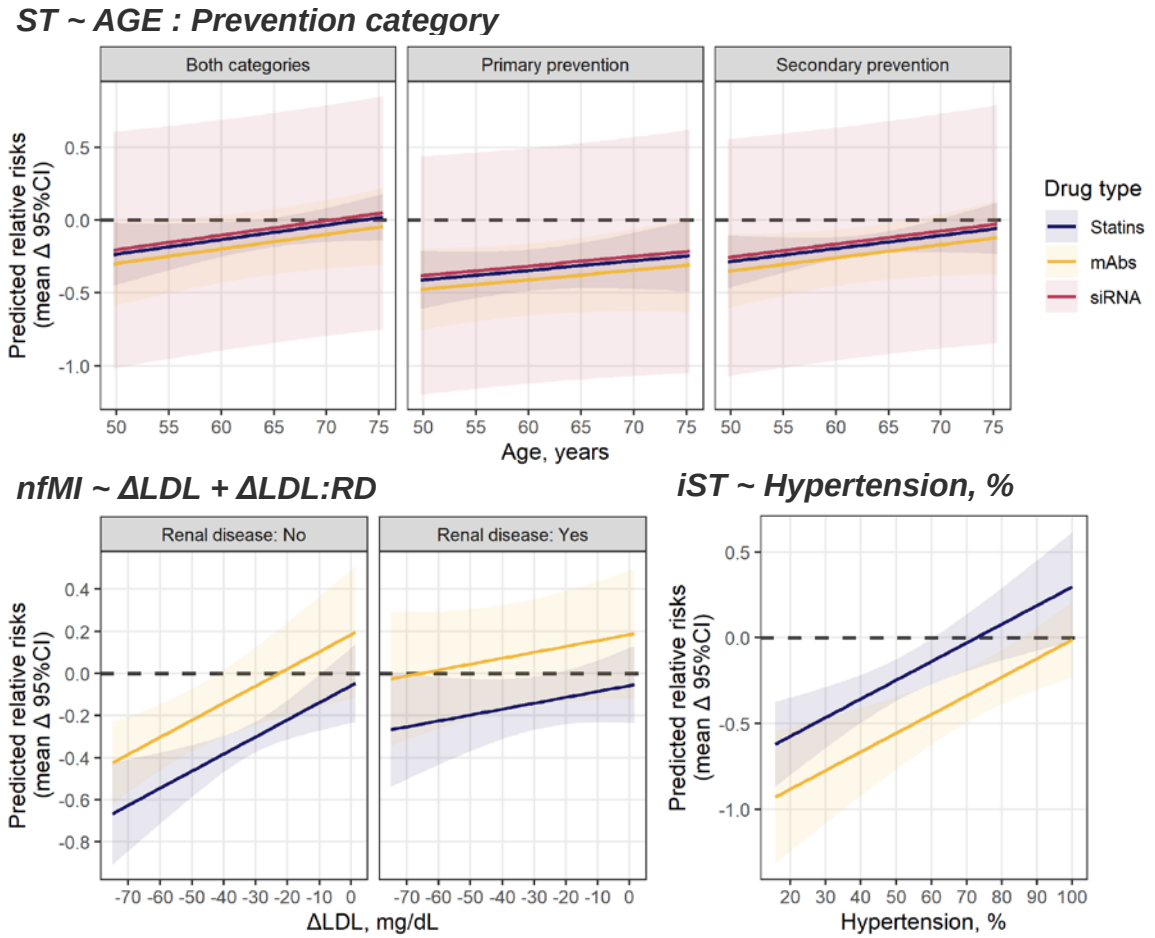
MACE	COV1	COV2
Primary Endpoint	*ΔLDL*	*Prevention*
Nonfatal Myocardial Infarction	*ΔLDL*	*ΔLDL : RD*
Coronary Revascularization	*ΔLDL*	*ΔLDL : HDL*
Heart Failure	*remC*	
Myocardial Infarction	*HDL*	*HDL : Smokers,%*
Total Mortality	*HDL*	
Stroke	*Age : Prevention*	
Ischemic Stroke	*Hypertension,%*	



- ***Высокий начальный уровень «хорошего» холестерина HDL повышает эффективность препаратов***
- ***Высокий начальный уровень HDL коррелирует с более высокой общей смертностью***

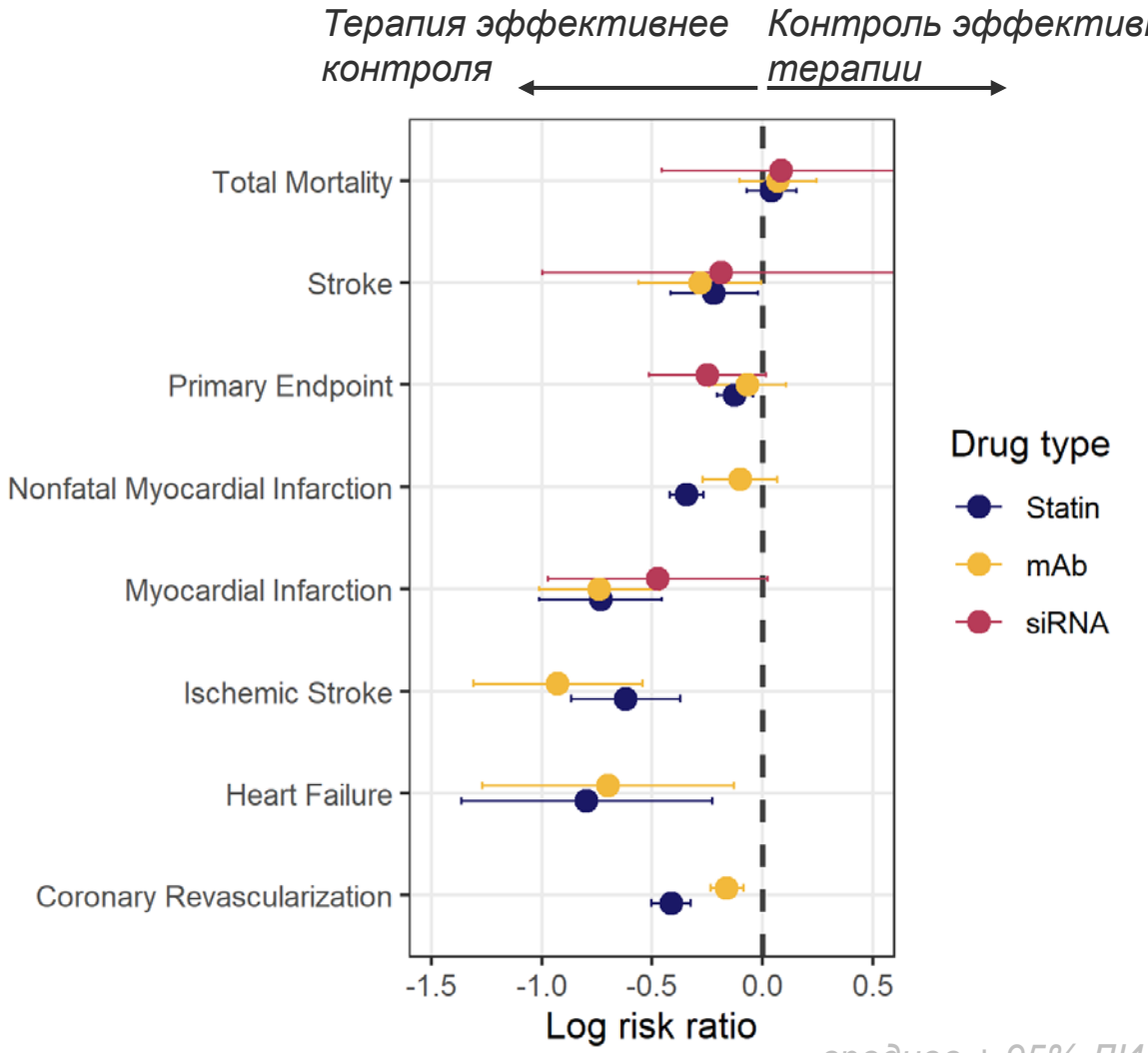
Влияние не липидных характеристик пациентов

MACE	COV1	COV2
Primary Endpoint	*ΔLDL*	*Prevention*
Nonfatal Myocardial Infarction	*ΔLDL*	*ΔLDL : RD*
Coronary Revascularization	*ΔLDL*	*ΔLDL : HDL*
Heart Failure	*remC*	
Myocardial Infarction	*HDL*	*HDL : Smokers,%*
Total Mortality	*HDL*	
Stroke	*Age : Prevention*	
Ischemic Stroke	*Hypertension,%*	



Хронические заболевания снижают эффективность терапий из-за конкурирующих не сердечно-сосудистых рисков

Выбор оптимальной популяции испытуемых для дальнейших клинических испытаний



среднее + 95% ДИ

Критерии выборки испытуемых:

- primary prevention category
- without renal disease
- high baseline HDL
- high baseline remC
- young age
- non-smokers
- minimal % of hypertensions

Лечение статинами и анти-PCSK9 антителами позволяет снизить риски возникновения всех индивидуальных компонентов MACE (кроме общей смертности) для оптимальной «теоретической» популяции пациентов

Выводы

- Были построены 8 регрессионных моделей зависимостей индивидуальных компонентов MACE от биомаркеров дислипидемии и характеристик пациентов на основе сформированной базы данных клинических испытаний применения статинов и PCSK9 ингибиторов

- Согласно полученным моделям с уменьшением риска возникновения MACE ассоциировано уменьшение LDL, высокий начальный уровень remC и HDL, отсутствие хронических заболеваний

- Лечение статинами и анти-PCSK9 антителами позволяет снизить риски возникновения всех индивидуальных компонентов MACE (кроме общей смертности) при правильном подборе исследуемой популяции

Благодарности

- Николай Катунинкс
- Ярослав Угольков
- Кирилл Песков

Команда M&S Decisions

Modeling & Simulation
Decisions

THANK YOU FOR ATTENTION

Backup

M&S Modeling & Simulation Decisions

Критерии включения исследований

1. Метод терапии:
   - *Статины: ловастатин, аторвастатин, симвастатин, правастатин, росувастатин, флувастатин, питавастатин*
   - *Анти-PCSK9 антитела: эволокумаб, алирокумаб*
   - *Анти-PCSK9 миРНК: инклизиран*
2. Рандомизированное плацебо- или статин-контролируемое исследование
3. Более 100 пациентов в руке
4. Продолжительность наблюдения за пациентами (follow-up) более 1,5 лет
5. Наличие информации о липидном профиле на начальном уровне и после лечения: *LDL – холестерин в липопротеинах низкой плотности, HDL - холестерин в липопротеинах высокой плотности, TG – холестерин в триглицеридах, remC – остаточный холестерин, nonHDL – холестерин, не в липопротеинах высокой плотности, TC – общий холестерин.*

Критерии включения исследований

6. Наличие информации о 16 нежелательных явлениях MACE:

- *PE – первичная конечная точка*
- *ST – инсульт (ишемический, iST, геморрагический, hST, смертельный, fST, несмертельный, nfST)*
- *TIA – транзиторная ишемическая атака*
- *MI – инфаркт миокарда (смертельный, fMI, несмертельный, nfMI)*
- *HF – сердечная недостаточность*
- *UA – нестабильная стенокардия*
- *CR – реваскуляризация миокарда*
- *TM – общая смертность*
- *CVM – смертность от сердечно-сосудистых патологий*
- *CM – смертность от коронарных патологий*

Поиск статей в базе данных PubMed

Дата поиска: 28.06
Найдено 550 записей

Ключевые слова: (statin or evolocumab or alirocumab or bococizumab or inclisiran) and (cholesterol) and (MACE) and (randomized controlled trial)

Поисковый запрос:

(((statin) OR (evolocumab OR alirocumab OR bococizumab) OR (inclisiran)) AND (cholesterol) AND ("stroke" OR "infarction" OR "revascularization" OR "MACE") AND ("randomized controlled trial"[Publication Type])) AND (cardi*) AND (english[Filter])

Поиск записей в базе данных ClinicalTrial.gov

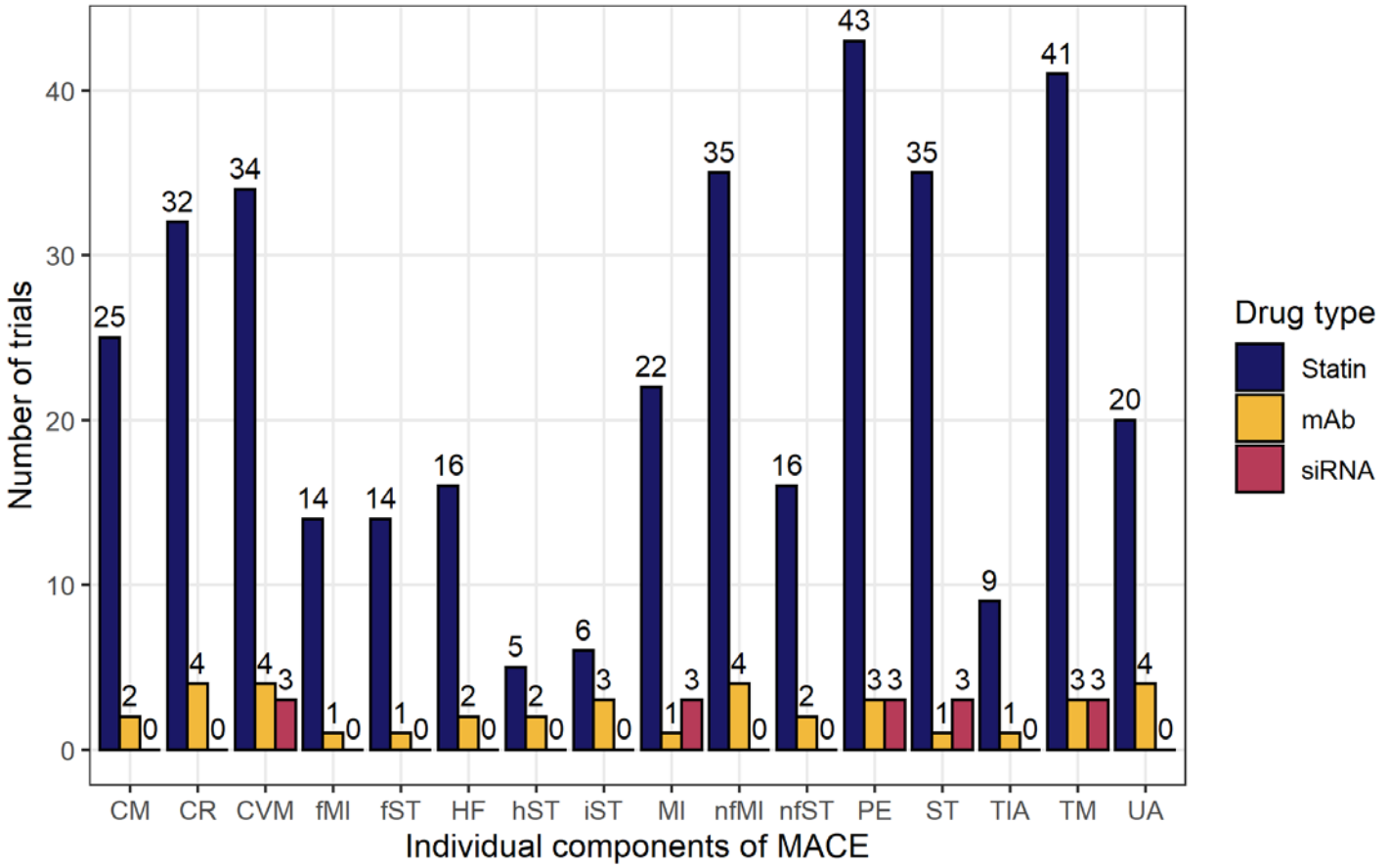
Дата поиска: 28.06
Найдено 210 записей

Ключевые слова: (statin or evolocumab or alirocumab or bococizumab or inclisiran) and (cholesterol) and (MACE) and (randomized controlled trial) and (Enrollment >= 200) and (follow-up > 1,5 years)

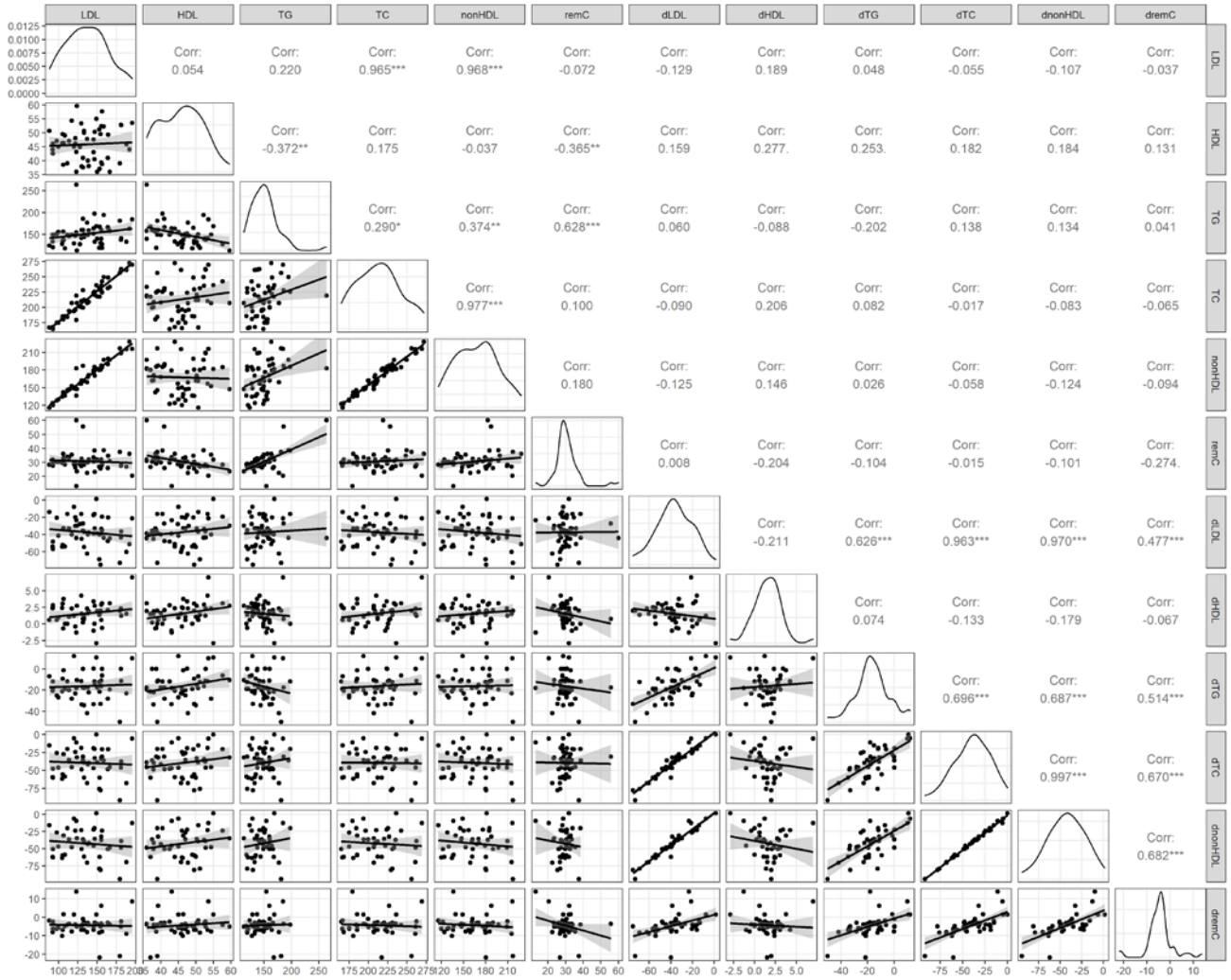
Поисковый запрос:

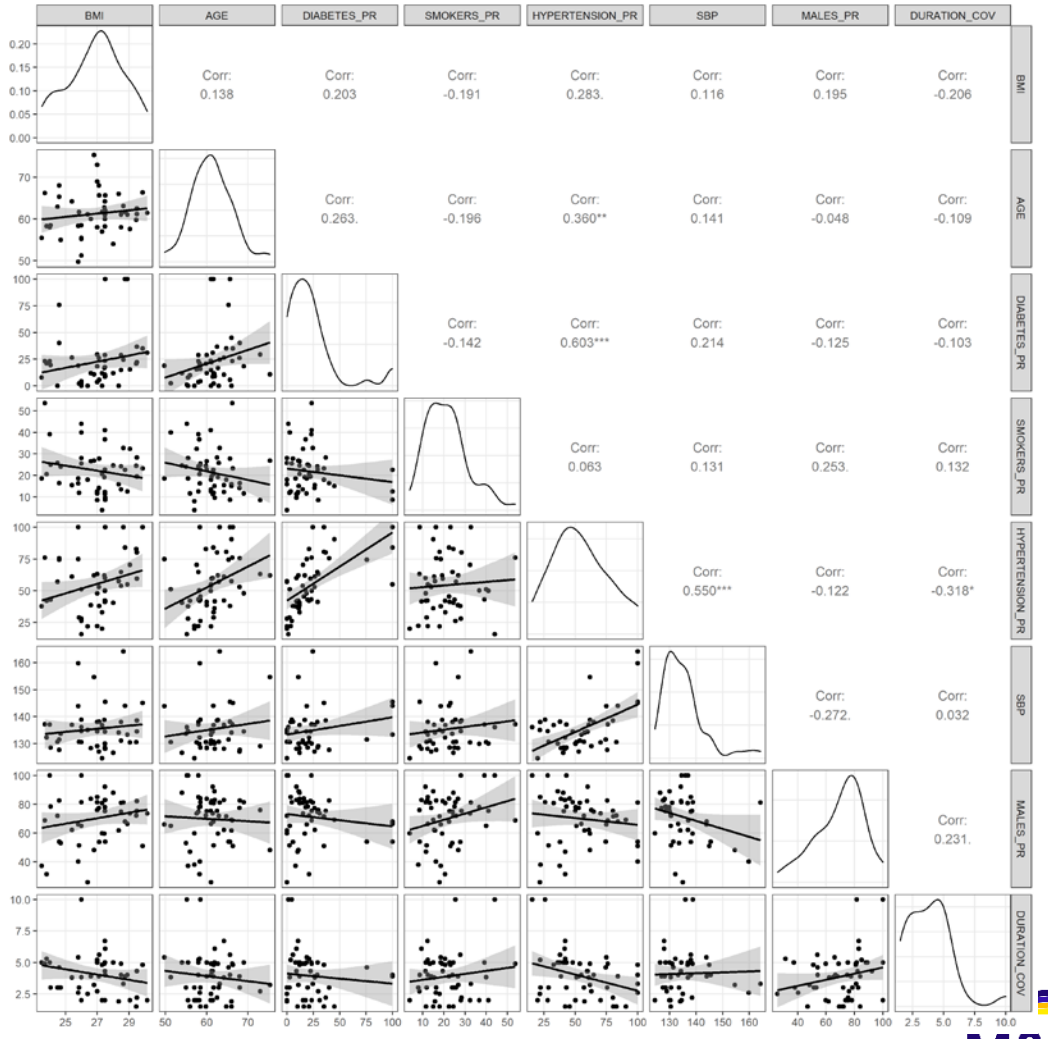
Atorvastatin OR Fluvastatin OR Lovastatin OR Pitavastatin OR Pravastatin OR Rosuvastatin OR Simvastatin OR Mevastatin OR Inclisiran OR Evolocumab OR Alirocumab OR Bococizumab | Completed, Terminated, Unknown status Studies | cardiovascular OR coronary OR stroke OR infarction OR angina OR atherosclerosis OR dyslipidemia OR cholesterol | cholesterol OR lipid OR LDL-c OR mortality OR death OR stroke OR infarction OR MACE OR cardiovascular OR safety | Adult, Older Adult | Phase 2, 3, 4, Not Applicable | Enrollment >= 200 | Completion.Date - Start.Date > 2

Распределение исследований по типам терапий



Корреляция между биомаркерами

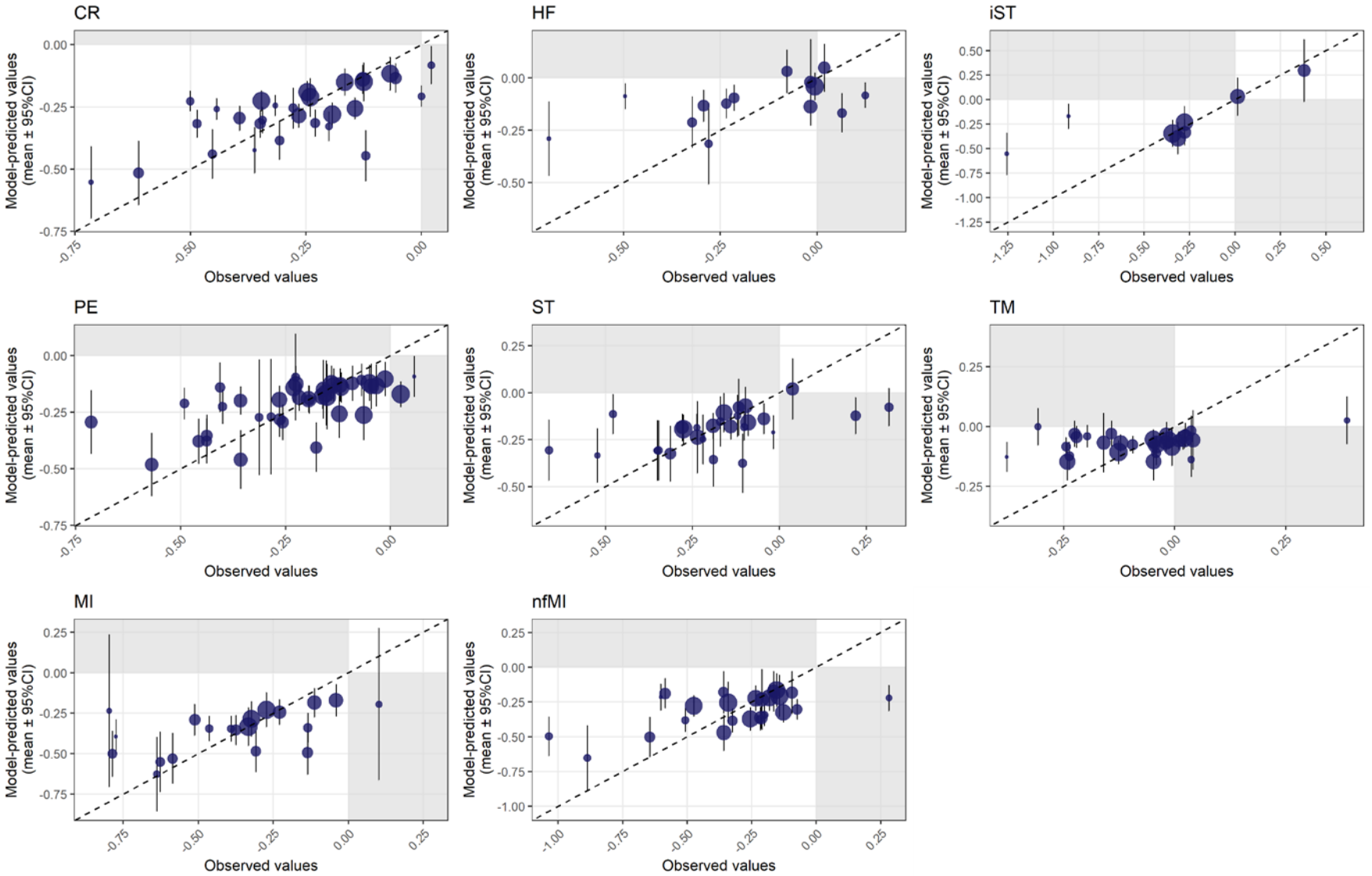




TC, nonHDL и их изменения были исключены из анализа из-за высокой (>0.9) корреляции с LDL и его изменением

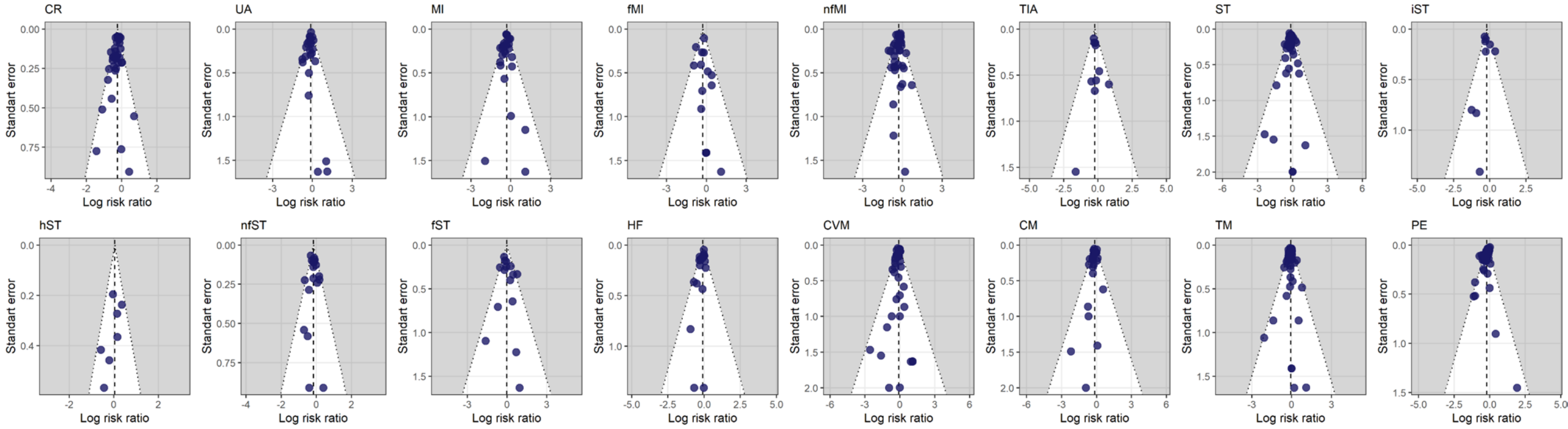
Диагностика полученных моделей

Предсказанные против наблюдаемых значений

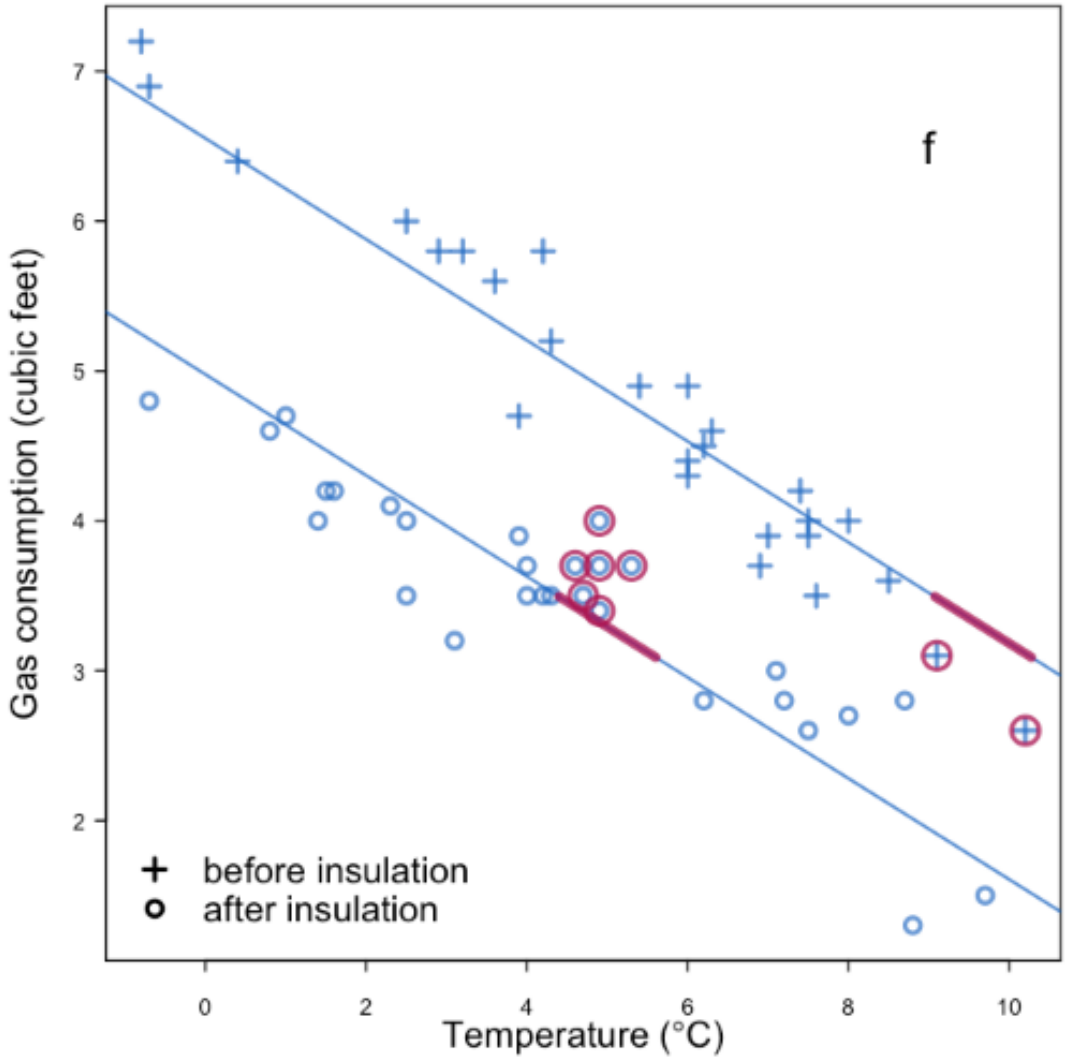


Диагностика полученных моделей

Оценка публикационного сдвига



Подстановка пропущенных данных методом «predictive mean matching»



Confidentiality Notice