

Nuevos tratamientos hipolipemiantes

Anticuerpos antiPCSK9

Marta Fanlo Maresma

Unitat de Lípids i Risc Vascular

Servei de Medicina Interna

Hospital Universitari de Bellvitge

EL LDL ES EL FACTOR CAUSAL DE LA ATEROSCLEROSIS



European Heart Journal (2017) 0, 1–14
doi:10.1093/eurheartj/ehx144

CURRENT OPINION

Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel

Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017 ehx144. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144

200 estudios con más de 2 millones de participantes, con un seguimiento de 20 millones de pacientes/año y más de 150000 eventos CV

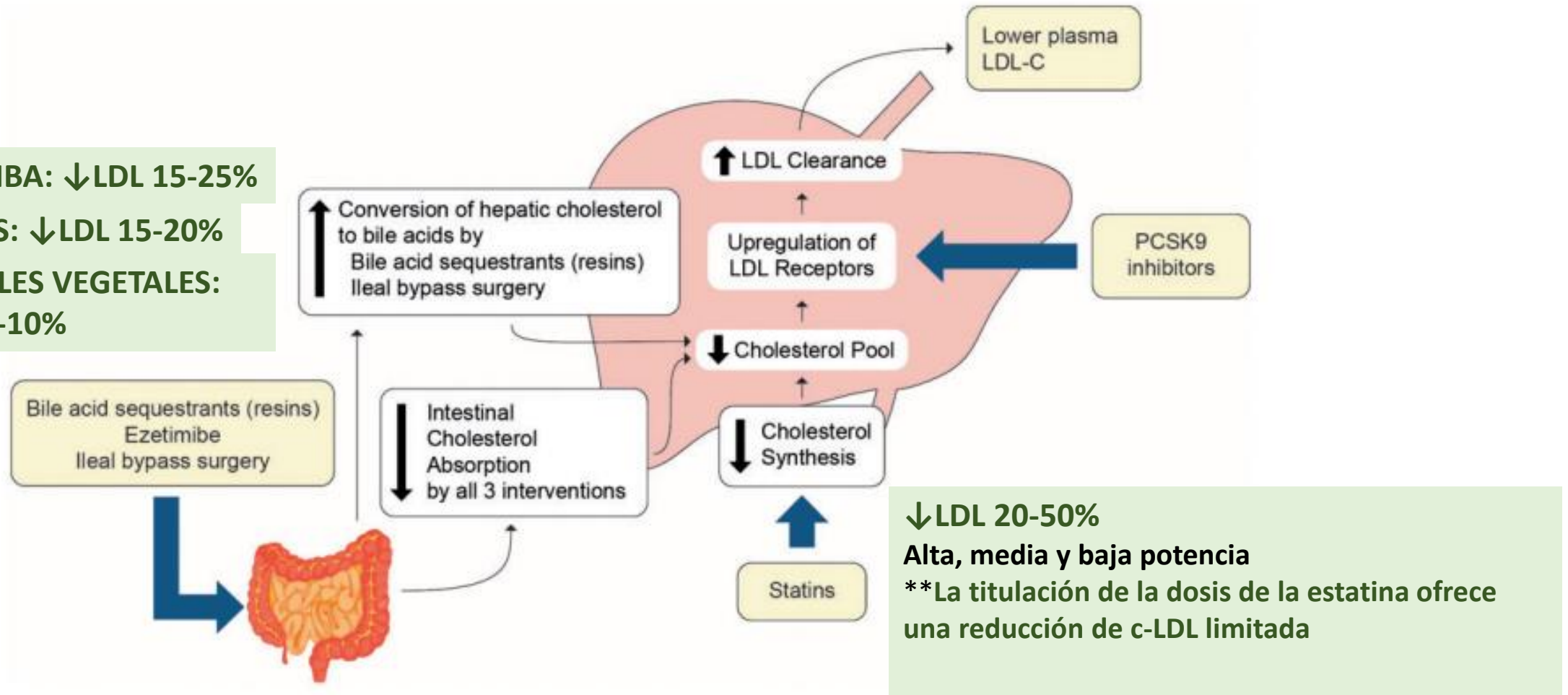
1. Estudios de alteraciones genéticas
2. Estudios epidemiológicos prospectivos
3. Estudios de aleatorización mendeliana
4. Ensayos clínicos randomizados
5. Criterios de causalidad
6. Evidencia del efecto acumulativo del LDL en la ECVA

FUNCIONAMIENTO DE LOS FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

EZETIMIBA: ↓LDL 15-25%

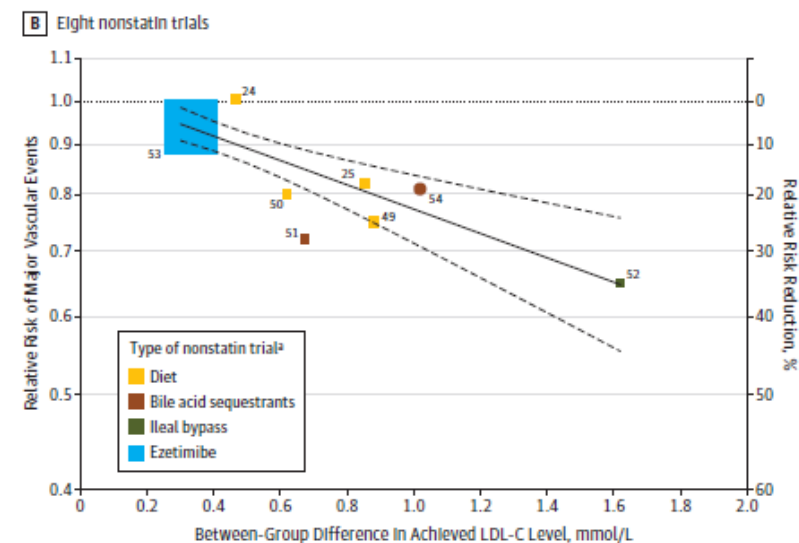
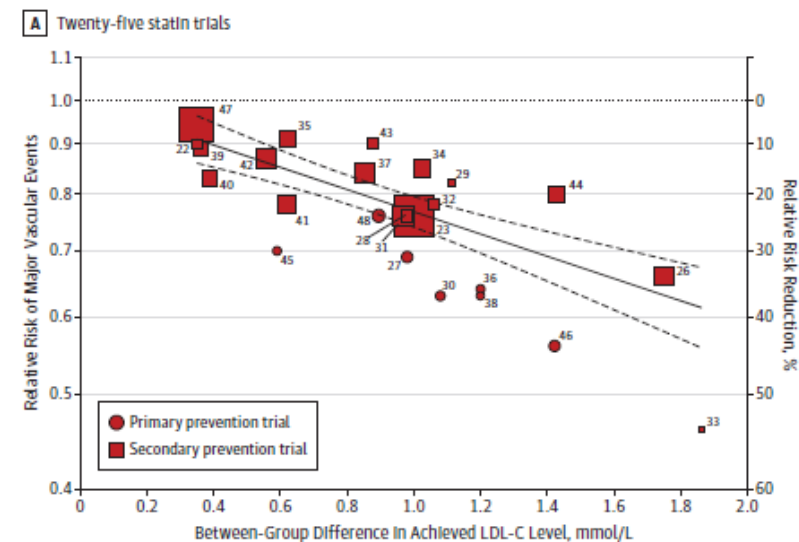
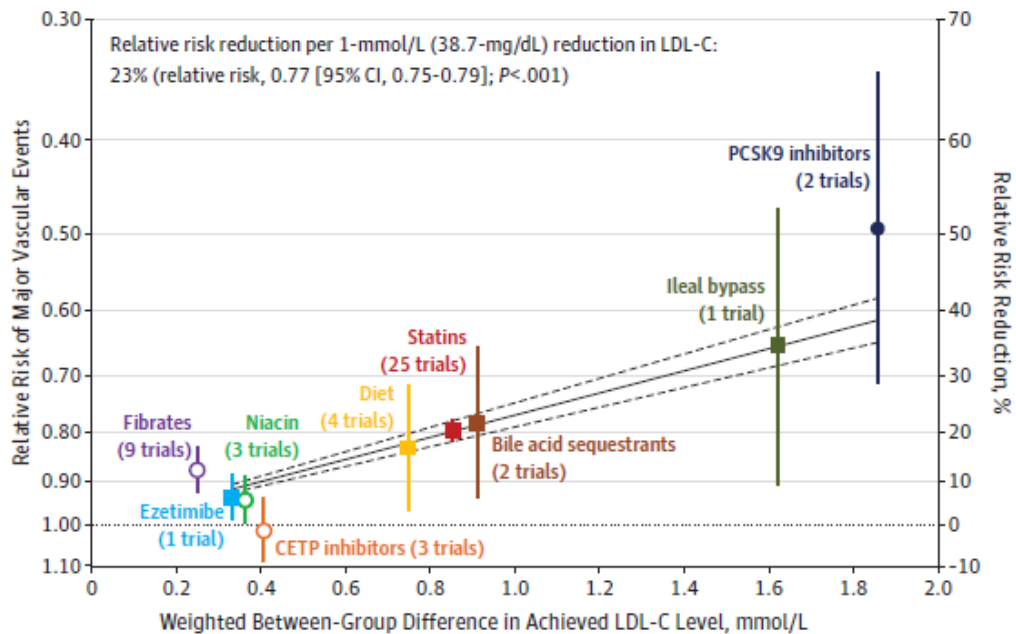
RESINAS: ↓LDL 15-20%

ESTEROLES VEGETALES:
↓LDL 8-10%



Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017 ehx144. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144

DISMINUCIÓN DEL LDL CON DISTINTAS TERAPIAS Y PREVENCIÓN CV

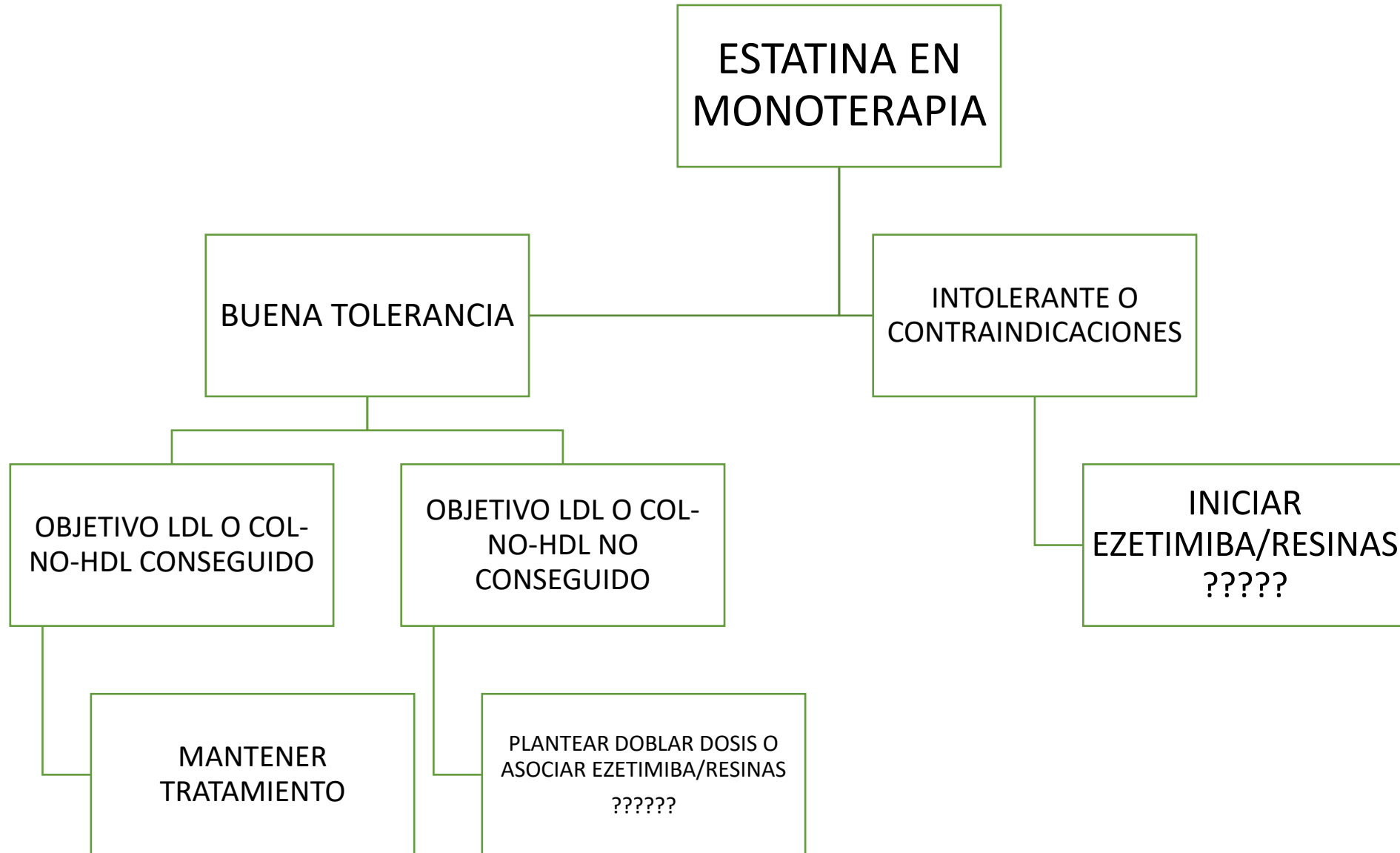


Todas las terapias hipolipemiantes que regulan al alza la expresión del rLDL, disminuyen de forma similar el RR de ECV grave en proporción a la disminución del LDL

Estratificación del RCV y objetivos de tratamiento

- Riesgo bajo-moderado: SCORE 1-5% → LDL < 3 mmol/l o 115 mg/dl
- Riesgo alto: dislipemias genéticas o HTA grave, DM sin FRCV añadidos, IRC FG > 30 ml/min/1,73 m², SCORE 5-10% → LDL < 2,6 mmol/l o 100 mg/dl
- Riesgo muy alto: ECVA a/sintomática, DM con FRCV añadidos, IRC FG < 30 ml/min/1,73 m², SCORE > 10% → LDL < 1,8 mmol/l o 70 mg/dl

3) ACTITUD TERAPÉUTICA

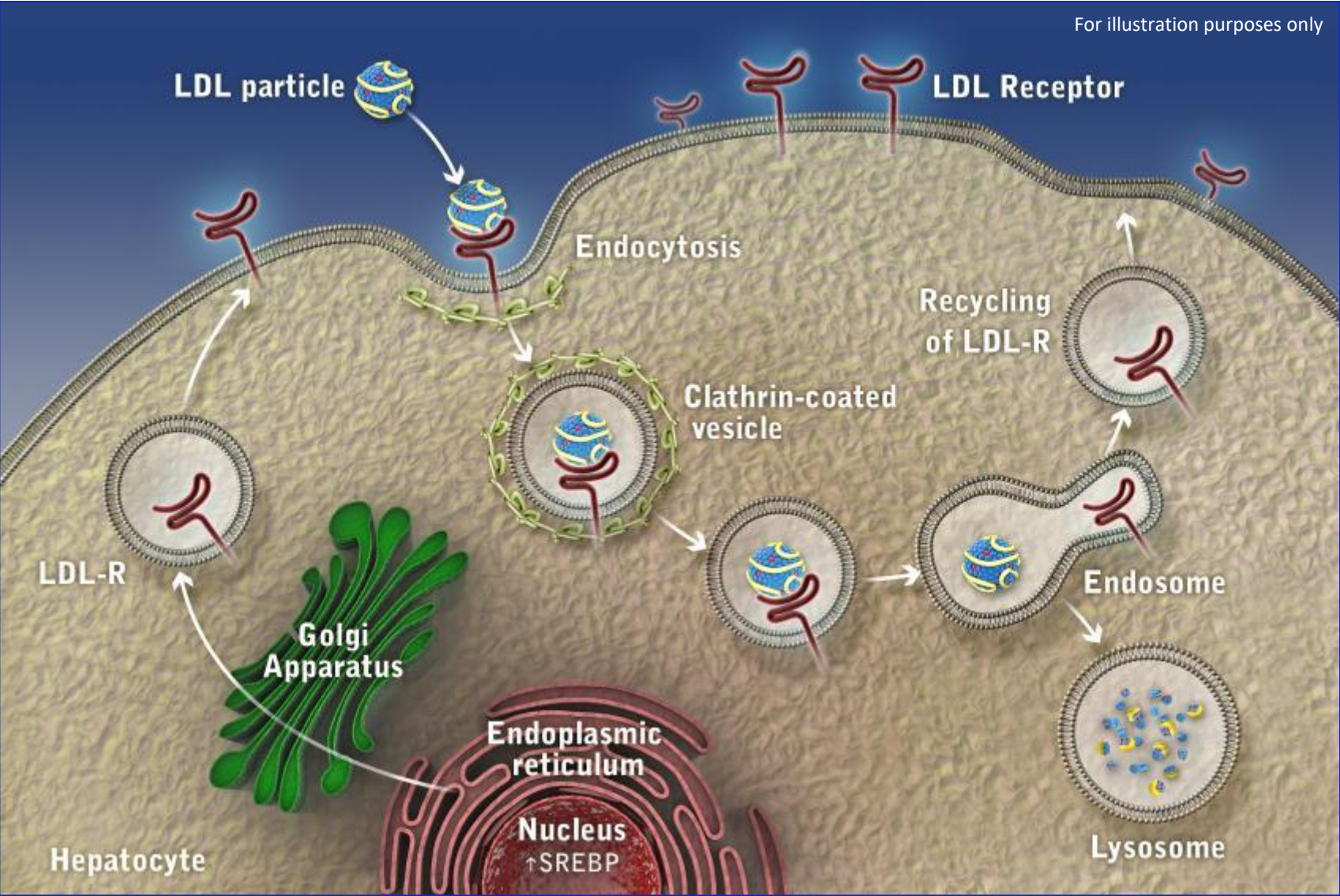


GRUPOS DE MÁXIMO RIESGO

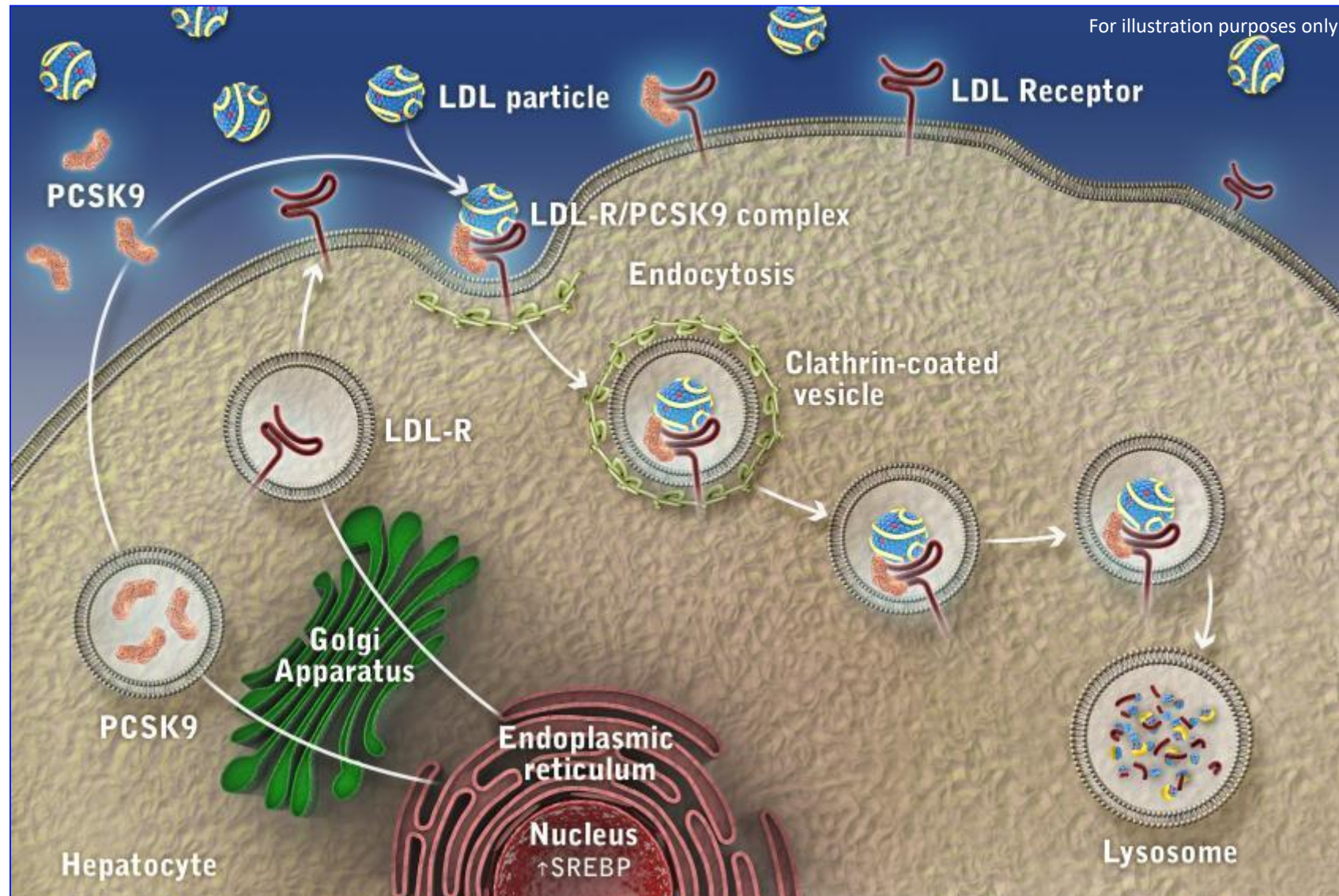
- Hipercolesterolemia familiar monogénica
 - <12% de los pacientes HFHe alcanzan LDL<100mg/dl
- Hipercolesterolemia poligénica o dislipemia mixta de muy alto RCV
 - 50% por encima de sus objetivos terapéuticos (diferentes respuestas y pobre adherencia)
- Intolerantes a estatinas
 - Incidencia de miopatía muy baja (< 0.1%)
 - 10%-20% intolerantes

¿Y ahora, qué?

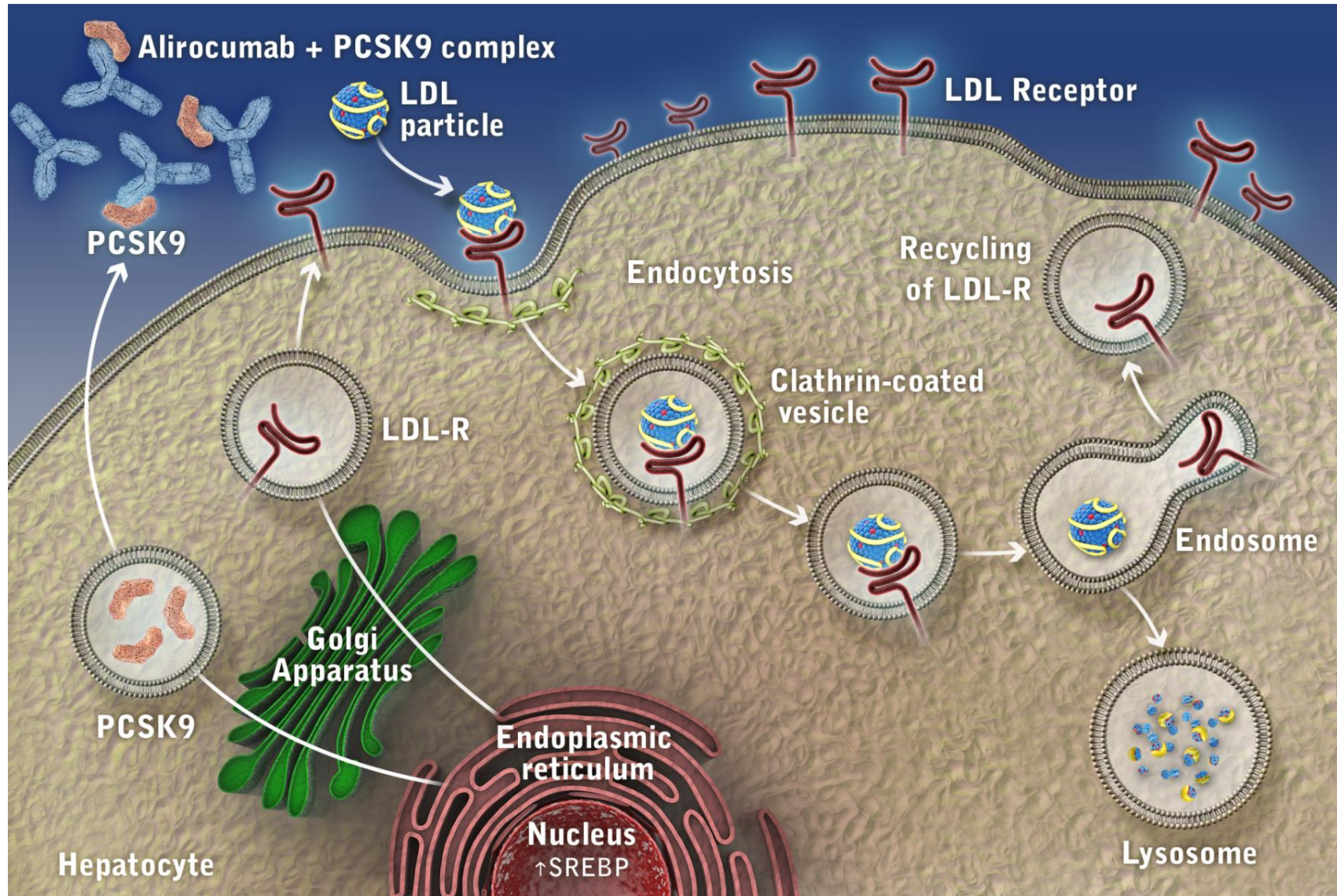
FUNCIÓN Y CICLO NATURAL DEL R-LDL



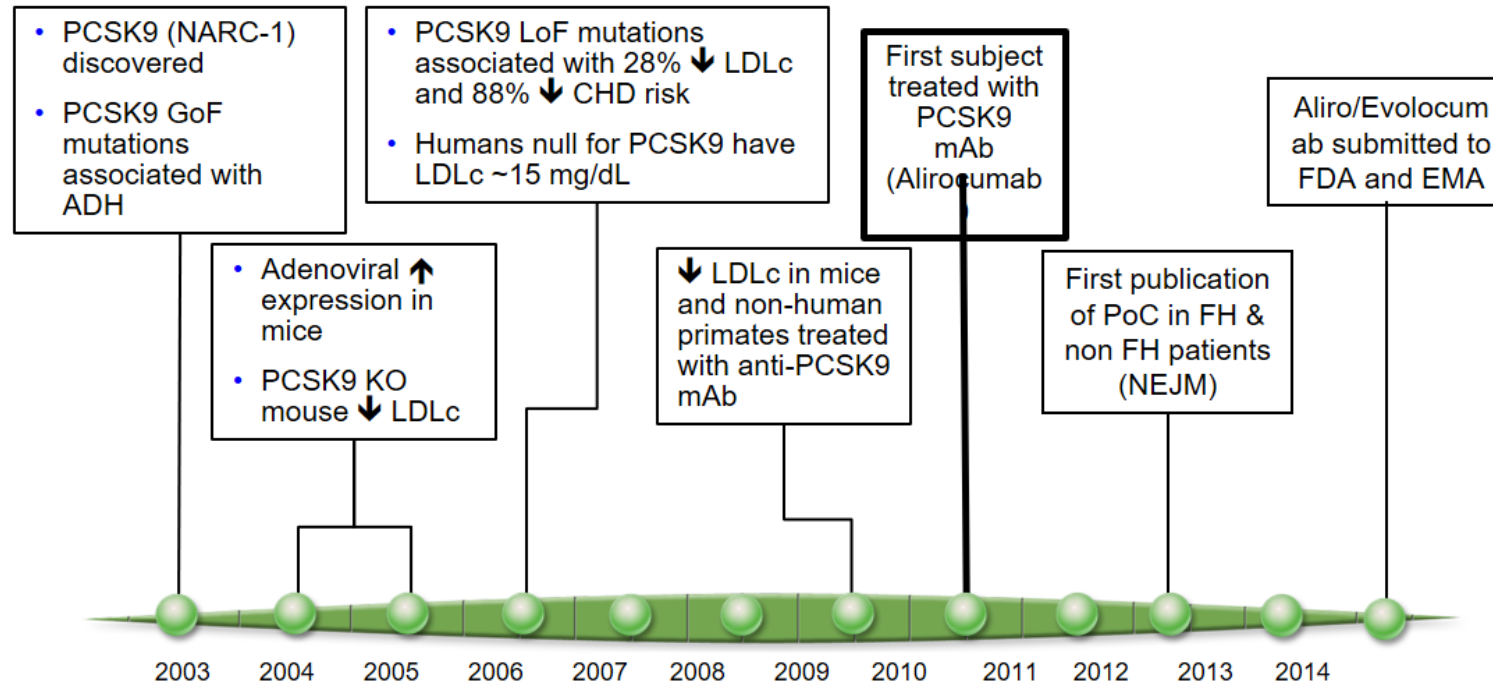
FUNCIÓN DEL PCSK9 EN LA REGULACIÓN DEL R-LDL



ALIROCUMAB EN EL RECEPTOR DEL LDL



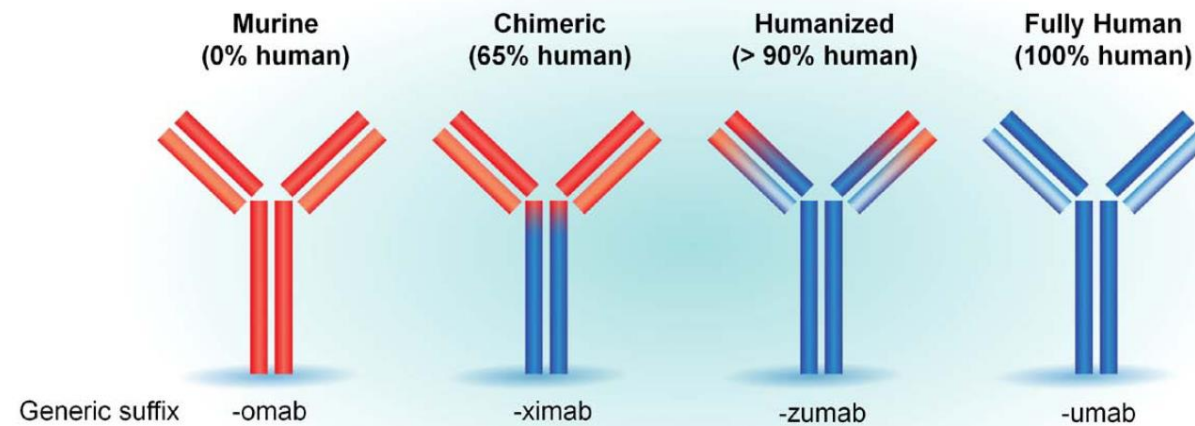
Las mutaciones en el gen de PCSK9 asociadas a la HF fueron identificadas por primera vez en una familia francesa 2003 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)



Con relación a nuevas moléculas de uso sanitario, el tiempo entre su descubrimiento, desarrollo y comercialización ha sido uno de los más cortos.

Dos tipos de antiPCSK9 aprobados por la FDA y la EMA:

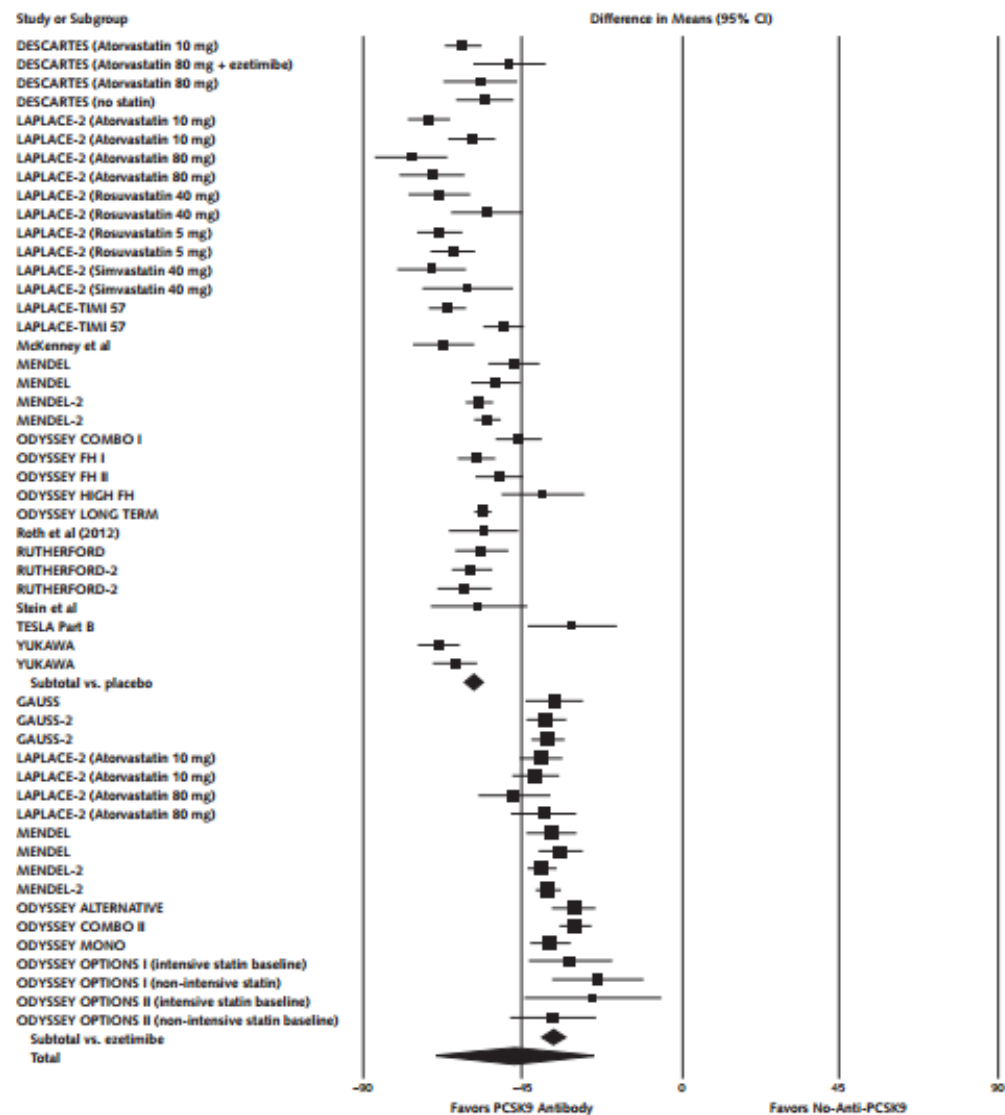
- evolocumab (Repatha[®])
- alirocumab (Praluent[®])



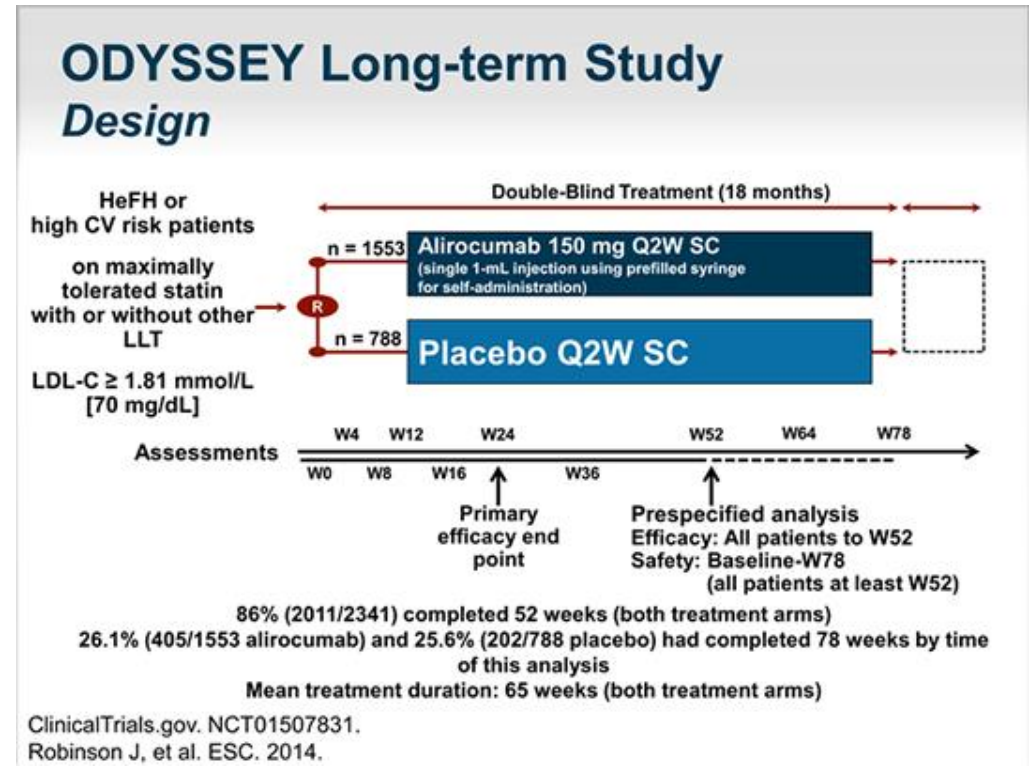
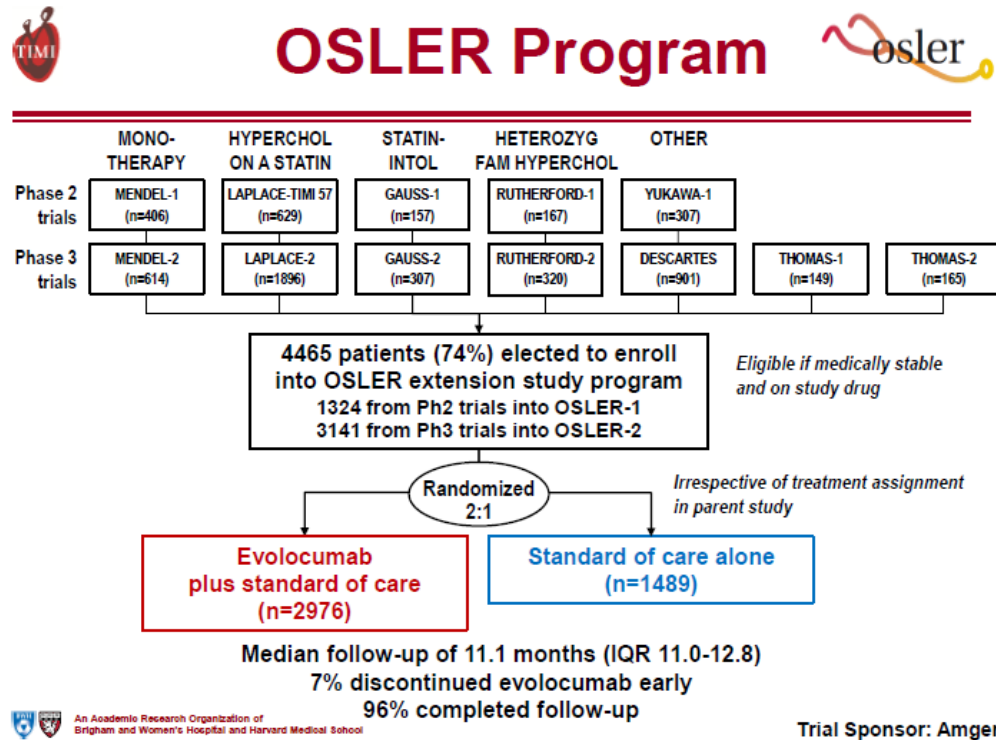
Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia

A Systematic Review and Meta-analysis

Appendix Figure 16. LDL-C percentage of change from baseline.

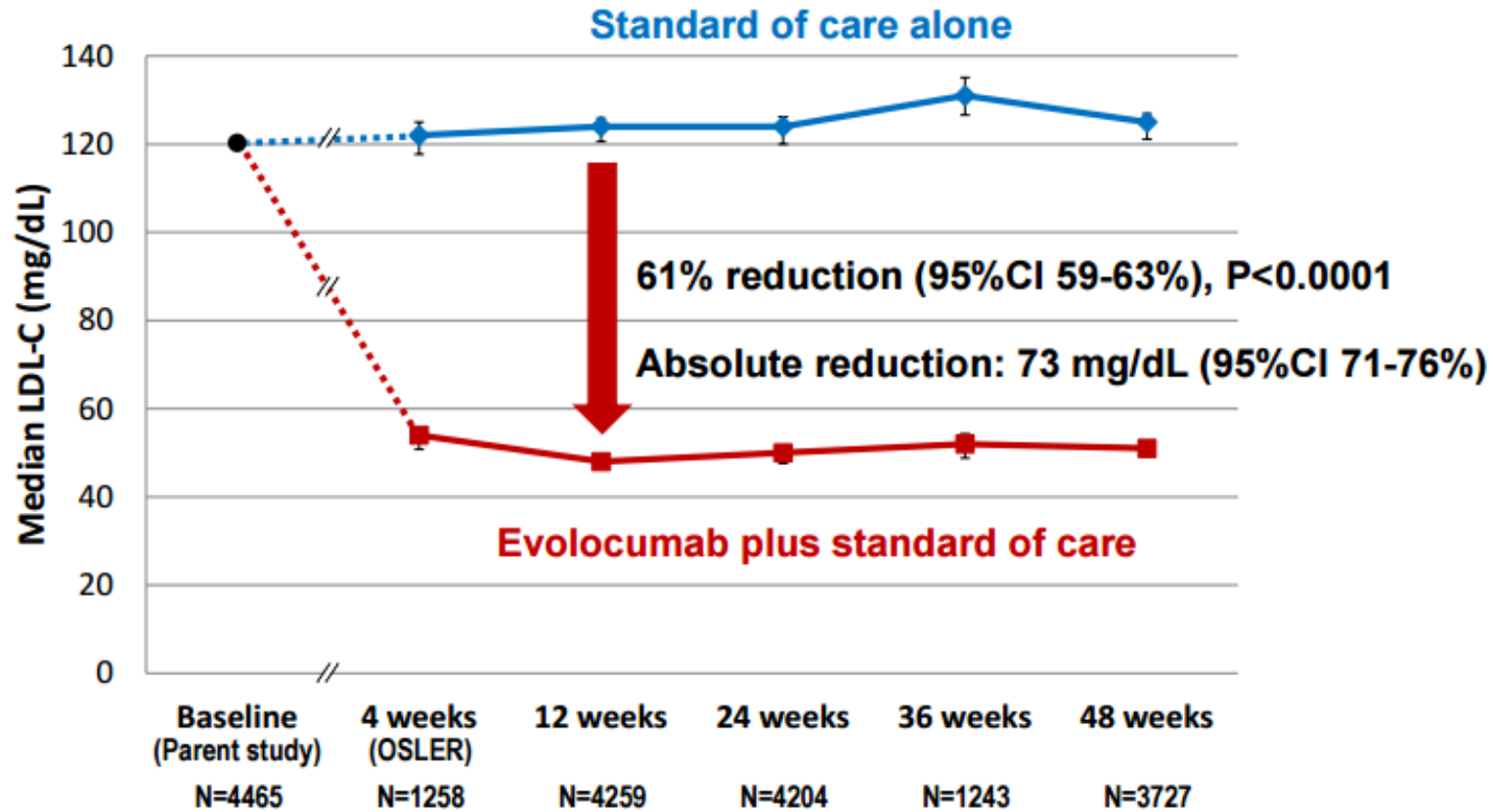


Dos estudios publicados en 2015 corroboran los efectos en cuanto a reducción LDL, duración del efecto y seguridad





LDL Cholesterol



 An Academic Research Organization of
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; OSLER Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500–1509

Key Efficacy Findings From Alirocumab Phase 3 ODYSSEY Program⁽¹⁾

EFFICACY

- Primary efficacy endpoint achieved in all ten reported Phase 3 ODYSSEY trials
- **62%** LDL-C reduction compared to placebo in 2,341 high CV risk patients treated with alirocumab 150mg Q2W in ODYSSEY LONG TERM
 - **81%** reaching LDL-C goal at Week 24⁽²⁾
- Majority of patients treated in up-titration trials reached LDL-C goals on 75 mg Q2W dose⁽³⁾
 - Approximately 50% reduction in LDL-C in patients using an up-titration approach and/or in monotherapy
- Efficacy consistent across trials testing alirocumab as monotherapy or in combination with statins and/or other lipid-lowering therapies vs. placebo or active comparator



⁽¹⁾ Based on data presented to date in top line press release and data presentations at ESC

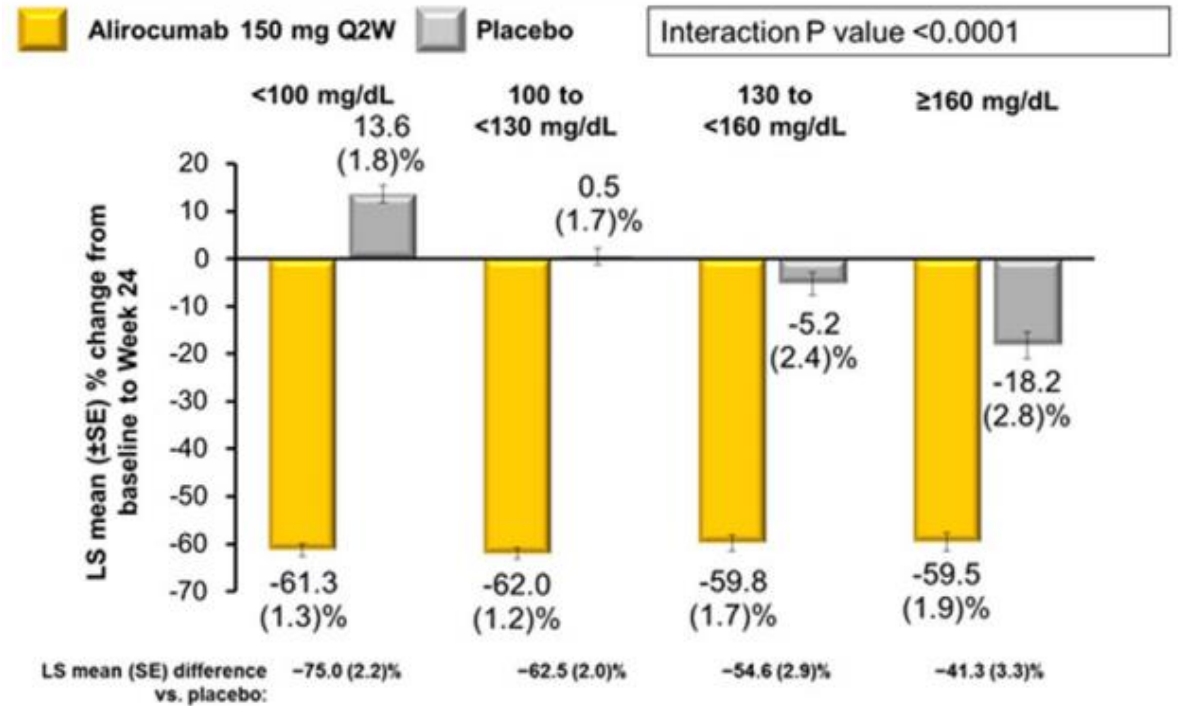
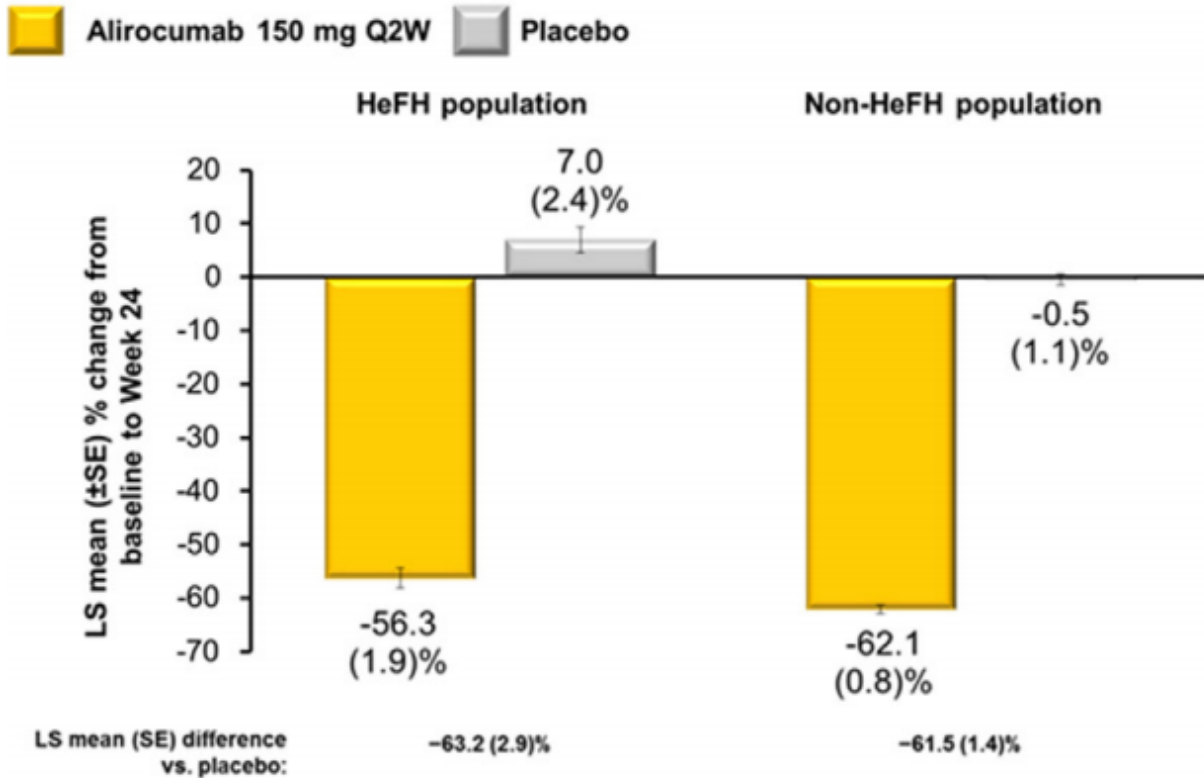
⁽²⁾ Pre-specified LDL-C goal: either 70 mg/dL or 100 mg/dL depending on patients' baseline CV risk

⁽³⁾ In the FHI, FH II and COMBO II studies, patients receiving the low, 75mg dose every two weeks, could be up-titrated to receive 150 mg if they did not achieve individual treatment goals



14

ODYSSEY LONG TERM.

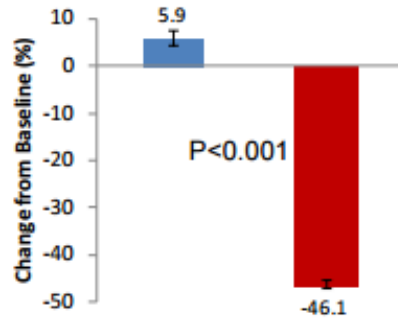




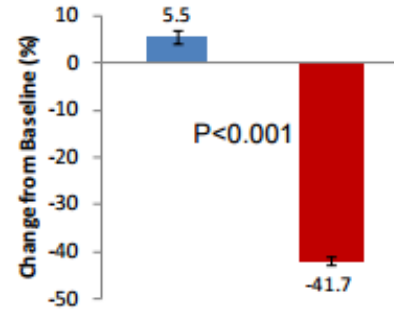
Other Lipid Parameters



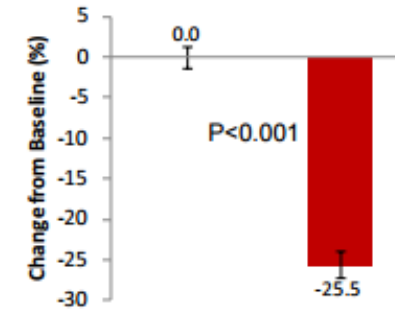
52% ↓ in Non-HDL-C



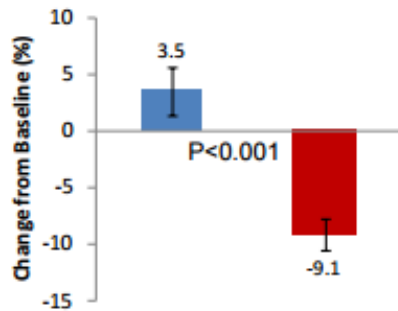
47% ↓ in ApoB



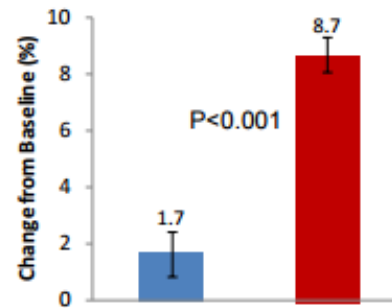
26% ↓ in Lp(a)



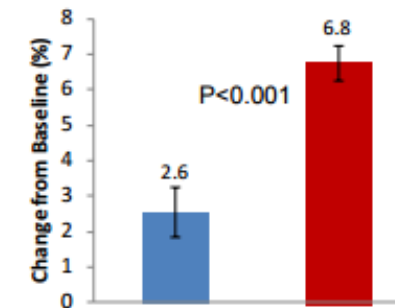
13% ↓ in Triglycerides



7% ↑ in HDL-C




4% ↑ in ApoA1

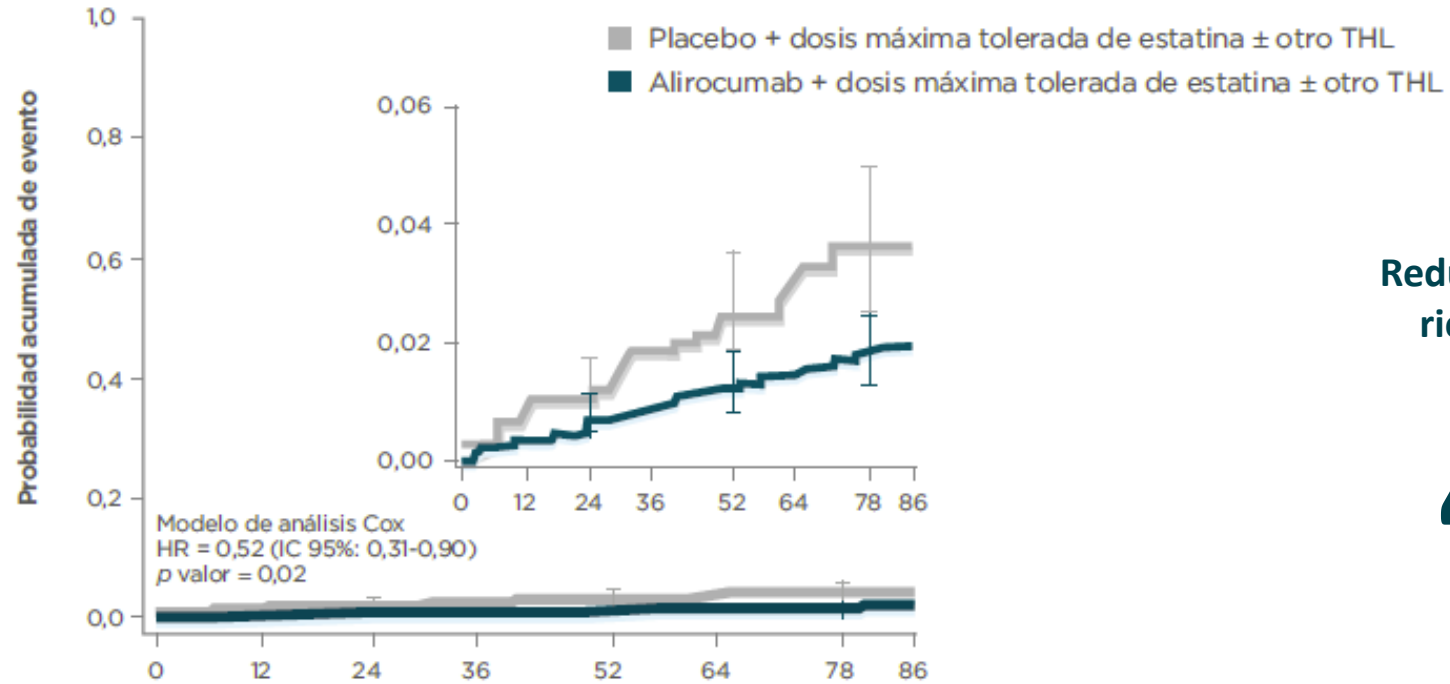


Week 12 data; values are means except for TG and Lp(a) which are medians

■ Standard of care alone
■ Evolocumab plus standard of care

 An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

ODYSSEY LONG-TERM – Análisis Post Hoc



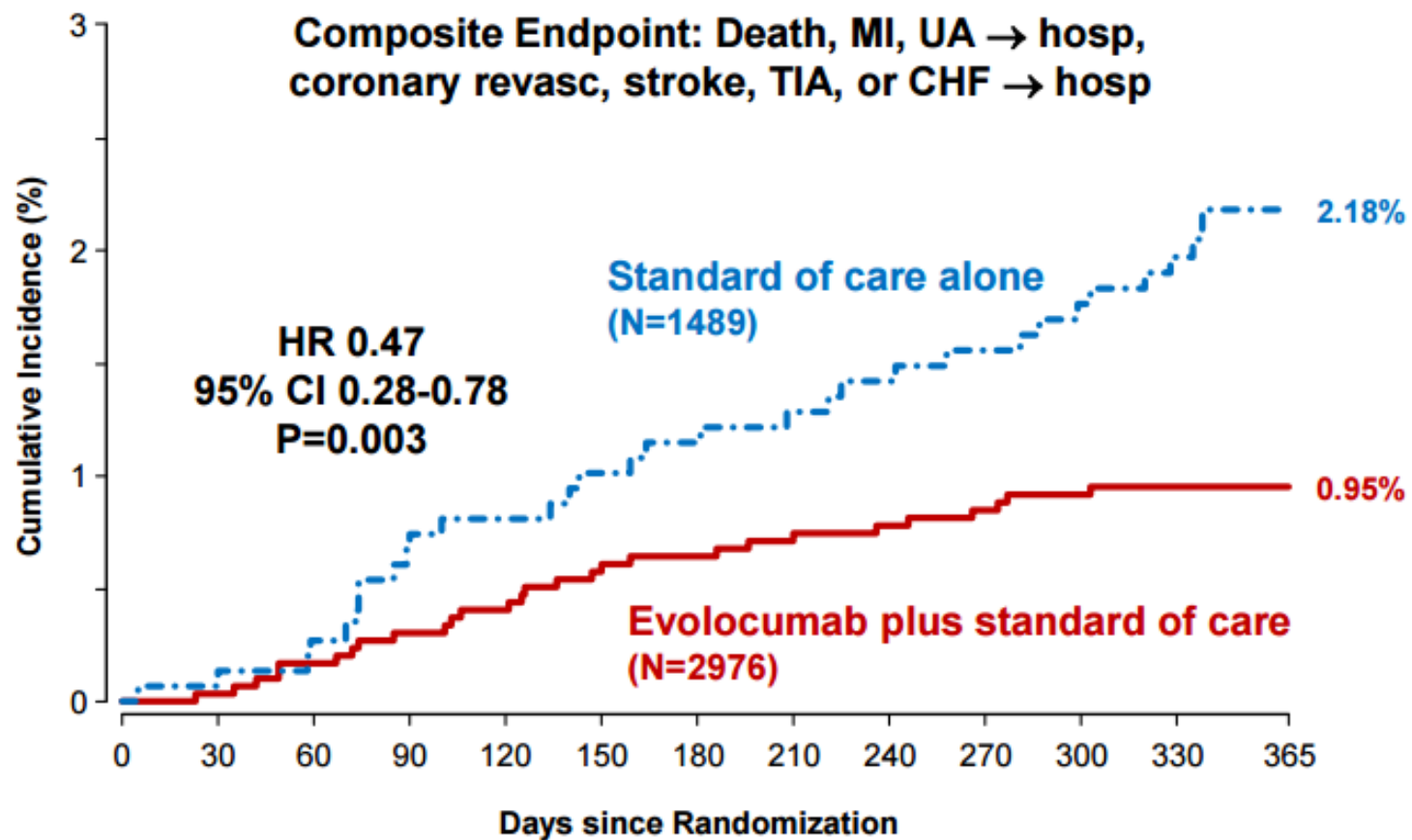
Reducción relativa del
riesgo de eventos
mayores

48%

Análisis *post hoc* de un subgrupo de MACE (objetivo del estudio ODYSSEY OUTCOMES). Estimación Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer evento CV adjudicado durante el periodo de recogida de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento.

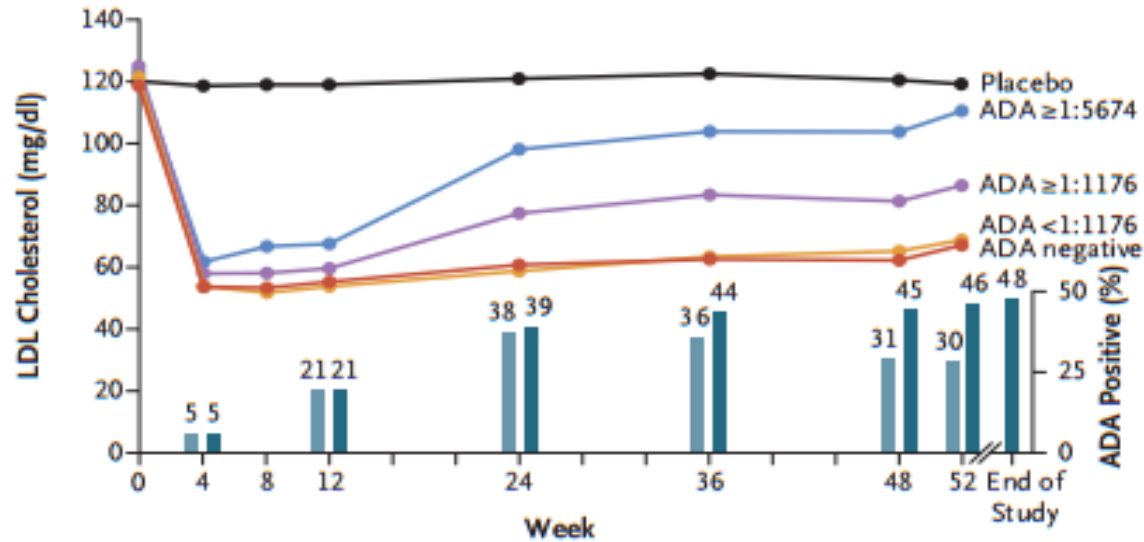


Cardiovascular Outcomes

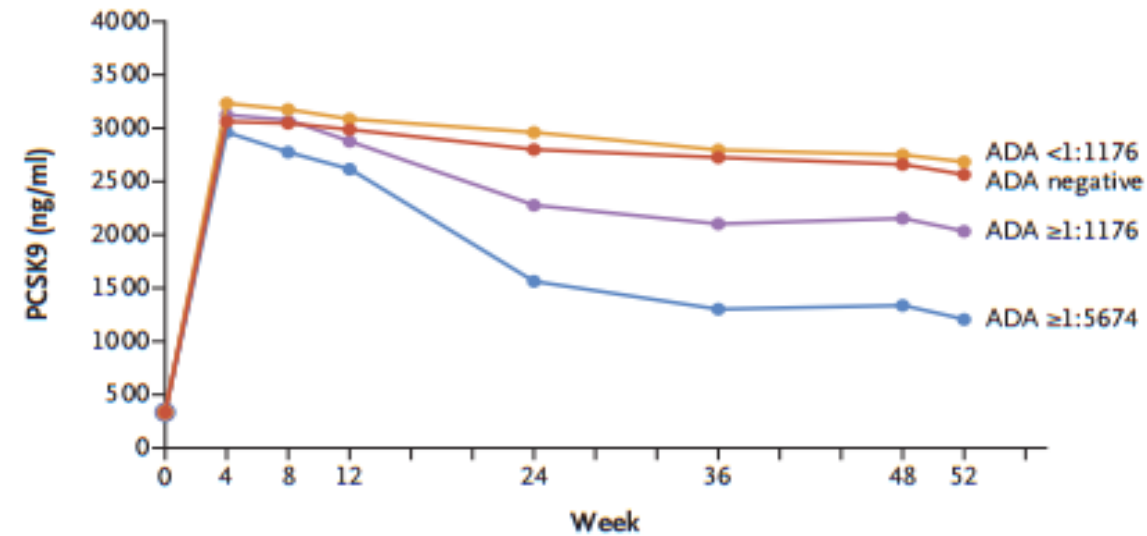


SPIRE: 4300 pacientes (96% tomando estatinas) :150mg de bococizumab o placebo / cada 2 semanas durante 12 meses

A LDL Cholesterol Level, According to Antidrug Antibody (ADA) Titer



C PCSK9 Level, According to ADA Titer

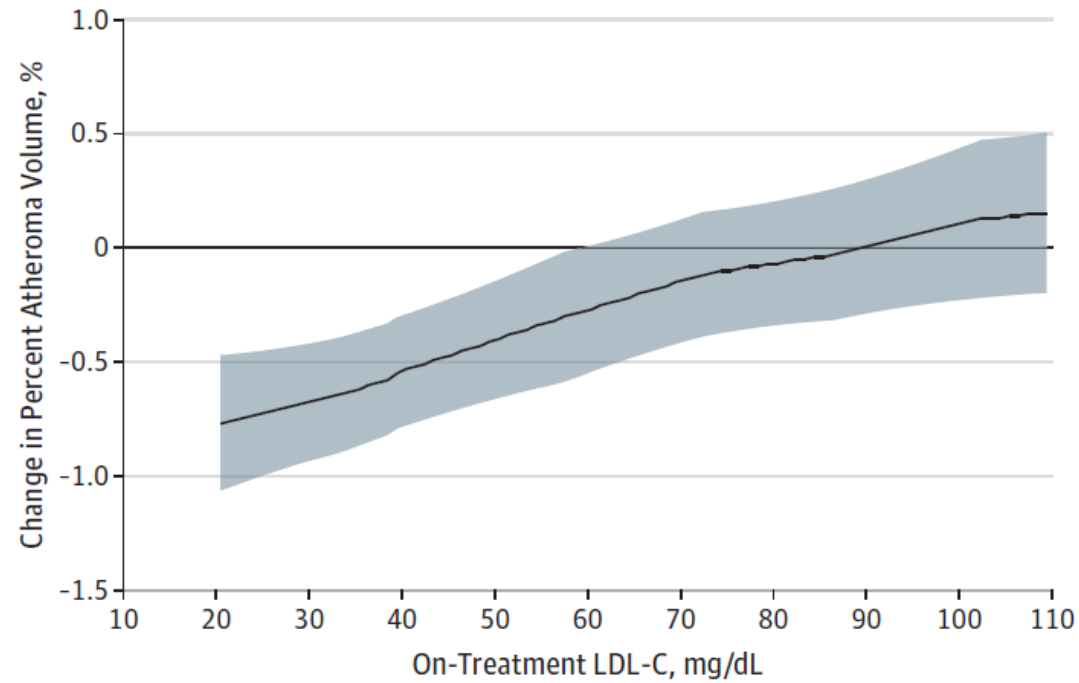


- 12 semanas: grupo bococizumab redujo un 54,2% el LDL vs placebo que incrementó un 1% el LDL.
- Grupo bococizumab, desarrolló ACS NEUTRALIZADORES contra el fármaco: reducción de la potencia hipolipemiante y la duración del efecto.
- Los pacientes que NO desarrollaron Acs, presentaron mucha variabilidad en la reducción del LDL a las 12 y 52 semanas.

Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients

The GLAGOV Randomized Clinical Trial

Figure 4. Post Hoc Analysis Examining the Relationship Between Achieved LDL-C Level and Change in Percent Atheroma Volume



ODYSSEY LONG-TERM: SEGURIDAD

TEAEs Occurring in ≥5% Patients in Any Group (Pool of 4x Phase 2 + 10x Phase 3 trials*)

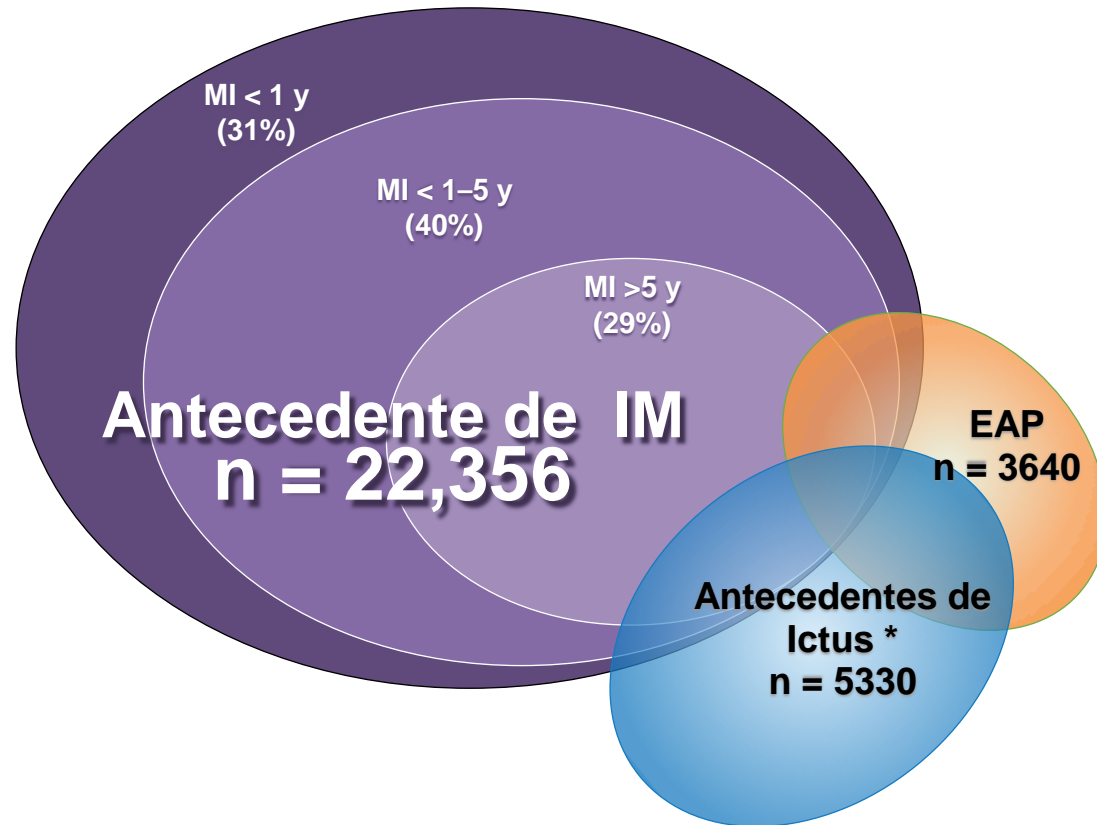
% (n) of patients All pts on background statin	Ezetimibe-controlled pool (N=1482)		Placebo-controlled pool (N=3752)	
	Alirocumab n=864	Ezetimibe n=618	Alirocumab n=2476	Placebo n=1276
TEAEs by preferred term in ≥5% patients				
Nasopharyngitis	5.4% (37)	5.7% (35)	11.3% (279)	11.1% (141)
Myalgia	6.7% (58)	7.6% (47)	4.2% (104)	3.4% (44)
Upper respiratory tract infection	5.9% (51)	6.0% (37)	6.1% (152)	7.0% (89)
Injection site reaction	2.9% (25)	1.9% (12)	6.7% (166)	4.8% (61)
Influenza	3.7% (32)	2.3% (14)	5.7% (141)	4.6% (59)
Headache	3.9% (34)	3.4% (21)	4.8% (119)	5.2% (66)

- **Alirocumab ha demostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a placebo**
- **La mayoría de efectos adversos en el lugar de la inyección fueron transitorios y de moderada intensidad (0.2% en el grupo alirocumab versus 0.3% en el grupo control)**

Estudios de reducción de ECVA

FOURIER (evolocumab)

N = 27,564



ODYSSEY OUTCOMES (alirocumab)

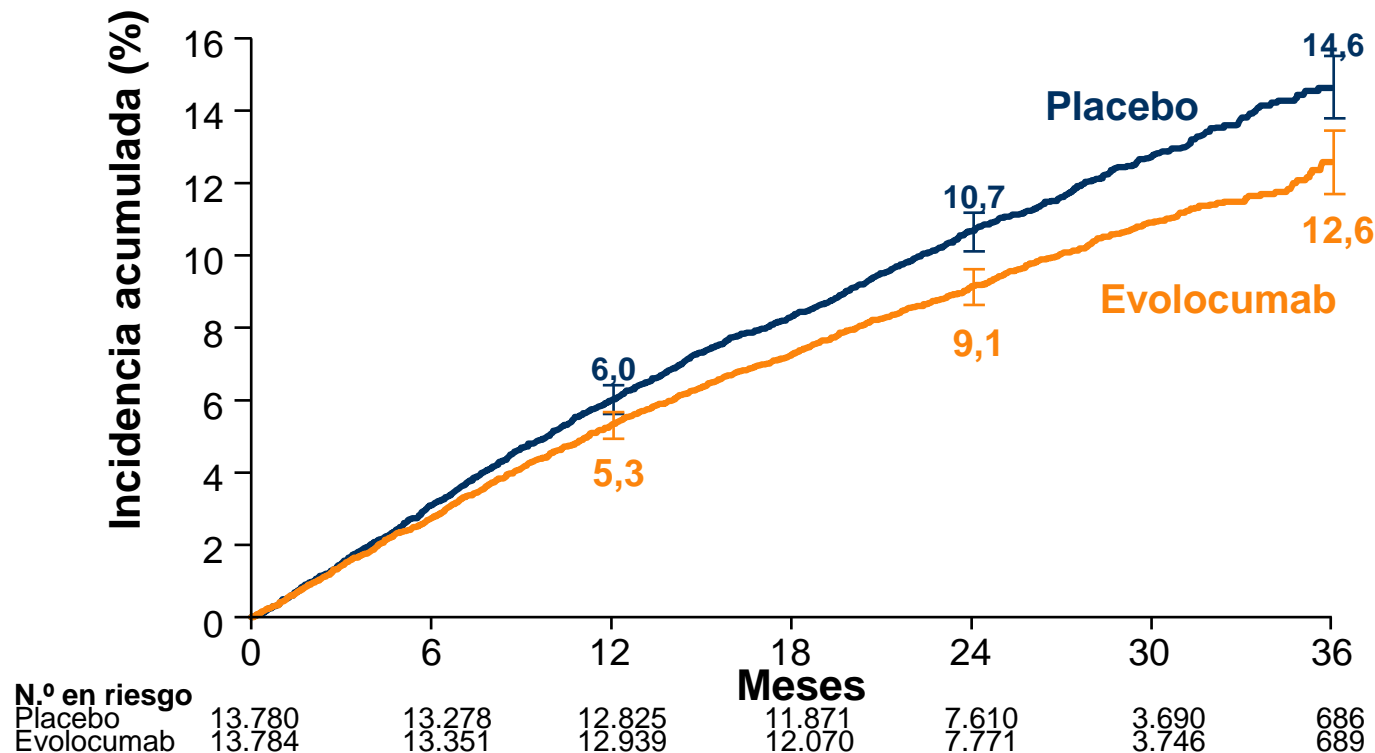
N ~ 18,600



*no hemorrágico

1. Sabatine MS, et al. *NEJM*. [publicado en línea antes de la impresión el 17 de marzo de 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
2. Schwartz GG, et al. *Am Heart J* 2014;168:682–9.

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



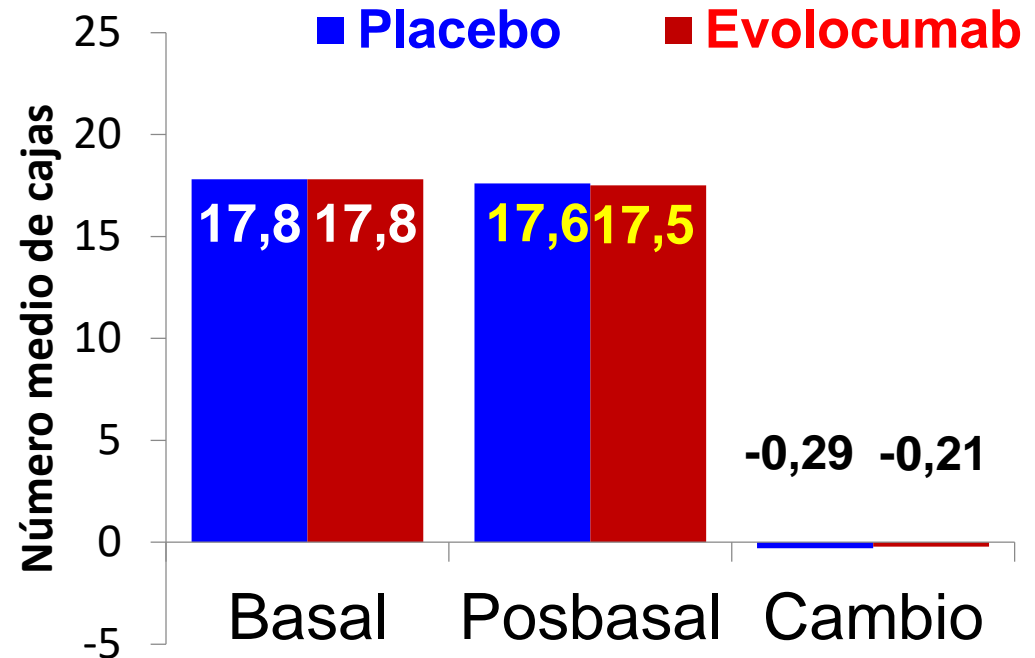
Evolocumab redujo significativamente el porcentaje de acontecimientos de la variable principal (9,8% en el grupo de evolocumab frente al 11,3% del grupo de placebo [HR = 0,85, IC del 95% 0,79-0,92]; $p < 0,001$)

EBBINGHAUS: Evaluating PCSK9 Binding antibody Influence on Cognitive Health in high cardiovascular risk Subjects (subestudio del FOURIER)

1972 pacientes aleatorizados dentro del estudio FOURIER

Excluye pacientes con diagnóstico actual o previo de demencia o trastorno cognitivo leve

Seguimiento durante 4 años



- **Objetivo principal:** Media de cambio desde niveles basales respecto al tiempo en el índice (Spatial Working Memory) de funciones ejecutivas

HFHe Prevençió primària	HFHe + 0-1 factors de risc cLDL > 160 mg/dl
	HFHe + 2 factors de risc cLDL > 130 mg/dl
	HFHe + diabetis tipus 1 o 2 cLDL > 130 mg/dl
	HFHe + aterosclerosi subclínica (plaques ateromatoses a caròtides, coronàries...) cLDL > 130 mg/dl
	HFHe + diabetis tipus 1 o 2 + (aterosclerosi subclínica [plaques ateromatoses a caròtides, coronàries...] o 2 factors de risc) cLDL > 100 mg/dl
HFHe Prevençió secundària	HFHe + malaltia vascular ateromatosa* cLDL > 100 mg/dl
Hipercolesterolèmia no familiar o dislipidèmia mixta Prevençió secundària	Malaltia vascular ateromatosa [#] crònica i estable cLDL > 130mg/dl
	Malaltia vascular ateromatosa [#] crònica i estable + diabetis 1 o 2 o 2 factors de risc addicionals cLDL > 100 mg/dl
	Malaltia coronària isquèmica severa i/o inestable ^{##} cLDL > 100 mg/dl

[#]malaltia vascular ateromatosa: cardiopatia isquèmica, ictus isquèmic, malaltia vascular perifèrica

^{##} Malaltia coronària isquèmica severa i/o inestable: síndrome coronària aguda (SCA): primer any o inestable amb clínica recidivant o malaltia de tres vasos o de tronc comú

FACTORS DE RISC.

- Home > 40 anys; dona > 45 anys.
- Antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç
- Lp(a) > 50 mg/dl
- HDL < 40 i TG > 200
- Hipertensió
- Tabaquisme
- FGe (MDRD) < 60 ml/min/1,74 m²
- Síndrome metabòlica; obesitat; prediabetis.

****HFHo (solo evolocumab)**

CONCLUSIONES

1. Son fármacos de alta eficacia: permiten reducir el colesterol aterogénico y alcanzar objetivos terapéuticos.
2. Mejoran la evolución de la aterosclerosis coronaria y tienen efecto preventivo cardiovascular.
3. El grado de seguridad y eficacia a medio plazo es elevado.
4. Limitación: elevado coste económico.

¡¡ MUCHAS GRACIAS !!

