

Novedades terapéuticas en Dislipemia

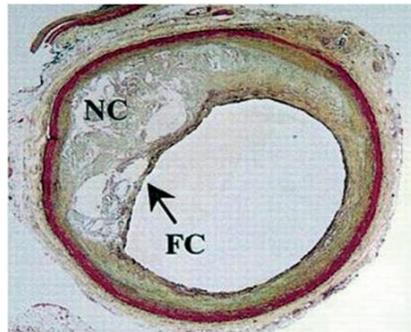
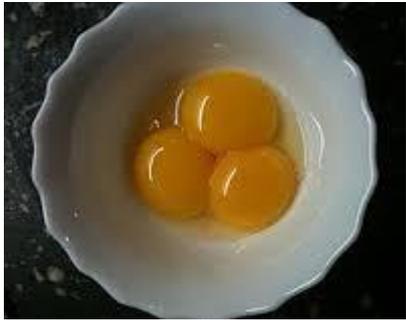
**XXXVI Congreso Sociedad Extremeña de Cardiología
Plasencia 22 Abril 2017**

**Pedro Sáenz Aranzubía
Unidad Lípidos MI.
Hospital de Mérida**

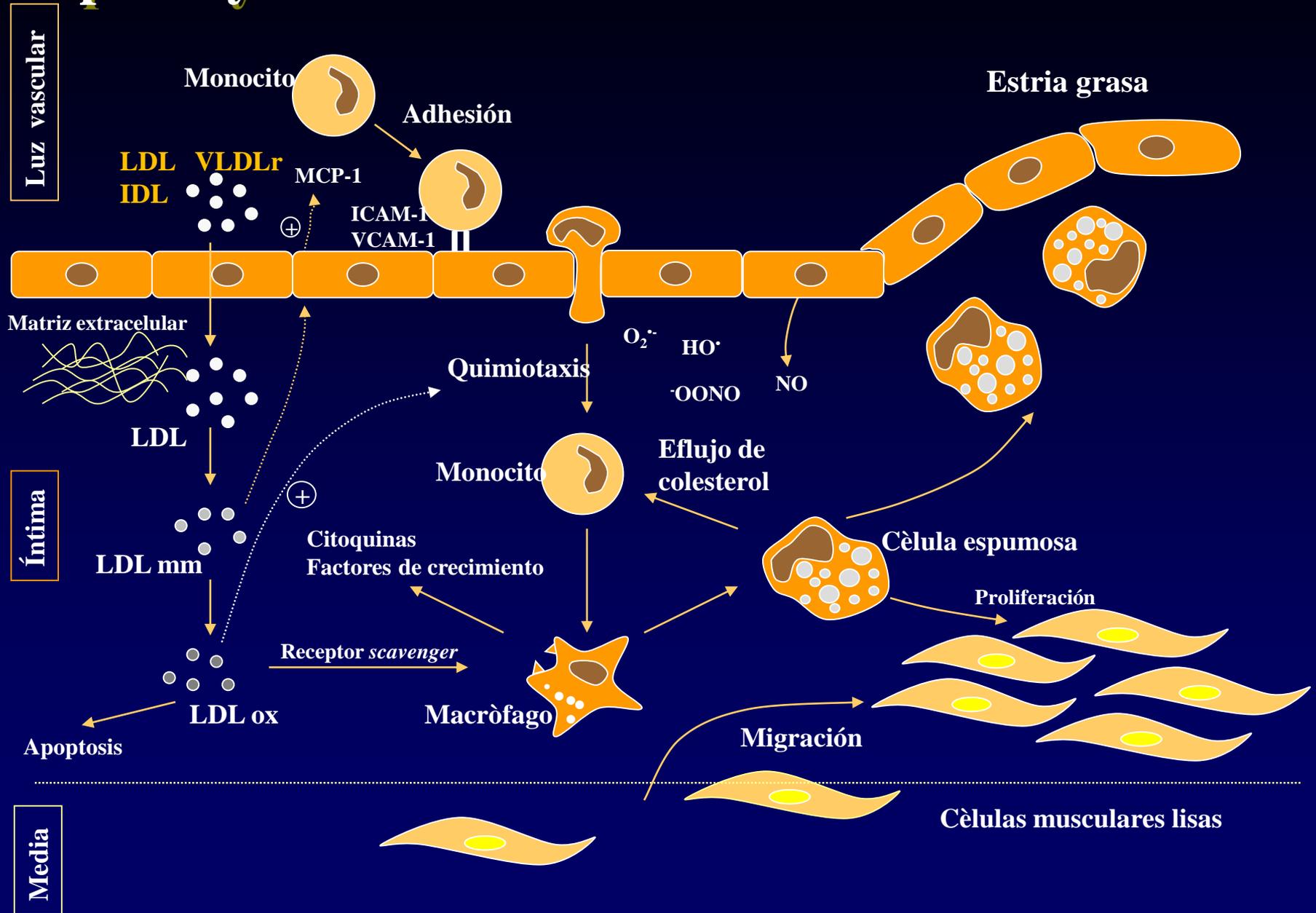
Nicolai Anitschkov 1885-1964



1913

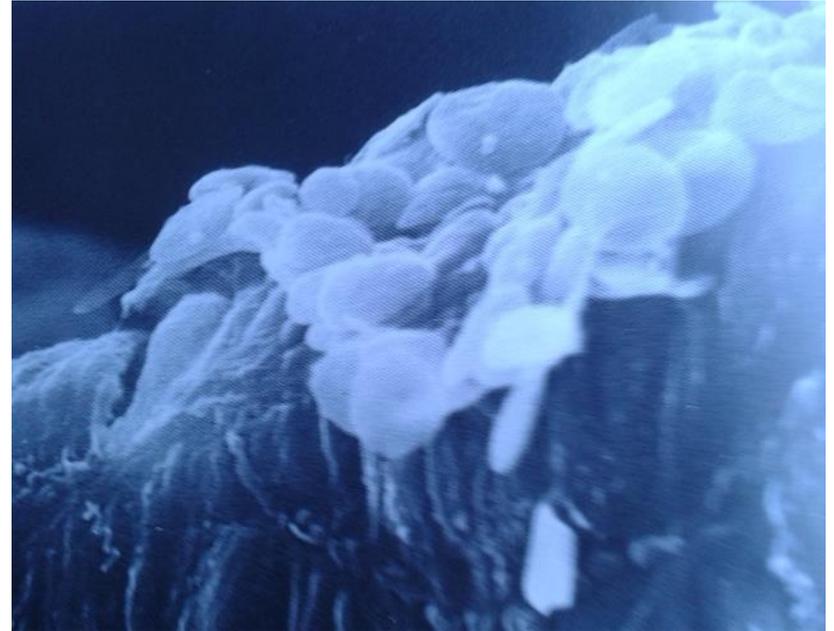


Lípidos y Proceso Inflamatorio



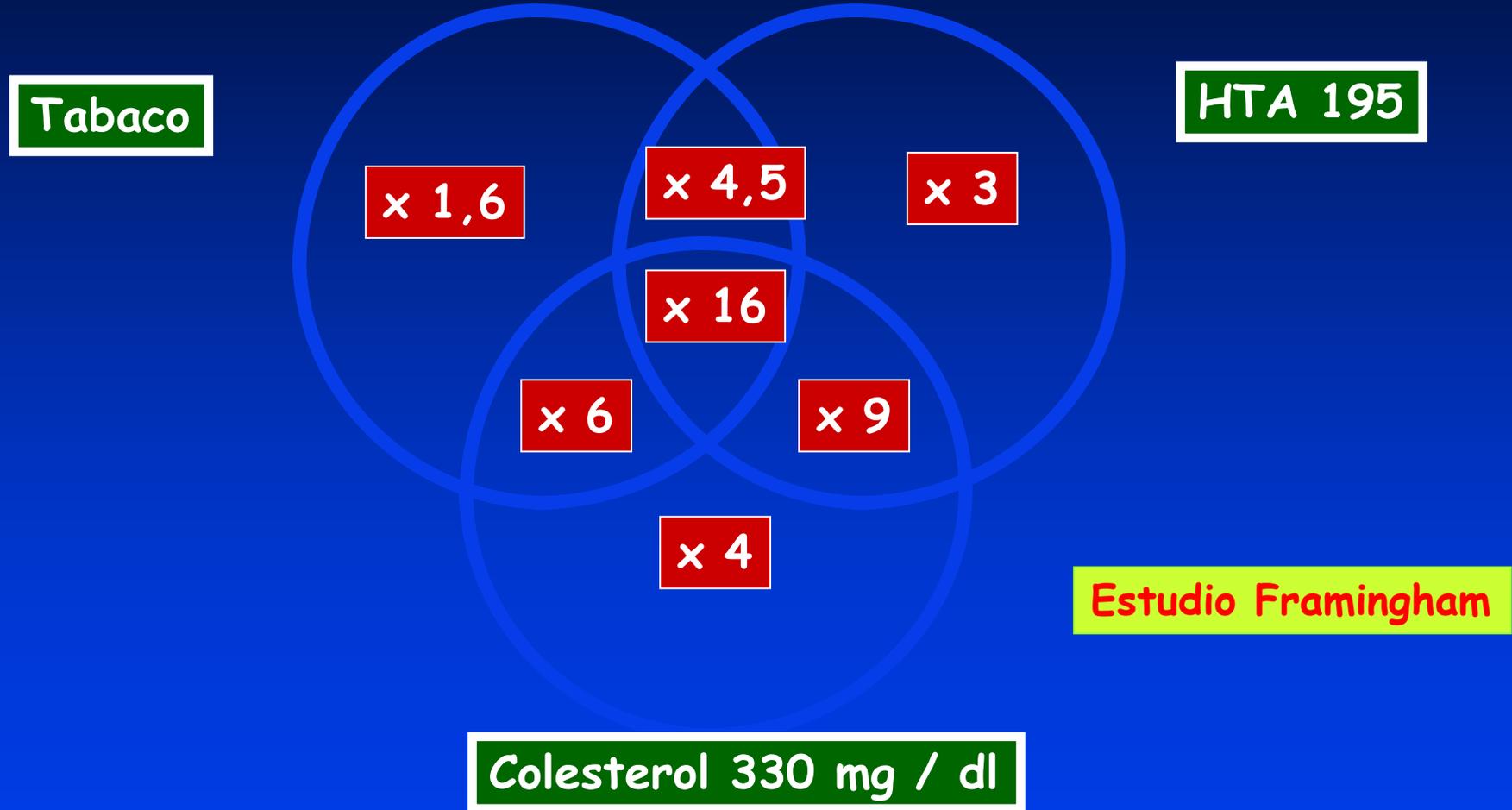
Disfunción Endotelial

Tabaco y endotelio



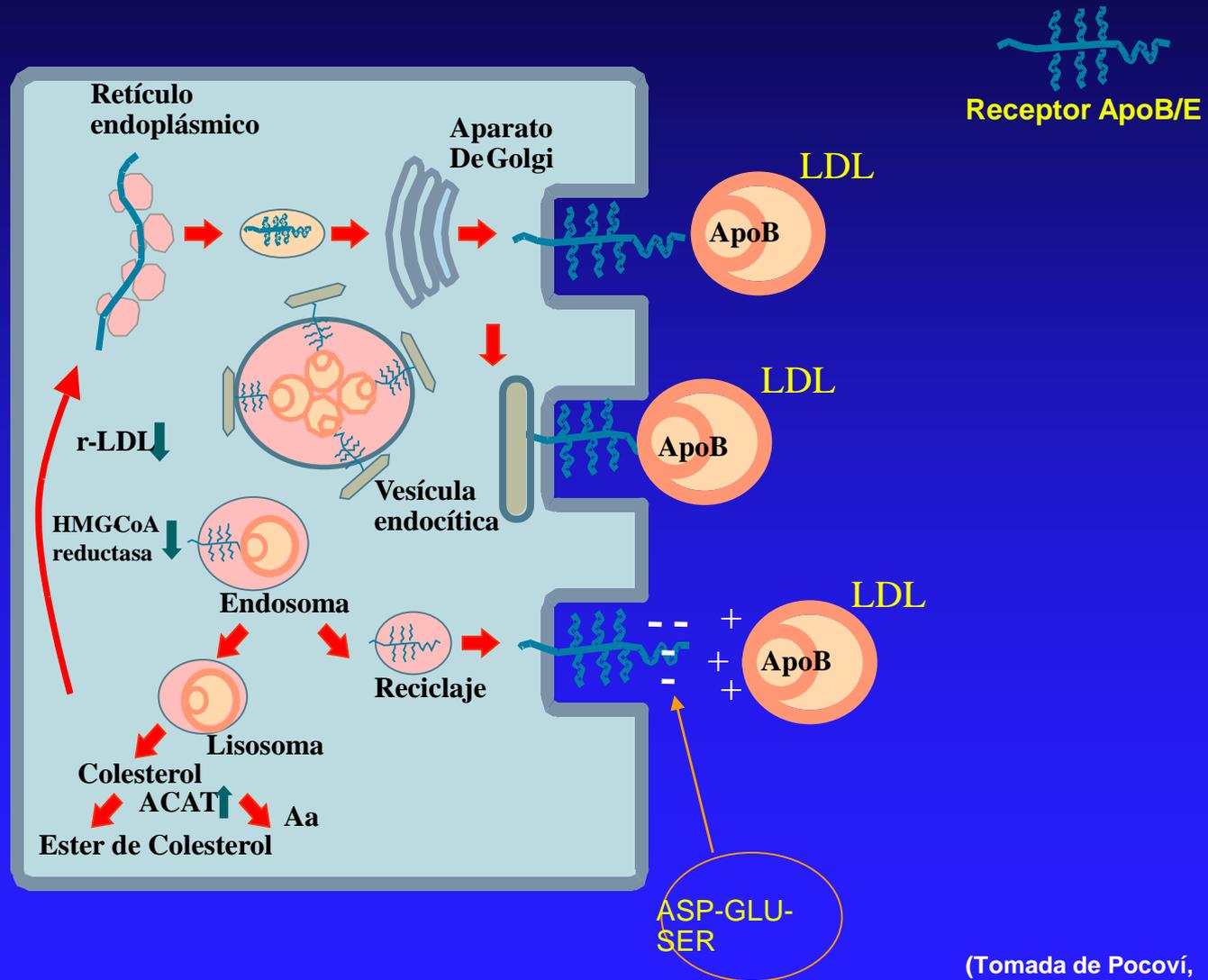
Riesgo cardiovascular:

se multiplica con dos o más factores de riesgo.



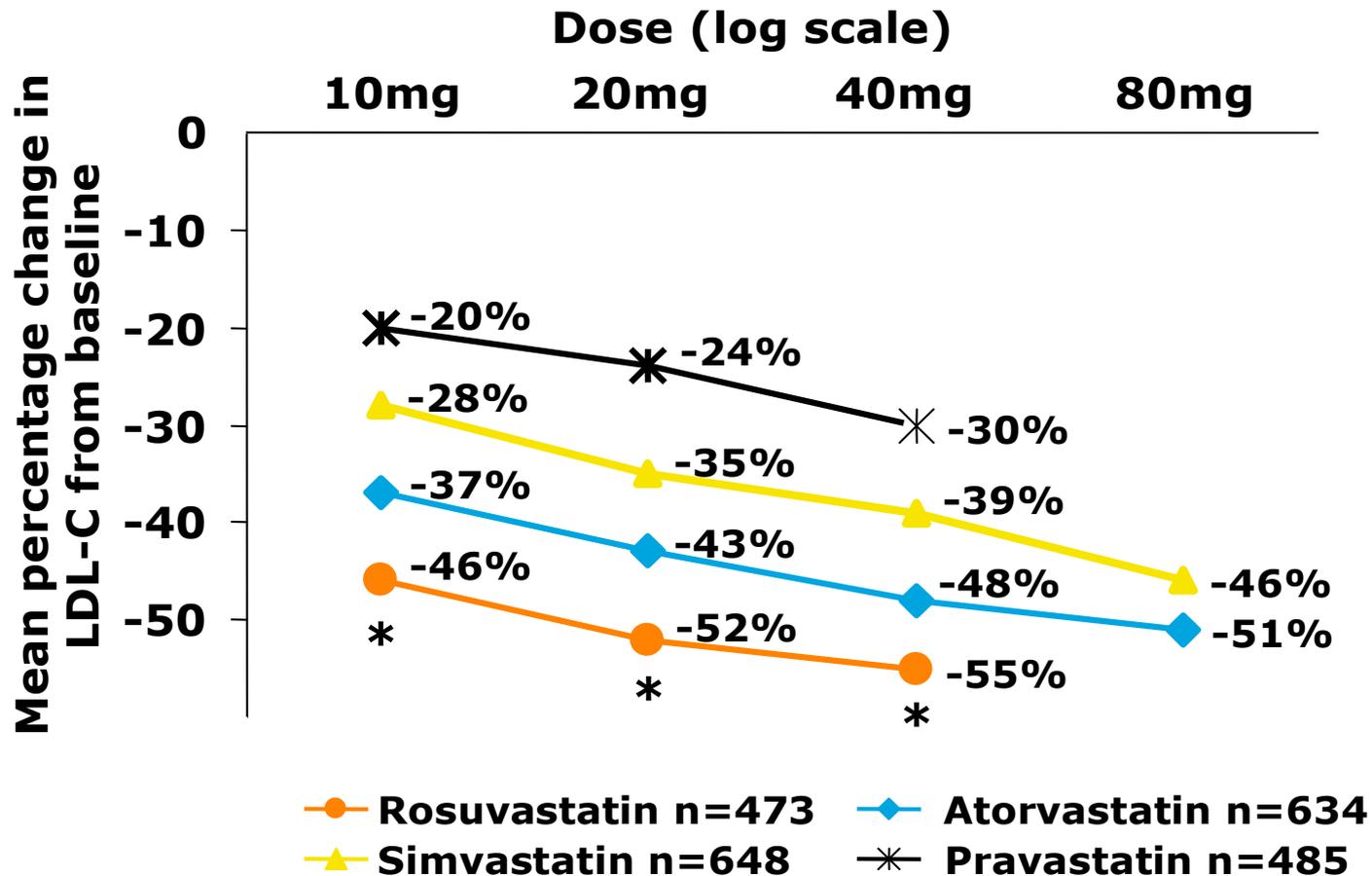
Riesgo basal: varón, 45 años, no fumador, colesterol total 185 mg/dl y PAS 110 mmHg.

FUNCIONALIDAD DEL r-LDL



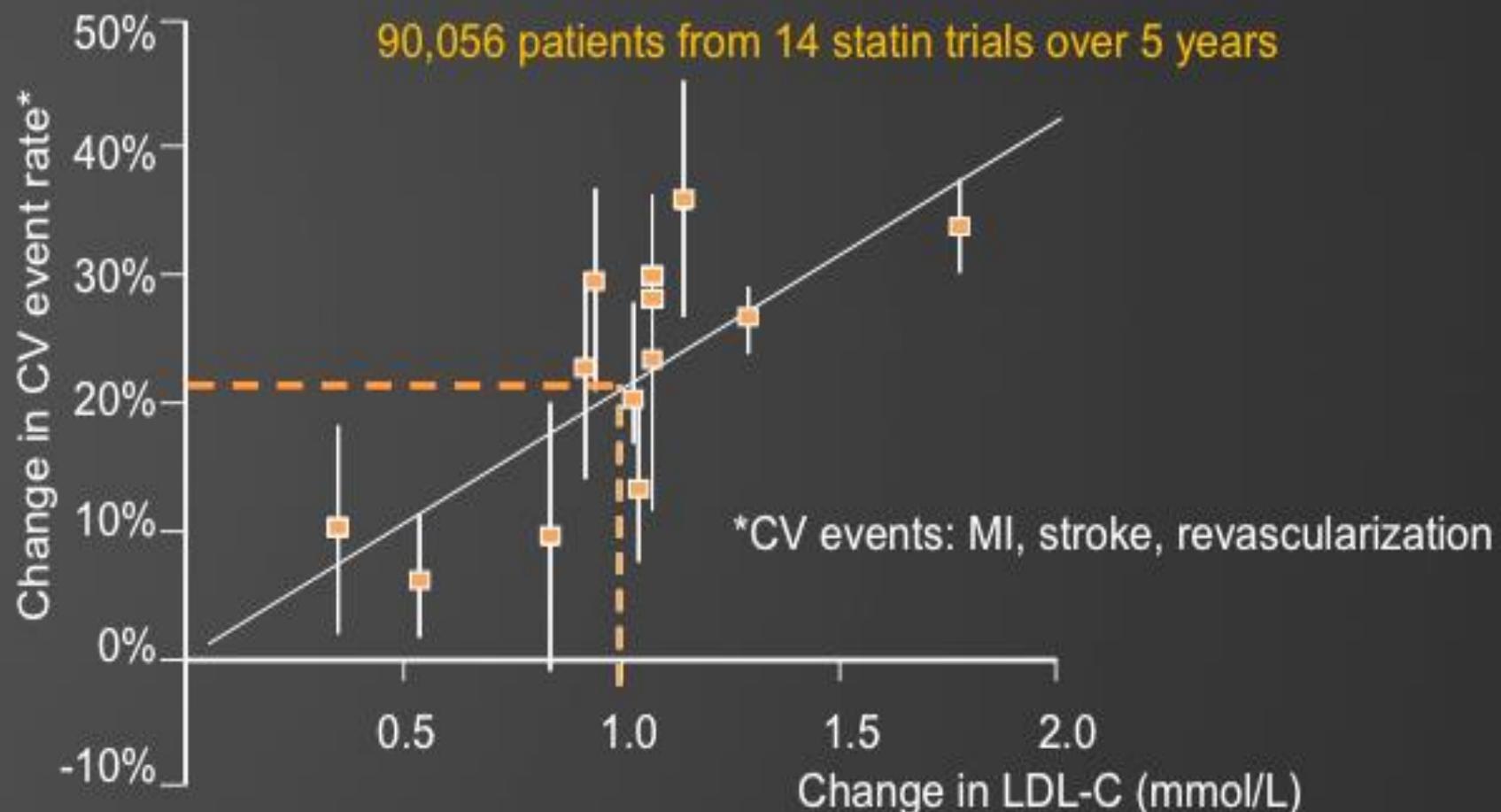
(Tomada de Pocoví, 2000)

Reducción de c-LDL en comparación con estatinas a través de las distintas dosis 6 %



*p<0.002 RSV 10mg vs ATV 10mg, SIM 10, 20 & 40mg, PRA 10, 20 & 40mg;
 RSV 20mg vs ATV 20 & 40mg, SIM 20, 40 & 80mg, PRA 20 & 40mg;
 RSV 40mg vs ATV 40mg, SIM 40 & 80mg, PRA 40mg

A relatively small decrease in LDL-C can lead to a large reduction in CV events



Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC)

Lancet 2005;366:1267-1278

Necesidad médica no satisfecha: El riesgo CV residual continúa a pesar del tratamiento con estatinas



- Los tratamientos basados en la reducción de c-LDL disminuyen los riesgos de ECV
- El riesgo residual comprende tanto los factores de riesgo tradicionales como la modificación adicional de los lípidos

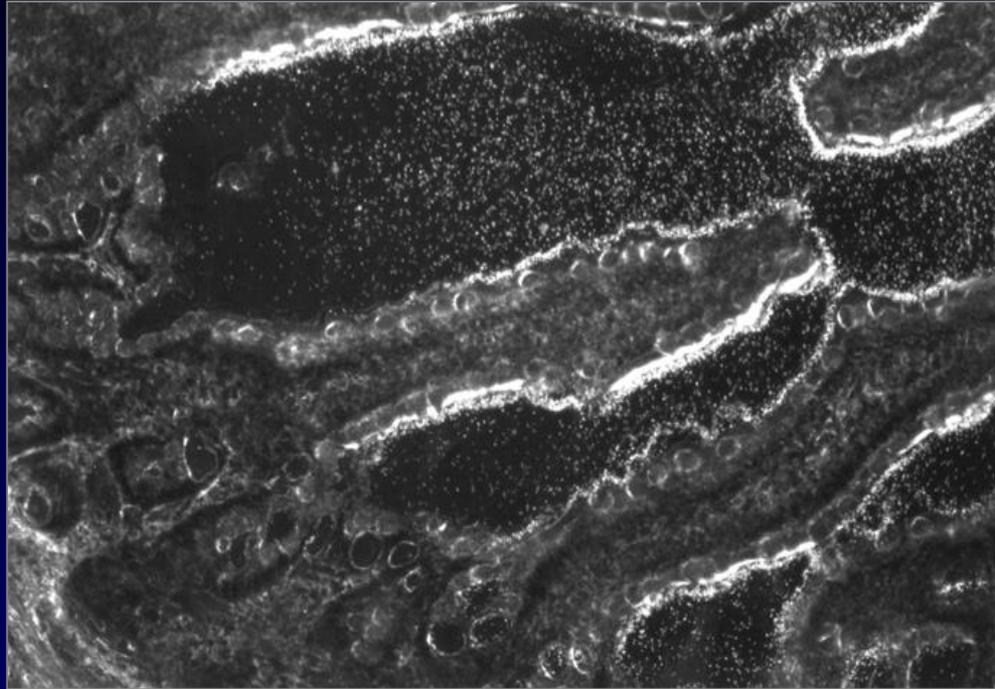
4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE = Cholesterol And Recurrent Events; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID= Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS = Heart Protection Study; PROSPER = Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm; TNT = Treating to New Targets; PROVE-IT = PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL = Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering; CV = cardiovascular.

Adaptado de [4S Study Group]. *Lancet*. 1994;344:1383–1389; Sacks FM y cols. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009; Shepherd J y cols. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–1307; The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–1357; Downs JR y cols. *JAMA*. 1998;279:1615–1622; Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet*. 2002;36:7–22; Shepherd J y cols. *Lancet*. 2002;360:1623–1630; Colhoun HM y cols. *Lancet*. 2004;364:685–696; Sever PS y cols. *Lancet*. 2003;361:1149–1158; LaRosa JC y cols. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–1435; Cannon CP y cols. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1505; Pedersen TR y cols. *JAMA*. 2005;294:2437–3092. Chapman J. *Eur Heart J*. 2005;7(suppl F):F56–F62.

2016 ESC/EAS Guías para tratamiento de las dislipemias.

Nivel de riesgo	Objetivo LDLc
MUY ALTO	< 70 o reducción > 50%
ALTO	< 100
MODERADO	< 115
BAJO	<115

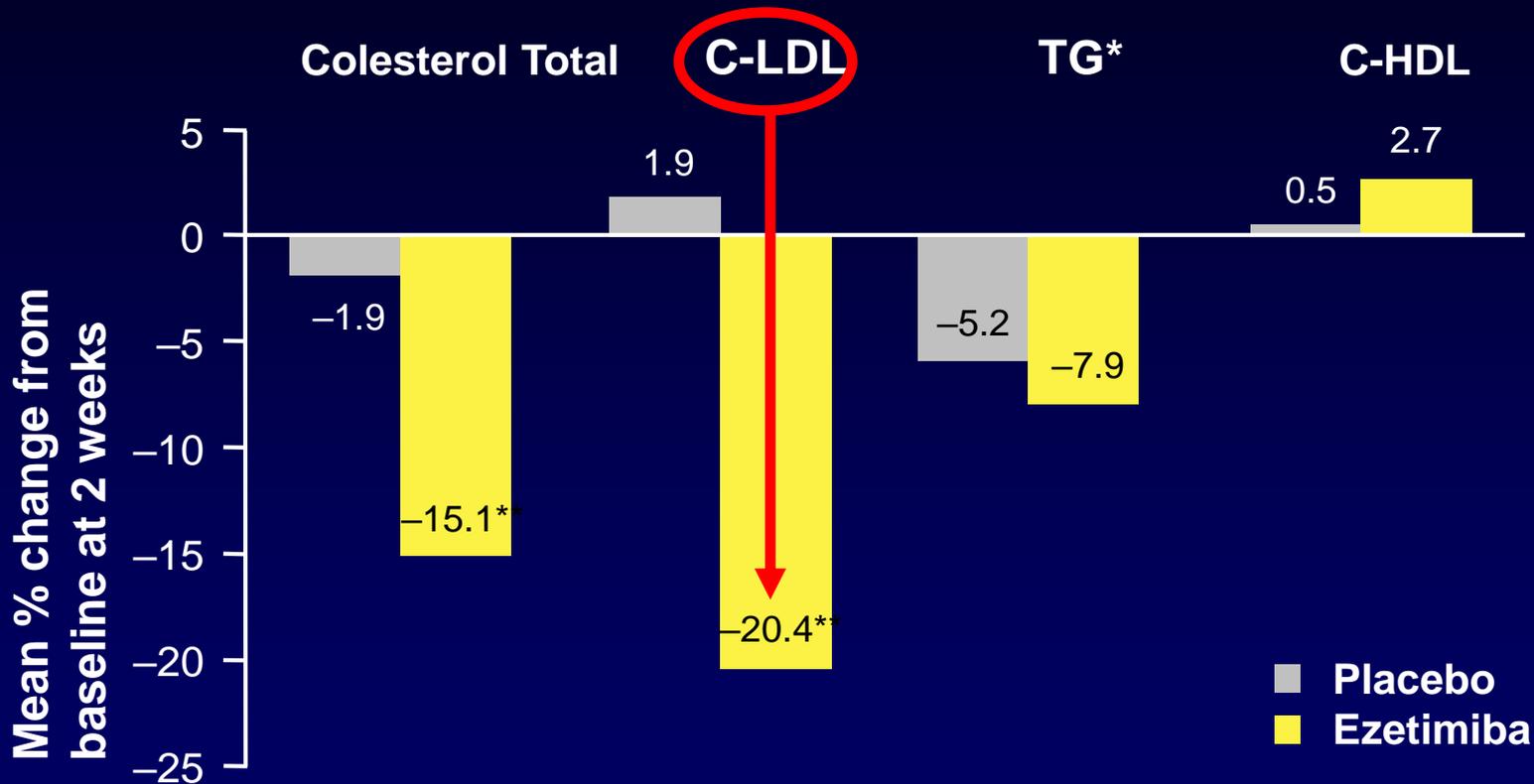
EZETIMIBA SE LOCALIZA EN LA PARED INTESTINAL



El 3H-Ezetimiba se localiza en la superficie de los enterocitos en las puntas de las microvellosidades*

* Análisis autorradiográfico de la pared intestinal tras la administración intravenosa de 3H-ezetimiba en ratas con canulación biliar
Tomado de Catapano A.L. *EHJ* Suppl. 2001, Vol 3:E8.¹⁰

Efecto de Ezetimiba sobre Lípidos Plasmáticos

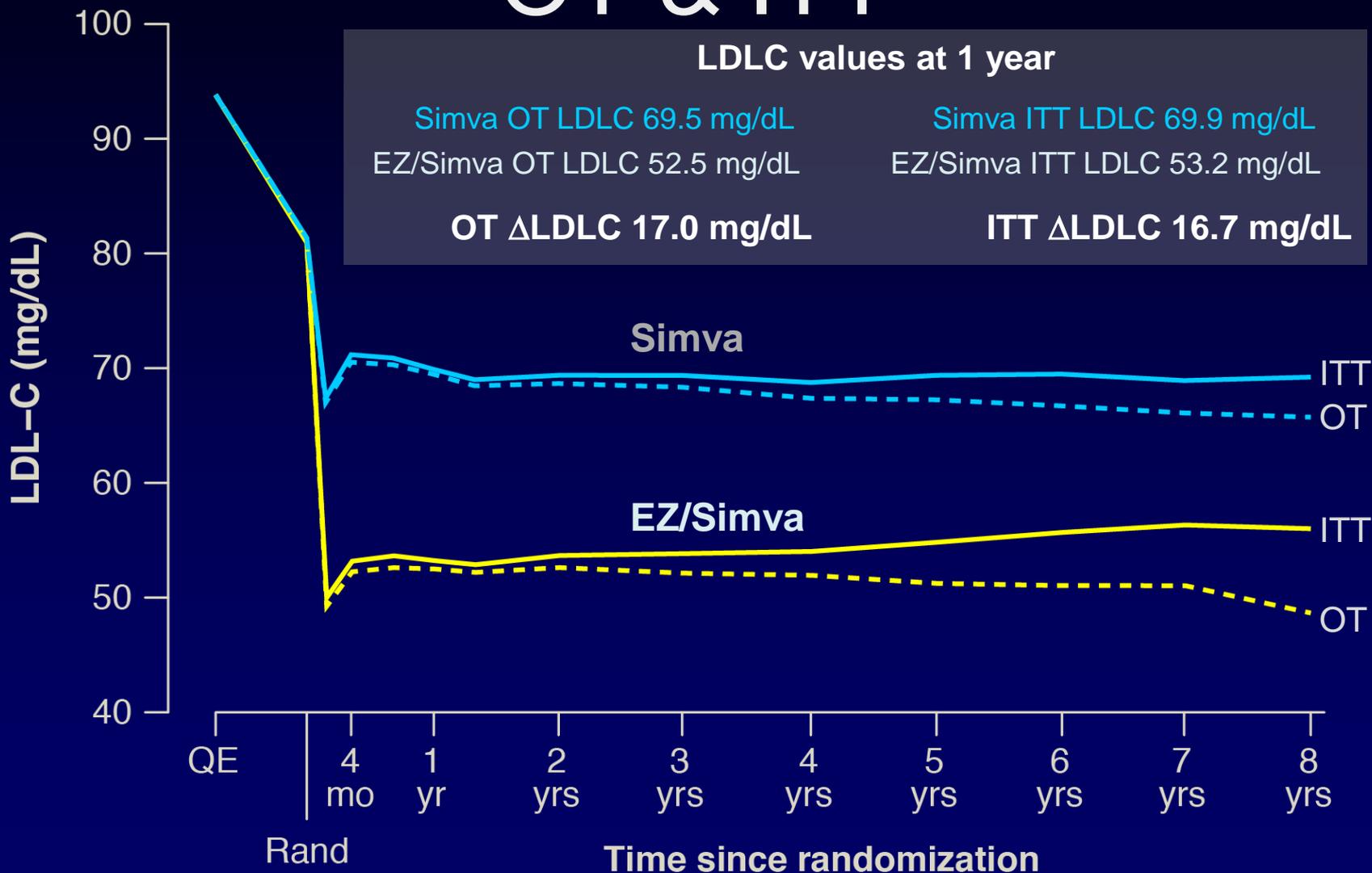


HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol

*Median values; **p<0.001

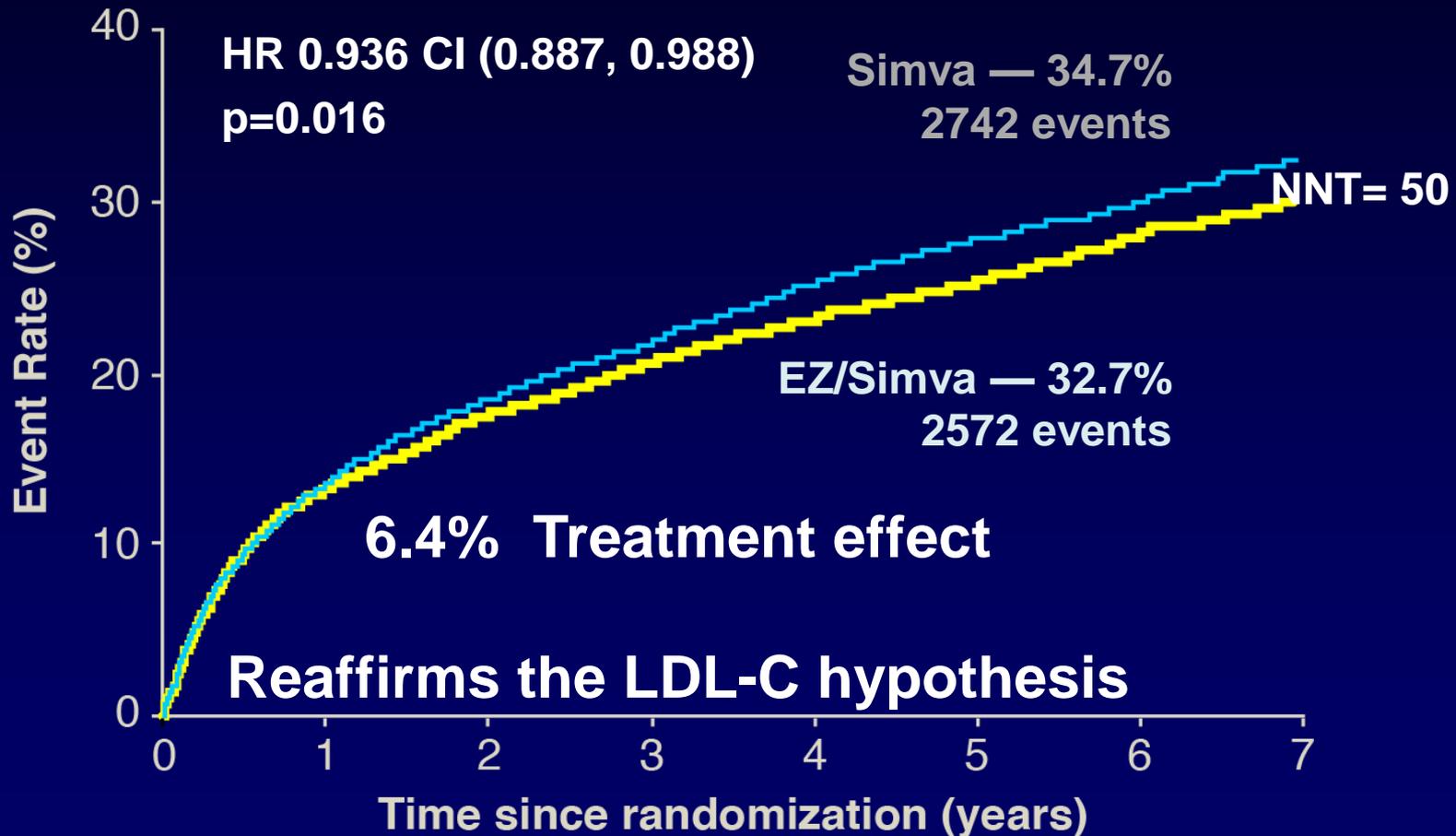
Adapted from Sudhop T et al *Circulation* 2002;106:1943–1948.

Mean LDL-C at 1 Year OT & ITT

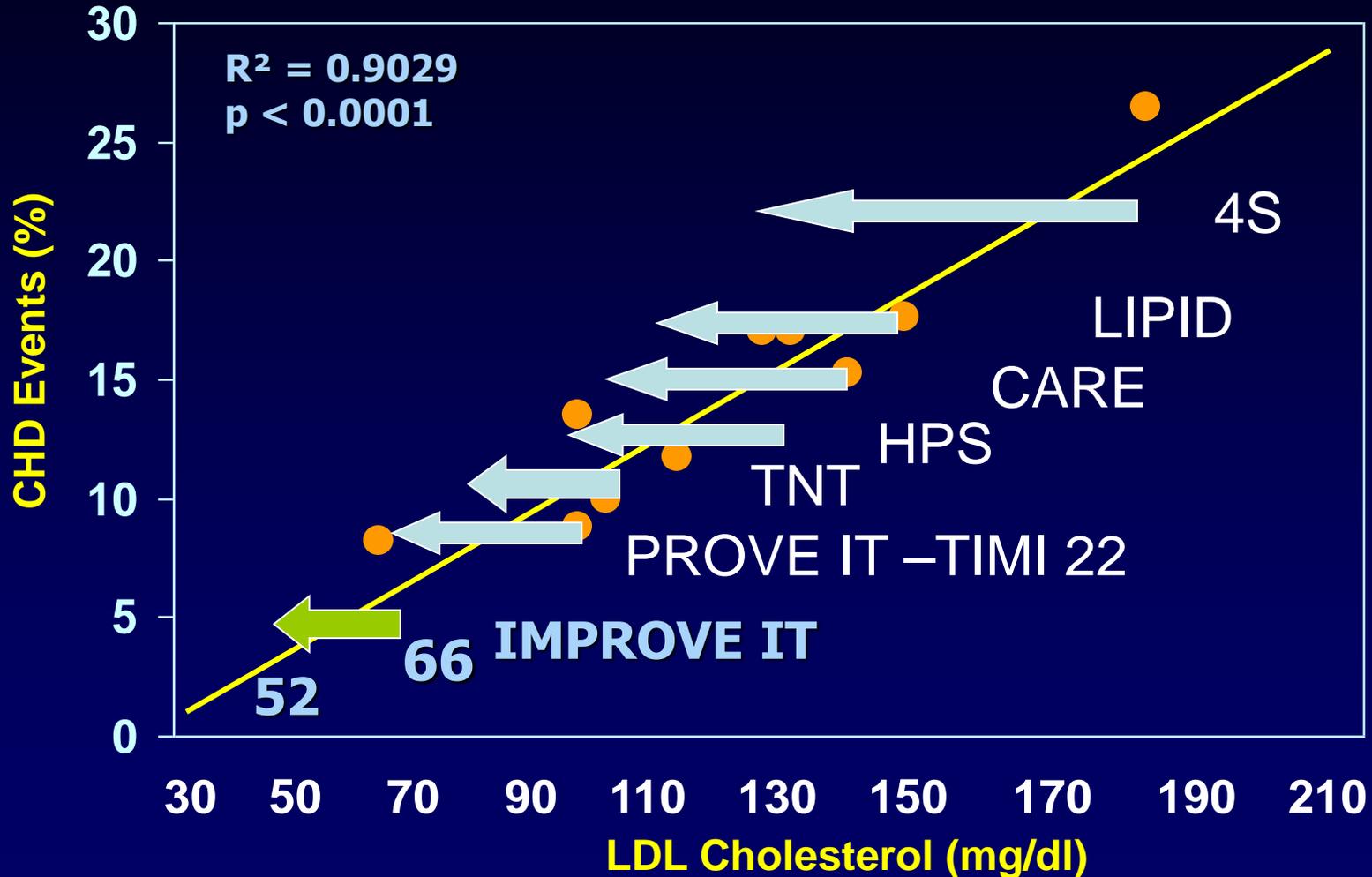


Primary Endpoint — ITT

Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥30 days), or stroke



The Statin Decade: For LDL: "Lower is Better"



Adapted and Updated from O'Keefe, J. et al., *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-6.



Fernando 37 años

- 2009 con 29 años- Angor . fumador , **deportista**. angor de 1º esfuerzo
- Enfermedad 2 vasos DA .
- CT 390mg/dl, TG 140 mg/dl, HDLc 52 mg/dl
- **LDLc 310 mg/dl**
- **HF confirmación genética mut.receptor LDL**
- 2 stent , **rosuvastatina 40 mg y ezetimiba 10 mg/ día**
.Posterior doble By- pass.
- LDLc 140-150 mg/dl.
- TIA vertebro basilar 2011
- 2016 Angor de esfuerzo.
- **¿Aféresis LDL ?**

The PCs activate multiple pro-proteins by acting as molecular scissors

PCSK9 gene
(*PCSK9*)

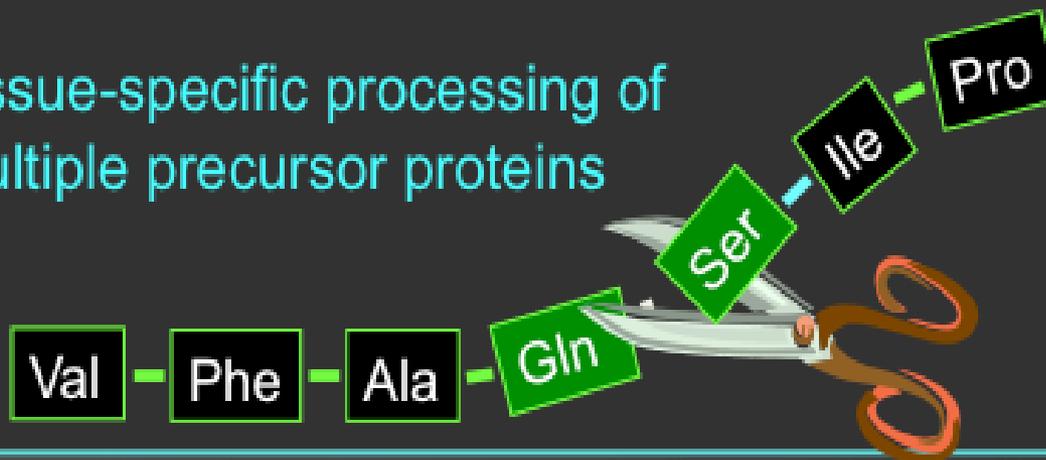
Encodes

PCSK9 protein (previously
PC9 or NARC-1)

Chromosome 1p32.3
12 exons, 25 kb

692 amino acids, 72 kDa,
mainly in liver and small intestine

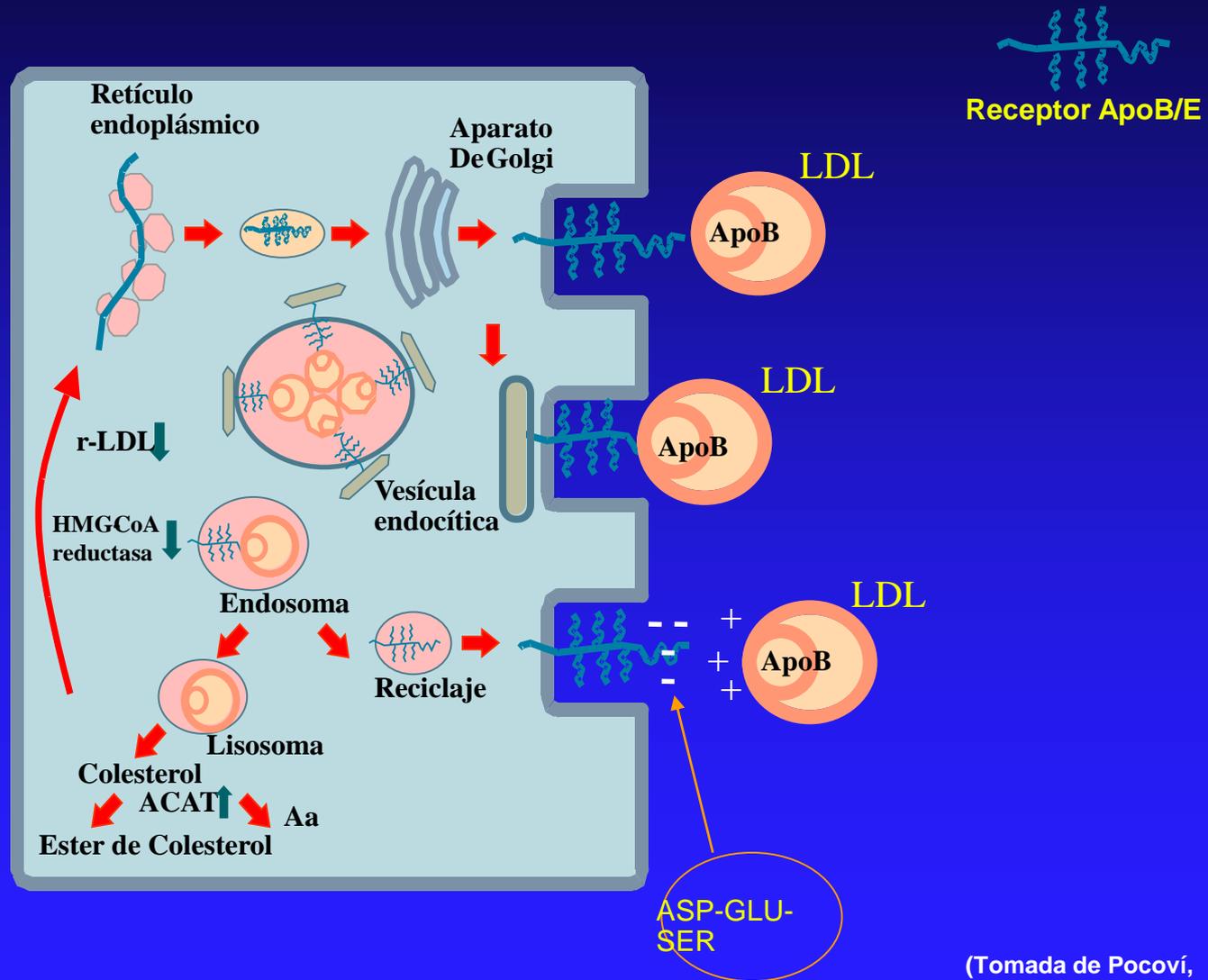
Tissue-specific processing of
multiple precursor proteins



- Growth factors,
- Neuropeptides
- Receptors,
- Transcription factors
- Enzymes
- Viruses etc.

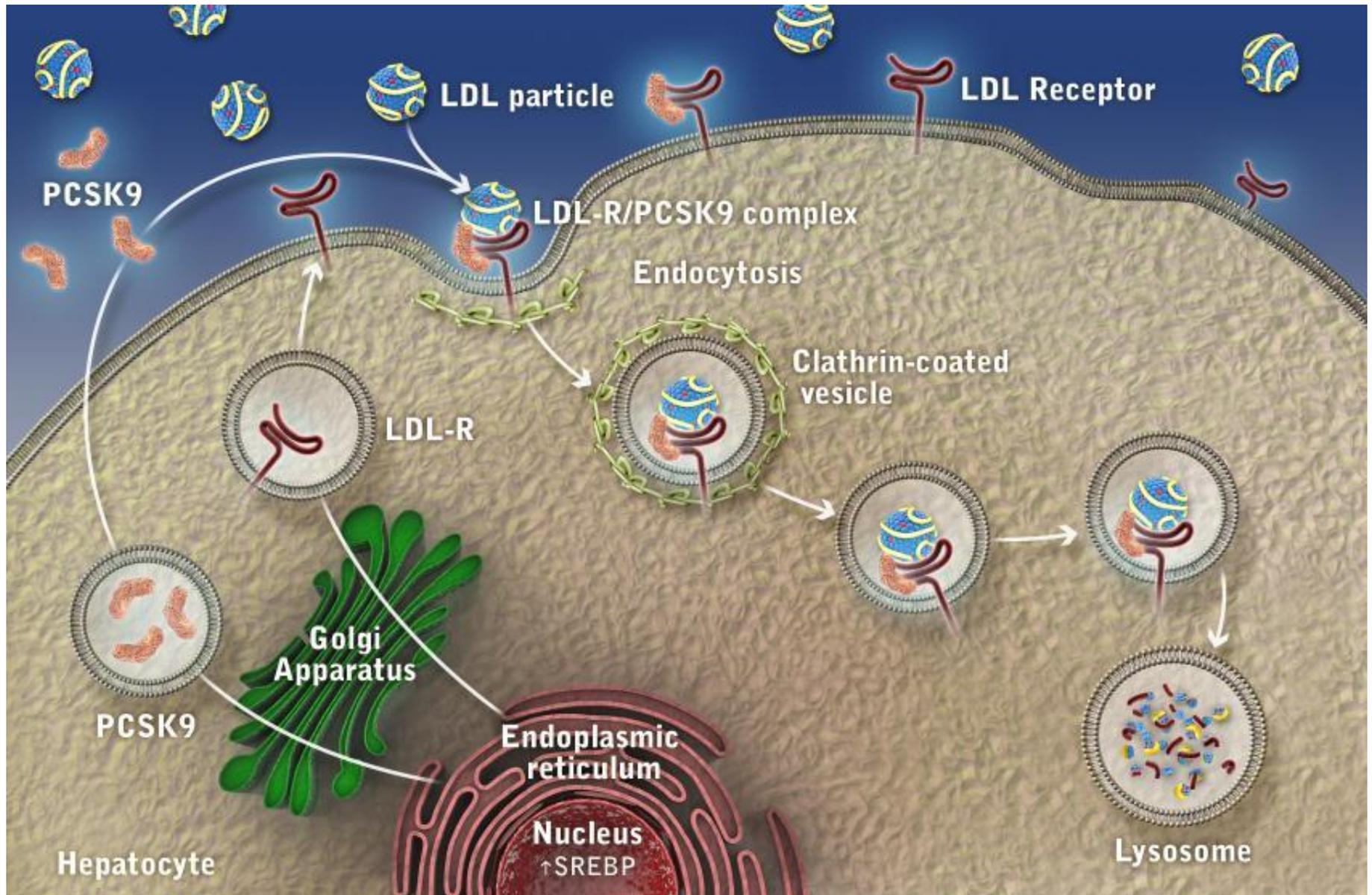
PC1, PC2, **furin**, PC4, PC5, PACE4, PC7, SKI-1, PCSK9

FUNCIONALIDAD DEL r-LDL



(Tomada de Pocoví, 2000)

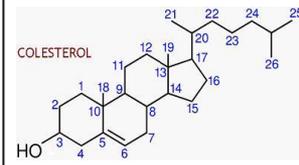
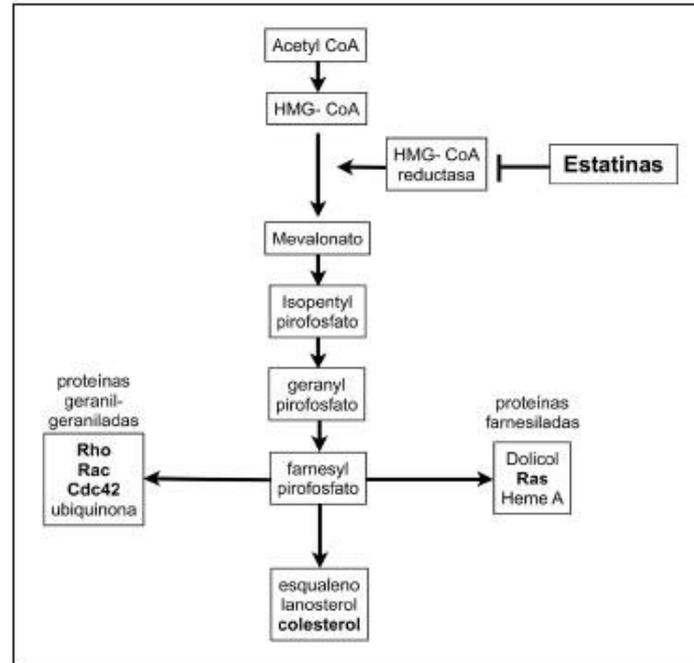
The Role of PCSK9 in LDL Receptor Expression



HEPATOCITO FABRICA COLESTEROL



¿HAY SUFICIENTE COLESTEROL?



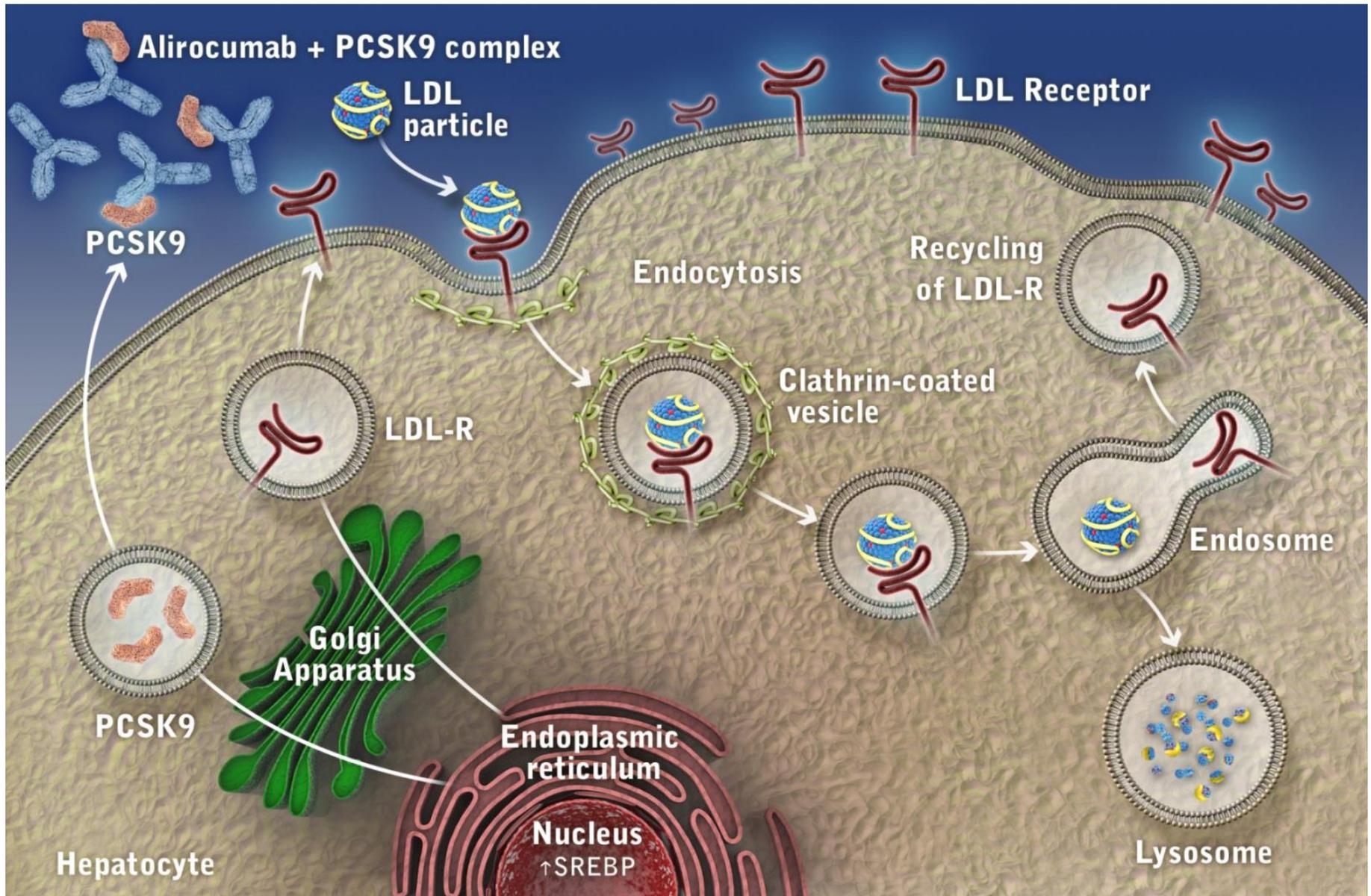
RECEPTORES LDL-COL



PCSK9



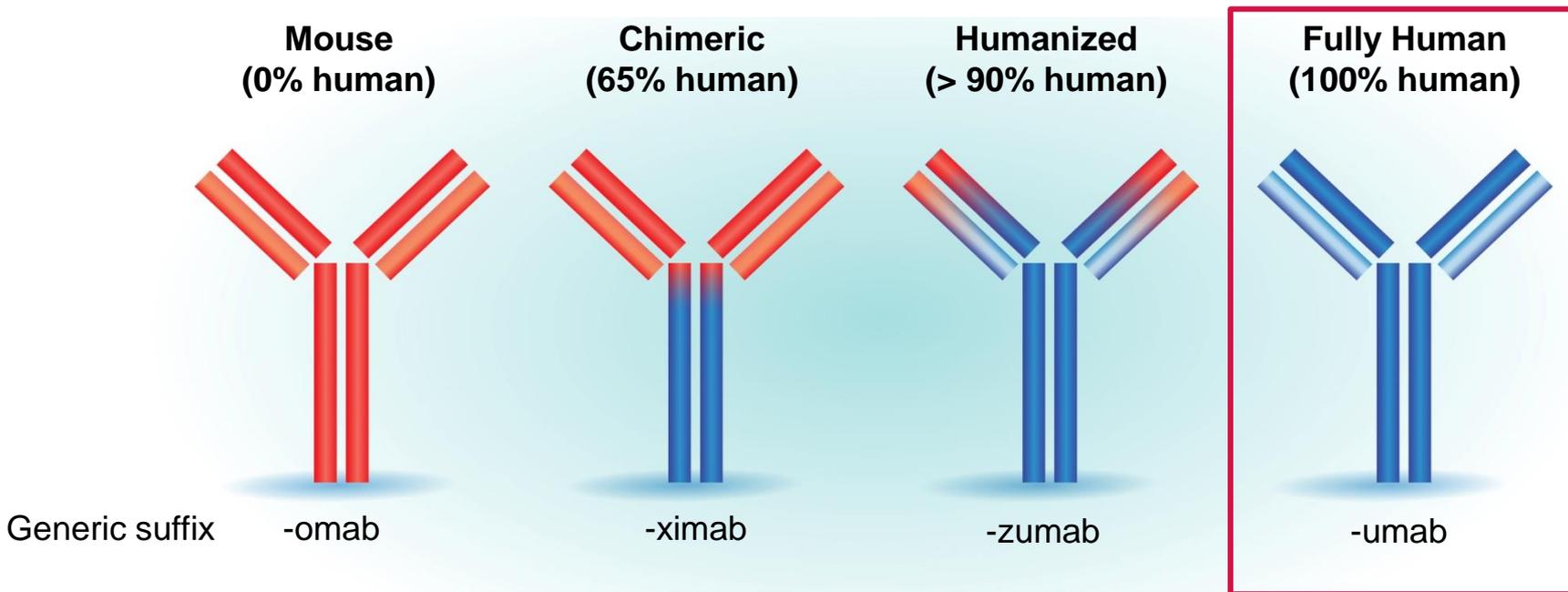
Impact of Alirocumab on LDL Receptor Expression



Mutaciones y polimorfismos en PCSK9



Fully Human Antibodies Have Reduced Immunogenicity



High

Potential for immunogenicity

Low

1. Weiner LM. *J Immunother* 2006;29:1–9.
2. Yang XD, et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;38:17–23.
3. Lonberg N. *Nat Biotechnol* 2005;23:1117–25.
4. Gerber DE. *Am Fam Physician* 2008;77:311–9.
5. Wootla B, et al. *Methods Mol Biol* 2014;1060:79–110.
6. Jarboe J, et al. *Methods Mol Biol* 2014;1060:61–76.

AMGEN

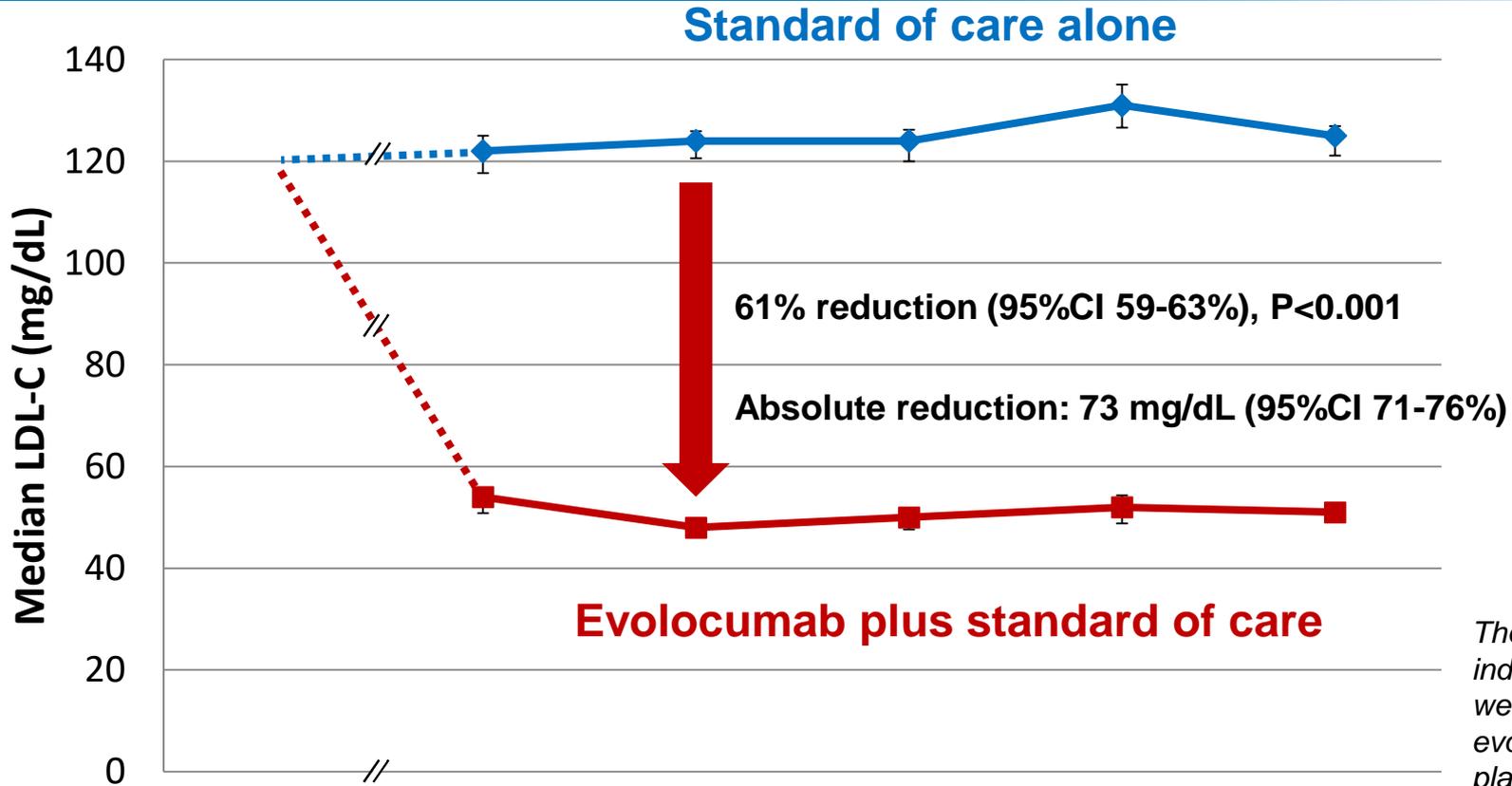
Cardiovascular

PCSK9 is an important new therapeutic target, with many approaches to inhibition

Type	Compound	Company
mAb	Evolocumab (Repatha®) AMG145	Amgen
	Alirocumab (Praluent®) REGN7272/SAR236553	Sanofi/Regeneron
	Bococizumab RN-316/PF-04950615	Pfizer/Rinat
	RG7652 (MPSK3169A)	Roche/Genentech
	LY3015014	Eli Lilly
Adnectin	Ad. BMS-962476	BMS-Adnexus
siRNA	ALN-PCS	Alnylam Pharmaceuticals
Vaccine	AFFITOPE AT04A+adjuvant AFFITOPE AT06A+adjuvant	AFFiRiS AG
Small molecule	–	Shifa Biomedical Corp
Mimetic peptide	EGF-A peptide	Merck & Co.
	Prodomain and C-terminal domain interaction disruption	School of Medicine, University of South Carolina, USA



LDL Cholesterol

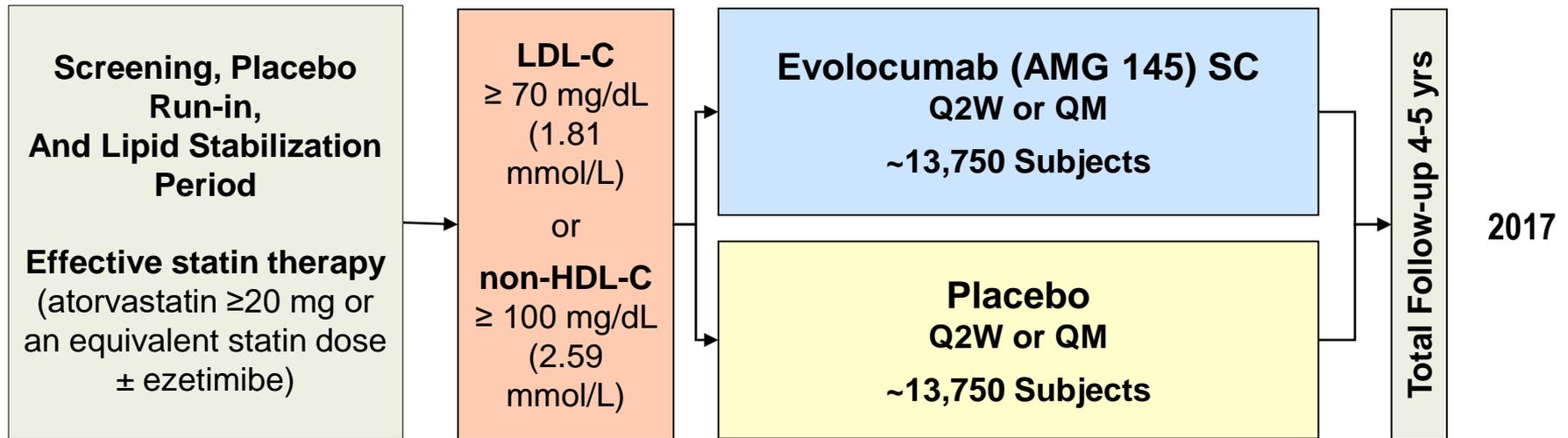


	Baseline (Parent study) N=4465	4 weeks (OSLER) N=1258	12 weeks N=4259	24 weeks N=4204	36 weeks N=1243	48 weeks N=3727
Abs. reduction (mg/dL)		60.4	73.4	70.4	72.7	70.5
Abs. reduction (mmol/L)		1.56	1.90	1.82	1.88	1.82



FOURIER (20110118) Trial Ongoing

27,500 patients with cardiovascular disease (prior MI, stroke or PAD)
Age 40 to 85 years
≥1 other high-risk feature



Primary Endpoint: CV death, MI, hosp for UA, stroke, coronary revascularization

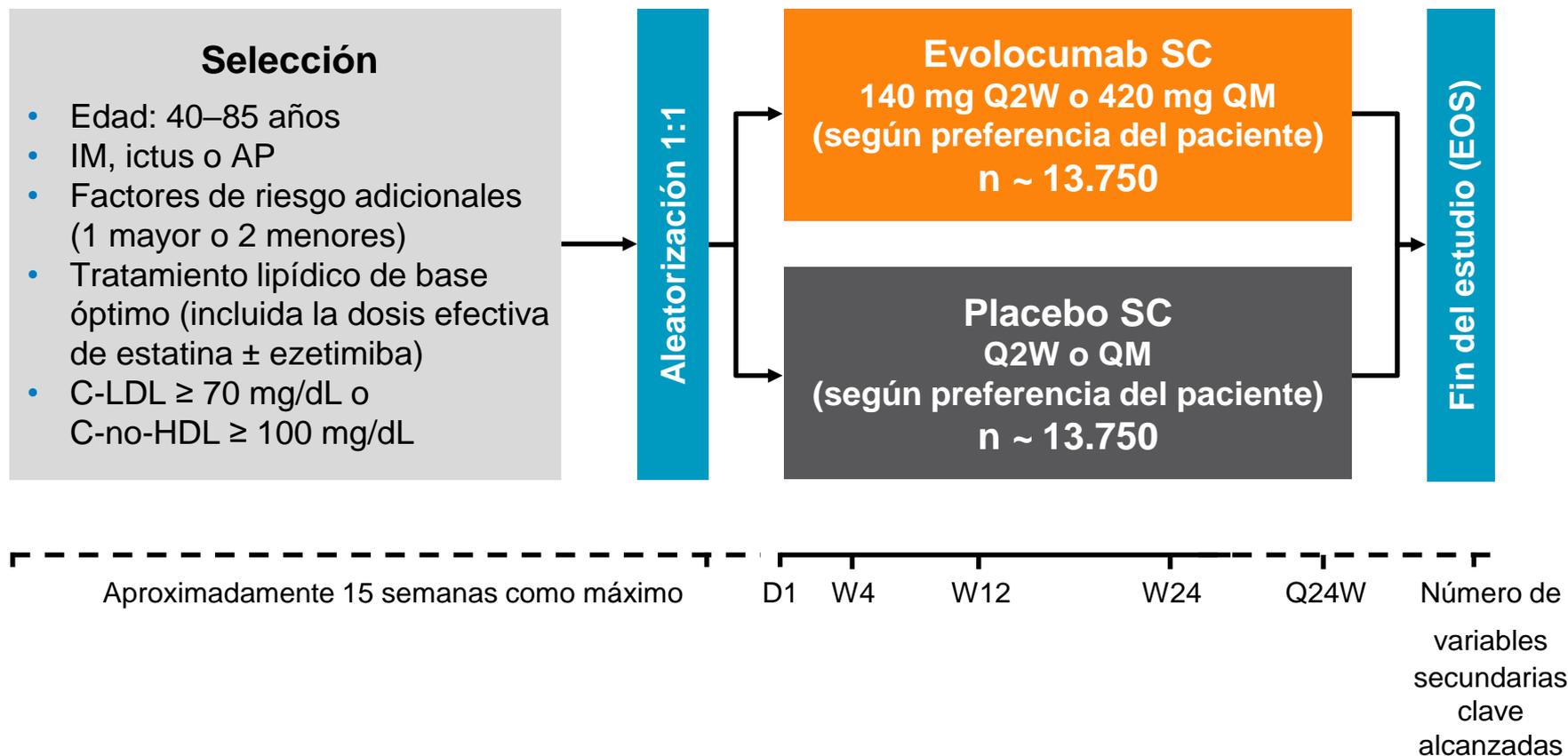
NCT01764633

AMGEN

Cardiovascular

Estudio de eventos cardiovasculares con evolocumab resumen del diseño del estudio

Nota: versión
de mg/dL



AP = arteriopatía periférica; C-HDL = colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL = colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; D = día; IM = infarto de miocardio; Q2W = cada 2 semanas; Q24W = cada 24 semanas; QM = cada mes; SC = vía subcutánea; W = semana.
Sabatine MS, *et al.* *Am Heart J.* 2016;173:94-101.



Baseline Demographics

Characteristics	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)
Demographics		
Age – y (SD)	62.5 (9.1)	62.5 (8.9)
Male sex – n (%)	10,397 (75.4)	10,398 (75.5)
White race* – n (%)	11,748 (85.2)	11,710 (85.0)
Weight – kg (SD)	85.0 (17.3)	85.5 (17.4)
Region		
North America	2,287 (16.6)	2,284 (16.6)
Europe	8,666 (62.9)	8,669 (62.9)
Latin America	913 (6.6)	910 (6.6)
Asia Pacific and South Africa	1,918 (13.9)	1,917 (13.9)

*Race was self-reported. There were no nominally statistically significant differences in baseline characteristics between the two arms except for weight (P=0.014).

Sabatine MS, et al . *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664



Baseline CV Risk Factors

Characteristics	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)
Type of atherosclerosis* – n (%)		
Myocardial infarction	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Time from most recent prior MI – yr (IQR)	3.4 (1.0-7.4)	3.3 (0.9-7.7)
Non-hemorrhagic stroke	2,686 (19.5)	2,651 (19.2)
Time from most recent prior stroke – yr (IQR)	3.2 (1.1-7.1)	3.3 (1.1-7.3)
Peripheral artery disease – n (%)	1,858 (13.5)	1,784 (12.9)
Cardiovascular risk factors		
Hypertension – n/total n (%)	11,045/13,784 (80.1)	11,039/13,779 (80.1)
Diabetes mellitus – n (%)	5,054 (36.7)	5,027 (36.5)
Current cigarette use – n/total n (%)	3,854/13,783 (28.0)	3,923/13,779 (28.5)

*Patients could have more than one type of atherosclerosis.

CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction.

Sabatine MS, et al . *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664



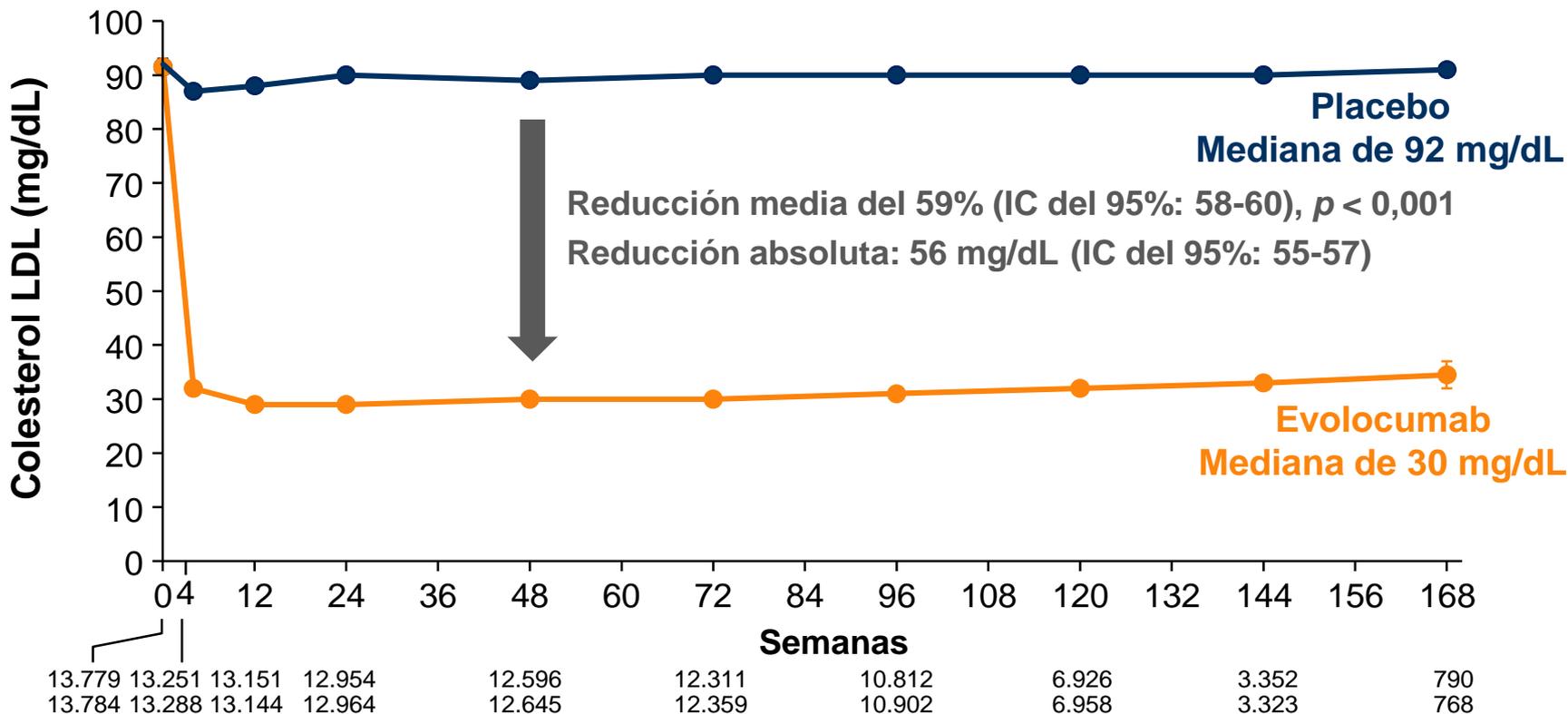
Baseline Lipid-Lowering Therapies and Lipid Parameters

Characteristics	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)
Statin use* – n (%)		
High intensity	9,585 (69.5)	9,518 (69.1)
Moderate intensity	4,161 (30.2)	4,231 (30.7)
Low intensity, unknown intensity, or no data	38 (0.3)	31 (0.2)
Ezetimibe – n (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
Other cardiovascular medications – n/total n (%)		
Aspirin and/or P2Y ₁₂ inhibitor	12,766/13,772 (92.7)	12,666/13,767 (92.0)
Beta-blocker	10,441/13,772 (75.8)	10,374/13,767 (75.4)
ACE inhibitor or ARB and/or aldosterone antagonist	10,803/13,772 (78.4)	10,730/13,767 (77.9)
Lipid measures - Median (IQR) – mg/dL		
LDL cholesterol – mg/dL	92 (80, 109)	92 (80, 109)
Total cholesterol – mg/dL	168 (151, 188)	168 (151, 189)
HDL cholesterol – mg/dL	44 (37, 53)	44 (37, 53)
Triglycerides – mg/dL	134 (101, 183)	133 (99, 181)
Lp(a) - nmol/L	37 (13, 166)	37 (13, 164)

*Statin intensity was categorized per the ACC/AHA Guidelines. Note, that in some countries where FOURIER was conducted, higher statin doses are not approved. HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; Lp(a) = Lipoprotein(a); IQR = Inter-quartile range
 Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
 Malinowski HJ, et al. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:900-908

Mediana de los niveles de C-LDL a lo largo del tiempo: todos los pacientes

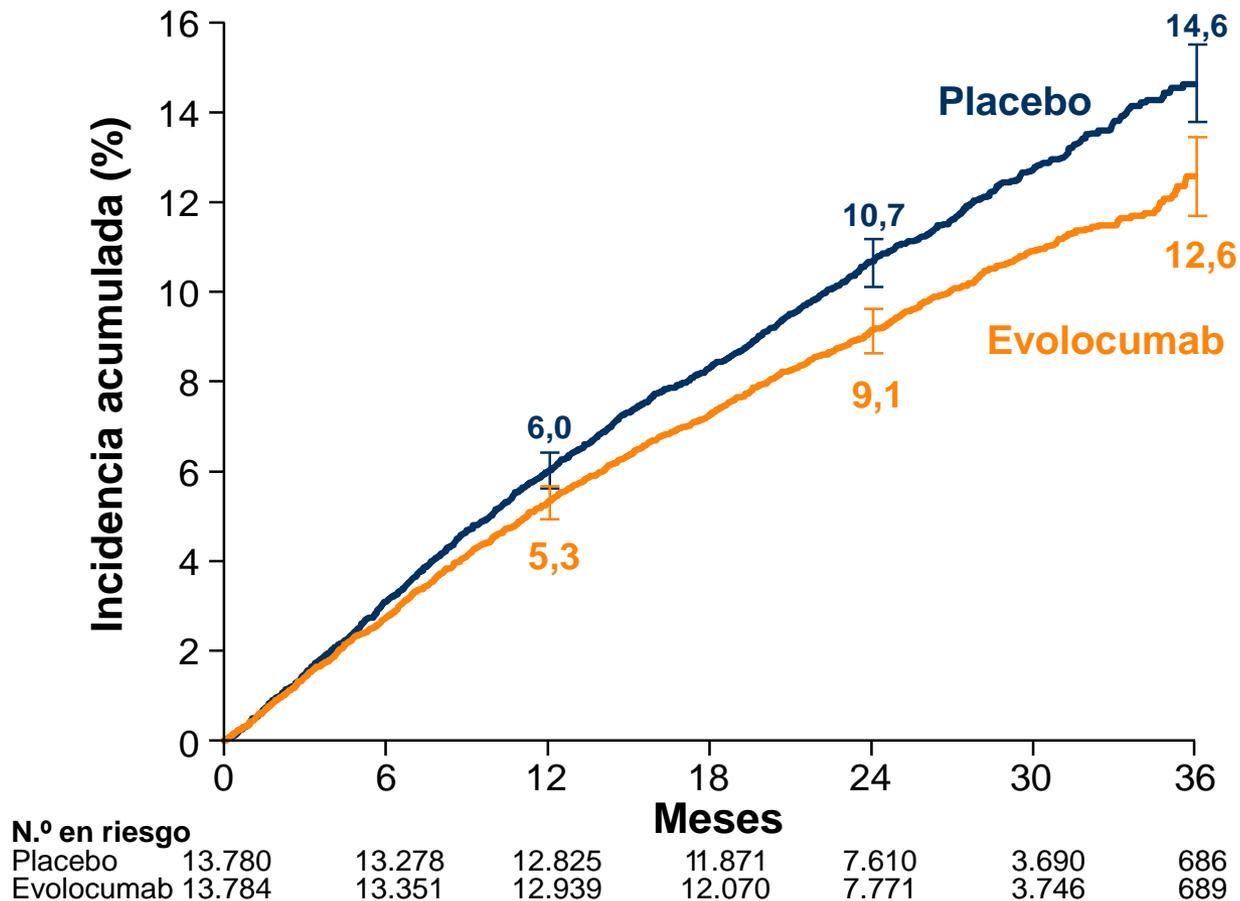
Nota: versión con
mg/dL



El C-LDL se redujo significativamente en el grupo de evolocumab (mediana: 30 mg/dL), incluido un 42% que alcanzó niveles ≤ 25 mg/dL frente a $< 0,1\%$ en el grupo de placebo



Variable principal: compuesto de muerte CV, IM, ictus, hospitalización por AI o revascularización coronaria

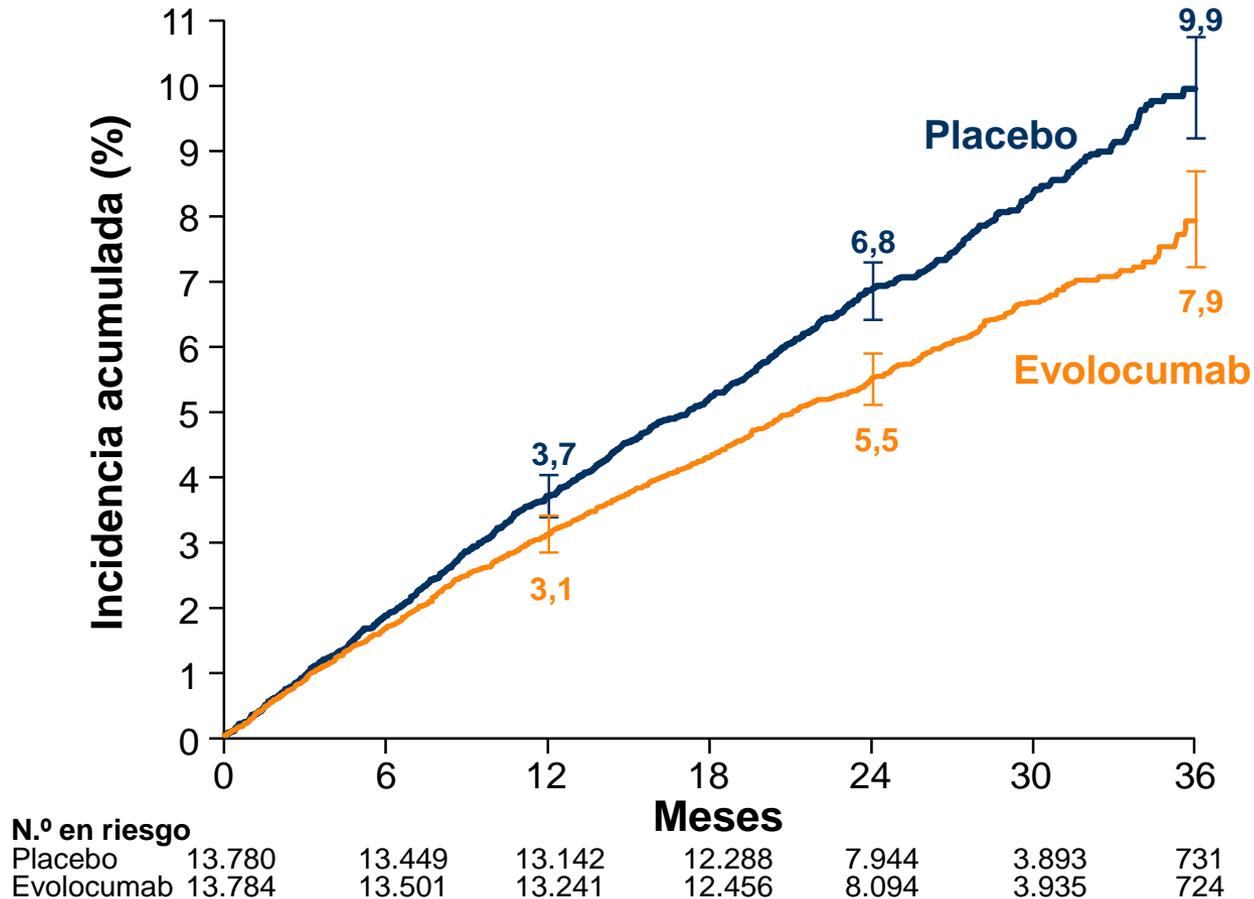


HR 0,85 (IC del 95%: de 0,79 a 0,92); $p < 0,001$



Variable secundaria clave:

combinación de muerte CV, IM o ACVA



HR 0,80 (IC del 95%: de 0,73 a 0,88); $p < 0,001$

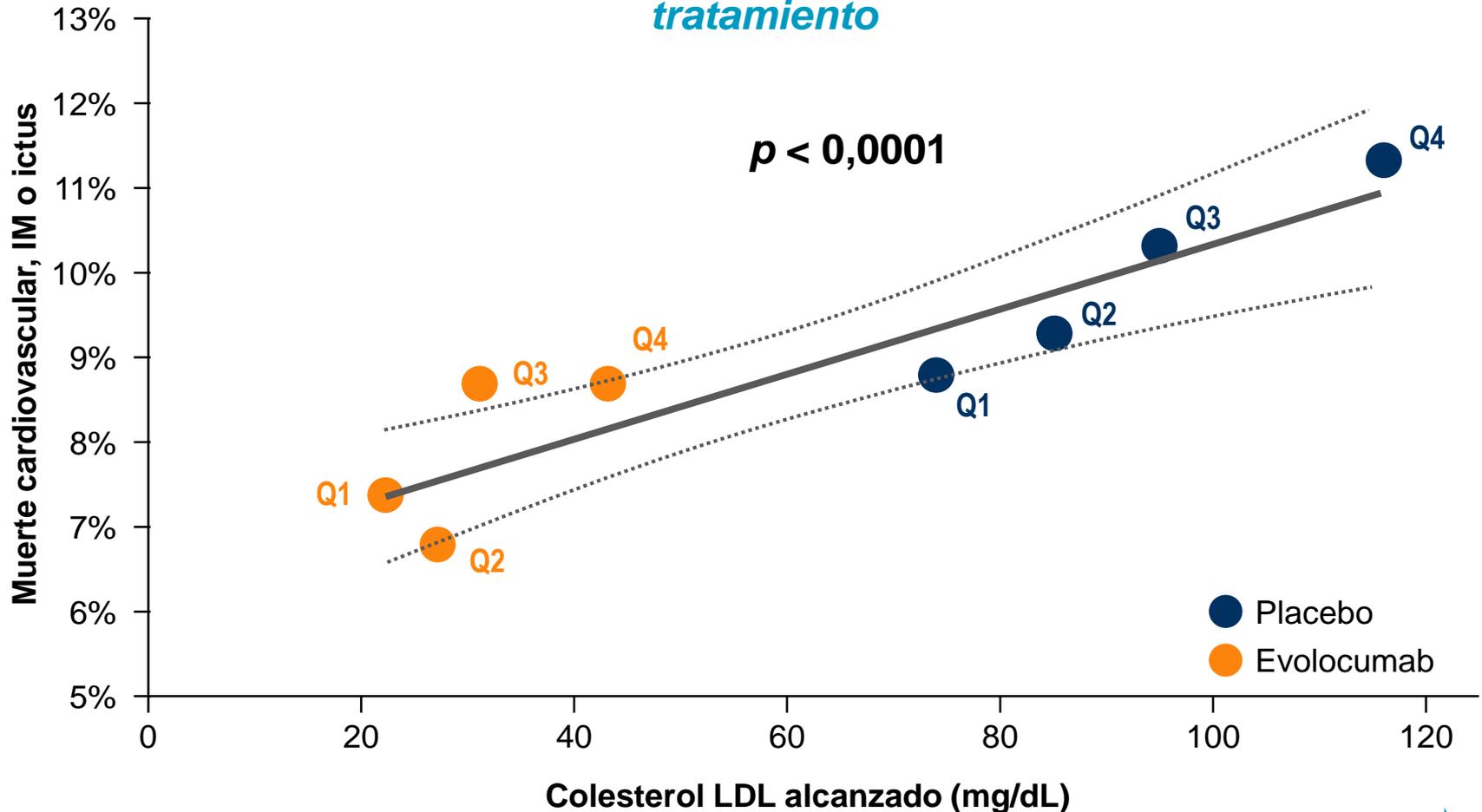
HR = hazard ratio; CV = cardiovascular; IM = infarto de miocardio.

Sabatine MS, et al. *NEJM*. [publicado en línea antes de la impresión el 17 de marzo de 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664



Asociación de los niveles de C-LDL y los eventos CV

Pacientes divididos por cuartil de C-LDL basal y por grupo de tratamiento



VARIABLES PRINCIPAL, SECUNDARIA CLAVE Y OTRAS

Resultado	Evolocumab (n = 13.784) n (%)	Placebo (n = 13.780) n (%)	HR (IC del 95%)	Valor de p [‡]
Variable principal*	1.344 (9,8)	1.563 (11,3)	0,85 (0,79-0,92)	< 0,001
Variable secundaria clave[†]	816 (5,9)	1.013 (7,4)	0,80 (0,73-0,88)	< 0,001
Otras variables				
Muerte CV	251 (1,8)	240 (1,7)	1,05 (0,88-1,25)	0,62
Muerte por cualquier causa	444 (3,2)	426 (3,1)	1,04 (0,91-1,19)	0,54
IM	468 (3,4)	639 (4,6)	0,73 (0,65-0,82)	< 0,001
Hospitalización por AI	236 (1,7)	239 (1,7)	0,99 (0,82-1,18)	0,89
Ictus	207 (1,5)	262 (1,9)	0,79 (0,66-0,95)	0,01
Revascularización coronaria	759 (5,5)	965 (7,0)	0,78 (0,71-0,86)	< 0,001
Muerte CV u hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	402 (2,9)	408 (3,0)	0,98 (0,86-1,13)	0,82
Ictus isquémico o AIT	229 (1,7)	295 (2,1)	0,77 (0,65-0,92)	0,003
Variable compuesta de CTTC**	1.271 (9,2)	1.512 (11,0)	0,83 (0,77-0,90)	< 0,001

La variable principal se basó en reducciones en las tasas de IM, ictus y revascularización coronaria.

*Tiempo hasta la muerte CV, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria, lo que suceda primero. †Muerte CV, infarto de miocardio o ictus, lo que suceda primero. ‡Habida cuenta de la naturaleza jerárquica del análisis estadístico, los valores de p para la variable principal y secundaria clave deberían considerarse estadísticamente significativos, mientras que el resto de los valores de p deberían considerarse nominales.

**CTTC se refiere a Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (Colaboración de Ensayistas sobre el Tratamiento del Colesterol) y la variable compuesta consiste en muerte por cardiopatía coronaria, IM no mortal, ictus o revascularización coronaria

AI = angina inestable; AIT = accidente isquémico transitorio; IM = infarto de miocardio

Sabatine MS, *et al.* *NEJM*. [publicado en línea antes de la impresión el 17 de marzo de 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664



Acontecimientos adversos de interés y determinaciones

Acontecimientos adversos, n (%)	Evolocumab (n = 13.769)	Placebo (n = 13.756)
Reacción en la zona de inyección**	296 (2,1)	219 (1,6)
Reacciones alérgicas	420 (3,1)	393 (2,9)
Acontecimientos musculares	682 (5,0)	656 (4,8)
Rabdomiólisis	8 (0,1)	11 (0,1)
Catarata	228 (1,7)	242 (1,8)
Caso adjudicado de diabetes de nueva aparición†	677 (8,1)	644 (7,7)
Acontecimiento neurocognitivo	217 (1,6)	202 (1,5)
Resultados analíticos - n/total n (%)		
Aminotransferasa > 3 x LSN	240/13.543 (1,8)	242/13.523 (1,8)
Creatinina quinasa > 5 x LSN	95/13.543 (0,7)	99/13.523 (0,7)

*Las evaluaciones de la seguridad incluyeron a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y para los que se dispone de datos posteriores a la administración. **La diferencia entre los grupos fue nominalmente significativa ($p < 0,001$). †HR 1,05 (IC del 95%: 0,94-1,17); denominadores de 8.337 (evolocumab) y 8.339 (placebo) porque se excluyó a los pacientes con diabetes prevalente al inicio del ensayo.

- **La incidencia de acontecimientos neurocognitivos, cataratas y diabetes de nueva aparición fue similar entre los dos grupos.**
- **Se detectaron anticuerpos anti-evolocumab posteriores al inicio en el 0,3%, sin anticuerpos neutralizantes detectados.**



Acontecimientos adversos de interés y determinaciones

Acontecimientos adversos, n (%)	Evolocumab (n = 13.769)	Placebo (n = 13.756)
Reacción en la zona de inyección**	296 (2,1)	219 (1,6)
Reacciones alérgicas	420 (3,1)	393 (2,9)
Acontecimientos musculares	682 (5,0)	656 (4,8)
Rabdomiólisis	8 (0,1)	11 (0,1)
Catarata	228 (1,7)	242 (1,8)
Caso adjudicado de diabetes de nueva aparición†	677 (8,1)	644 (7,7)
Acontecimiento neurocognitivo	217 (1,6)	202 (1,5)
Resultados analíticos - n/total n (%)		
Aminotransferasa > 3 x LSN	240/13.543 (1,8)	242/13.523 (1,8)
Creatinina quinasa > 5 x LSN	95/13.543 (0,7)	99/13.523 (0,7)

*Las evaluaciones de la seguridad incluyeron a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y para los que se dispone de datos posteriores a la administración. **La diferencia entre los grupos fue nominalmente significativa ($p < 0,001$). †HR 1,05 (IC del 95%: 0,94-1,17); denominadores de 8.337 (evolocumab) y 8.339 (placebo) porque se excluyó a los pacientes con diabetes prevalente al inicio del ensayo.

- **La incidencia de acontecimientos neurocognitivos, cataratas y diabetes de nueva aparición fue similar entre los dos grupos.**
- **Se detectaron anticuerpos anti-evolocumab posteriores al inicio en el 0,3%, sin anticuerpos neutralizantes detectados.**



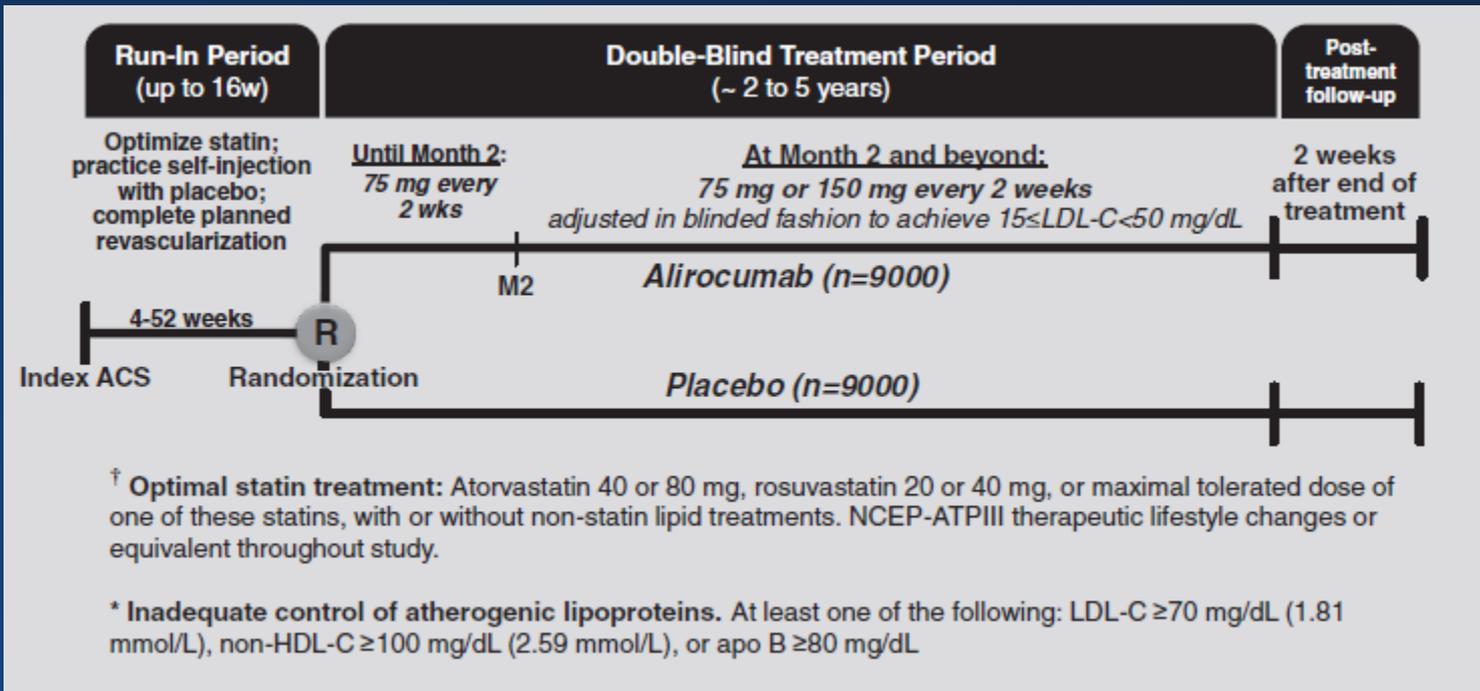
ODYSSEY OUTCOMES - Study Design

- **Patient population:**

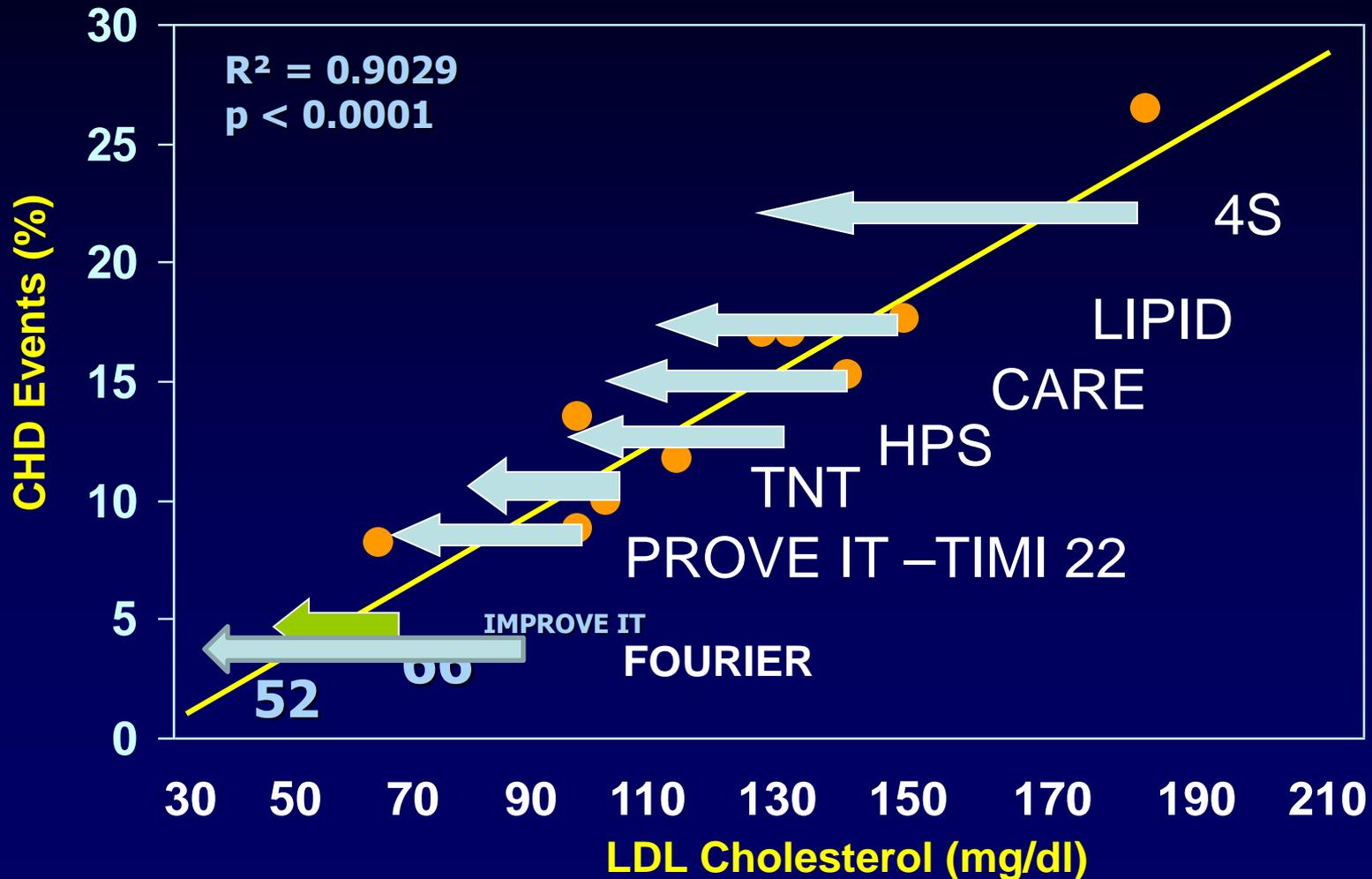
- Recent ACS
- Inadequate control of atherogenic lipoproteins* despite optimal statin treatment†

- **Primary endpoint: Composite of**

- Coronary heart disease death
- Non-fatal myocardial infarction
- Ischemic stroke
- Unstable angina requiring hospitalization



The Statin Decade: For LDL: "Lower is Better"



Adapted and Updated from O'Keefe, J. et al., *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-6.

Indicaciones financiadas con cargo al Sistema Nacional de Salud (IPT Marzo 2016)

- **Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl);**
- **Pacientes con Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl).***
- **Pacientes con Hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (C-LDL superior a 100 mg/dl).**
- **Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores, que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo nivel de C-LDL sea superior a 100 mg/dl.**

*En pacientes a partir de 12 años.

Conclusiones

- 1.- Inh PCSK9 ,Evolocumab , son fármacos para pacientes con un perfil de riesgo coronario muy elevado y a expensas de LDLc alto y útiles en la imposibilidad de uso de estatinas .
- Valorar coste-beneficio NNT 2 años 74.
- 2.-Son fármacos al menos a 4 años seguros.
- 3.-Los valores muy bajos de LDLc hasta ahora a 4 años reducen el RCV y no parecen tener efectos secundarios.
- 4.- Las guías 2016 , recomiendan reducir 50 % cuando el LDLc por encima de 75 mg/dl.

Fernando HF y enf.coronaria progresiva

- Evolocumab marzo 2016 previo LDLc 138 mg/dl con rosuvastatina 40 y ezetimiba 10 mg
- Abril LDLc 30 mg/dl (descenso 78 %)
- Trabaja .Sin angina.Ningún efecto secundario clínico y analítico.